



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
CURSO DE QUÍMICA INDUSTRIAL
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

THIAGO OLIVEIRA PEREIRA

A INDÚSTRIA DE CANNABIS MEDICINAL (*Cannabis sativa* L.): UMA REVISÃO

JOÃO PESSOA – PB

2022

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
CURSO DE QUÍMICA INDUSTRIAL
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

THIAGO OLIVEIRA PEREIRA

A INDÚSTRIA DE CANNABIS MEDICINAL (*Cannabis sativa* L.): UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Química Industrial da Universidade Federal da Paraíba, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Química Industrial, sob orientação da Prof^a Dr^a Julice Dutra Lopes.

JOÃO PESSOA – PB

2022

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

P436i Pereira, Thiago Oliveira.

A INDÚSTRIA DE CANNABIS MEDICINAL (Cannabis sativa L.): UMA REVISÃO / Thiago Oliveira Pereira. - João Pessoa, 2022.

56 f. : il.

Orientação: Julice Dutra Lopes.

TCC (Graduação) - UFPB/CT.

1. Cannabis medicinal. 2. Extração de canabinoides.
3. Marijuana. 4. Indústria de Cannabis. I. Dutra Lopes, Julice. II. Título.

UFPB/CT/BSCT

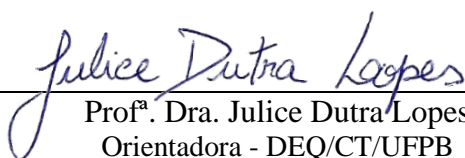
CDU 66.01(043.2)

THIAGO OLIVEIRA PEREIRA

A INDÚSTRIA DE CANNABIS MEDICINAL (*Cannabis sativa* L.): UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Química Industrial da Universidade Federal da Paraíba, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Química Industrial, sob orientação da Prof^a Dr^a Julice Dutra Lopes.

Aprovado em: 17 / 06 / 2022



Prof^a. Dra. Julice Dutra Lopes
Orientadora - DEQ/CT/UFPB



Prof^a Dr^a Melânia Lopes Cornélio
Examinadora interna - DEQ/CT/UFPB



Ma. Pollyana Mendonça de Assis
Examinadora externa – NUPICS/PPgS/UFJF

RESUMO

A *Cannabis sativa* é uma planta com propriedades medicinais de uso milenar. As principais substâncias responsáveis por seus atributos medicinais são o Δ^9 -tetrahidrocanabinol (Δ^9 -THC) e o canabidiol (CBD). O processo de extração dos compostos ativos de interesse da Cannabis pode ser realizado de diversas maneiras. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura com relação aos processos industriais que precedem a formulação e produção de medicamentos à base de Cannabis. O histórico do uso da planta, desde registros antigos de usos religiosos até o mais recente, como objeto recreativo, é abordado, além dos aspectos medicinais, composição química, mercado de Cannabis e as legislações do Brasil e de diferentes países. Por fim, foi abordado alguns dos processos industriais aos quais são submetidas a Cannabis para extração dos compostos ativos que são desejados para produção de produtos e medicamentos. Conclui-se que a Cannabis é uma planta utilizada por diversas culturas ao longo dos séculos para diversos fins, sendo vista de diferentes formas por diferentes países e legislações e seus processos industriais são bastante complexos, devido aos vários compostos presentes na planta. No Brasil, mesmo com avanços significativos, como a criação da categoria de produtos de Cannabis, uma regulamentação quanto ao plantio da Cannabis para fins medicinais torna-se necessária para diminuir o custo de produção desses medicamentos.

Palavras-chaves: Cannabis medicinal; Extração de canabinoides; *Marijuana*; Indústria de Cannabis.

ABSTRACT

Cannabis sativa is a plant with medicinal properties that has been used for thousands of years. The main substances responsible for its medicinal attributes are Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) and cannabidiol (CBD). The process of extracting the active compounds of interest from Cannabis can be carried out in several ways. This work aims to provide a literature review regarding the industrial processes that precede the formulation and production of Cannabis-based medicines. The historical use of the plant, from ancient records of religious uses to the most recent, as a recreational object, is addressed, in addition to medicinal aspects, chemical composition, Cannabis market and the legislation of Brazil and different countries. In addition, some of the industrial processes to which Cannabis are subjected to extract its active compounds that are desired for the production of products and medicines were discussed. It is concluded that Cannabis, an ancient plant, used by different cultures over the centuries for different purposes, is seen in different ways by different countries and legislations and its industrial processes are quite complex, due to the various compounds present in the plant. In Brazil, even with significant advances, such as the creation of the Cannabis product category, regulation regarding the cultivation of Cannabis for medicinal purposes are necessary to reduce the cost of producing these medicines.

Keywords: Medical cannabis; Cannabinoids extraction; *Marijuana*; Cannabis industry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fragmento de tábua de argila, lista léxica de plantas. Inclui referências a Cannabis (cânhamo), assírico azallu.	12
Figura 2 - Reprodução do Papiro Ebers.	12
Figura 3 - Taxonomia vernacular (popular) da Cannabis.	17
Figura 4 - Flores da Cannabis sativa macho (A) e fêmea (B).	18
Figura 5 - Tricomas da Cannabis sativa	19
Figura 6 - Canabinoides naturais e outros constituintes isolados da Cannabis sativa.....	20
Figura 7 - Rotas da biossíntese dos terpenos de metabólito secundário.....	22
Figura 8 - Biossíntese do Ácido Tetrahydrocannabinólico (THCA), Ácido Canabidiólico (CBDA) e Ácido Canabícromênico (CBCA).....	23
Figura 9 - Acesso Global à Cannabis.	25
Figura 10 - Mapa da classificação da aptidão agrícola brasileira para cultivo Cannabis sativa.	26
Figura 11 - Fluxograma do processamento industrial da Cannabis para obtenção de medicamentos.....	33
Figura 12 - Sistemas de extração com etanol para Cannabis.	35
Figura 13 - Diagrama de Fases do CO ₂	36
Figura 14 - Sistema de extração com CO ₂ supercrítico.....	37
Figura 15 - Equipamento para separação de tricomas e prensa para extração de resina.....	38
Figura 16 - Cromatógrafo flash e preparatório Büchi.	38
Figura 17 - Etapas que o fabricante deve apresentar evidências do cumprimento da BPF em destaque.....	44
Figura 18 - Interface do website do Monitoramento pós-mercado de produtos de Cannabis e medicamentos contendo CBD/THC da Anvisa.....	45

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVOS	9
2.1	OBJETIVO GERAL.....	9
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
3	METODOLOGIA	10
4	DESENVOLVIMENTO DO TEMA	10
4.1	CANNABIS	10
4.1.1	História	10
4.1.2	Botânica	14
4.1.3	Constituintes Químicos	19
4.1.4	Aspectos Medicinais	23
4.1.5	Mercado.....	24
4.1.6	Legislação	26
4.2	PRODUTOS DE CANNABIS MEDICINAL	32
4.2.1	Processo Industrial	32
4.2.2	Controle de Qualidade	39
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
	REFERÊNCIAS	47

1 INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha no Brasil, é uma das plantas mais antigas que já se tem registro para uso medicinal (SHOU-ZHONG; FLAWS, 1999). Na Índia e China antiga, a Cannabis também era utilizada em rituais religiosos e para produção de fibras, respectivamente (BONINI et al., 2018; PISANTI; BIFULCO, 2018; ZUARDI, 2006). De acordo com a taxonomia popular, essa planta pode ser dividida em duas espécies, uma denominada de *Cannabis sativa*, para a produção de fibras, e outra chamada *Cannabis indica*, para a utilização da resina psicotrópica produzida nas inflorescências da planta (SMALL, 2017). Dos 565 compostos identificados, a classe dos canabinoides é a que mais se destaca, fazendo parte dessa o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) e canabidiol (CBD), principais compostos ativos encontrados na planta (RADWAN et al., 2017).

Nos últimos anos, alguns países vieram a liberar o uso da Cannabis para fins medicinais, muitos deles com limites impostos para a concentração de Δ^9 -THC, composto psicoativo da planta. Com avanços nos campos regulamentatórios, o mercado da Cannabis vem se estabelecendo cada vez mais no mundo, principalmente nos Estados Unidos e Canadá, onde seu uso adulto também é permitido (CANNABIS..., 2021; DECARCER, 2021; THE CANNABIS..., 2019).

Os compostos ativos da Cannabis podem ser extraídos de várias maneiras, tendo mais importância para a escala industrial a extração com etanol e CO_2 supercrítico. Processos pós extração, como filtração e remoção de ceras, devem ser realizados para a retirada de compostos indesejados para a obtenção de um extrato com os compostos de interesse (PROSPIANT – DELTA SEPARATIONS BY GIBRALTAR, [20--a]).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão de literatura a respeito dos processos industriais existentes para produção de Cannabis medicinal, destacando as principais referências acerca do tema.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar o conteúdo histórico, características botânicas e composição química da Cannabis;
- Apresentar o panorama atual do mercado internacional e legislação nacional da Cannabis medicinal;
- Descrever os diferentes processos industriais e de controle de qualidade para produção de produtos de Cannabis medicinal.

3 METODOLOGIA

Para a elaboração do presente trabalho, o Google Acadêmico (*Google Scholar*) foi utilizado como principal base de dados. As principais palavras-chave utilizadas foram: *cannabis; cannabinoids; extraction; review; legislation; history; botanic; endocannabinoid system; degradation; taxonomy*. Além de artigos científicos, foram utilizados livros, relatórios, legislações e *websites*, quando pertinentes. Foram utilizados artigos científicos das editoras Elsevier, MDPI, Taylor & Francis, Springer, Wiley, ACS Publications e Scielo, salvo algumas exceções.

4 DESENVOLVIMENTO DO TEMA

4.1 CANNABIS.

4.1.1 História

4.1.1.1 Antes da Era Comum

Historicamente, a Cannabis tem como possível origem as regiões da Ásia Central e Sudeste Asiático, sendo considerada uma das primeiras plantas a serem cultivadas e domesticadas pelos seres humanos (BONINI et al., 2018; CROQC, 2020; ZUARDI, 2006). Segundo evidências arqueológicas, a exploração da Cannabis pelos humanos começou há mais de 12.000 anos, logo após o fim da última Era do Gelo (BONINI et al., 2018; CROQC, 2020; PISANTI; BIFULCO, 2018). As evidências mais importantes de seu cultivo são datadas de

4.000 a.E.C¹., na China, onde há evidências de seu uso para produção de fibras (PISANTI; BIFULCO, 2018; ZUARDI, 2006).

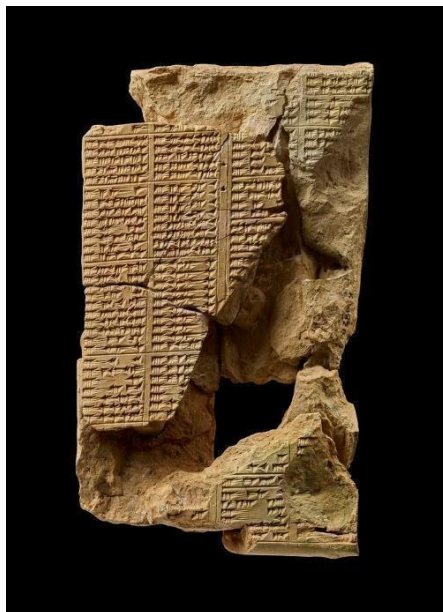
O registro mais antigo sobre o uso medicinal da Cannabis encontra-se na primeira farmacopeia que se tem conhecimento, o "Shen Nung Pen Ts'ao Ching" (chinês tradicional: 神農本草經, conhecido como Matéria Médica do Divino Agricultor (SHOU-ZHONG; FLAWS, 1999)), escrita pelos antigos chineses no primeiro século desta Era. O seu conteúdo é baseado em ensinamentos tradicionais passados de forma oral do tempo do Imperador Shen-Nung, que viveu em 2.700 a.E.C. (ZUARDI, 2006). No "Pen Ts'ao Ching", o uso da Cannabis era indicado para dores reumáticas, constipação intestinal, malária, fadiga, desordens no sistema reprodutor feminino, e outros (BONINI et al., 2018; ZUARDI, 2006).

Na Índia, o uso religioso e medicinal da Cannabis provavelmente começou em torno de 1.000 a.E.C. A religião na Índia atribuía à Cannabis virtudes sagradas, como no "Atharva Veda" (uma coleção de textos sagrados), na qual a Cannabis é mencionada como uma das cinco plantas sagradas (BONINI et al., 2018). Nesse contexto, a Cannabis era usada como analgésico, anticonvulsivante, calmante, anti-inflamatório, antibiótico, antiparasitário, expectorante, antiespasmódico, entre outros (PISANTI, BIFULCO, 2018).

Há também registros do uso da Cannabis em outras civilizações antigas. Em tábuas de argila dos assírios (Figura 1), datadas de 600 a.E.C., encontra-se a antiga palavra para se referir a Cannabis (PISANTI; BIFULCO, 2018). Os assírios utilizam a Cannabis em tratamentos tópicos em machucados, para depressão, impotência, artrites, pedras nos rins e desordens ginecológicas. No Egito antigo foram encontradas evidências de sua presença em tumbas, além de estar presente no "Papiro Ebers" (Figura 2), que foi escrito por volta de 1.550 a.E.C., onde a planta é indicada para induzir as contrações no parto (BONINI et al., 2018; PISANTI; BIFULCO, 2018).

¹ Antes da Era Comum

Figura 1 - Fragmento de tábua de argila, lista léxica de plantas. Inclui referências a Cannabis (cânhamo), assírico azallu².



Fonte: The British Museum, ([s. d]).

Figura 2 - Reprodução do Papiro Ebers.



Fonte: Ebers (1875).

² Cannabis Medicinal Assírica (<http://antiquecannabisbook.com/chap2B/Assyria/Assyria.htm>)

4.1.1.2 Era Comum

No Império Romano, nos séculos 1 e 2 E.C.³, o uso medicinal da Cannabis foi mencionado por Plínio o Velho, Dioscórides e Galeno (CROQC, 2020). Na Arábia, o uso da Cannabis foi registrado por médicos mulçumanos em seus compêndios, como o polímata Avicena no ano 1.000 E.C. No mesmo período, na Europa, a Cannabis era utilizada majoritariamente para produção de fibras e papel; referências de uso medicinal nessa época, nessa região, são escassas. Na África, o seu uso foi possivelmente introduzido por comerciantes árabes. Na América do Sul, mais especificamente no Brasil, a planta veio com a chegada dos escravizados vindos principalmente da Angola, observação feita a partir da palavra "maconha", usada no Brasil para se referir a Cannabis, que é derivada do quimbundo⁴ "ma'kaña", plural de "di'kaña" (erva santa) (CARNEIRO, 2019; ZUARDI, 2006; MACONHA..., 1995).

Na época das grandes navegações, o inglês Robert Burton (1577-1640) em seu trabalho "*The Anatomy of Melancholy*" (A Anatomia da Melancolia), traz a Cannabis dentre as ervas e remédios que podem ser usados com sucesso para o tratamento da depressão. Já o herbalista Nicholas Culpeper (1616-1654), em "*Complete Herbal*" (Ervas Completas), destaca as propriedades anti-inflamatórias, antisépticas e anticonvulsivas, além de indicar sua utilidade no tratamento de cólicas, queimaduras, tosse seca e todas doenças que causam dor (PISANTI, BIFULCO, 2018).

Mais recentemente, no começo do século 19, tivemos a introdução da Cannabis na medicina ocidental em maior escala através dos trabalhos de Willian B. O'Shaughnessy, um médico irlandês, e por Jacques-Joseph Moreau, um psiquiatra francês. Em seu livro "*On The Preparations Of The Indian Hemp, Or Gunjah*" (Nas Preparações Do Cânhamo Indiano Ou Gunjah), O'Shaughnessy descreve vários experimentos com sucesso em humanos usando preparações com Cannabis para reumatismo, convulsões, e principalmente para espasmos musculares em tétano e raiva. Esses estudos contribuíram para a medicina ocidental, já que as opções para o tratamento de doenças, como tétano, raiva e cólera, eram escassas (ZUARDI, 2006). Em 1845, Moreau publicou o livro "*Du Hachisch et de l'Alienation Mentale: Études Psychologiques*" (Do Haxixe e da Alienação Mental: Estudos Psicológicos) como resultado de seus experimentos com diferentes preparações de Cannabis em si mesmo e em seus estudantes (ZUARDI, 2006).

³ Era Comum

⁴ Língua banta falada pelos ambundos em Angola
(<https://michaelis.uol.com.br/modernoportugues/busca/portugues-brasileiro/quimbundo>)

A Cannabis medicinal alcançou seu ápice no final do século 19 e começo do século 20, porém, com a chegada dos analgésicos e também devido a falta de uma padronização dos extratos da planta, o que dificultava a replicação dos efeitos, o uso de Cannabis medicinal entrou em declínio. De maneira conjunta, restrições ao uso da planta começaram a surgir, como a "*Marihuana Tax Act Law*" (Lei do Ato de Taxa Marijuana) em 1937, sua remoção da Farmacopeia Britânica em 1932 e logo após da Farmacopeia Americana em 1941, até culminar na Convenção Única sobre Entorpecentes (*Single Convention on Narcotic Drugs*) de 1961 das Nações Unidas, onde a Cannabis entrou na mesma categoria que a droga heroína (BEWLEY-TAYLOR; JELSMA, 2012; BONINI et al., 2018; CROQC, 2020; ZUARDI, 2006).

Mesmo com as restrições em relação a Cannabis que haviam sido impostas, Gaoni e Mechoulam, em 1964, isolaram e identificaram a molécula do Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC), contribuindo assim para o aumento de estudos sobre a Cannabis e seus constituintes (ZUARDI, 2006). Em 1990, o primeiro receptor, o CB1 (Receptor Canabinoide Tipo-1), foi descoberto, e subsequentemente o receptor CB2 (Receptor Canabinóide Tipo-2) em 1993, levando, assim, até a elucidação do Sistema Endocanabinoide (BONINI et al., 2018; CROQC, 2020).

4.1.2 Botânica

A espécie *Cannabis sativa*, do gênero *Cannabis*, pertence à família *Cannabaceae*. A classificação taxonômica da Cannabis é algo que vem sendo discutido há anos, devido a existência de diversas variedades da planta com diferentes características morfológicas (tamanho, formato das folhas, tamanho e número de lóbulos) e químicas (concentração de Canabidiol (CBD) e tetrahydrocannabinol (THC)), frutos de uma longa história de manipulação de genes da *C. sativa* (SMALL, 2017; CHANDRA et al., 2017; RAMAN, 2017). Em razão desse fenômeno, alguns autores acabam por super-classificar a *Cannabis sativa*, reconhecendo a planta como politépica (múltiplas espécies), outros como uma planta monotípica (única espécie), mas que apresenta alto grau de polimorfismo (CHANDRA et al., 2017; SMALL, 2017).

Small e Cronquist (1976) classificaram como *Cannabis sativa* subsp. *sativa* aquelas plantas que tiverem concentração < 0,3% de THC no peso da inflorescência seca, e como *Cannabis sativa* subsp. *indica* concentrações > 0,3% de THC (SMALL, 2017). Essa classificação foi adotada por vários países, como Canadá, partes da Austrália, Comunidade Europeia e Estados Unidos (P.L. 113-79) como um controle para cultivos legais. No entanto,

alguns países que adotaram esta concentração já a reduziram, como a União Europeia, que diminuiu essa concentração para 0,2% (GRASSI, MCPARTLAND, 2017). Nos Quadros 1 e 2, alguns sistemas para a classificação da Cannabis são apresentados.

Devido à grande seleção artificial, tanto para maior produção de THC quanto para maior produção de fibras, acredita-se que hoje em dia, não exista mais um ancestral selvagem da Cannabis e que todas as plantas atualmente encontradas são domesticadas (SMALL, 2017; CHANDRA et al., 2017).

Quadro 1 – Comparação de conceitos e terminologias taxonômicas para agrupamentos de *Cannabis sativa* domesticada (excluindo grupos híbridos).

Small e Cronquist (1976)	Hilling (2004a, 2005a)	McPartland e Guy (2004)	Clarke e Merlin (2013)	Concentração de THC	Concentração de CBD
<i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>sativa</i> var. <i>sativa</i>	<i>C. sativa</i> "biotipo cânhamo"	<i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>sativa</i>	<i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>sativa</i> (cânhamo folha estreita)	Baixa	Alta
	<i>C. indica</i> "biotipo cânhamo"	<i>Cannabis indica</i> subsp. <i>chinesis</i>	<i>Cannabis indica</i> subsp. <i>chinesis</i> (cânhamo folha larga)	Baixa a moderada	Alta
<i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>indica</i> var. <i>indica</i>	<i>C. indica</i> "biotipo droga folha estreita"	<i>Cannabis indica</i> subsp. <i>indica</i>	<i>Cannabis indica</i> subsp. <i>indica</i> (droga folha estreita)	Alta	Baixa ou ausente
	<i>C. indica</i> "biotipo droga folha larga"	<i>Cannabis indica</i> subsp. <i>afghanica</i>	<i>Cannabis indica</i> subsp. <i>afghanica</i> (droga folha larga)	Moderada a alta	Moderada a alta

Fonte: Adaptado de Small (2017).

Quadro 2 – Comparação de conceitos e terminologias taxonômicas para agrupamentos de *Cannabis sativa* selvagens (ruderal).

Small e Cronquist (1976)	Hilling (2004a, 2005a)	McPartland e Guy (2004)	Clarke e Merlin (2013)	Concentração de THC	Concentração de CBD
<i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>sativa</i> var. <i>spontanea</i>	<i>C. sativa</i> "biotipo selvagem"	<i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>Spontanea</i> + <i>C. ruderalis</i>	<i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>spontanea</i> (ancestral do cânhamo folha estreita)	Baixa (ocasionalmente moderada)	Alta
<i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>indica</i> var. <i>kafiristanica</i>	<i>C. ruderalis</i> + <i>C. indica</i> "biotipo selvagem"	<i>Cannabis indica</i> subsp. <i>kafiristanica</i>	<i>Cannabis indica</i> subsp. <i>kafiristanica</i> (ancestral da droga folha estreita)	Baixa a moderada	Baixa a moderada (ocasionalmente ausente)

Fonte: Adaptado de Small (2017).

O termo "Cannabis" (sem itálico) é utilizado de várias maneiras atualmente, geralmente referindo-se a planta *Cannabis sativa* e seus derivados, especialmente aqueles que possuem princípios psicoativos. A palavra "Cannabis" em itálico é utilizada para se referir ao gênero biológico taxonômico (SMALL, 2017).

Na taxonomia popular, a Cannabis é diferenciada entre *marijuana* (maconha no Brasil) e cânhamo. A palavra cânhamo se refere aos cultivos de *Cannabis sativa* que são utilizados para produção de fibras ou óleo de semente, enquanto maconha se refere às inflorescências da planta que possui substâncias psicoativas. A Cannabis para obtenção de fibras pode ser chamada do tipo "sativa" e a para obtenção de inflorescências contendo substâncias psicoativas do tipo "indica". (SMALL, 2017). A Figura 3 apresenta a Cannabis em relação a sua taxonomia popular.

Figura 3 - Taxonomia vernacular (popular) da Cannabis.



Fonte: McPartland (2017).

A *Cannabis sativa* é uma planta predominantemente dioica (flores masculinas e femininas são encontradas em diferentes plantas), raramente monoica (hermafroditas), de floração anual e altura que pode variar entre 1 e 6 metros (FARAG; KAYSER, 2017; RAMAN, 2017). Seu tronco é verde, cilíndrico, oco e rígido (RAMAN, 2017). Suas folhas são verdes e digitadas⁵, podendo ter diferentes tamanhos e formatos a depender de sua genética. As margens da folha são serradas e as faces superior e inferior possuem tricomas⁶ (FARAG; KAYSER, 2017). As flores masculinas são verdes pálido, enquanto as flores femininas têm coloração verde escuro; ambas apresentando-se em forma de inflorescência⁷ (Figura 4). As frutas são aquênias⁸, de formato oval, elíptica ou subglobosa, ligeiramente compressadas, contendo uma única semente de revestimento duro de cor amarronzada (FARAG, KAYSER, 2017; RAMAN, 2017).

⁵ As folhas digitadas apresentam mais de três folíolos, todos partindo de um mesmo ponto (CORTEZ et al., 2016)

⁶ Os tricomas são células epidérmicas altamente modificadas, que desempenham a função de proteção contra o ataque de herbívoros ou a transpiração excessiva, podendo ser secretores ou não (CORTEZ et al., 2016).

⁷ Inflorescência refere-se a um agrupamento de flores em um ramo ou todo o sistema que suporta essas flores (SMALL, 2017).

⁸ Semente unida ao pericarpo em apenas um ponto e pericarpo fino (CORTEZ et al., 2016).

Figura 4 - Flores da *Cannabis sativa* macho (A) e fêmea (B).



Fonte: Bonini et al (2018)

Quase todas as partes aéreas da *Cannabis* possuem tricomas (Figura 5). A *Cannabis sativa* possui tricomas glandulares, não-glandulares (majoritariamente em fêmeas) e anteras sésseis (apenas em machos) (FARAG; KAYSER, 2017). São nos tricomas glandulares que os canabinóides e terpenos biossintetizados pela planta são acumulados. Poucos tricomas glandulares são desenvolvidos nas plantas masculinas, o que faz com que ela não seja de interesse medicinal devido à baixa produção de terpenos e canabinóides. (FARAG; KAYSER, 2017). Os canabinóides mais conhecidos são o ácido Δ^9 -tetrahydrocannabinólico (Δ^9 -THCA) e o ácido canabidiólico (CBDA). É conhecido que os tricomas glandulares da *Cannabis* produzem o Δ^9 -THCA como mecanismo de defesa contra insetos predadores (FEENEY; PUNJA, 2017).

Figura 5 - Tricomas da *Cannabis sativa*.



Fonte: Bonini et al (2018).

A *Cannabis* pode ser cultivada em ambientes internos (*indoor*) ou exteriores (*outdoor*), tendo um ciclo de vida de cinco a sete meses. Seu cultivo pode dar-se através do plantio de sementes ou clonagem através de uma planta mãe. Quando utilizadas sementes, as plantas machos são separadas das plantas fêmeas quando o objetivo é a produção de inflorescências sem semente. O sistema hidropônico é muito utilizado em ambos tipos de cultivo, *indoor* e *outdoor*, na qual as plantas são colocadas em vasos de plástico com argila expandida e regadas com uma solução balanceada de nutrientes (CHANDRA et al., 2017; ELSOHLY et al., 2017).

No cultivo *outdoor*, torna-se mais difícil manter um perfil químico constante nas plantas, devido às condições climáticas como chuvas e ventos, como também temperatura, luz, água e espaço onde a planta é plantada (CHANDRA et al., 2017; ELSOHLY et al., 2017).

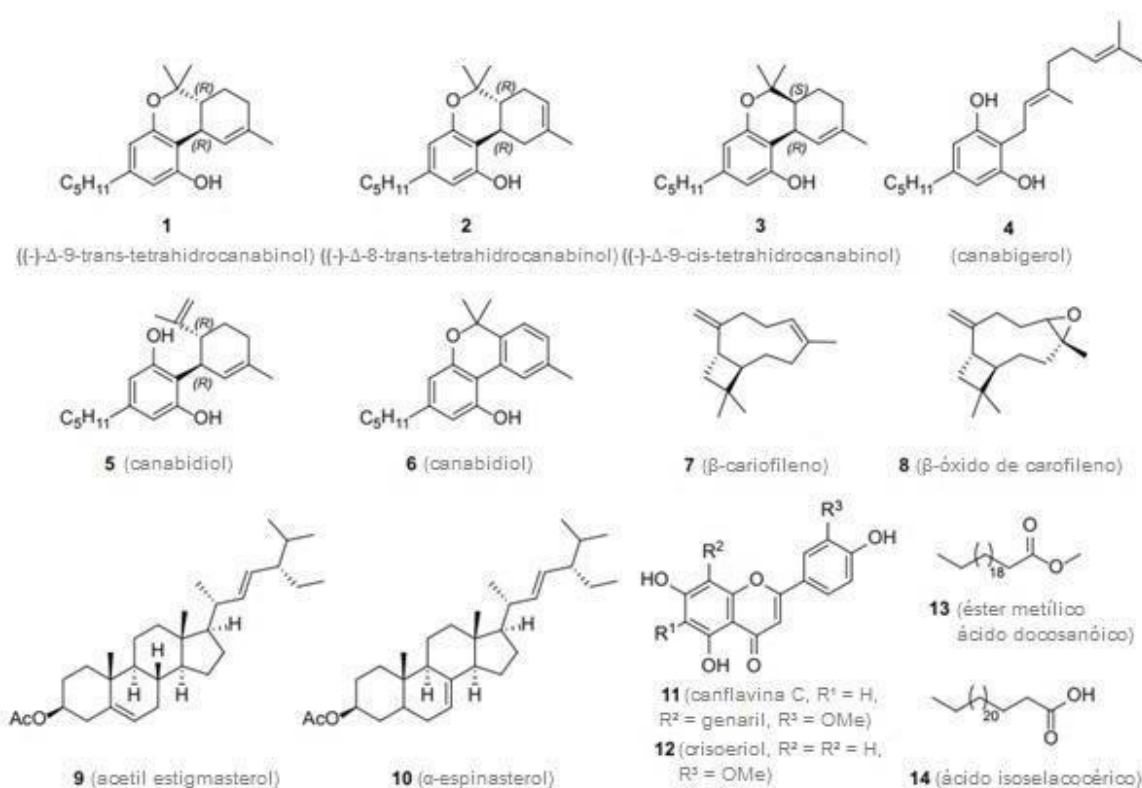
No cultivo *indoor*, as condições do ambiente são controladas e a floração começa a partir da mudança da exposição da planta à luz (fotoperíodo). Em seu período de crescimento (vegetativo), o fotoperíodo da planta consiste em 18 h de luz e na floração de 12 h de luz (CHANDRA et al., 2017; ELSOHLY et al., 2017).

4.1.3 Constituintes Químicos

Desde o isolamento e elucidação da estrutura química do Δ^9 -THC em sua forma pura por Gaoni e Mechoulam (1964), 565 constituintes já foram reportados para a *Cannabis sativa* L., dos quais 120 são fitocanabinoides. O termo fitocanabinoides é utilizado para diferenciar os

canabinoides naturalmente isolados de plantas daqueles que são sintéticos. (RADWAN et al, 2017). Schafroth e Carreira (2017) definem fitocanabinoides como qualquer produto natural que compartilhe o núcleo central do hexa-/tetrahidro-6H-benzo[c]cromeno com o tetrahidrocanabinol. Além dos canabinoides, outras classes de metabólitos secundários e não-canabinoides também fazem parte da composição química da *Cannabis*, como os terpenos, flavonóides, ácidos graxos, alcalóides e aminoácidos (Figura 6) (SCHAFROTH, CARREIRA, 2017; RADWAN et al., 2017).

Figura 6 - Canabinoides naturais e outros constituintes isolados da *Cannabis sativa*.



Fonte: Adaptado de Schafroth e Carreira (2017)

Os canabinoides são um grupo de compostos terpenofenólicos C₂₁, que têm sua estrutura de anel derivada do pirofosfato de geranilo, uma subunidade de monoterpene C₁₀. Seus derivados e produtos de transformação também fazem parte do grupo. Os canabinoides podem ser quimicamente classificados em 11 classes: (-)- Δ -9-trans-tetrahydrocanabinol (Δ -9-THC), (-)- Δ -8-trans-tetrahydrocanabinol (Δ -8-THC), canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC), canabidiol (CBD), canabinodiol (CBND), canabielsoin (CBE), canabiciclol (CBL), canabinol

(CBN), canabitriol (CBT), e tipos diversos (Tabela 1) (RADWAN et al, 2017; ELSOHLY et al, 2017).

Tabela 1 – Aumento do número de constituintes da *Cannabis sativa* por classe química de 2005 para 2015.

Classe química	2005	2015
Tipo Δ 9-THC	9	23
Tipo Δ 8-THC	2	5
Tipo CBG	8	16
Tipo CBC	6	9
Tipo CBD	7	7
Tipo CBND	2	2
Tipo CBE	5	5
Tipo CBL	3	3
Tipo CBN	7	11
Tipo CBT	9	9
Tipos diversos	14	30
Canabinoides totais	72	120
Não-canabinoides totais	419	445
Total	491	565

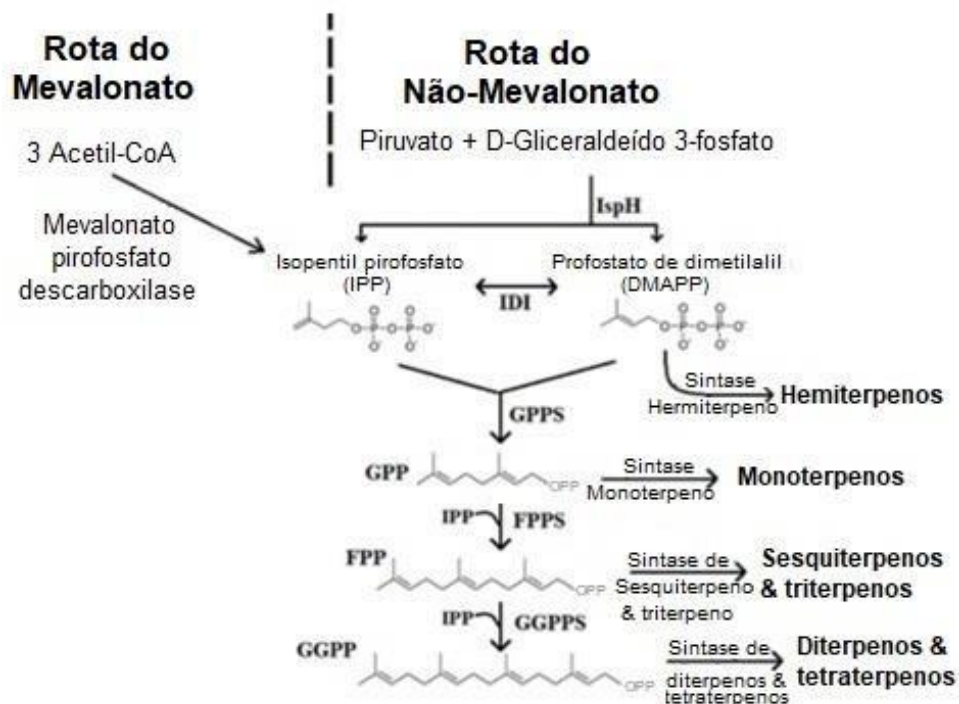
Fonte: Adaptado de Elsohly et al. (2017)

Os terpenos são os compostos responsáveis pelas características aromáticas da Cannabis, sendo os monoterpenos e sesquiterpenos os mais voláteis detectados nas partes aéreas da planta (PELLATI et al., 2018). Os principais monoterpenos são limoneno, β -mirceno, α -pineno e linalol, enquanto os sesquiterpenos predominantes são E-cariofileno, óxido de cariofileno, E- β -farneseno e β -cariofileno (SOMMANO et al., 2020). Os terpenos são hidrocarbonetos formado por unidades de isopreno, sendo o monoterpenos formados por duas unidades de isopreno e sesquiterpenos formados de três unidades (SOMMANO et al., 2020). Os terpenoides são terpenos que contém grupos funcionais oxigenados (ADDO et al., 2021; SOMMANO et al., 2020).

A biossíntese de terpenos de metabólito secundário ocorre através de duas rotas: a rota do mevalonato citosólico (MVA) e a rota do fosfato de metileritritol plastidial (MEP) (Figura 7) (ELSOHLY et al., 2017; SOMMANO et al., 2020). Na rota do MEP, o piruvato e o gliceraldeído-3-fosfato (G3P) são convertidos em difosfato de isopentenilo (IPP) e difosfato de dimetilalilo (DMAPP) nos plastídeos. Na rota do MVA, três unidades de actil-CoA são modificados em IPP e depois isomerizado em DMAPP por IPP isomerase no citosol. A partir do IPP e DMAPP, são sintetizados difosfatos de prenil lineares como geranil pirofosfato (GPP), farnesil pirofosfato (FPP), pirofosfato de geranilgeranil (GGPP) e farnesil geranil pirofosfato

(FGPP), através de preniltransferases. Esses difosfatos de prenil lineares são ciclicizados e/ou rearranjados por diferentes terpenos sintases para produzir diferentes classes de terpenos (ABDALLAH, QUAX, 2017; SOMMANO et al., 2020; ADDO et al., 2021). O difosfato de geranilo (GPP) é um dos precursores na biossíntese dos canabinoides (SOMMANO et al., 2020).

Figura 7 - Rotas da biossíntese dos terpenos de metabólito secundário.

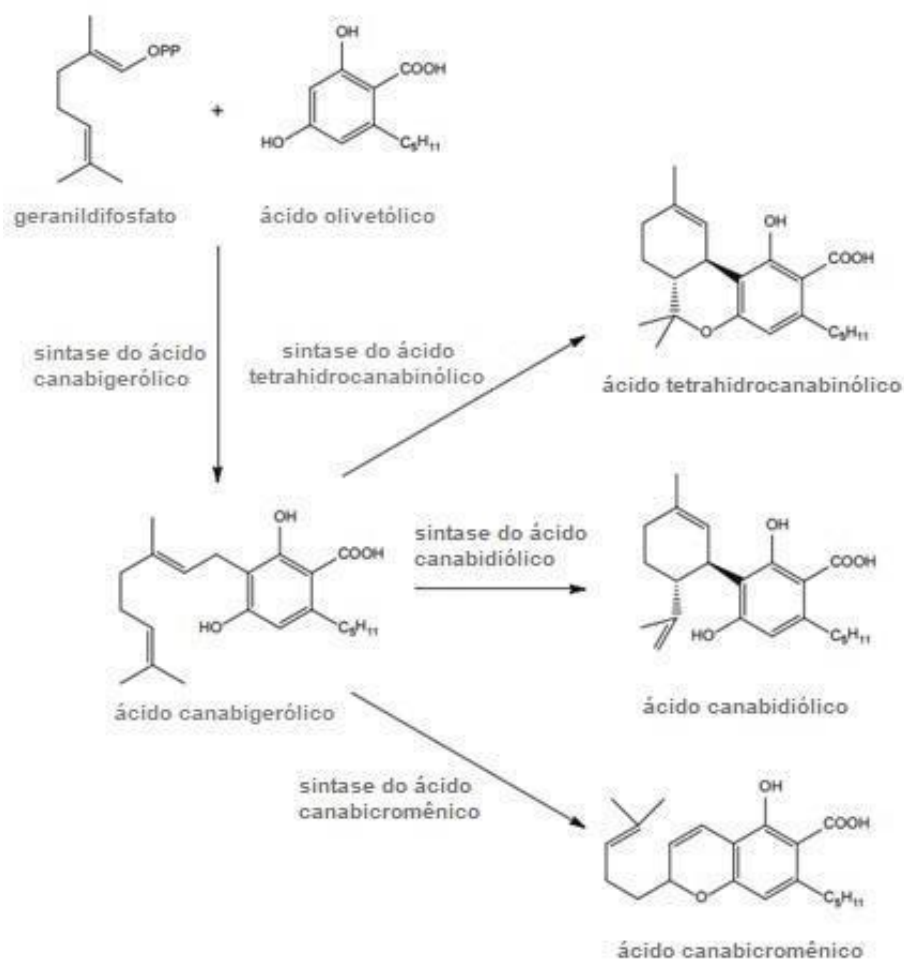


Fonte: Adaptado de Abdallah e Quax (2017).

A biossíntese dos canabinoides começa a partir da síntese do ácido olivetólico, que reage com difosfato de geranilo através da prenilase e geranyltransferase difosfato de geranilo:olivetolato, para formar como produto da reação o ácido canabigerólico (CBGA), precursor de outros canabinoides. O CBGA é então oxido-ciclicizado pelas oxidases dependente do dinucleotídeo de flavina-adenina (FAD) (Δ^9 -THCA sintase, CBDA sintase e CBCA sintase) para gerar os produtos finais Δ^9 -THCA, CBDA e CBCA (Figura 8) (ELSOHLY et al., 2017). O ácido divarinólico quando sofre os mesmos processos que o ácido olivetólico, produz o ácido canabigevarólico (CBGVA), precursor para o ácido Δ^9 -tetrahydrocannabivarinico (THCVA), ácido canabidivarinico (CBDVA) e ácido canabicromevarinico (CBCVA). Para que essas moléculas sejam compostos farmacologicamente ativos, precisam passar por um processo de descarboxilação através de calor (SOMMANO et al., 2020) para que os canabinoides ácidos,

como o Δ^9 -THCA e CBDA, sejam convertidos em seus análogos neutros, como o Δ^9 -THC e CBD (ADDO et al., 2021).

Figura 8 - Biossíntese do Ácido Tetrahydrocanabinólico (THCA), Ácido Canabidiólico (CBDA) e Ácido Canabícromênico (CBCA).



Fonte: Adaptado de Elsohly et al. (2017)

4.1.4 Aspectos Medicinais

O Sistema Endocanobinoide (SEC) é uma rede neuromodulatória envolvida no desenvolvimento do sistema nervoso central e desempenha um papel importante no ajuste de processos cognitivos e fisiológicos (LU; MACKIE, 2021). Os canabinoides agem no corpo através do SEC pelos receptores CB1 e CB2. Esse sistema foi originalmente descoberto através de estudos para o desdobramento do mecanismo de ação do Δ^9 -THC (MARZO; PISCITELLI, 2015). Com a descoberta dos receptores CB1 e CB2, foi descoberto também os

endocanabinoides (N-araquidonoiletanolamina (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG)), que são lipídios encontrados no cérebro que interagem com esses receptores e são produzidos pelo organismo de vários animais, como mamíferos, pássaros, anfíbios e peixes (ADDO et al., 2021; BONINI, 2018).

No cérebro, os receptores CB1 são encontrados nos terminais centrais e neurônios periféricos, fazendo o papel principalmente de mediador na ação inibitória durante a liberação de vários sistemas excitatórios e inibitórios dopaminérgicos, ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamatérgico, serotoninérgico e neurotransmissor noradrenalina e acetilcolina. Devido ao seu envolvimento nesses sistemas, esses receptores afetam funções cognitivas, motoras, memória e percepção de dor (ATAKAN, 2012). Os receptores CB2 são essencialmente expressos em células de origem imune, incluindo micróglia⁹, embora possam ser expressados em neurônios (LU; MACKIE, 2021).

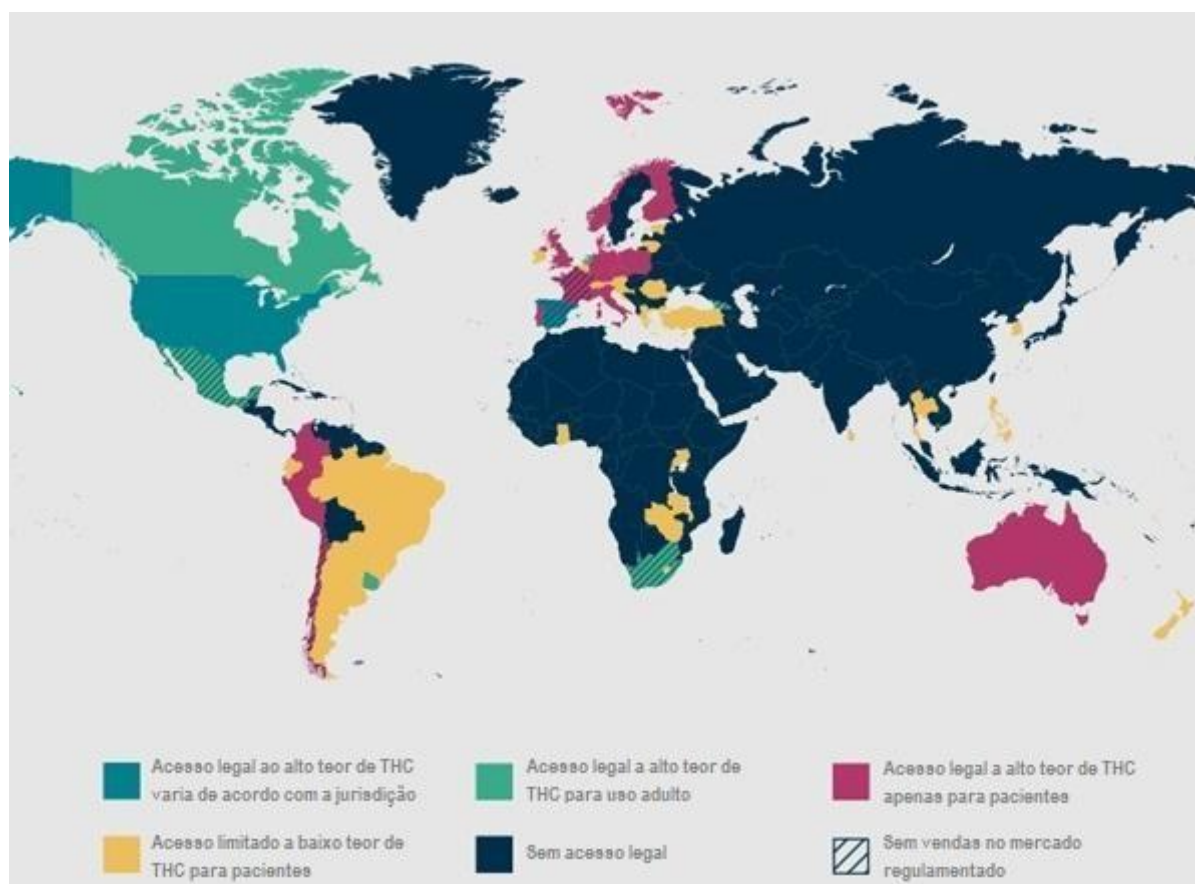
O CBD e Δ 9-THC são utilizados para o tratamento de várias desordens, como ansiedade, epilepsia, Alzheimer, Parkinson (BONINI, 2018), contudo, existem evidências mais fortes e conclusivas em seu uso para o alívio de dor crônica em adultos, como antiemético em vômito e náusea induzidas por quimioterapia e espasticidade esclerose múltipla (NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE, 2017).

4.1.5 Mercado

Ao redor do mundo, 70 países legalizaram alguma forma de uso medicinal de Cannabis (Figura 9), dos quais 26 dão acesso à Cannabis de uso medicinal com alto teor de THC. Em 2020, o mercado de Cannabis medicinal moveu US\$ 10,2 bilhões, com previsão de aumento para US\$ 17,5 bilhões em 2025. Existe ainda o mercado de Cannabis para uso adulto (uso recreativo), que ainda detêm a maior parte do mercado de Cannabis legal (Cannabis medicinal e para uso adulto), porém, ainda é muito menor que o mercado de Cannabis ilegal (tráfico de drogas). O maior mercado ainda está na América do Norte (Estados Unidos e Canadá), que teve uma participação de 96,8% das vendas legais em 2020 (DECARCER, 2021).

⁹ Cada uma das células neurogliais diminutas e ramificadas, de origem mesodérmica, que formam a parte estrutural do sistema nervoso central (<https://michaelis.uol.com.br/modernoportugues/busca/portugues-brasileiro/microglia>).

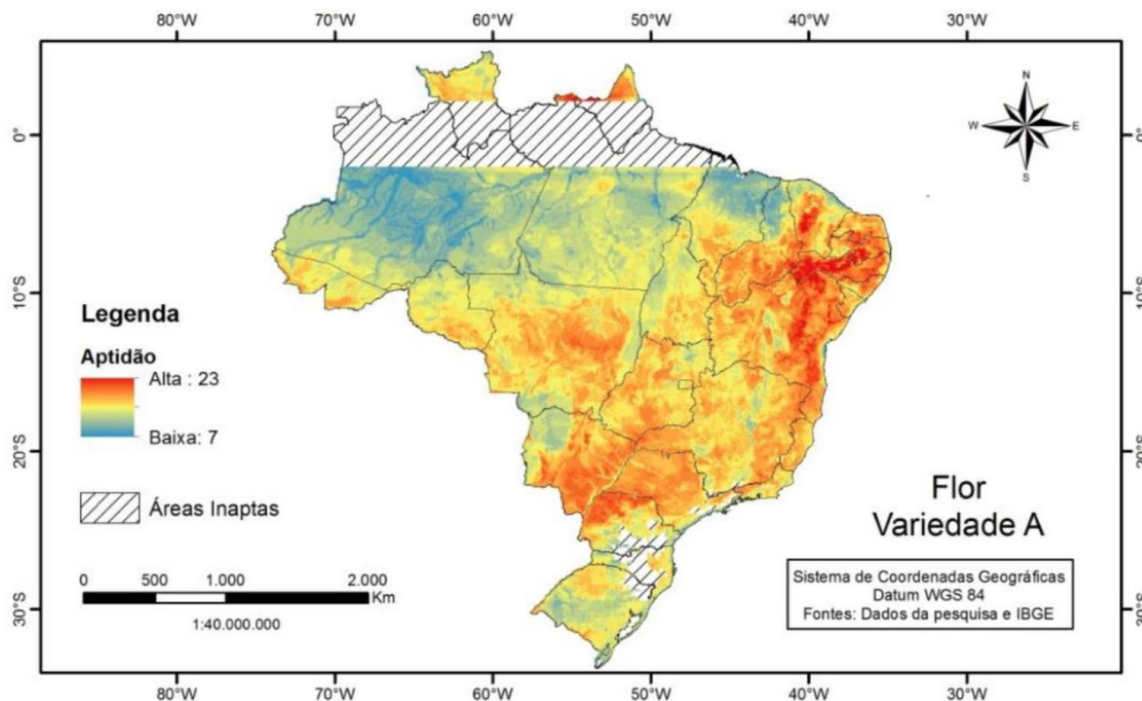
Figura 9 - Acesso Global à Cannabis.



Fonte: Adaptado de Decarcer (2021)

O Brasil tem um grande potencial para o plantio de Cannabis, segundo estudo realizado através de software pela metodologia de Zoneamento Climático utilizando-se de dados microclimáticos e regionais. No mapa obtido pelo estudo, observado na Figura 10, a região nordeste apresenta maior aptidão para a plantação de Cannabis para uso industrial e medicinal (ROCHA, 2019).

Figura 10 - Mapa da classificação da aptidão agrícola brasileira para cultivo *Cannabis sativa*.



Fonte: Rocha (2019)

Segundo dados da Leafly, nos Estados Unidos, somente em 2022 foram criados 107.000 novos empregos pelo mercado de Cannabis, totalizando 428.000 empregos (BARCOTT; WHITNEY, 2022). No Brasil, se houvesse uma autorização do plantio de Cannabis para uso industrial (cânhamo) e medicinal, seriam gerados 300 mil empregos diretos no país podendo movimentar R\$ 9,5 bilhões após 4 anos da promulgação da autorização (SÃO..., 2022). Hoje, apenas duas ONGs são autorizadas a possuir plantio de Cannabis para uso medicinal, a Associação Brasileira Cannabis Esperança (Abrace), na Paraíba, autorizada pela justiça desde 2017 através de uma liminar, e a Cultive, em São Paulo, através de um *habeas corpus* coletivo para 21 associados da entidade (BRUNO, 2021).

4.1.6 Legislação

Em 1912, ocorreu a Convenção Internacional do Ópio de 1912 em Haia, com o encontro de 13 nações para discutir o uso de ópio na China. Alguns anos depois, em 1925, foi feita uma revisão sobre a Convenção de Haia com a nova Convenção Internacional do Ópio em Geneva, onde pela primeira vez a Cannabis, referida antes como cânhamo indiano, foi incluída como uma das drogas a ser feito o controle. Com a intenção de restringir a fabricação de drogas para quantidades necessárias para uso médico e científico, foi realizada a Convenção para Limitar a

Fabricação e Regularizar a Distribuição de Entorpecentes de 1931 (BEWLEY-TAYLOR; JELSMA, 2012).

Após isso, vários acordos multilaterais do Brasil com vários países foram tomados, até serem cessados e substituídos pela Convenção Única sobre Entorpecentes de 1961, através do decreto nº 54.216 de agosto de 1964 (BRASIL, 1964).

Com o passar dos anos, ainda houveram outras convenções que resultaram em decretos no Brasil: o decreto nº 79.388/77, que promulga a Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas (BRASIL, 1977), e o decreto nº 162/91, que aprova o texto da Convenção contra o Tráfico Ilícito de Entorpecentes e de Substâncias Psicotrópicas (BRASIL, 1991).

Em maio de 1998, em consonância com os decretos e leis anteriores, ocorreu a aprovação do Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial dada através da Portaria/SVS nº 344. Atualmente na Portaria/SVS nº 344 é estruturada por 11 capítulos e 24 anexos (BRASIL, 1998).

Na Tabela 2 encontra-se o que se diz relevante à Cannabis na Portaria/SVS nº 344:

Tabela 2 – Controles referentes à Cannabis e seus derivados encontrados no Anexo I da Portaria/SVS nº 344 de 1998.

<p>Lista A3</p> <p>Lista das Substâncias Psicotrópicas (Sujeita à Notificação de Receita “A”)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Fica sob o controle: <ul style="list-style-type: none"> ○ Os insumos farmacêuticos, nas formas de derivado vegetal, fitofármaco e a granel, à base de derivados de <i>Cannabis sativa</i>, destinados à fabricação dos Produtos de Cannabis regularizados nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 327, de 09 de dezembro de 2019; ○ Os Produtos de Cannabis regularizados nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 327, de 09 de dezembro de 2019, que contenham tetrahydrocannabinol (THC) acima de 0,2%; ○ À substância DRONABINOL pura obtida sinteticamente.
<p>Lista B1</p> <p>Lista das Substâncias Psicotrópicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Fica sob o controle:

(Sujeitas à Notificação de Receita “B”)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Os Produtos de Cannabis regularizados nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC no 327, de 09 de dezembro de 2019, que contenham até 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC).
<p>Lista C1</p> <p>Lista das Outras Substâncias Sujeitas a Controle Especial (Sujeitas à Receita de Controle Especial em duas vias)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Fica sob o controle: <ul style="list-style-type: none"> ○ À substância CANABIDIOL pura obtida sinteticamente.
<p>Lista E</p> <p>Lista de Plantas Proscritas que Podem Originar Substâncias Entorpecentes e/ou Psicotrópicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Proibi a importação, a exportação, o comércio, a manipulação e o uso; ● Controle sob todas as substâncias obtidas a partir da planta, bem como os sais, isômeros, ésteres e éteres destas substâncias; ● Excetua-se do controle: <ul style="list-style-type: none"> ○ O CANABIDIOL obtida sinteticamente, que está relacionada na Lista "C1", e a substância DRONABINOL obtida sinteticamente, que está relacionada na Lista "A3"; ○ Os medicamentos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que possuam em sua formulação derivados de <i>Cannabis sativa</i>, em concentração de no máximo 30 mg de tetrahydrocannabinol (THC) por mililitro e 30 mg de canabidiol por mililitro que atendam às exigências das resoluções da portaria; ○ Os Produtos de Cannabis regularizados nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC no 327, de 09 de dezembro de 2019, o quais estão sujeitos ao controle estabelecidos na Lista “A3” e “B1”; ○ Os insumos farmacêuticos, nas formas de derivado vegetal, fitofármaco e a granel, à base de derivados de <i>Cannabis sativa</i>, a serem

	utilizados em sua fabricação, o quais estão sujeitos ao controle estabelecidos na Lista “A3”.
Lista F	● Exceção-se dos controles:
Lista das Substâncias de Uso Proscrito no Brasil	○ Os medicamentos registrados na Anvisa que possuam em sua formulação a substância tetrahydrocannabinol (THC), desde que sejam atendidas as exigências a serem regulamentadas previamente à concessão do registro.
Lista F2	
Substâncias Psicotrópicas	

Fonte: Adaptado de Brasil (1998)

Em 2015, houve regulamentação da importação de produtos de cannabis por pessoa física para fins medicinais pela RDC nº 17/2015, revogado pela RDC nº 355 de 2020 que atualmente foi revogada pela RDC nº 660 de 2022 (BRASIL, 2015; BRASIL, 2020; BRASIL, 2022a).

Para a fabricação de produtos de Cannabis para fins medicinais, existe a RDC nº 327 de 2019. Nela encontra-se o que se diz a respeito da concentração desses produtos (Art. 4), prazo máximo de autorização sanitária (Art. 8), regularização como medicamento (Art. 8, §1 e §2), vias de utilização (Art. 10, §4 a §6), e denominação permitida no rótulo (Art. 32, II e III) (BRASIL, 2019a), apresentados a seguir:

“[...]”

Art. 4º Os produtos de Cannabis contendo como ativos exclusivamente derivados vegetais ou fitofármacos da Cannabis sativa, devem possuir predominantemente, canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC).

Parágrafo único. Os produtos de Cannabis poderão conter teor de THC acima de 0,2%, desde que sejam destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem outras alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais.

[...]

Art. 8º A Autorização Sanitária dos produtos de Cannabis terá prazo improrrogável de 5 (cinco) anos, contados após a data da publicação da autorização no Diário Oficial da União - DOU.

§ 1º A empresa responsável pelo produto para o qual foi concedida a Autorização Sanitária poderá, dentro do prazo de vigência da autorização, pleitear a regularização do produto pelas vias de registro de medicamento, seguindo a legislação específica vigente.

§ 2º Até o vencimento da Autorização Sanitária, a empresa que pretenda fabricar, importar e comercializar no Brasil produto de Cannabis deve solicitar a regularização pela via de registro de medicamentos.

[...]

Art. 10. Os produtos de Cannabis serão autorizados para utilização apenas por via oral ou nasal.

[...]

§ 4º Os produtos de Cannabis não podem ser de liberação modificada, nanotecnológicos e peguilhados.

§ 5º Não são considerados produtos de Cannabis para fins medicinais os cosméticos, produtos fumígenos, produtos para a saúde ou alimentos à base de Cannabis spp. e seus derivados.

§ 6º Não é permitido que os produtos de Cannabis sejam comercializados sob a forma de droga vegetal da planta Cannabis spp. ou suas partes, mesmo após processo de estabilização e secagem, ou na sua forma rasurada, triturada ou pulverizada, ainda que disponibilizada em qualquer forma farmacêutica.

[...]

Art. 32. Não podem constar na rotulagem, embalagem e folheto informativo dos produtos de Cannabis:

I – designações, nomes geográficos, símbolos, figuras, desenhos ou quaisquer indicações que possibilitem interpretação falsa, erro ou confusão quanto à origem, procedência, natureza, composição ou qualidade, que atribuam aos produtos finalidades ou características diferentes daquelas que realmente possuem;

II – os termos medicamento, remédio, fitoterápico, suplemento, natural, ou qualquer outro que tenha semelhança com estes;

[...]” (BRASIL, 2019a)

A RDC nº 327/2019 existe como alternativa ao registro dos produtos como medicamentos e também como uma resolução de caráter transitório até que se tenham todos os dados necessários para que esses produtos possam ser regularizados como medicamentos (AUTORIZAÇÃO..., 2021; BRASIL, 2019a). Para a concessão da autorização sanitária do produto de Cannabis como medicamento, deve-se seguir a RDC nº 26 de 2014, para medicamentos fitoterápicos, e a RDC nº 24 de 2011 para medicamentos à base de fitofármacos (BRASIL 2014; BRASIL 2011). Para a concessão de uma Autorização Sanitária (AS) de um medicamento, todos os testes completos de segurança e eficácia devem ser apresentados, enquanto que para um produto de Cannabis, é apenas necessário um racional técnico e científico que justifique o produto, devendo ter um mínimo de segurança conhecido (PESQUISA..., 2022). Até a data atual, são 18 produtos de Cannabis e 1 medicamento fitofármaco à base de Cannabis com autorização sanitária da ANVISA (ANVISA, [202-a]; ANVISA, [202-b]).

Atualmente, tem-se em trâmite o Projeto de Lei (PL) nº 399 de 2015, que visa alterar o artigo 2º da Lei nº 11.343 de agosto de 2006, lei que substituiu a antiga Lei de Drogas (decreto nº 6.368 de 1976) (BRASIL, 2006), com o objetivo de viabilizar a comercialização de medicamentos que contenham extratos, substratos ou partes da *Cannabis spp.* em sua formulação, a fim de democratizar o acesso às famílias de baixa renda. Os medicamentos hoje disponíveis nas farmácias custam em média R\$ 3.000,00 (BRASÍLIA - DF, 2021). A presente proibição do cultivo de Cannabis no país eleva o custo dos medicamentos, inviabilizando o tratamento para aqueles que não possuem condições econômicas (RELATÓRIO..., 2020). Não

existe uma forma de controle de preços dos produtos de Cannabis, uma vez que se trata de uma nova categoria regulatória de caráter temporário, portanto não se enquadra na lei que rege os preços dos medicamentos do Brasil (PESQUISA..., 2022).

Tratando-se de um contexto internacional, é possível citar a situação atual de alguns países em relação à Cannabis legal.

Em Portugal, desde 2018, foi decretada uma lei que estabelece o quadro legal para o uso de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta Cannabis, através da Lei nº 33/2018 e o Decreto-Lei nº 8/2019. Além disso, Portugal também já conta com a Portaria nº 44-A/2019, que regula o regime de preços das preparações à base da Cannabis para fins medicinais (CANÁBIS..., 2021; ROCHA, 2021).

No Canadá, além do uso medicinal, o uso adulto também foi liberado através do *Cannabis Act*, que tem por objetivo proteger a saúde e segurança dos canadenses, manter a Cannabis fora do alcance de jovens menores de idade e tirar os lucros dos criminosos e crime organizado (CANNABIS..., 2021; THE CANNABIS..., 2019).

Nos Estados Unidos, não há uma lei federal que legalize o uso adulto ou medicinal, entretanto, 38 estados têm leis que legalizam algumas formas de uso medicinal (236 milhões de pessoas ou 71% dos americanos) e em 18 estados o uso adulto (145 milhões de habitantes ou 44% dos americanos) (DECARCER, 2021).

No Uruguai, desde 2014, a partir de iniciativa do governo com objetivo de reduzir a violência e promover a saúde pública, foi regularizado o uso adulto e medicinal da Cannabis. O controle do cultivo, processamento e dispensação para ambos os usos são estreitamente controlados, sendo o único país com um mercado estabelecido de Cannabis que necessite um registro dos consumidores de produtos de uso adulto (DECARCER, 2021).

No Chile, são feitos testes clínicos no país desde 2014. Em 2015, os regulamentos para drogas narcóticas e substâncias psicotrópicas foram modificados para facilitar o acesso a tratamentos que se utilizam de medicamentos derivados da Cannabis. No país, também é permitido o cultivo em casa, desde que para uso pessoal, sendo proibida qualquer venda com propósitos recreacionais (ARZE, SOMARRIVA, 2022; DECARCER, 2021).

4.2 PRODUTOS DE CANNABIS MEDICINAL

4.2.1 Processo Industrial

De maneira geral, o processo industrial inicia-se com a etapa de cultivo da Cannabis. Após completar o estágio de floração (cerca de 8 semanas), as inflorescências da planta são colhidas e aparadas para retirada das folhas. Essas inflorescências podem ter seu tamanho reduzido ou secas, a depender do tipo de extração que será utilizado (BÜCHI SWITZERLAND, [20--]).

O segundo estágio consiste na etapa de extração, a qual pode ser feita através do auxílio de solventes ou por processos mecânicos (sem solventes). A extração com solvente pode ser feita com etanol, CO₂ supercrítico, hidrocarbonetos (*e.g.* butano) ou óleos comestíveis (*e.g.* óleo de coco e azeite de oliva extra virgem). A extração sem solventes ocorre por meio da separação dos tricomas da inflorescência da biomassa da inflorescência, fazendo o uso de água com gelo e agitação. A etapa de extração resulta em um óleo bruto, que pode conter impurezas como clorofila, ceras e gorduras, a depender do tipo de extração utilizada (BÜCHI SWITZERLAND, [20--]; PROSPIANT – DELTA SEPARATIONS BY GIBRALTAR, [20--a]).

Dando continuidade, no terceiro estágio, processos como a retirada de ceras e gordura através da diminuição da temperatura (chamado de *winterization*), filtração para retirada de materiais particulados e clorofila e evaporação de solventes são realizados. O produto final obtido é um extrato refinado de coloração mais clara (PROSPIANT – DELTA SEPARATIONS BY GIBRALTAR, [20--a]).

No quarto estágio, o extrato refinado é destilado em diferentes frações e descarboxilado para a conversão dos canabinóides ácidos (*e. g.* THCA) em canabinóides neutros. Um processo de remediação do extrato, como a diminuição da concentração de THC, também pode ser feito. Ao final desse estágio, obtém-se um extrato concentrado de CBD ou THC, através da separação das frações recolhidas. No estágio cinco, ocorre a separação e/ou a cristalização dos compostos para a obtenção de um produto isolado puro (PROSPIANT – DELTA SEPARATIONS BY GIBRALTAR, [20--a]).

No último estágio, a etapa de processamento adicional, o extrato refinado ou concentrado é formulado em diferentes tipos de formas farmacêuticas com a concentração e vias de administração (*e.g.* uso oral, tópico ou mucosa oral) distintas (PROSPIANT – DELTA SEPARATIONS BY GIBRALTAR, [20--a]).

Na Figura 11, encontra-se o fluxograma geral dos processos de extração, que pode ter algumas de suas etapas modificadas a depender do tipo de extração escolhida.

Figura 11 - Fluxograma do processamento industrial da Cannabis para obtenção de medicamentos.



Fonte: Adaptado de Büchi Switzerland, ([20--]).

4.2.1.1 Cultivo da Cannabis

Para o cultivo de Cannabis como matéria-prima para produção de medicamentos, o plantio interior (*indoor*) hidropônico torna-se mais viável devido o maior controle do ambiente de plantio, e assim manter um padrão das inflorescências obtidas e diminuir os riscos de contaminação por não utilizar terra para o plantio, além de facilitar a aplicação de boas práticas (CHANDRA et al., 2017)

Nesse tipo de cultivo, normalmente são utilizados blocos de lã de pedra ou blocos de turfa para o plantio de sementes ou clones (mudas). Esses blocos são encharcados com água e mantidos em bandejas de germinação fechadas para manter uma alta umidade relativa. As plantas são regadas com uma solução nutritiva de NPK (Nitrogênio, Fósforo e Potássio) em diferentes concentrações ao longo do crescimento da planta, a depender da cepa que se está cultivando. Após ter passado tempo hábil para o crescimento das plantas, elas são transportadas para a sala de vegetação, onde irão crescer, tornando-se maiores e mais robustas, até atingir maturidade suficiente para floração. A floração é realizada em uma outra sala, onde as condições de fotoperíodo e comprimento de onda da luz da lâmpada são diferentes (GREEN, 2009).

Uma vez que as flores estão maduras o suficiente, elas são colhidas e logo depois aparadas, para a retiradas de folhas presentes na inflorescência. Essas inflorescências podem ademais serem secas e trituradas em partículas menores para maior rendimento do processo de extração, porém, já que os canabinoides estão concentrados nos tricomas, que se encontram na

superfície, a trituração aumentará dissolução de substâncias indesejadas presente da matriz da biomassa (GREEN, 2009; RAMIZES; FANOVICH; CHURIO, 2018).

4.2.1.2 Processo de extração

Existem várias opções de métodos de extração para a Cannabis, os quais podem ser divididos em extração com solvente ou extração sem solvente (separação mecânica), como já mencionado. Dentre os principais solventes utilizados para extração de Cannabis estão o etanol, o metanol, o hexano e o CO₂ supercrítico. Na indústria farmacêutica, o método de extração mais comum é a extração com etanol, devido sua baixa sua toxicidade, e com CO₂ supercrítico, por ser atóxico. A extração sem solvente (extração mecânica) pode acontecer através da prensagem dos tricomas separados da inflorescência da Cannabis ou da própria inflorescência, para a obtenção de uma resina. Alguns estudos trazem metodologias de extração menos comuns, utilizando óleos comestíveis, vapor d'água e através da assistência de micro-ondas (GUNJEVIĆ, et al., 2021; NUAPIA et al., 2020; TERNELLI, et al., 2020), porém esses métodos até o momento não são utilizados pela indústria (RAMIZES; FANOVICH; CHURIO, 2018; VALIZADEHDERAKHSHAN et al., 2021).

- Extração com etanol

O Etanol é uma ótima escolha para a extração, podendo ser utilizado tanto para pequena quanto larga escala. Sua baixa temperatura de ebulição favorece processos subsequentes na separação dos compostos (VALIZADEHDERAKHSHAN et al., 2021).

A partir do extrato etanólico, pode-se obter quase todos os produtos finais de interesse, como CBD e THC isolados com alto grau de pureza através de métodos subsequentes à extração. Em relação à extração por CO₂ supercrítico, os equipamentos de extração com etanol são mais baratos e permitem maiores bateladas. Além disso, os riscos de explosão devido altas pressões são menores que os equipamentos de extração com CO₂ supercrítico, que operam em elevadas pressões. Para minimizar a retirada de pigmentos e gorduras, a extração com etanol é feita em baixas temperaturas, cerca de -40°C. Para uma extração mais rica em terpenos, a extração pode ser feita em temperatura ambiente (PROSPIANT – DELTA SEPARATIONS BY GIBRALTAR, [20--b]).

A extração industrial segue as seguintes etapas: (1) o etanol é resfriado para -40°C , (2) a biomassa é submersa no etanol resfriado e centrifugados para a extração, (3) o extrato etanólico é filtrado para a retirada de partículas e pigmentos, (4) o extrato é levado a no mínimo -20°C para a solidificação de ceras e gorduras e então filtrado para a separação desses compostos, (5) o solvente é evaporado à vácuo, (6) o extrato etanólico é descarboxilado através do aumento de temperatura. Após esse processo, o produto final é um extrato bruto chamado de *full-spectrum*, onde há uma mistura de canabinoides e terpenos. Esse extrato pode passar por processos para ter os componentes separados e purificados. Na Figura 12, encontra-se um exemplo de sistema de extração com etanol para Cannabis (Precision Extraction by Agrify, 2020; PROSPIANT – DELTA SEPARATIONS BY GIBRALTAR, [20--a], [20--b], [20--c]). A Figura 12 apresenta dois sistemas de extração de Cannabis que utiliza etanol como solvente.

Figura 12 - Sistemas de extração com etanol para Cannabis.

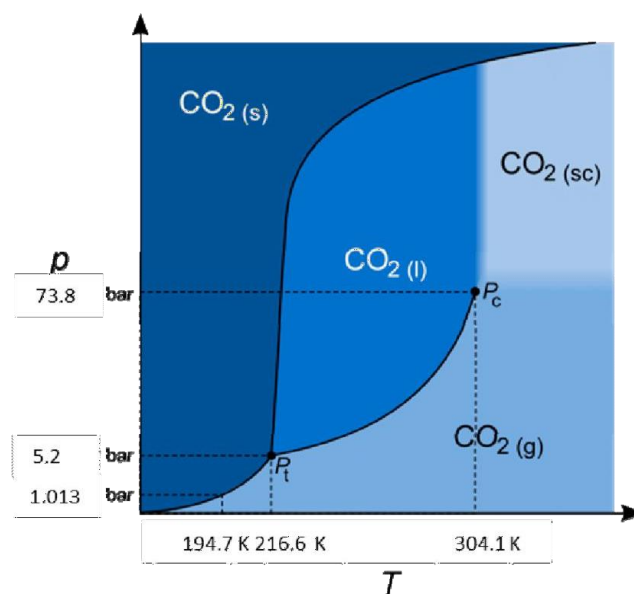


Fonte: Prospiant – Delta Separations by Gibraltar ([20--c]) e Precision Extraction by Agrify ([20--]).

- Extração com CO_2 supercrítico

O CO_2 é considerado um solvente verde, não inflamável, relativamente inerte e atóxico (LAZARJANI et al., 2021). No ponto supercrítico, o CO_2 apresenta propriedades de gás e líquido simultaneamente. O CO_2 atinge seu estado supercrítico (Figura 13) em $304,1\text{ K}$ ($30,95^{\circ}\text{C}$) e $73,8\text{ bar}$ (NOWAK; WINTER, 2017). Quando em contato com a planta, o CO_2 supercrítico dissolve a membrana dos tricomas, extraíndo terpenos e canabinoides. Quando terminada a extração, o CO_2 volta ao seu estado líquido ou gasoso, podendo ser reutilizado novamente (PROSPIANT – DELTA SEPARATIONS BY GIBRALTAR, [20--b]).

Figura 13 - Diagrama de Fases do CO₂.



Fonte: Nowak e Winter (2017).

O equipamento utilizado para a extração com CO₂ supercrítico essencialmente contém três câmaras. De maneira geral o equipamento trabalha da seguinte forma: (1) CO₂ resfriado contido na primeira câmara é bombeado para a segunda câmara que contém a biomassa da Cannabis, (2) a solução formada é transferida para a câmara três, onde o CO₂ volta para sua forma gasosa, deixando ao fundo da câmara o extrato da Cannabis. O CO₂ recuperado pode ser reutilizado para mais extrações. Para aumentar o rendimento da extração, podem ser utilizados co-solventes, como etanol, durante a extração (PROSPIANT – DELTA SEPARATIONS BY GIBRALTAR [20--b]). A Figura 14 traz um exemplo de sistema de extração com CO₂ supercrítico.

Figura 14 - Sistema de extração com CO₂ supercrítico.



Fonte: Apeks Supercritical by Gibraltar, ([20--]).

- Extração Mecânica

Na extração mecânica ou extração com água e gelo, a Cannabis é colocada em sacolas com abertura *mesh* específica e imersa em água e gelo, que é agitada para a remoção dos tricomas da planta. Após finalizar a separação dos tricomas da biomassa, os tricomas ficam suspensos na água e são separados da biomassa que restou para então serem recolhidos e secos (LAZARJANI et al., 2021; PROSPIANT – DELTA SEPARATIONS BY GIBRALTAR, [20-b]).

Estes tricomas são utilizados para produção de resina, através da aplicação de pressão e calor por uma prensa hidráulica. Para evitar particulados no extrato, os tricomas são colocados em uma sacola com *mesh* específico (*rosin screen bag*). Essa sacola é então disposta entre dois pedaços de um papel tipo antiaderente. Quando pressão e calor são aplicados, o extrato irá escorrer pelo papel, onde ele será recolhido (LAZARJANI et al., 2021; PROSPIANT – DELTA SEPARATIONS BY GIBRALTAR, [20-b]). A Figura 15 apresenta um exemplo de equipamento para separação de tricomas e prensagem para extração de resina.

Figura 15 - Equipamento para separação de tricomas e prensa para extração de resina.



Fonte: Leafly ([20--]) e Prospiant ([20--]).

4.2.1.3 Processo de refino

Os canabinoides isolados, como o CBD, que irão ser empregados em formulações farmacêuticas, necessitam de uma pureza maior que 99%. Para a obtenção de canabinoides isolados, a destilação fracionada é utilizada. As frações recuperadas da destilação podem ser subsequentemente concentradas para produzir canabinoides puros, ou remover metais pesados e pesticidas, utilizando-se da cromatografia *flash* e preparatória (Figura 16) (BÜCHI SWITZERLAND, [20--]; LAB SOCIETY, [20--]; LAZARJANI et al., 2021).

Figura 16 - Cromatógrafo flash e preparatório Büchi.



Fonte: Adaptado de Büchi Switzerland ([20--]).

4.2.2 Controle de Qualidade

Com a aprovação da participação da ANVISA ao Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S, do inglês *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*) em novembro de 2020, e a sua filiação a condição de membro em janeiro de 2021, a ANVISA agora tem reconhecimento internacional das inspeções nas Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos. Com isso, a RDC 301/2019, referente às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, e IN 39/2019, referente às Boas Práticas de Fabricação Complementares a Fitoterápicos, foram revogadas pela RDC 658/2022 e IN 130/2022, respectivamente, para consonância com das diretrizes da PIC/S (ANVISA..., 2020; BRASIL, 2019b; BRASIL 2019c; BRASIL, 2022b; BRASIL, 2022c). Segundo a ANVISA “Os medicamentos produzidos em países membros do PIC/S são percebidos como de qualidade, tornando-se mais competitivos, por serem supervisionados por uma autoridade sanitária considerada como equivalente às principais do mundo” (ANVISA..., 2020).

A IN 130/2022 abrange empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação de fitoterápicos, aplicando-se também todas as matérias-primas vegetais, que compreende a planta medicinal¹⁰, droga vegetal¹¹ ou derivado vegetal¹². As Boas Práticas Agrícolas e Colheita devem ser seguidas. A IN ainda indica que a aplicabilidade da BPF ao fitoterápico e suas matérias-primas irá depender da fase do processamento, a qual está indicada no quadro em anexo presente na IN (Quadro 3).

¹⁰ “Espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos” (BRASIL, 2022b)

¹¹ “Planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada” (BRASIL, 2022b)

¹² “Produto da extração da planta medicinal fresca ou da droga vegetal, que contenha as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, podendo ocorrer na forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros” (BRASIL, 2022b)

Quadro 3 - Aplicação das Boas Práticas à fabricação de fitoterápicos.

Atividades	Boas Práticas Agrícolas e de Colheita	BPF de insumos Farmacêuticos Ativos †	Diretrizes Gerais de BPF de medicamentos †
Cultivo, coleta e colheita de plantas, algas, fungos e líquens e coleta de exsudatos.			
Corte e secagem de plantas, algas, fungos e exsudatos*			
Extração por prensagem a frio de plantas e destilação**			
Moagem, processamento de exsudatos, extração de plantas, fracionamento, purificação, concentração ou fermentação de substâncias à base de plantas.			
Processamento adicional em uma forma farmacêutica, incluindo a embalagem como medicamento.			

Fonte: Brasil (2022b)

No anexo contendo o Quadro 3, a seguintes notas explicativas são apresentadas:

“† A classificação de BPF do material vegetal depende do seu uso pretendido pelo detentor da autorização de fabricação. O material pode ser classificado como substância ativa, intermediária ou produto acabado. É responsabilidade do fabricante do fitoterápico garantir que seja aplicada a classificação apropriada de BPF.

* Os fabricantes devem assegurar que estas etapas sejam executadas de acordo com o registro. Para aquelas etapas iniciais que ocorrem no campo, como justificado no registro, as normas nacionais ou internacionais de regulamentação da atividade agrícola são aplicáveis. As BPF são aplicáveis a etapas adicionais de corte e secagem.

** Com relação à extração por prensagem a frio de plantas e destilação, se for necessário que essas atividades sejam parte integrante da colheita para se manter a qualidade do produto dentro das especificações aprovadas, é aceitável que elas sejam realizadas em campo, desde que o cultivo esteja em conformidade com os padrões nacionais ou internacionais de regulamentação da atividade agrícola. Estas circunstâncias devem ser consideradas excepcionais e justificadas na documentação pertinente de registro. Para atividades realizadas no campo, a documentação, o controle e a validação apropriados de acordo com os princípios das BPF devem ser assegurados. As autoridades reguladoras poderão realizar inspeções de BPF dessas atividades, a fim de avaliar a conformidade.” (BRASIL, 2022b)

Para as etapas iniciais que ocorrem no campo, as normas nacionais e internacionais das Boas Práticas Agrícolas e de Colheitas são aplicáveis. A Embrapa possui o “Manual de Boas Práticas Agrícolas e Sistema APPCC” que consiste em um conjunto de documentos orientados

para disponibilização aos produtores, técnicos, empresários rurais e interessados no uso das Boas Práticas Agrícolas, tendo como foco os alimentos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) possui As Diretrizes da OMS em Boas Práticas Agrícolas e de Colheita (BPAC) para plantas medicinais (do inglês, *WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants*). A OMS descreve os princípios gerais, além de prover detalhes técnicos do cultivo de plantas medicinais e medidas de controle de qualidade (PAS CAMPO, 2004; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

Na IN 130/2022, para o atendimento das Boas Práticas de Fabricação, a documentação referente às matérias-primas vegetais deve incluir, com especificações e procedimentos detalhados disponíveis, as seguintes informações:

- “I - nomenclatura botânica oficial (gênero, espécie, subespécie/variedade e autor) e outras informações relevantes, como o cultivar e o quimiotipo, devem ser fornecidas;
- II - detalhes da origem da planta (país ou região de origem e, quando aplicável, cultivo, época da colheita, procedimentos de coleta, possíveis pesticidas utilizados, possível contaminação radioativa, entre outros);
- III - parte(s) da planta utilizada(s);
- IV - o sistema de secagem, se utilizada uma planta seca;
- V - descrição da droga vegetal com base em exame visual macroscópico e microscópico;
- VI - testes de identificação adequados incluindo, quando apropriado, testes de identificação para constituintes com atividade terapêutica conhecida, ou marcadores, e testes específicos quando uma droga vegetal é passível de ser adulterada/substituída, devendo estar disponível exemplar autêntico de referência, para fins de identificação;
- VII - determinação de água para droga vegetal, obtido de acordo com a Farmacopeia relevante;
- VIII - teor dos constituintes com atividade terapêutica conhecida ou, quando apropriado, dos marcadores;
- IX - métodos adequados para determinar eventual contaminação e limites de pesticidas aceitos de acordo com os métodos pertinentes da Farmacopeia ou, na ausência destes, com um método adequadamente validado, salvo justificativa em contrário e quando aplicável;
- X - testes para determinar contaminação fúngica e/ou microbiana, incluindo aflatoxinas, outras micotoxinas, infestações de pragas e seus limites de aceitação, quando aplicável;
- XI - testes para metais pesados e para possíveis contaminantes e adulterantes, quando aplicável;
- XII - pesquisa de matérias estranhas, quando aplicável; e
- XIII - qualquer outro teste adicional de acordo com a monografia geral ou monografias específicas da Farmacopeia para a o material de partida de origem vegetal, quando aplicável.” (BRASIL, 2022b)

Para a produção de fitoterápico e fitofármaco (medicamento específico), para as etapas subsequentes após o cultivo, colheita, corte e secagem, utiliza-se a RDC 658/2022, referente às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, e a RDC 654/2022, que

dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos (BRASIL, 2022c; BRASIL, 2022d).

Para a produção de fitofármacos, aplica-se a RDC 654/2022, referente às Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos e a RDC 24/2011, referente ao registro de medicamentos específicos, onde se enquadram os fitofármacos. Já para a produção de fitoterápicos, aplica-se a RDC 26/2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. Os medicamentos fitoterápicos e fitofármacos devem seguir a BPFM disposta na RDC 658/2022 (BRASIL, 2022c; BRASIL, 2022d; BRASIL 2014; BRASIL, 2011).

Na RDC 654/2022 dá as especificações necessárias na documentação de cada tipo de matéria-prima. As especificações referentes à planta medicinal devem incluir:

“I - nomenclatura botânica completa;
II - detalhes da origem: data, hora, local da coleta/colheita, condições do tempo, entre outros;
III - parte da planta utilizada;
IV - caracterização organoléptica;
V - descrição macroscópica;
VI - descrição microscópica; e
VII - pesquisa de contaminantes e impurezas, como pesticidas e metais pesados.”
(BRASIL, 2022d)

As especificações referentes à droga vegetal devem incluir:

“I - nomenclatura botânica completa;
II - detalhes da origem: data, hora, local da coleta/colheita, condições do tempo, entre outros;
III - parte da planta utilizada;
IV - caracterização organoléptica;
V - descrição macroscópica;
VI - descrição microscópica;
VII - prospecção fitoquímica ou perfil cromatográfico;
VIII - análise quantitativa dos princípios ativos e/ou marcadores;
IX - estado de divisão da droga ou granulometria;
X - testes de pureza e integridade;
XI - testes quanto a metais pesados e prováveis contaminantes, materiais estranhos e adulterantes;
XII - testes quanto a contaminação microbiológica, resíduos de fumigantes, se aplicável, micotoxinas e radioatividade, se aplicável, bem como os limites aceitáveis desses testes;
XIII - referência da monografia farmacopeica ou especificações e metodologias desenvolvidas e validadas, quando não houver referência em compêndios oficiais; e
XIV - pesquisa de contaminantes e impurezas, como pesticidas e metais pesados.” (BRASIL, 2022d)

As especificações referentes ao derivado vegetal devem incluir:

“I - nomenclatura botânica completa;
II - parte da planta utilizada;
III - caracterização organoléptica;
IV - líquidos extratores, excipientes e/ou veículos utilizados na extração;
V - teor alcoólico;

- VI - análise qualitativa e quantitativa dos princípios ativos e/ou marcadores;
- VII - proporção quantitativa entre a planta medicinal fresca ou droga vegetal e o extrato;
- VIII - análise microbiológica;
- IX - testes de pureza e integridade; e
- X - referência da monografia farmacopeica ou especificações e metodologias desenvolvidas e validadas, quando não houver referência em compêndios oficiais.” (BRASIL, 2022d)

Além disso, a RDC 654/2022 traz que as instruções de produção de IFAV (Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal) devem descrever as operações a serem realizadas com informações como tempo e temperatura, método de extração, solvente utilizado e quaisquer etapas e métodos de concentração a serem utilizados. Caso a planta medicinal seja usada fresca no processamento, o mesmo deve ser justificado. O fabricante deve apresentar evidências do cumprimento da BPF nas etapas destacadas na Figura 17, presente em anexo na RDC 654/2022 (BRASIL, 2022d).

Figura 17 - Etapas que o fabricante deve apresentar evidências do cumprimento da BPF em destaque.

Síntese química	Produção dos materiais de partida para o insumo farmacêutico ativo	Introdução dos materiais de partida no processo produtivo	Produção do(s) intermediário(s)	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem
Insumos farmacêuticos ativos derivados de fontes animais	Coleta de órgãos, fluidos ou tecidos	Corte, mistura e/ou processamento inicial	Introdução dos materiais de partida no processo produtivo	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem
Insumos farmacêuticos ativos extraídos de fontes vegetais	Coleta da planta e corte	Extração(ões) inicial(is)	Introdução dos materiais de partida no processo produtivo	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem
Extratos vegetais usados como insumos farmacêuticos ativos	Coleta da planta e corte	Extração inicial		Extrações posteriores	Processamento físico e embalagem
Insumos farmacêuticos ativos constituídos por vegetais fragmentados ou pulverizados	Coleta das plantas e/ou cultivo, colheita e corte	fragmentação			Processamento físico e embalagem
Biotecnologia: fermentação e cultura de células	Estabelecimento do banco mestre de células e banco de células de trabalho	Manutenção do banco de células de trabalho	Cultura de células e/ou fermentação	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem
Processo clássico de fermentação para produção de insumos farmacêuticos ativos	Estabelecimento do banco de células	Manutenção do banco de células	Introdução das células no processo fermentativo	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem

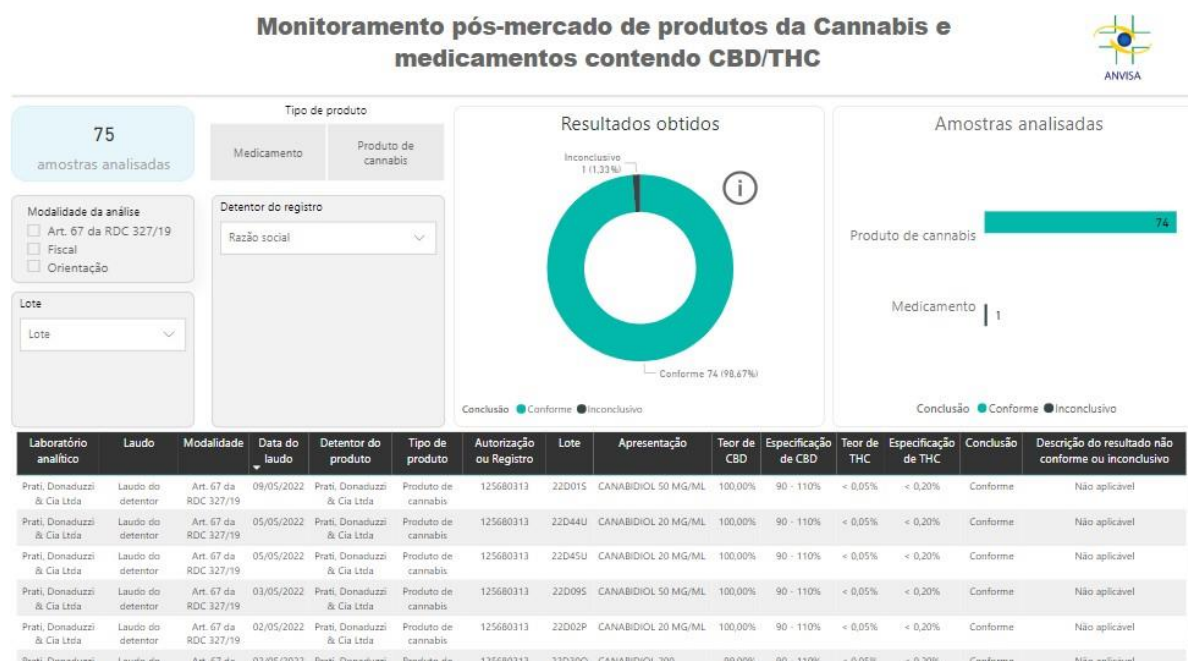
Fonte: Brasil (2022d).

Na RDC 76/2016 estabelece a documentação e os ensaios exigidos pela Anvisa de medicamentos específicos. Em seu Art. 90, é dado que a atualização de especificações e metodologias analíticas (de medicamentos específicos já registrados) só pode ser implementada mediante uma análise e conclusão favorável da Anvisa. Na ausência de métodos gerais na Farmacopeia Brasileira, a RDC 511/2021 admite a adoção da última edição as seguintes monografias: Farmacopeia Alemã, Farmacopeia Americana, Farmacopeia Argentina, Farmacopeia Britânica, Farmacopeia Europeia, Farmacopeia Francesa, Farmacopeia Internacional (OMS), Farmacopeia Japonesa, Farmacopeia Mexicana e Farmacopeia Portuguesa. Caso a própria empresa vá desenvolver seu próprio método analítico, deve-se seguir as disposições da RDC 166/2017 para a validação de métodos analíticos. Os estudos de

estabilidade do IFAV e medicamentos devem seguir a RDC 318/2019 (BRASIL, 2016; BRASIL, 2021; BRASIL, 2017; BRASIL, 2019d).

Sobre os produtos de Cannabis, os requisitos a serem seguidos estão dispostos na RDC 327/2019. Em relação ao controle da qualidade, ele deve ser realizado conforme as normas de medicamentos específicos ou medicamentos fitoterápicos. Além disso, todo controle de qualidade deve ser realizado em território nacional, sendo permitida a terceirização com laboratórios credenciados pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) ou empresas fabricantes que tenham o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) para medicamentos. Do monitoramento analítico, foi estabelecido o Monitoramento pós-mercado de produtos de Cannabis e medicamentos contendo CBD/THC (Figura 18), onde até o momento foram analisadas 75 amostras, das quais 74 foram conformes e 1 inconclusivo. Da fiscalização dos Produtos de Cannabis, são aplicáveis as mesmas normativas relacionadas às ações de inspeção para certificação de BPF aplicadas a medicamentos (BRASIL, 2019a; MONITORAMENTO..., 2022).

Figura 18 - Interface do website do Monitoramento pós-mercado de produtos de Cannabis e medicamentos contendo CBD/THC da Anvisa.



Fonte: Monitoramento... (2022).

O Quadro 4 apresenta a definição de fitofármaco, fitoterápico, medicamento e produto de Cannabis.

Quadro 4 – Definição de fitofármaco, fitoterápico, medicamento e produto de Cannabis.

Classe de produto	Definição
Medicamento	“Produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.” (BRASIL, 2022c).
Fitofármaco	“Substância purificada e isolada a partir de matéria-prima vegetal com estrutura química definida e atividade farmacológica. É utilizada como ativo em medicamentos com propriedade profilática, paliativa ou curativa. Não são considerados fitofármacos compostos isolados que sofram qualquer etapa de semi-síntese ou modificação de sua estrutura química.” (BRASIL, 2011).
Fitoterápico	“Produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal.” (BRASIL, 2014).
Produto de Cannabis	“Produto industrializado, objeto de Autorização Sanitária pela Anvisa, destinado à finalidade medicinal, contendo como ativos, exclusivamente, derivados vegetais ou fitofármacos da Cannabis sativa.” (BRASIL, 2019a).

Fonte: Brasil (2011, 2014, 2019a, 2022c).

Lindholst (2010) estudou a estabilidade de bloco de resina e extrato de Cannabis em clorofórmio:metanol por quatro anos em diferentes condições. A estabilidade do THC, CBD, CBG e CBN foram estudadas em temperatura ambiente com e sem exposição à luz, e a -20°C sem exposição à luz. Nos blocos de resina, a concentração de THC cai pela metade em 330 e 462 dias, para o bloco exposto à luz e ao escuro, respectivamente, chegando a uma concentração final de 10 a 20 vezes menor após o período de 4 anos. Em temperatura ambiente, houve um aumento na concentração de CBN, em ambos blocos com e sem exposição à luz. A degradação no extrato é mais rápida e maior. Tanto no extrato quanto na resina, todos os canabinoides mantiveram-se estáveis quando mantidos a -20 °C no escuro.

Na União Europeia, óleos de CBD podem ser vendidos como suplementos alimentares, não tornando-se obrigatório no rótulo a presença da concentração. Mesmo sendo vendidos como suplementos alimentares, eles também são usados para propósitos terapêuticos, sendo crucial a informação correta sobre a composição do óleo. No estudo de Pavlovic et al. (2018) foi analisada a qualidade de 14 preparações de óleo de CBD proveniente de diferentes países da União Europeia, das quais 9 apresentaram concentrações diferentes daquelas declaradas.

Para a análise das formas ácidas dos canabinoides, métodos cromatográficos líquidos permitem uma análise mais precisa, uma vez que a cromatografia gasosa utiliza de um tratamento terminal da amostra, o que leva a descarboxilação dessas moléculas, levando a detecção somente de suas formas neutras (MICALIZZI, et al. 2021).

Com o encaminhamento da regulação de produtos de Cannabis em vários países, métodos com técnicas mais seletivas e sofisticadas são necessários. Por exemplo, para a quantificação de agrotóxicos, são propostos métodos LC-MS/MS (Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas em Tandem) e para metais pesados a espectrometria de fluorescência de raios-X, havendo trabalhos utilizando espectrometria de absorção atômica de forno de grafite. Na análise microbiológica, *Aspergillus spp.*, *Salmonella spp.* e *Escherichia coli* produtora da toxina Shiga, são os principais patógenos de interesse na análise de Cannabis (BOYAR, 2022; MERCOLINI; MANDRIOLI; PROTTI; 2022).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos avanços significativos em relação à Cannabis medicinal no Brasil, como a criação da categoria de Produto de Cannabis, a impossibilidade do plantio da Cannabis para fins medicinais ainda é uma grande adversidade no país, pois encarece o custo de produção desses produtos e medicamentos, visto que é necessária a importação da Cannabis plantada em outros países. Os Produtos de Cannabis devem seguir os mesmos controles estabelecidos para os medicamentos, com a ressalva que sua autorização sanitária tem um prazo improrrogável de 5 anos, devendo ser registrado como medicamento, apresentando todos os testes de segurança e eficácia caso a empresa deseje continuar com o produto no mercado. Na União Europeia, por outro lado, a venda de produtos à base de canabidiol pode ser feita na categoria de suplementos alimentares, não havendo um controle rígido para estes produtos.

Já em relação ao processo de extração da inflorescência da Cannabis até a produção de um extrato *full spectrum* ou canabinoides isolados trata-se de um processo longo, com várias etapas de purificação para retirada de compostos indesejados e impurezas, como ceras, clorofila, metais pesados e pesticidas, podendo algumas dessas etapas serem eliminadas a depender do tipo de extração utilizada.

REFERÊNCIAS

ABDALLAH, Ingy I.; QUAX, Wim J. A Glimpse into the Biosynthesis of Terpenoids. **Kne Life Sciences**, v. 3, n. 5, p. 81, 11 set. 2017. <http://dx.doi.org/10.18502/cls.v3i5.981>.

ADDO, Philip Wiredu; BROUSSEAU, Vincent Desaulniers; MORELLO, Victorio; MACPHERSON, Sarah; PARIS, Maxime; LEFSRUD, Mark. Cannabis chemistry, post-harvest processing methods and secondary metabolite profiling: a review. **Industrial Crops And Products**, v. 170, 113743, out. 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113743>.

ADDO, Philip Wiredu; BROUSSEAU, Vincent Desaulniers; MORELLO, Victorio; MACPHERSON, Sarah; PARIS, Maxime; LEFSRUD, Mark. Cannabis chemistry, post-harvest processing methods and secondary metabolite profiling: a review. **Industrial Crops And Products**, v. 170, 113743, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113743>.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas, Medicamentos, [202-b]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351738074201441/?substancia=25722>. Acesso em: 14 de Maio de 2022.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas, Produtos de Cannabis, [202-a]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/cannabis/q/?situacaoRegistro=V>. Acesso em: 14 de Maio de 2022.

ANVISA é aprovada para Cooperação em Inspeção Farmacêutica – PIC/S. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-e-aprovada-para-cooperacao-em-inspecao-farmacutica-2013-pic-s>. Acesso em: 03 de junho de 2022.

Apeks Supercritical by Gibraltar. The Apeks high output series Systems for oil extraction: optimized for supercritical extractions. Apeks Supercritical by Gibraltar, [20--]. Disponível em: <https://www.apekssupercritical.com/extraction-systems/high-output-the-force/>. Acesso em: 28 de maio de 2022.

ARZE, Luis Felipe; SOMARRIVA, Matias. Cannabis Law And Legislation In Chile. CMS: law·tax·future, 2021. Disponível em: <https://cms.law/en/int/expert-guides/cms-expert-guide-to-a-legal-roadmap-to-cannabis/chile>. Acesso em: 20 de maio de 2022.

ATAKAN, Zerrin. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 2, n. 6, p. 214-254, 2012. <https://doi.org/10.1177/2045125312457586>.

AUTORIZAÇÃO Sanitária de Produtos de Cannabis, 2021. 1 vídeo (2 horas). Intervalo: 00:13:40-00:14:10. Publicado pelo canal Webinar Anvisa. Disponível em: <https://youtu.be/BJdFtAjENk4?t=820>. Acesso em: 14 de Maio de 2022.

BARCOTT, Bruce; WHITNEY, Beau. Jobs Report 2022, Legal cannabis now supports 428,059 American jobs. Leafly Holdings Inc, 2022. Disponível em: <https://leafly-cms-production.imgix.net/wp-content/uploads/2022/02/22132544/LeaflyJobsReport2022.pdf>. Acesso em: 17 de maio de 2022.

BEWLEY-TAYLOR, David; JELSMA, Martin. Regime change: re-visiting the 1961 single convention on narcotic drugs. **International Journal Of Drug Policy**, v. 23, n. 1, p. 72-81, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2011.08.003>.

BONINI, Sara Anna; PREMOLI, Marika; TAMBARO, Simone; KUMAR, Amit; MACCARINELLI, Giuseppina; MEMO, Maurizio; MASTINU, Andrea. Cannabis sativa: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 227, p. 300-315, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>.

BOYAR, Kyle. Cannabis Microbial Testing Methodologies and Considerations. In: STRONGIN, Robert M.; MEEHAN-ATRASH, Jiries; VIALPANDO, Monica. **Recent Advances in the Science of Cannabis**. 1 ed. 2022. ISBN: 978-0-429-27489-3.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Instrução Normativa - IN nº 130, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Fitoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 31 de março de 2022b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Instrução Normativa - IN nº 39, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Fitoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 22 de agosto de 2019c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 17, de 6 de Maio de 2015. Define os critérios e os procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produto à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 8 de Maio de 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 335, de 24 de Janeiro de 2020. 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. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 27 de Janeiro de 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 660, de 30 de Março de 2022. 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. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 31 de Março de 2022a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 658, de 30 de Março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 31 de março de 2022c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 654, de 24 de Março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 30 de março de 2022d.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 11 de dezembro de 2019a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 22 de agosto de 2019b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 79, de 02 de maio de 2016. Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, e cancelamento pós-registro de medicamentos específicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 03 de maio de 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 318, de 06 de novembro de 2019. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 07 de novembro de 2019d.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 511, de 27 de maio de 2021. Dispõe sobre a admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 31 de maio de 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 25 de julho de 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA. Portaria/SVS nº 344, de 12 de Maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 15 de Maio de 1998.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 24, de 14 de Junho de 2011. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 20 de Junho de 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 26, de 13 de Maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 14 de Maio de 2014.

BRASIL. Decreto nº 162 de 1991. Aprova o texto da Convenção contra o Tráfico Ilícito de Entorpecentes e de Substâncias Psicotrópicas, aprovada em Viena, em 20 de dezembro de 1988. Diário Oficial da União, 1991.

BRASIL. Decreto nº 54.216, de 27 de agosto de 1964. Promulga a Convenção Única sobre Entorpecentes. Diário Oficial da União, 1964.

BRASIL. Decreto nº 77.388, de 14 de março de 1977. Promulga a Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas. Diário Oficial da União, 1977.

BRASIL. Lei nº 11.343, de 23 de Agosto de 2006. Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências. Diário Oficial da União, 2006.

BRASÍLIA - DF. Câmara dos Deputados. Diário Da Câmara Dos Deputados. PROJETO DE LEI N.º 399-A, DE 2015. Altera o art. 2º da Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006, para viabilizar a comercialização de medicamentos que contenham extratos, substratos ou partes da planta *Cannabis sativa* em sua formulação, Brasília - DF, Junho de 2021. Disponível em: <http://imagem.camara.gov.br/Imagem/d/pdf/DCD0020210615001060000.PDF#page=46>. Acesso em: 14 de Maio de 2022.

BRUNO, Marcos. Alvos da Anvisa, associações de cultivadores democratizam acesso à cannabis medicinal. Brasil de Fato, 2021. Disponível em: <https://www.brasildefato.com.br/2021/04/13/alvos-da-anvisa-associacoes-de-cultivadores-democratizam-acesso-a-cannabis-medicinal>. Acesso em: 17 de maio de 2022.

BÜCHI SWITZERLAND. O Braço Direito Livro de Cannabis p/ Pesquisadores Como processar a cannabis: da planta para os ativos. Büchi Labortechnik AG, [20--]. Disponível em: <https://www.buchi.com/pt/knowledge/aplicacoes/o-manual-de-confianca-para-cientistas-de-cannabis>. Acesso em: 23 de maio de 2022.

CANÁBIS para fins medicinais. Informed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., 2021. Disponível em: <https://www.informed.pt/web/informed/canabis-medicinal>. Acesso em: 20 de maio de 2022.

CANNABIS Legalization and Regulation. Government of Canada (Gouvernement du Canada), 2021. Disponível em: <https://www.justice.gc.ca/eng/cj-jp/cannabis/>. Acesso em: 20 de maio de 2022.

CARNEIRO, Henrique. Proibição da Maconha: racismo e violência no Brasil. **Cahiers des Amériques latines**, v. 92, p. 135-152, 2019. <http://dx.doi.org/10.4000/cal.10049>.

CHANDRA, Suman; LATA, Hemant; KHAN, Ikhlas A.; ELSOHLI, Mahmoud A. Cannabis sativa L.: Botany and Horticulture. In: CHANDRA, Suman; LATA, Hemant; ELSOHLI, Mahmoud A. **Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology**. Springer, 2017. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-54564-6>. ISBN: 978-3-319-54564-6.

CORTEZ, Priscila Andressa; SILVA, Delmira da Costa; CHAVES, Lucilvânia Fonseca Manual prático de morfologia e anatomia vegetal. Ilhéus, BA : Editus, 2016.

CROCQ, Marc-Antoine. History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 223-228, set. 2020. <http://dx.doi.org/10.31887/dens.2020.22.3/mcrocq>.

DECARCER, Giadha A. The Global Cannabis Report: Growth and Trends Through 2025. FRONTIER FINANCIALS GROUP, INC, 2021.

EBERS, G. (ed.), Papyrus Ebers, 1875, [s. d.]. Disponível em: <https://library.artstor.org/#/asset/24736710>. Acesso em: 2 de maio de 2022.

ELSOHLY, Mahmoud A.; RADWAN, Mohamed M.; GUL, Waseem; CHANDRA, Suman; GALAL, Ahmed. Phytochemistry of Cannabis sativa L. *In*: KINGHORN, A. Douglas; FALK, Heinz; GIBBONS, Simon; KOBAYASHI, Jun'ichi. **Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa**. Springer, 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9>. ISBN: 978-3-319-45541-9.

FARAG, S.; KAYSER, O. The Cannabis Plant: botanical aspects. *In*: PREEDY, V. R. **Handbook Of Cannabis And Related Pathologies**. Elsevier, 2017. p. 3-12. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-800756-3.00001-6>. ISBN: 978-0-12-800756-3.

FEENEY, Mistianne; PUNJA, Zamir K. The Role of Agrobacterium-Mediated and Other Gene-Transfer Technologies in Cannabis Research and Product Development. *In*: CHANDRA, Suman; LATA, Hemant; ELSOHLY, Mahmoud A. **Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology**. Springer, 2017. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-54564-6>. ISBN: 978-3-319-54564-6.

GAONI, Y.; MECHOULAM, R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. **Journal Of The American Chemical Society**, v. 86, n. 8, p. 1646-1647, abr. 1964. <http://dx.doi.org/10.1021/ja01062a046>.

GRASSI, Gianpaolo; MCPARTLAND, John M. Chemical and Morphological Phenotypes in Breeding of Cannabis sativa L. *In*: CHANDRA, Suman; LATA, Hemant; ELSOHLY, Mahmoud A. **Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology**. Springer, 2017. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-54564-6>. ISBN: 978-3-319-54564-6.

GREEN, Greg. The Cannabis Grow Bible: The Definitive Guide to Growing Marijuana For Recreational and Medicinal Use. Green Candy Press, 2ª edição, 2009. ISBN: 978-1931160582.

GUNJEVIĆ, Veronika; GRILLO, Giorgio; CARNAROGLIO, Diego; BINELLO, Arianna; BARGE, Alessandro; CRAVOTTO, Giancarlo. Selective recovery of terpenes, polyphenols and cannabinoids from Cannabis sativa L. inflorescences under microwaves. **Industrial Crops And Products**, v. 162, 113247, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113247>. ISBN 978-85-7455-423-5. Disponível em: http://www.uesc.br/editora/livrosdigitais2017/morfologia_anatomia_vegetal.pdf. Acesso em 19 de maio de 2022.

LAB SOCIETY. Remediation. Lab Society, [20--]. Disponível em: <https://labsociety.com/thc-remediation/>. Acesso em: 28 de maio de 2022.

LAZARJANI, Masoumeh Pourseyed; YOUNG, Owen; KEBEDE, Lidya; SEYFODDIN, Ali. Processing and extraction methods of medicinal cannabis: a narrative review. **Journal of Cannabis Research**, 3, 32, 2021. <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00087-9>.

LEAFLY. How to make rosin. Leafly, [20--]. Disponível em: <https://www.leafly.com/learn/consume/dabs/rosin-how-to>. Acesso em: 28 de maio de 2022.

LINDHOLST, Christian. Long term stability of cannabis resin and cannabis extracts. **Australian Journal Of Forensic Sciences**, v. 42, n. 3, p. 181-190, set. 2010. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/00450610903258144>.

LU, Hui-Chen; MACKIE, Ken. Review of the Endocannabinoid System. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 6, n. 6, p. 607-615, jun. 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>.

MACONHA. Opinião. **Folha de S. Paulo**, 1995. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/fsp/1995/7/21/opiniaio/1.html>. Acesso em: 09 de março de 2022.

MARZO, Vincenzo Di; PISCITELLI, Fabiana. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 692-698, 14 ago. 2015. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-015-0374-6>.

MCPARTLAND, John M. Cannabis sativa and Cannabis indica versus “Sativa” and “Indica”. *In*: CHANDRA, Suman; LATA, Hemant; ELSOHLY, Mahmoud A. **Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology**. Springer, 2017. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-54564-6>. ISBN: 978-3-319-54564-6.

MERCOLINI, Laura; MANDRIOLI, Roberto; PROTTI, Michele. New Trends in the Analysis of Cannabis-Based Products. *In*: STRONGIN, Robert M.; MEEHAN-ATRASH, Jiries; VIALPANDO, Monica. **Recent Advances in the Science of Cannabis**. 1 ed. 2022. ISBN: 978-0-429-27489-3.

MICALIZZI, Giuseppe; VENTO, Federica; ALIBRANDO, Filippo; DONNARUMMA, Danilo; DUGO, Paola; MONDELLO, Luigi. Cannabis Sativa L.: a comprehensive review on the analytical methodologies for cannabinoids and terpenes characterization. **Journal Of Chromatography A**, v. 1637, 461864, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461864>.

MONITORAMENTO pós-mercado de produtos de Cannabis e medicamentos contendo CBD/THC. Anvisa, 2022. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiMjVlYmQ0ODk1ODRmY2YyIiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWZzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>. Acesso em: 03 de junho de 2022.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC: The National Academies Press, 2017. <https://doi.org/10.17226/24625>. ISBN: 978-0-309-45304-2.

NOWAK, Sascha; WINTER, Martin. The Role of Sub- and Supercritical CO₂ as “Processing Solvent” for the Recycling and Sample Preparation of Lithium Ion Battery Electrolytes. **Molecules**, 2017, v. 22, n. 3, 403, 2017. <https://doi.org/10.3390/molecules22030403>.

NUAPIA, Yannick; TUTU, Hlanganani; CHIMUKA, Luke; CUKROWSKA, Ewa. Selective Extraction of Cannabinoid Compounds from Cannabis Seed Using Pressurized Hot Water Extraction. **Molecules**, v. 25, n. 6, 1335, 15 mar. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25061335>.

PAS CAMPO. Manual de Boas Práticas Agrícolas e Sistema APPCC. Brasília: EMBRAPA/SEDE, 2004. 101 p. (Qualidade e Segurança dos Alimentos). Projeto PAS campo. Convênio CNI/SENAI/SEBRAE/EMBRAPA.

PAVLOVIC, Radmila et al. Quality Traits of “Cannabidiol Oils”: Cannabinoids Content, Terpene Fingerprint and Oxidation Stability of European Commercially Available Preparations. **Molecules**, n. 23, 1230, 2018. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules23051230>

PELLATI, Federica; BRIGHENTI, Virginia; SPERLEA, Johanna; MARCHETTI, Lucia; BERTELLI, Davide; BENVENUTI, Stefania. New Methods for the Comprehensive Analysis of Bioactive Compounds in Cannabis sativa L. (hemp). **Molecules**, v. 23, n. 10, 2639, 14 out. 2018. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules23102639>.

PESQUISA Clínica em Cannabis Medicinal, 2022. 1 vídeo (2 horas e 24 minutos). Intervalo: 01:14:00-01:18:15. Publicado pelo canal Webinar Anvisa. Disponível em: <https://youtu.be/DurDhV-YaJ8?t=4439>. Acesso em: 05 de Junho de 2022.

PISANTI, S.; BIFULCO, M. Medical Cannabis: a plurimillennial history of an evergreen. **Journal Of Cellular Physiology**, [S.L.], v. 234, n. 6, p. 8342-8351, 11 nov. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.27725>.

PRECISION EXTRACTION BY AGRIFY. Industrial Cannabis Extraction Equipment. Precision Extraction by Agrify, [20--]. Disponível em: <https://precisionextraction.com/industrial-extraction-equipment/>. Acesso em: 28 de maio de 2022.

PRECISION EXTRACTION BY AGRIFY. What is the Winterization Process in Cannabis Extraction? Precision Extraction by Agrify, 2020. Disponível em: <https://precisionextraction.com/2020/06/what-is-the-winterization-process-in-cannabis-extraction/>. Acesso em: 28 de maio de 2022.

PROSPIANT – DELTA SEPARATIONS BY GIBRALTAR. The Ultimate Guide to Cannabis Oil Extraction: Extraction Process Overview (Derivatives and their Processes). Delta Separations by Gibraltar, [20--a]. Disponível em: <https://deltaseparations.com/the-ultimate-guide-to-cannabis-oil-extraction/cannabis-extraction-process/>. Acesso em: 23 de maio de 2022.

PROSPIANT – DELTA SEPARATIONS BY GIBRALTAR. The Ultimate Guide to Cannabis Oil Extraction: Cannabis and Hemp Extraction Methods. Delta Separations by Gibraltar, [20--b]. Disponível em: <https://deltaseparations.com/the-ultimate-guide-to-cannabis-oil-extraction/cannabis-hemp-extraction-methods/>. Acesso em: 23 de maio de 2022.

PROSPIANT – DELTA SEPARATIONS BY GIBRALTAR. The Ultimate Guide to Cannabis Oil Extraction: Extraction Equipment. Delta Separations by Gibraltar, [20--c]. Disponível em: <https://deltaseparations.com/the-ultimate-guide-to-cannabis-oil-extraction/extraction-equipment-guide/>. Acesso em: 23 de maio de 2022.

PROSPIANT. Vortex Trichome Separator. Prospiant, [20--]. Disponível em: <https://www.prospiant.com/products/processing/solventless/vts-50-hash-machine/>. Acesso em: 28 de maio de 2022.

RADWAN, Mohamed M.; WANAS, Amira S.; CHANDRA, Suman; ELSOHLI, Mahmoud A. Natural Cannabinoids of Cannabis and Methods of Analysis. In: CHANDRA, Suman; LATA, Hemant; ELSOHLI, Mahmoud A. **Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology**. Springer, 2017. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-54564-6>. ISBN: 978-3-319-54564-6.

RAMAN, Vijayasankar; LATA, Hemant; CHANDRA, Suman; KHAN, Ikhlas A.; ELSOHLI, Mahmoud A. Morpho-Anatomy of Marijuana (*Cannabis sativa* L.). In: CHANDRA, Suman; LATA, Hemant; ELSOHLI, Mahmoud A. **Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology**. Springer, 2017. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-54564-6>. ISBN: 978-3-319-54564-6.

RAMIZES, Cristina Lujan; FANOVICH, Maria Alejandra; CHURIO, Maria Sandra. Cannabinoids: Extraction Methods, Analysis, and Physicochemical Characterization. In: Attar-Rahman. **Studies in Natural Products Chemistry**. Volume 61. 2018. ISBN: 0444641831. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64183-0.00004-X>.

RELATÓRIO prevê cultivo da Cannabis (maconha) no Brasil com restrições - 02/09/20, 2020. 1 vídeo (9 minutos). Intervalo: 00:08:35-00:08:50. Publicado pelo canal Câmara dos Deputados. Disponível em: <https://youtu.be/0vKi7QjFPwQ?t=515>. Acesso em: 14 de Maio de 2022.

ROCHA, Ricardo. Portugal: Three Years Of The Portuguese Medical Cannabis Law. Mondaq – Connecting knowledge & people, 2021. Disponível em: <https://www.mondaq.com/cannabis-hemp/1129956/three-years-of-the-portuguese-medical-cannabis-law>. Acesso em: 20 de maio de 2022.

ROCHA, S. B. F. Potencial brasileiro para o cultivo de *Cannabis sativa* L. para uso medicinal e industrial. In: 2º Seminário Internacional Cannabis Medicinal: um olhar para o futuro, 29-30 de Junho de 2019, Rio de Janeiro. Disponível em: https://cannabisamanha.com.br/wp-content/uploads/2019/07/artigo_sergiobarbosa.pdf. Acesso em: 17 de maio de 2022.

SÃO PAULO sedia feira dedicada ao uso medicinal da cannabis. **Poder 360**, 2022. Disponível em: <https://www.poder360.com.br/brasil/sao-paulo-sedia-feira-dedicada-ao-uso-medicinal-da-cannabis/>. Acesso em: 17 de maio de 2022.

SCHAFROTH, Michael A.; CARREIRA, Erick M. Synthesis of Phytocannabinoids. In: KINGHORN, A. Douglas; FALK, Heinz; GIBBONS, Simon; KOBAYASHI, Jun'ichi. **Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa**. Springer, 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9>. ISBN: 978-3-319-45541-9.

SHOU-ZHONG, Yang; FLAWS; Bob. **The Divine Farmer's Materia Medica: A Translation of the Shen Nong Ben Cao Jing**. Blue Poppy Press, 1999. ISBN: 978-0936185965.

SMALL, Ernest. Classification of *Cannabis sativa* L. in Relation to Agricultural, Biotechnological, Medical and Recreational Utilization. In: CHANDRA, Suman; LATA, Hemant; ELSOHLI, Mahmoud A. **Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology**. Springer, 2017. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-54564-6>. ISBN: 978-3-319-54564-6.

SMALL, Ernest; CRONQUIST, Arthur. A practical and natural taxonomy for *Cannabis*. **Taxon**, v. 25, p. 405–435, 1976. <https://doi.org/10.2307/1220524>.

SOMMANO, Sarana Rose; CHITTASUPHO, Chuda; RUKSIRIWANICH, Warintorn; JANTRAWUT, Pensak. The Cannabis Terpenes. **Molecules**, v. 25, n. 24, 5792, 8 dez. 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25245792>.

TERNELLI, Marco; BRIGHENTI, Virginia; ANCESCHI, Lisa; POTO, Massimiliano; BERTELLI, Davide; LICATA, Manuela; PELLATI, Federica. Innovative methods for the preparation of medical Cannabis oils with a high content of both cannabinoids and terpenes. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, v. 186, 113296, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113296>.

The British Museum. Description: Fragment of a clay tablet, lexical list of plants, 28 + 7 lines of inscription. Neo-Assyrian. Includes reference to cannabis (hemp), Assyrian azallu. Asset number: 1613765706, [s. d.]. Disponível em: <https://www.britishmuseum.org/collection/image/1613765706>. Acesso em 2 de maio de 2022.

THE CANNABIS Act: Here's what you need to know. Government of Canada (Gouvernement du Canada), 2019. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/resources/cannabis-act-what-you-need-to-know.html>. Acesso em: 20 de maio de 2022.

VALIZADEHDERAKHSHAN, Mehrab; SHAHBAZI, Abolghasem; KAZEM-ROSTAMI, Masoud; TODD, Matthew Scott; BHOWMIK, Arnab; WANG, Lijun. Extraction of Cannabinoids from Cannabis sativa L. (Hemp)—Review. **Agriculture**, v. 11, n. 5, p. 384, 23 abr. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/agriculture11050384>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants. Geneva, 2003.

ZUARDI, Antonio Waldo. History of cannabis as a medicine: a review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, n. 2, p. 153-157, jun. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462006000200015>.