



**COLEGIADO DO CURSO DE FARMÁCIA
COORDENAÇÃO DE MONOGRAFIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

MELINA BERKA DE OLIVEIRA

**PADRÕES DE QUALIDADE PARA MEDICAMENTOS DERIVADOS
DE *CANNABIS SP.*: DA MATÉRIA PRIMA AO PRODUTO FINAL**

ILHÉUS – BAHIA

2023

MELINA BERKA DE OLIVEIRA

**PADRÕES DE QUALIDADE PARA MEDICAMENTOS DERIVADOS
DE *CANNABIS SP.*: DA MATÉRIA PRIMA AO PRODUTO FINAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Farmácia, pelo Curso de Farmácia da Faculdade de Ilhéus.

Orientadora: Profa. Dra. Lucilla Silva Oliveira

**PADRÕES DE QUALIDADE PARA MEDICAMENTOS DERIVADOS DE CANNABIS
SP.: DA MATÉRIA PRIMA AO PRODUTO FINAL**

MELINA BERKA DE OLIVEIRA

Aprovado em 11/12/2023

BANCA EXAMINADORA

Lucilla Silva Oliveira Mendonça

Prof^a. Dra. Lucilla Silva Oliveira

Faculdade de Ilhéus – CESUPI

Professora – orientadora

Documento assinado digitalmente
 **MARCO AURELIO MIRANDA MENDES**
Data: 18/12/2023 19:52:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^o. Marco Aurélio Miranda Mendes

Faculdade de Ilhéus – CESUPI

Professor Avaliador 1

Documento assinado digitalmente
 **CLISSIANE SOARES VIANA PACHECO**
Data: 18/12/2023 10:42:13-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Clissiane Soares Viana

Faculdade de Ilhéus – CESUPI

Professor(a) – Avaliador 2

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar eu agradeço a Deus, pela fé intrínseca ao meu ser, que me fez suportar o processo que muitas vezes se mostrou desafiador e no nosso caso até trágico, pelo fatídico COVID 19. Por isso, agradeço a Deus pelo dom da vida, pela saúde, pela minha plena capacidade e força de vontade para atingir os meus objetivos com muita fé, leveza e otimismo.

Agradeço infinitamente à minha família. Mãe, meu esteio de tudo, só nós sabemos o que nós passamos, e só nós sabemos a glória do momento, e à ti, minha amada mãezinha, meu eterno amor e gratidão. Meu pai, obrigada por ter investido tanto em minha base educacional, em princípios básicos como estudo, merecimento, pontualidade e responsabilidade, todas essas qualidades atuam ativamente em prol do meu dia-a-dia estudantil e profissional. Ao meu irmão Pablo, que em meio ao furacão, mexeu com meu brio me exigindo relembrar do meu real valor e da minha real capacidade, meu irmão, eu te dedico esse TCC. Ao meu filho João Vicente, que é o principal responsável pela minha motivação, vontade e dedicação. Filho, você é luz em nosso lar, e todo meu esforço é dedicado a você. À minha amada vó Dith (in memoriam), que apesar de mais de 10 anos que ela foi de encontro ao Pai, continua viva em minha memória e em minhas orações, vó essa vitória tão sonhada, até que enfim é nossa.

A família é a base para sermos bem amados e bem sucedidos, é quem nos capacita para que o amor além do lar aconteça. E aconteceu. Agradeço enormemente ao meu companheiro, parceiro, meu amor, Tiago. O afeto, amor e carinho que encontro ao teu lado é como um bálsamo divino depois de difíceis lutas. Jamais imaginei amor tão simples, puro e verdadeiro. À tudo que você é e representa pra mim, meu eterno amor e gratidão.

Agradeço demasiadamente à minha orientadora de TCC, professora Dra. Lucilla, pelas incansáveis correções, pelas valiosas sugestões, pelas aulas teóricas e práticas durante a graduação que tanto me agregaram conhecimento, que tanto me estimulou a estudar e ir atrás do que eu queria. À você pró, meu carinho, gratidão e admiração. Gostaria de agradecer também aos queridos professores Marco Aurélio Miranda e Clissiane Soares pela jornada engrandecedora de conhecimento que construí através de vossas sábias aulas e ensinamentos. Vocês três são referências pra mim, obrigada por tanto. Por fim, agradeço a todos os demais professores, mestres, futuros colegas de profissão, à Coordenação, Direção, e colaboradores da Faculdade de Ilhéus, que direta ou indiretamente contribuíram para a minha formação.

PADRÕES DE QUALIDADE PARA MEDICAMENTOS DERIVADOS DE *CANNABIS SP.*: DA MATÉRIA PRIMA AO PRODUTO FINAL

Melina Berka de Oliveira¹, Lucilla Silva Oliveira²

¹Discente do curso de Farmácia da Faculdade de Ilhéus, Centro de Ensino Superior, Ilhéus, Bahia. e-mail: melinaberka@hotmail.com

²Docente do curso de Farmácia da Faculdade de Ilhéus, Centro de Ensino Superior, Ilhéus, Bahia. e-mail: lucilla.s.oliveira@gmail.com

RESUMO

Introdução: A *Cannabis sativa L.* é uma planta popularmente conhecida e está entre uma das espécies mais utilizadas no mundo, devido à gama de tratamentos para diversas patologias. As propriedades terapêuticas estão associadas aos fitocanabinóides produzidos pelas flores da planta, e os de maior interesse farmacológico são principalmente o canabidiol e o Δ^9 -tetrahydrocannabinol. A ausência de normatização para qualidade de produtos derivados de *Cannabis sativa* no Brasil é um entrave na regulamentação, adesão e prescrição do medicamento. Por isso, o presente trabalho investigou, os padrões de qualidade para produtos farmacêuticos à base de *Cannabis sp.* **Metodologia:** Foi realizada uma revisão bibliográfica, utilizando as plataformas Medline, PubMed, Scielo e Lilacs com os seguintes descritores de saúde: “*cannabis medicinal*”, “CBD e THC”, “controle de qualidade” “medicamento à base de *cannabis*”, e “plantas medicinais”. **Resultados/Conclusões:** Para obter um produto final de qualidade, devem ser criteriosamente avaliados o cultivo, fatores climáticos, técnicas de plantio e colheita, além do controle de pragas e doenças, e métodos de secagem. Uma técnica importante após colheita é a descarboxilação dos canabinoides ácidos (THCA e CBDA) em canabinoides neutros (THC e CBD), por meio de um processo de aquecimento. As formas de extração podem ser convencionais, como maceração, decocção, extratos caseiros oleosos e vaporizadores, e não convencionais como extração assistida por ultrassom, assistida por micro-ondas, e com fluido supercrítico. Por fim, no controle de qualidade do princípio ativo, na forma farmacêutica a ser utilizada, a cromatografia é a técnica padrão, existindo diferentes formas para a detecção. O método determina a concentração do princípio ativo, quantifica impurezas, determina a composição do produto, e também aponta estabilidade e degradação.

Palavras-chave: *Cannabis medicinal*, CBD e THC, Controle de Qualidade, Medicamentos à base de *cannabis*.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CBD	Canabidiol
CBDA	Ácido canabidiólico
CBG	Canabigerol
CBN	Canabinol
CG	Cromatografia Gasosa
CGEM	Cromatografia Gasosa por Espectrometria de Massa
CL	Cromatografia Líquida
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
EAMO	Extração Assistida por Micro-ondas
FDA	Federal Drug Administration
FSC	Fluido Supercrítico
MEFS	Método de Extração com Fluido Supercrítico
THC	Δ^9 -tetrahydrocanabinol
THCA	Ácido tetrahydrocanabinólico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
3.1 Contexto histórico	10
3.2 Cultivo	11
3.3 Descarboxilação.....	13
3.4 Extração.....	14
3.5 Controle do produto final	16
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
4.1 Análise quantitativa	17
4.2 Análise qualitativa	20
4.2.1 Cultivo e descarboxilação.....	20
4.2.2 Extração.....	21
4.2.3 Controle de qualidade.....	22
5 CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa L.* é uma planta popularmente conhecida, pertencente à família das Cannabaceae, e está entre uma das espécies mais utilizadas e cultivadas ao redor do mundo. Isso devido à sua capacidade de se adaptar em diversas condições climáticas e à sua ampliada gama de aplicações terapêuticas contra uma variedade de condições patológicas (Novack, 2016; Russo, 2011).

As propriedades terapêuticas estão associadas à inflorescência, que contém uma série de fitocanabinóides exclusivos da planta. Os fitocanabinóides são biossintetizados pela planta, mais de 120 já foram identificados (Elsohly; Gul, 2014). Os principais canabinóides neutros, encontrados na inflorescência seca de *cannabis* são o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), canabidiol (CBD), canabigerol (CBG), canabicromeno e canabinol (CBN). Contudo, o THC e CBD são os mais reconhecidos como compostos com relevância farmacêutica (Aizpurua-Olaizola *et al.*, 2014).

O THC promove relaxamento muscular, analgesia e atividade antiemética, porém é responsável por 90% dos efeitos psicoativos que a planta produz (Elsohly, 2007; Howard *et al.*, 2013). Suas concentrações variam em função do fenótipo do organismo que o administra e o ambiente geográfico do plantio. Esses efeitos psicoativos do THC o tornam mais desafiador como agente terapêutico, pois pode induzir psicose, ansiedade e sedação (Elsohly *et al.*, 2017).

Já o CBD, representa nos dias atuais, o composto mais valioso do ponto de vista farmacêutico, isso devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e anticonvulsivantes, além de sua ação em diferentes alvos terapêuticos (Alves *et al.*, 2020). Apesar de sua relevância farmacêutica, efeitos adversos associados à alta ingestão de CBD já foram relatados como, inibição do sistema nervoso central, neurotoxicidade, lesões hepatocelulares, redução da espermatogênese, hipotensão, dentre outros (Huestis *et al.*, 2019).

Em 2018, o CBD foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento de epilepsia infantil grave como nas síndromes de Lennox-Gastaut e de Dravet, desde então é comercializado o medicamento de referência Epidiolex em solução oral de 100 mg/mL, produzido pela GW Pharmaceuticals (UK) (Yang; Szaflarski, 2019). O CBD contido no Epidiolex é extraído de tricomas glandulares, densamente expressos em estruturas reprodutivas de plantas femininas, portanto, é produzido de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF). As BPF abrangem todas as etapas da produção, desde a matéria prima até as instalações, equipamentos, qualificação e treinamento dos recursos humanos, higienização e limpeza (Yang; Szaflarski, 2019).

Após a validação das técnicas de controle de qualidade, é possível obter as formas farmacêuticas disponíveis no mercado como comprimidos, cápsulas, spray bucal e cremes, que se destinam para a terapêutica de várias condições. O que inclui perda de apetite, náuseas e vômitos relacionados à quimioterapia, convulsões, dor, dentre outros (Fraguas-Sanchez; Torres-Suarez, 2018).

Trazendo esse contexto mundial para um panorama brasileiro, é preciso que a ciência e a legislação entrem em consonância para que os pacientes que necessitam do tratamento, tenham acesso seguro e de qualidade ao medicamento (BRASIL, 2022). Os medicamentos de controle especial, devem estar regulamentados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2019). O THC e CBD sendo potenciais princípios ativos devem também estar inseridos dentre os medicamentos de uso controlado. O canabidiol por sua vez já foi colocado na lista de substâncias controladas desde 2015, porém a falta de informação em conjunto com o uso recreativo da substância, são entraves na regulamentação do uso medicinal de outros canabinoides presentes na *Cannabis sativa* (BRASIL, 2015).

A ausência de normatização para qualidade de produtos derivados de *Cannabis sativa* no Brasil, bem como a falta de políticas sanitárias e regulatórias desses produtos e a diferenciação nos protocolos terapêuticos de acordo com patologias e condições fisiológicas individuais são entraves tanto no norteamo legislativo quanto nos prescritores legais. Por isso, o presente trabalho tem como objetivo principal identificar quais são os padrões esperados de qualidade na obtenção de um produto farmacêutico à base de *Cannabis sp.*, discutindo as especificidades ideais do solo, os métodos de extração mais indicados e os principais testes aplicados no controle de qualidade de produtos à base de *Cannabis*.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa qualitativa de literatura. Em que foi pesquisado nas plataformas Medline, PubMed, Scielo e Lilacs os seguintes descritores de saúde: “cannabis medicinal”, “canabidiol”, “CBD e THC”, “medicamento à base de cannabis”, “controle de qualidade”, “cultivo”, “descarboxilação” e “plantas medicinais”. Esses descritores foram combinados em Português, e posteriormente em Inglês das seguintes maneiras: (cannabis medicinal) AND (controle de qualidade); (cannabis medicinal) AND (cultivo); (canabidiol) OR (CBD e THC) AND (descarboxilação); (cannabis medicinal) AND (descarboxilação); (medicamento à base de cannabis) AND (controle de qualidade) e (plantas medicinais) OR (cannabis medicinal) AND (cultivo) AND (controle de qualidade).

Os artigos foram selecionados mediante a leitura do título e resumo, aplicando os critérios de inclusão e exclusão. Os artigos elegíveis foram aqueles que apresentaram o texto na íntegra, escritos em Português, Inglês ou Espanhol, publicados de 1980 até setembro de 2023, que abordassem critérios descritivos e avaliativos acerca apenas de *Cannabis* para fins medicinais. Já os critérios de exclusão envolvem artigos fora do escopo e problemática do trabalho, artigos repetidos nas plataformas de busca, artigos que analisaram amostras para uso adulto, sem a finalidade terapêutica padronizada, e estudo em amostras animais.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Contexto histórico

Cannabis sativa L. é o nome científico da planta herbácea popularmente conhecida como maconha. A planta está presente de forma milenar na história da civilização, sendo utilizada pelo homem como fonte de fibras para produção têxtil, como alimento, combustível, medicinal ou fumo (Grosso, 2020). Segundo Grosso (2020) dentre os anos 1000 a.C. até o século XIX, a maconha e o cânhamo eram as principais fontes de matérias-primas de alguns papéis, combustíveis e artigos têxteis.

Estima-se que a *Cannabis* tenha chegado no Brasil trazida por escravos em meados do século XVI. Após isso, o seu uso disseminou-se entre os escravos e índios, que passaram a cultivá-la. Foi nos anos de 1930 que a repulsa ao uso da maconha cresceu no país, embora permanecesse sendo citada em ambientes médicos e com suas propriedades terapêuticas reconhecidas, até o final dos anos 80. As citações sobre *Cannabis* ainda permeavam um campo mais esotérico e algumas pesquisas que intencionavam provar os efeitos deletérios da planta acabou retardando as investigações sobre seus potenciais benefícios (Carlini, 2006).

Nas décadas de 40 e 50 ocorreram descobertas sobre o funcionamento do cérebro humano o que possibilitou a identificação e síntese de Tetrahydrocannabinol (THC). Seguiram-se as descobertas com os abundantes receptores canabinoides (CB1 e CB2) presentes em todo o corpo bem como o mapeamento das suas localizações em tecido cerebral. Na década de 90, Mechoulam, (2007) identificou o neurotransmissor em que a molécula era muito semelhante ao THC, além de se associar aos mesmos receptores, essa molécula foi denominada de anandamida, e anos depois viria a descoberta da segunda molécula, o 2-araquidonoilglicerol, ou “2-AG”, cuja interação se dá entre os receptores canabinoides CB1 e CB2 (Ligresti; Petrocellis; Di marzo, 2016).

Após estabelecida as vias metabólicas do THC, os pesquisadores identificaram um esquema de sinalização presente na regulação de ampla gama de funções biológicas, chamado

de Sistema Endocanabinoide, fazendo referência à planta que levou a essa descoberta. Esse sistema, dotado de receptores e uma substância canabinoide é capaz de modular dor e analgesia, inflamação, apetite, motilidade gastrointestinal e ciclos de sono, juntamente com a atividade de células imunes, hormônios e outros neurotransmissores capazes de alterar o humor, como serotonina, dopamina e glutamato (Ligresti; Petrocellis e Di marzo, 2016).

3.2 Cultivo

Para o cultivo de plantas medicinais é necessário avaliar diversos critérios como fatores climáticos, técnicas de plantio, pragas e doenças, além de técnicas de colheita e secagem (BRASIL, 2006). Os fatores climáticos podem influenciar no desenvolvimento de plantas medicinais, tendo em vista que a produção dos princípios ativos pode variar. A intensidade da luz também desempenha papel indispensável nas plantas, pois possibilita diretamente a fotossíntese, que favorece no crescimento, desenvolvimento e forma. A umidade é outro aspecto essencial para a vida e metabolismo das plantas, visto que a deficiência de água no solo pode alterar a quantidade dos princípios ativos. A altitude é um parâmetro que também deve ser levado em consideração pois quanto maior for a altitude, a temperatura pode diminuir e aumentar a insolação, o que interfere no desenvolvimento e produção de princípios ativos (Azevedo e Moura, 2010).

A área para cultivo de plantas medicinais deve ter ao menos cinco horas de sol por dia e o solo deve ter boa drenagem. A maioria das plantas medicinais tem maior produtividade em solo fértil, leve e arejado, com pH entre 6,0 e 6,5. A escolha da semente deve ser feita de acordo com os fatores climáticos e sem adição de agroquímicos. A área deve ser protegida contra ventos fortes e ter disponibilidade de água para irrigar, além de não poder ter em suas proximidades fontes de poluição, como culturas que usam agrotóxicos ou regiões com criação de animais (Azevedo e Moura, 2010).

Ao se tratar especificamente da *Cannabis*, os fatores fisiológicos da planta devem ser levados em consideração, pois por ser uma planta predominantemente dioica, ela pode ser feminina, masculina e mais raramente hermafrodita, sendo elas utilizadas para fins diferentes. Para o fim medicinal utiliza-se as flores das plantas femininas (Chandra *et al.*, 2016).

A *Cannabis* é comumente denominada como “planta de dias curtos”, pois elas começam a florescer naturalmente no final do verão, devido ao aumento na duração da noite. Porém, um número crescente das variedades chamadas autoflorescentes tornaram-se comercialmente disponíveis e vantajosas, pois estas plantas não são sensíveis à duração do dia e começam a florescer com aproximadamente 2 semanas após o nascimento do broto, além de poder ser

cultivadas em iluminação contínua, o que aumenta o rendimento das mesmas (Chandra *et al.*, 2016).

Os métodos de cultivo utilizados podem ser diferentes a depender do objetivo a ser alcançado. Nesse sentido, a *Cannabis* medicinal é frequentemente cultivada em sistemas interiores e em estufa, pois permite um maior controle das condições ambientais acarretando, portanto, em uma padronização maior (Figura 1). O cultivo ainda pode ser feito em estufas mais simples, com ou sem suplementação luminosa e também podem ser cultivadas ao ar livre (Massuela *et al.*, 2022).

Figura 1 – Cultivo em estufa com suplementação luminosa



Fonte: Chandra *et al.* (2016).

O padrão de qualidade do produto final das flores é muito variáveis e depende de fatores como genótipo, os métodos de cultivo, que englobam o regime de irrigação, fertilização, espectros, intensidade e fotoperíodo da luz, além da densidade de plantas, umidade, temperatura, pragas, podas e também a duração do período vegetativo (Massuela *et al.*, 2022).

Após a colheita da planta, ela passará por alguns processos antes de seguir o fluxo até o produto final. O primeiro deles é aparar as folhas, caules e raízes, deixando apenas as inflorescências. Depois de separada as partes de interesse, a droga vegetal deverá ser seca, pois nas inflorescências in natura cerca de 80% é água (Figura 2). A secagem é um processo lento que geralmente leva de 5 a 6 dias em temperatura em torno de 18 a 21 °C e umidade relativa de 50 a 55% (Das *et al.*, 2022).

Figura 2 – Processo de secagem em grande escala



Fonte: Das; Vista; Tabil; Baik (2022).

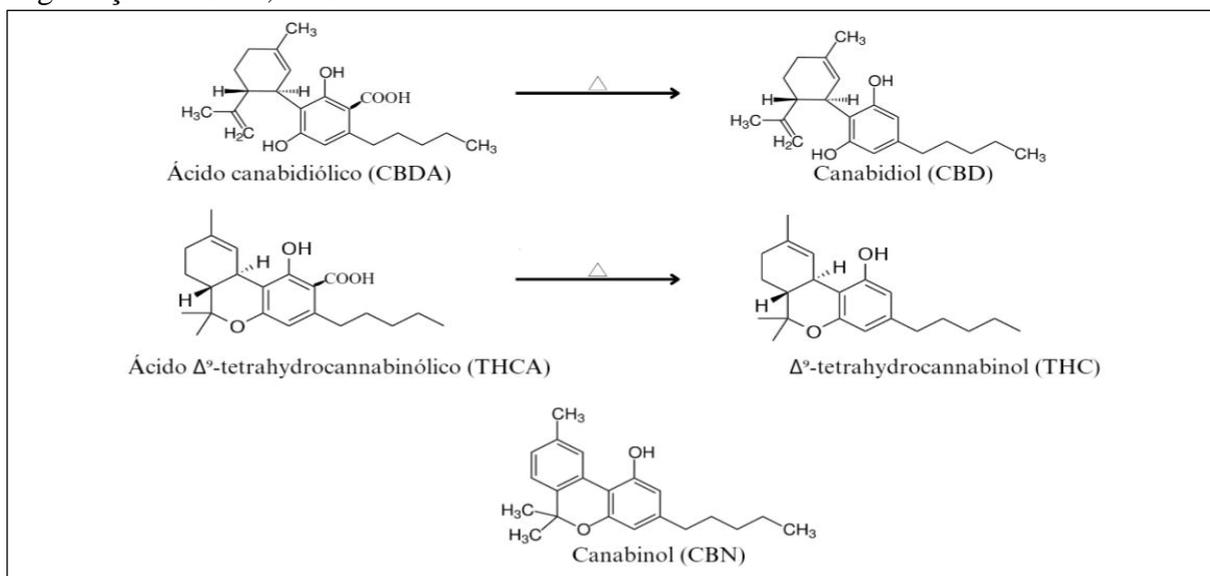
3.3 Descarboxilação

A matéria-prima empregada na produção de extratos medicinais de *Cannabis*, como já foi dito, são as extremidades floridas de plantas fêmeas (pistiladas). Porém a *Cannabis* sintetiza principalmente os fitocanabinoides em suas formas de ácido carboxílico, como ácido tetrahydrocannabinólico (THCA) e/ou ácido canabidiólico (CBDA). A etapa da descarboxilação consiste, portanto, na conversão dos canabinoides ácidos para as suas formas neutras, obtendo-se dessa maneira, os princípios ativos tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) (Figura 3). A depender das condições de armazenamento, da temperatura e tempo de descarboxilação, a matéria-prima pode conter o produto de degradação do THC, o canabinol (CBN). Esses cinco fitocanabinoides são os principais marcadores empregados no controle de qualidade de produtos medicinais (Lewis *et al.*, 2017).

O processo de descarboxilação é um fenômeno que ocorre espontaneamente em temperatura ambiente nas plantas, porém quando ocorre de forma natural se torna um processo muito lento, de armazenamento prolongado e por isso não é viável para a indústria farmacêutica. Essa etapa pode ser acelerada quando as amostras são expostas à luz ou ao calor (Petrovici *et al.*, 2021). Portanto as análises de controle de qualidade são geralmente feitas através da soma das formas ácida e neutra dos canabinoides (Wang *et al.*, 2016).

A regulamentação do uso de extratos medicinais de *Cannabis* e a necessidade de fiscalização e monitoramento com fins de saúde pública justificam a padronização de métodos de controle de qualidade aplicáveis ao insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) e aos extratos formulados em veículos oleosos (BRASIL, 2019).

Figura 3 – Descarboxilação das moléculas de CBDA e THCA em CBD e THC, e produto da degradação do THC, o CBN.



Fonte: A autora.

3.4 Extração

Há um interesse crescente nas investigações acerca das condições de extração considerando o método em que se alcance o maior rendimento de canabinoides da planta *C. sativa*. Além dos procedimentos convencionais, como maceração ou outras extrações com uso de solvente, uma gama de novas técnicas, incluindo extração assistida por ultrassom, assistida por micro-ondas, e extração com fluido supercrítico, possibilitam a extração do princípio ativo (Azmir, 2013).

3.4.1 Técnicas convencionais

No que tange os métodos tradicionais, a seleção do solvente é, em sua maioria, influenciada pela polaridade dos metabólitos secundários na droga vegetal. Dependendo da polaridade dos canabinoides que se deseja extrair, álcoois como metanol e etanol são considerados como os solventes de extração mais adequados, sendo que as concentrações podem variar de 90 a 96%, sem que haja diferença significativa (Ramirez; Fanovich; Churio, 2018). Nos países europeus, há muito interesse nas preparações caseiras como decocções, óleos, sprays ou soluções inalatórias (Brunetti, 2020).

Dentre as extrações convencionais a maceração é bem conhecida, e relacionada à *cannabis sativa*, Barauskaite *et al.*, (2020) pesou 1g da droga vegetal em pó seco que colocado em um béquer com 5 ml de etanol 90% (v/v) e mantido em temperatura ambiente por 48 horas, obteve um extrato que foi filtrado através de filtro de membrana. O método não apresentou rendimento satisfatório quando comparado às técnicas não convencionais. Além

disso, a técnica não é tão vantajosa devido ao tempo demorado de extração e a grande quantidade de solvente utilizado (Cinti *et al.*, 2015).

A decocção, segundo Hazekamp *et al.*, (2007) consiste na imersão das inflorescências de *cannabis* em um recipiente com água fria na proporção de 1:100, aquecer até atingir 100°C e ferver em fogo baixo por 15 minutos em recipiente fechado. A decocção deve ser resfriada naturalmente por mais 15 minutos e então filtrada. Porém, foi demonstrado que a quantidade de canabinoides extraídos por decocção é fraca e pode variar, sendo necessário um grande volume da decocção para produzir efeitos analgésicos (Hazekamp *et al.*, 2007).

A produção caseira de extratos oleosos à base de *cannabis*, é feita a partir de 500 mg da inflorescência de *cannabis* em 5 ml de azeite, a mistura deve ser aquecida em banho-maria a aproximadamente 98°C durante duas horas. O óleo deverá ser resfriado à temperatura ambiente e filtrado. Devido à natureza lipofílica dos canabinoides, a extração em óleo é maior e menos variável do que a água (Pacifci *et al.*, 2019).

Na última década, houve um crescente interesse pela vaporização da *cannabis* medicinal e com isso diversos dispositivos comerciais foram desenvolvidos. Esses dispositivos aquecem as extremidades secas das flores de *cannabis* em uma temperatura ligeiramente abaixo do ponto de combustão (200 °C), a fim de vaporizar os canabinoides para inalação. No entanto, ainda não há consenso sobre os critérios de segurança, além do que, pode ocorrer elevada taxa de inalação de THC acarretando em superdosagem e efeitos psicotrópicos. Os efeitos a longo prazo da vaporização da *cannabis* são ainda desconhecidos, porém já foi relatado que aditivos de produtos à base de *cannabis* podem causar lesões pulmonares se inalados a altas temperaturas, e várias mortes jaz foram atribuídas a dispositivos de vaporização (He *et al.*, 2017).

3.4.2 Técnicas não-convencionais

Já o método de extração com fluido supercrítico (MEFS) vem despertando o interesse como forma de extrair os canabinoides de forma seletiva, com tempo de processamento curto, baixo custo operacional e baixo impacto no meio ambiente. O MEFS é um processo no qual o fluido supercrítico (FSC) separa ou dissolve componentes da matriz vegetal de acordo com suas propriedades de solvatação. A propriedade de solvatação da extração do componente pode ser mantida alterando a temperatura e a pressão acima do ponto crítico (Sharif, 2014).

A extração assistida por ultrassom, segundo Lewis-Bakker *et al.*, (2019), é feita através da pesagem e posterior trituração da droga vegetal em almofariz e pistilo. A droga vegetal triturada é então suspensa em álcool isopropílico e/ou hexanos (10 mL/g), sonicado durante 5 min a 25°C e filtrado a vácuo utilizando um funil de Buchner. Um volume equivalente de solvente é adicionado ao material vegetal e as etapas subsequentes de sonicação-decantação-

filtração são repetidas outras duas vezes. O extrato é evaporado até à secura, produzindo uma resina pegajosa verde. Esse método, por sua vez, se mostrou eficaz na extração de fitocanabinoides na forma ácida principalmente da *cannabis* seca, mas não apresentou uma descarboxilação eficiente (Lewis-Bakker *et al.*, 2019).

Por fim, a extração assistida por micro-ondas (EAMO), segundo Lewis-Bakker *et al.*, (2019), foi realizada através do micro-ondas Biotage® Initiator, em que a droga vegetal deve ser pesada e pulverizada em triturador. A forma da *cannabis* em pó, é submetida ao acondicionamento em frasco com tampa, para micro-ondas e adicionado 10 a 12 ml de etanol. Proceder agitação durante 30 segundos a 900 rpm, seguida por irradiação de micro-ondas para manter a temperatura entre 120°C e 170°C durante 20-45 min. A suspensão é resfriada até a temperatura ambiente, filtrada em Celite®, seguida por outro filtro de carvão ativado. O filtrado, sob pressão reduzida, é concentrado até à secura a 35°C produzindo então uma resina de cor alaranjada. O resultado quanto ao rendimento para temperaturas acima de 130°C sobre a EAMO e a descarboxilação no estudo relatado foi maior que 99% (Lewis-Bakker *et al.*, 2019).

3.5 Controle do produto final

O controle de qualidade para produtos farmacêuticos é de suma importância, pois os medicamentos são considerados insumos que geram preocupação e por isso, inúmeras pesquisas são realizadas mundialmente, sobretudo em relação ao controle de qualidade. Portanto, o desenvolvimento de métodos analíticos eficazes e confiáveis para o controle de qualidade dos medicamentos à base de *cannabis* é indispensável.

Na indústria farmacêutica a cromatografia é amplamente utilizada no controle de qualidade de princípios ativos e formas farmacêuticas. O método determina a porcentagem do princípio ativo, quantifica impurezas, determina a composição ou formulação de um produto, e também aponta estabilidade e degradação (La Roca *et al.*, 2014). A cromatografia gasosa (CG), cromatografia gasosa por espectrometria de massa (CGEM) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) são os métodos mais recomendados para a análise quantitativas e qualitativas de *cannabis* e produtos de *cannabis* (Leghissa; Hildenbrand e Schug, 2018).

A Cromatografia Gasosa (CG) é uma técnica para separação e análise de misturas voláteis. A amostra é vaporizada e forma um fluxo de gás chamado de fase móvel, específico para cada análise. Esse fluxo de gás junto à amostra vaporizada passa por um tubo contendo a fase estacionária, onde ocorre a separação da mistura. Depois de separadas, chegam ao detector, que gera um sinal para o sistema de registro e tratamento dos dados. Por apresentar boa simplicidade, sensibilidade e efetividade para separar os componentes em misturas, a CG é uma

técnica amplamente usada para análises quantitativas e qualitativas, na determinação de constantes como calor, vaporização, pressão de vapor e coeficientes de atividade (La Roca *et al.*, 2014).

A CG pode ser montada com vários tipos de espectrômetros, o que compõem sistemas que combinam a capacidade de separação da cromatografia com a capacidade de identificação da espectroscopia. Portanto, a cromatografia gasosa por espectrometria de massa (CGEM) consiste em passar as amostras provenientes do cromatógrafo a gás, no estado gasoso, bombardeadas por elétrons e quebradas, podendo gerar íons positivos, negativos e radicais e a partir da diferença entre massa/carga dos íons gerados irá separá-los em um sistema de registro para a interpretação dos resultados. Em resumo, a CGEM permite a separação e identificação de canabinoides, no entanto, não é possível identificar os ácidos terpenofenólicos, que produzem canabinoides neutros ou seus produtos de degradação (Santos *et al.*, 2016).

Já a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) é uma das técnicas de separação cromatográfica mais populares, modernas, vantajosas que têm sido usadas para separar, identificar e quantificar componentes de misturas complexas, como em extratos ou produtos de ervas a fim de obter perfis químicos ou impressões digitais de misturas brutas (Sarker e Nahar, 2015).

A restrição com o uso de CG na análise é que a descarboxilação dos canabinoides ácidos deve ser feita previamente. Nesse sentido, a cromatografia líquida (CL) é mais adequada do que um método de cromatografia gasosa para a medição de canabinoides, porque o método permite a análise simultânea das formas ácida e neutra de cada canabinoide (Citti *et al.*, 2018).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Análise quantitativa

As buscas nas plataformas feitas de acordo a combinação (*Cannabis Medicinal*) AND (controle de qualidade) obteve 0 resultado no PubMed, 0 resultado no Scielo, 5 resultados no Lilacs e 5 resultados no Medline, ao passo que a mesma combinação em inglês obteve 238 resultados no PubMed, 2 resultados no Scielo, 18 resultados no Lilacs e 18 resultados no Medline. A combinação dos descritores (*Cannabis Medicinal*) AND (cultivo) obteve 0 resultado no PubMed, 4 resultados no Scielo, 6 resultados no Lilacs e 3 resultados no Medline, enquanto que a mesma combinação em Inglês obteve 184 resultados no PubMed, 0 no Scielo, 6 resultados no Lilacs e 6 resultados no Medline. A combinação (canabidiol) OR (CBD e THC) AND (descarboxilação) obteve 0 resultado no PubMed, 0 resultado no Scielo, 4 resultados no Lilacs e 0 resultado no Medline, enquanto que a busca em inglês obteve 57 resultados no

PubMed, 0 no Scielo, 13 no Lilacs e 0 no Medline. Com a junção dos termos (medicamento à base de *cannabis*) AND (controle de qualidade) foi obtido 0 resultado no PubMed, 0 no Scielo, 0 no Lilacs e 0 no Medline. Já quando digitados em Inglês os resultados obtidos no PubMed são 231, 0 no Scielo, 0 no Lilacs e 1 no Medline. Por fim, a combinação (*cannabis medicinal*) AND (cultivo) AND (controle de qualidade) obteve 0 resultado no PubMed, 0 resultado no Scielo, 0 resultado no Lilacs e 0 no Medline, já a mesma combinação em Inglês trouxe 38 resultados no PubMed, 0 no Scielo, 0 no Lilacs e 0 no Medline (Tabela 1).

Tabela 1 – Quantificação dos artigos encontrados nas diferentes plataformas usando os descritores em Português e Inglês

Descritores de saúde – Português / Inglês (P/I)	PubMed	Scielo	Lilacs	Medline	Total
Cannabis Medicinal e Controle de Qualidade / Medical Cannabis and Quality Control	0P / 231I	0P / 2I	5P / 18I	5P / 18I	10P / 276 I
Cannabis medicinal e cultivo / Medical Cannabis and cultivation	0P / 184I	4P / 0I	6P / 6I	3P / 6I	13P / 196I
Canabidiol ou THC e CBD e descarboxilação / cannabidiol or THC and CBD and decarboxylation	0P / 57I	0P / 0I	4P / 13I	0P / 0I	4P / 70I
Medicamentos à base de Cannabis e Controle de qualidade / Cannabis medicine and Quality Control	0P / 231I	0P / 0I	0P / 0I	0P / 1I	0P / 232I
Cannabis medicinal e Cultivo e Controle de Qualidade / Medical Cannabis and Cultivation and Quality Control	0P / 38I	0P / 0I	0P / 0I	0P / 0I	0P / 38I
Total	0P / 748I	4P / 2I	15P / 37I	8P / 25I	27P + 812I = 839

Fonte: A autora

Seguindo as estratégias de busca descritas acima, foram encontrados 839 artigos (Tabela 1), dos quais, após a leitura do título e resumo, e seguindo os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 23 artigos. Os 23 artigos pertinentes ao escopo do trabalho, foram classificados conforme a linha de pesquisa somando um total de 5 artigos relacionados às etapas de plantio e descarboxilação, 4 relacionados à extração e 14 sobre análises quantitativas e qualitativas relativas ao controle de qualidade (Tabela 2).

Tabela 2 – Classificação dos artigos selecionados

Autor	Título	Ano	Classificação
Chandra, S., <i>et al.</i>	Cannabis cultivation: Methodological issues for obtaining medical-grade product	2016	Cultivo
Massuela, D.C., <i>et al.</i>	Impact of Harvest Time and Pruning Technique on Total CBD Concentration and Yield of Medicinal Cannabis	2022	Cultivo
Das, P.C., <i>et al.</i>	Postharvest Operations of Cannabis and Their Effect on Cannabinoid Content: A Review	2022	Pós-colheita / Descarboxilação
Petrovici, A.R., <i>et al.</i>	Insights on Hemp Oil Enriched in Cannabidiol: Decarboxylation, Antioxidant Properties and In Vitro Anticancer Effect.	2021	Descarboxilação
Wang, M., <i>et al.</i>	Decarboxylation study of acidic cannabinoids: a novel approach using ultra-high-performance supercritical fluid chromatography/photodiode array-mass spectrometry	2016	Descarboxilação
Baranauskaite, J., <i>et al.</i>	Development of extraction technique and GC/FID method for the analysis of cannabinoids in Cannabis Sativa L. spp. Santicha (hemp)	2020	Extração
Baratta, F., <i>et al.</i>	Development of Standard Operating Protocols for the Optimization of Cannabis-Based Formulations for Medical Purposes	2019	Extração
Wilson, J.	Total cannabidiol (CBD) Concentrations and yields from Traditional extraction methods: Percolation vs. Maceration.	2022	Extração
Lewis-Bakker, M.M., <i>et al.</i>	Extractions of medical cannabis cultivars and the role of Decarboxylation for optimal receptor responses	2019	Extração
Janatová, A., <i>et al.</i>	The chemical composition of ethanolic extracts from six genotypes of medical cannabis (<i>Cannabis sativa</i> L.) and their selective cytotoxic activity	2022	Controle de qualidade
Bajda, L.	Métodos cromatográficos optimizados para la identificación y cuantificación de terpenos em aceite de Cannabis Sativa de uso medicinal	2023	Controle de qualidade
Cardenia, V., <i>et al.</i>	Development and validation of a Fast gas Chromatography/mass spectrometry method for the determination of cannabinoids in Cannabis Sativa L.	2018	Controle de qualidade
Elsohly, M.A., <i>et al.</i>	Analysis of Cannabidiol, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, and Their Acids in CBD Oil/Hemp Oil Products	2020	Controle de qualidade

Rocha, E.D., <i>et al.</i>	Qualitative terpene profiling of Cannabis varieties cultivated for medical purposes.	2020	Controle de qualidade
Carvalho, V.M., <i>et al.</i>	Chemical profiling of Cannabis varieties cultivated for medical purposes in southeastern Brazil.	2022	Controle de qualidade
Duzan, A.	Quality Control of 11 Cannabinoids by Ultraperformance Liquid Chromatography Coupled with Mass Spectrometry (UPLC-MS/MS)	2023	Controle de qualidade
Deiddaa, R., <i>et al.</i>	Analytical quality by design: Development and control strategy for a LC method to evaluate the cannabinoids content in cannabis olive oil Extracts.	2019	Controle de qualidade
Carvalho, V.M., <i>et al.</i>	Quantificação de canabinoides em extratos medicinais de Cannabis por cromatografia líquida de alta eficiência.	2020	Controle de qualidade
Pacifici, R., <i>et al.</i>	Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry	2017	Controle de qualidade
Peschel, W.	Control of Traditional Cannabis Tinctures: Pattern, Markers, and Stability	2016	Controle de qualidade
Micalizzi, G., <i>et al.</i>	Cannabis Sativa L.: a comprehensive review on the analytical methodologies for cannabinoids and terpenes characterization	2021	Controle de qualidade
Stefkov, G., <i>et al.</i>	Analytical Techniques for Phytocannabinoid Profiling of Cannabis and Cannabis-Based Products: A Comprehensive Review	2022	Controle de qualidade
Lazarjani, M.P., <i>et al.</i>	Methods for quantification of cannabinoids: a narrative review.	2020	Controle de qualidade

Fonte: A autora.

4.2 Análise qualitativa

4.2.1 Cultivo e descarboxilação

Dos artigos que abordam padrões de qualidade para o cultivo, Chandra *et al.*, (2016) afirma que a *cannabis* é predominantemente dioica, com flores masculinas e femininas, e que para a produção de canabinoides, são preferidas culturas exclusivamente femininas. O autor descreve ainda as possíveis formas de cultivo como interno e intensivo, em estufa e plantio ao ar livre. No plantio interno e intensivo a ênfase é na produção de um produto uniforme, portanto a temperatura de crescimento, a duração dos dias, as densidades de plantio e os horários de

colheita são mantidos rigorosamente especificados. As plantas são cultivadas a partir de material feminino clonado o que garante a rastreabilidade. Já no plantio em estufa se não houver suplementação luminosa na fase de floração o rendimento chega a ser um terço quando comparado ao cultivo interno intensivo. Para o plantio ao ar livre não é viável a utilização de clones, pois o rendimento se mostra muito inferior, sendo priorizado então a escolha por sementes feminizadas.

Já o autor Massuela *et al.*, (2022), avaliou técnicas de poda e o tempo de colheita relacionando à quantidade de CBD produzidos em amostras cultivadas em estufa. Teve como resultado um aumento de 7,62% de CBD para 8,88% da sétima semana de floração para a nona, e uma posterior queda para 7,76% na décima primeira semana de flora. Quanto às técnicas de poda foi demonstrado que a poda apical reduziu a altura das plantas, porém promoveu o desenvolvimento de brotos laterais, além disso a concentração de CBD não foi significativamente alterada pela poda. Por fim, Das *et al.* (2022), avaliou o processo de secagem, e concluiu que a secagem lenta é o método mais praticado na indústria da *cannabis*, embora apresente algumas desvantagens, como tempo de secagem longo, possibilidade de contaminação e nível de umidade indefinido.

Dentre os artigos que abordam sobre a descarboxilação, Das *et al.* (2022), afirma que todos os canabinoides começam num estado ácido a partir da inflorescência, e que são então descarboxilados através de aquecimento, definindo a descarboxilação como a reação química que remove o grupo carboxila (COOH) do THCA e do CBDA, resultando em THC e CBD, respectivamente. O autor cita também que além do aquecimento, a vaporização também é uma forma alternativa para a descarboxilação, porém para Das *et al.* (2022), o maior rendimento obtido foi aquecendo a temperaturas acima de 100°C por 60 minutos. Já para Petrovici *et al.* (2021), traz que esse procedimento ocorre lenta e espontaneamente à temperatura ambiente, porém quando se eleva a temperatura entre 60°C e 90°C, é observado um processo de descarboxilação mais eficaz na neutralização do CBDA em CBD.

Segundo Wang *et al.* (2016), em temperaturas abaixo de 100°C o THCA não descarboxilou por completo em 60 minutos, tendo como temperaturas ideais para o máximo rendimento 110°C, 130°C e 145°C. Já o CBDA apresentou um padrão diferente ao do THCA, pois quando elevada a temperatura à 110°C e 130°C com a progressão do tempo, a quantidade de CBD passa a diminuir.

4.2.2 Extração

Baranauskaite *et al.* (2020) comparou técnicas de extração quanto a presença dos canabinoides CBD e CBG e os métodos convencionais de extração, como a maceração,

apresentam notáveis desvantagens, como maior tempo de extração e grandes quantidades de solvente, e considerou a extração assistida por ultrassom como ideal por requerer menor gasto de tempo, energia e custo.

Já o autor Baratta *et al.* (2019), comparou os tipos de extrações tradicionais decocção e preparação oleosa quanto à taxa de THC e CBD, e demonstrou que a decocção possui baixas taxas de recuperação de THC e CBD, ao passo que a preparação à base de óleo mostrou-se mais eficiente. Wilson, Simpson e Spelman (2022), também comparou o rendimento de extrações tradicionais baseados no rendimento de CBD, e teve como resultado que a percolação apresentou uma maior recuperação de CBD em comparação com a maceração.

A autora Lewis-Bakker *et al.* (2019), compara os métodos de extração não convencionais como extração com fluido supercrítico, extração assistida por ultrassom, e extração assistida por micro-ondas para investigar o rendimento bem como o potencial de descarboxilação dos fitocanabinóides presentes nos extratos. A autora encontrou que a extração assistida por ultrassom é eficaz na extração dos fitocanabinóides apenas em sua forma ácida, concluiu também que a extração por fluido supercrítico permitiu uma extração de maiores quantidades de fitocanabinóides porém também houve a predominância das formas ácidas. Já a extração assistida por micro-ondas em temperatura acima de 130°C apresentaram boas taxas de rendimento nas formas neutras.

4.2.3 Controle de qualidade

Em relação aos métodos analíticos, Janatová *et al.* (2022), analisou tinturas de inflorescências de *Cannabis* quanto ao seu conteúdo de canabinóides e terpenos presentes usando a cromatografia gasosa. Esse método foi o mesmo utilizado por Bajda, Amaro e Bongiovanni (2023) para identificar e quantificar terpenos em óleos medicinais à base de *Cannabis*.

O autor Cardenia *et al.* (2018), desenvolveu o que chamou de “Fast CGEM” que permitiu a determinação qualitativa e quantitativa dos canabinóides mais comuns em amostras de inflorescências em um intervalo de tempo inferior a 7,0 minutos, utilizando a cromatografia gasosa por espectrometria de massa. Elsohly (2020), também utilizou a mesma técnica para identificar e quantificar os canabinóides CBD e THC e suas formas ácida, em óleo, manteiga, cápsula concentrada em pó e cápsula de extrato de cânhamo, a técnica também se mostrou válida. Já Rocha *et al.* (2020), utilizou a CGEM como método de identificação de terpenos em amostras de *Cannabis*.

A maioria dos artigos encontrados sobre análises quantitativa e qualitativa foi em torno da cromatografia líquida de alta eficiência e suas adaptações e variações. Carvalho *et al.* (2022)

quantificou os canabinóides CBD E THC e suas formas ácidas e o CBN através da CLAE e quantificou terpenos de flores de *cannabis* através do uso de CGEM. Já o trabalho dos autores Duzan, Reinken e Basti (2023) mostrou que o acoplamento de espectrometria de massa à CLAE tornou-se uma técnica de sucesso para analisar e quantificar canabinóides apresentando alta sensibilidade e precisão. Deiddaa *et al.* (2019) testou um método rápido de CLAE desenvolvido para quantificar CBD e THC em extratos de azeite de *cannabis* e encontrou discrepâncias entre o valor descrito no rótulo e o real conteúdo. A autora Carvalho *et al.* (2020) também utilizou a CLAE a fim de quantificar os 5 principais canabinoides (THCA, THC, CBDA, CBD e CNB) em extratos oleosos medicinais, e o método se mostrou adequado. Pacifici *et al.* (2017) avaliou a concentração de canabinoides e a estabilidade de chá e óleo de *cannabis* através da cromatografia líquida de ultra-alta eficiência juntamente à espectrometria de massa. E por fim, Peschel (2016) avaliou a qualidade da tintura à base de *cannabis* por meio da CLAE determinando seus perfis qualitativos e quantitativos.

Alguns dos autores compararam os métodos analíticos, Micalizzi *et al.* (2021) fez uma revisão de literatura sobre as metodologias analíticas para caracterização de canabinoides e terpenos, o autor concluiu que, devido a instabilidade térmica dos canabinoides os métodos de cromatografia líquida permitem um perfil mais preciso dos canabinoides, já que não envolvem alteração térmica da substância. Porém, as abordagens de cromatografia gasosa que envolvem aquecimento prévio do material vegetal garantem uma conversão total de canabinoides ácidos nas formas neutras correspondentes. Segundo Stefkov *et al.* (2022), que também fez uma revisão comparando as técnicas analíticas para perfil de fitocanabinóides de produtos à base de *cannabis* encontrou que o controle de qualidade é baseado principalmente em duas plataformas analíticas CL e CG acoplado em sua maioria, a detectores versáteis e analisadores de massa. Por fim, Lazarjani *et al.* (2020), fez uma revisão sobre os métodos de quantificação dos canabinoides que concorda com os dois autores acima, e ainda acrescenta que a literatura sugere que CLAE juntamente à espectrometria de massa fornecem especificidade e sensibilidade suficientes para quantificar os canabinoides em todos os produtos derivados de *cannabis*.

5 CONCLUSÃO

O aumento contínuo no interesse em produtos derivados de *Cannabis* é justificado principalmente para finalidades médicas que se mostram ampla e abrangente. Como consequência das crescentes legalizações ao redor do mundo, a indústria da *Cannabis* se manifesta como uma potência em desenvolvimento. Juntamente a essa expansão contínua se faz necessário padrões analíticos que avaliam a composição dos produtos à base de *cannabis*.

Todo o processo produtivo, seleção da semente, condições de plantio, iluminação, poda, secagem, parâmetros de extração e descarboxilação são de fundamental importância para garantir um produto final rico em compostos bioativos, e qualquer alteração nesses processos pode modificar o padrão que é esperado para esses tipos de produtos.

As técnicas analíticas podem ser feitas em qualquer momento do processo produtivo, e não só voltada para o produto final. As mais utilizadas para mensurar e quantificar os fitocanabinoides ácidos ou neutros são as cromatografias gasosas e líquidas, bem como espectrometria de massa, além das adaptações possíveis dessas técnicas.

Por fim, vale ressaltar a importância da normatização das técnicas para validar a incorporação de monografias para *Cannabis* nas farmacopeias oficiais. Pois, apenas mediante a padronização dos métodos analíticos para o controle da matéria-prima e do produto final que é possível garantir a segurança e a qualidade terapêutica para o paciente.

REFERÊNCIAS

- AIZPURUA-OLAIZOLA, O. *et al.* Identification and quantification of cannabinoids in *Cannabis sativa* L. plants by high performance liquid chromatography-mass spectrometry, **Anal. Bioanal. Chem.**, v.406, n. 29, p. 7549–7560. 2014.
- ALVES, P. *et al.* *Cannabis sativa*: much more beyond Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, **Pharmacol. Res.** 157 104822. 2020.
- AZEVEDO, C.D.; MOURA, M.A. **Cultivo de plantas Medicinais: guia prático**. Niterói: Programa Rio Rural –Manual Técnico, 27. ISSN 1983-5671. 2010, p. 19.
- AZMIR, J. *et al.* Techniques for extraction of Bioactive compounds from plant materials: a review. **J of F Engin.** 117(4):426-436. 2013.
- BAJDA, L.; AMARO, M. M.; BONGIOVANNIL, G., Métodos cromatográficos optimizados para la identificación y cuantificación de terpenos em aceite de *Cannabis Sativa* de uso medicinal. **Revista de la facultad de ciencias médicas de Córdoba** 2023; 80(2): 99-105
- BARANAUSKAITE J, Marksa M, Ivanauskas L, *et al.* Development of extraction technique and GC/FID method for the analysis of cannabinoids in *Cannabis Sativa* L. spp. Santicha (hemp). **Phytochemical Analysis.** 2020; 1-6
- BARATTA, F., SIMIELE, M., PIGNATA, I., RAVETTO, ENRI, L., TORTA, R., DE LUCA, A., COLLINO, M., D'AVOLIO, A. e BRUSA. Development of Standard Operating Protocols for the Optimization of Cannabis-Based Formulations for Medical Purposes. **Front. Pharmacol.** 2019; 10:701.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Boas Práticas Agrícolas (BPA) de Plantas medicinais, aromáticas e condimentares.** – Brasília: MAPA/SDC, 2006.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 17, de 06 de maio de 2015. Revogada pela RDC nº 335, de 24 de janeiro de 2020. Brasília: Anvisa, 2015.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 327, de 09 de dezembro de 2019. Brasília. 2019.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 660, de 30 de março de 2022. Brasília. 2022.
- BRUNETTI, P. *et al.* Herbal preparations of medical cannabis: A vademecum for prescribing doctors. **Medicina (Lithuania)** MDPI AG, 1 maio 2020.
- CARDENIA, V., TOSCHI, T.G., SCAPPINI, S., RUBINO, R.C., RODRIGUEZ-ESTRADA, M.T., Development and validation of a Fast gas Chromatography/mass spectrometry method for the determination of cannabinoids in *Cannabis Sativa* L. **Journal of food and drug analysis** 26 (2018) 1283 e1292

- CARLINI EA. A história da maconha no Brasil. **J Bras Psiquiatr.** 55(4): 314-17. 2006;
- CARVALHO, V.M., AGUIAR, A.F.L., BARATTO, L.C., SOUZA, F.L.C. e ROCHA, E.D. Quantificação de canabinoides em extratos medicinais de Cannabis por cromatografia líquida de alta eficiência. **Quim. Nova** Vol. 43, No. 1, 90-97, 2020
- CARVALHO, V.M., ALMEIDA, F.G., VIEIRA, A.C.M., ROCHA, E.D., CABRAL, L.M., STRONGIN, R.M., Chemical profiling of Cannabis varieties cultivated for medical purposes in southeastern Brazil. **Forensic Science International** 335 (2022) 111309.
- CHALLA, S.K.R.; MISRA, N.N.; MARTYNENKO, A. Drying of Cannabis—State of the Practices and Future Needs. **Dry. Technol.** 2021, 39, 2055–2064.
- CHANDRA S, *et al*, Cannabis cultivation: Methodological issues for obtaining medical-grade product, **Epilepsy Behav** (2016).
- CINTI C, CICCARELLA G, BRAGHIROLI D, *et al*. Medicinal cannabis: principal Cannabinoids concentration and their stability evaluated by a high-performance liquid chromatography coupled to diode array and quadrupole time of flight mass spectrometry method. **J of Pharm and Biomed Anal.** 2016; 128:201-209.
- CITTI, C. *et al*. Pharmaceutical and biomedical analysis of cannabinoids: a critical review, **J. Pharm. Biomed. Anal.**, 147 565-579. (2018)
- DAS, P.C.; VISTA, A.R.; TABIL, L.G.; BAIK, O.-D. Postharvest Operations of Cannabis and Their Effect on Cannabinoid Content: A Review. **Bioengineering** 2022, 9, 364.
- DEIDDAA, R., AVOHOUA, H. T., BARONTI, R., DAVOLIOC, P.L., PASQUINI, B., DEL BUBBA, M., HUBERT, C., HUBERT, P., ORLANDINI, S., e FURLANETTO, S., Analytical quality by design: Development and control strategy for a LC method to evaluate the cannabinoids content in cannabis olive oil Extracts. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 166 (2019) 326–335
- DUZAN, A., REINKEN, D. and BASTI, M. M., Quality Control of 11 Cannabinoids by Ultrapformance Liquid Chromatography Coupled with Mass Spectrometry (UPLC-MS/MS). **Journal of Analytical Methods in Chemistry.** Volume 2023, Article ID 3753083
- ELSOHLY, M.A. ed., Marijuana and the cannabinoids, **Humana Press**, Totowa, N.J, 2007.
- ELSOHLY, M. A.; GUL, W. Constituents of Cannabis sativa. In Handbook of Cannabis; **Oxford University Press**, 2014; pp 3–22.
- ELSOHLY M.A., M.M. RADWAN, W. GUL, S. CHANDRA, A. GALAL, Phytochemistry of Cannabis sativa L, **Prog. Chem. Org. Nat. Prod.** 103 (2017) 1–36.
- ELSOHLY, M.A., MURPHY, T.P. KHAN, I., WALKER, L.W., GUL, W., Analysis of Cannabidiol, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, and Their Acids in CBD Oil/Hemp Oil Products. **Med Cannabis Cannabinoids** 2020; 3:1–13

FRAGUAS-SANCHEZ, A.I., A.I. TORRES-SUAREZ, Medical Use of Cannabinoids, **Drugs**, 78 (2018) 1665-1703.

GROSSO AF. Cannabis: from plant condemned by prejudice to one of the greatest therapeutic options of the Century. **J Hum Growth Dev**. 2020; 30(1):94-97.

HAZEKAMP, A.; BASTOLA, K.; RASHIDI, H.; BENDER, J.; VERPOORTE, R. Cannabis tea revisited: A systematic evaluation of the cannabinoid composition of cannabis tea. **J. Ethnopharmacol**. 2007, 113, 85–90.

HE, T.; OKS, M.; ESPOSITO, M.; STEINBERG, H.; MAKARYUS, M. “Tree-in-Bloom”: Severe Acute Lung Injury Induced by Vaping Cannabis Oil. **Ann. Am. Thorac. Soc**. 2017, 14, 468–470.

HOWARD P, TWYXCROSS R, SHUSTER J, MIHALYO M, WILCOCK A. Cannabinoids. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Jul;46(1):142-9.

HUESTIS, M.A. BUSARDÒ, Cannabidiol Adverse effects and toxicity, *Curr. Neuropharmacol*. 17 (2019) 974-989.

JANATOVÁ, A.; DOSKOCIL, I.; BOZIK, M.; FRANKOVÁ, A.; TLUSTOS, P.; KLOUCEK, P. The chemical composition of ethanolic extracts from six genotypes of Medical cannabis (*Cannabis sativa* L.) and their selective cytotoxic activity, **Chemico-Biological Interactions** 353 (2022) 109800.

LA ROCA, M. F. De.; SOBRINHO, J. L. S.; NUNES, L. C. C.; Neto, P. J. R.; Desenvolvimento e validação de método Analítico: passo importante na produção de Medicamentos. **Ver. Bras. Farm.**, 88(4):177-180, 2007

LAZARJANI, M.P., TORRES, S., HOOKER, T., FOWLIE, C., YOUNG, O., e SEYFODDIN, A. Methods for quantification of cannabinoids: a narrative review. **Journal of Cannabis Research** (2020) 2:35

LEGHISSA, A., HILDENBRAND, Z., SCHUG, K.A., A review of methods for the chemical Characterization of cannabis natural products, **J. Sep. Sci**. 41 (2018) 398-415.

LEWIS MM, YANG Y, WASILEWSKI E, CLARKE HÁ, KOTRA LP. Chemical Profiling of Medical Cannabis Extracts. **ACS Omega**. 2017 Sep 30;2(9):6091-6103.

LEWIS-BAKKER MM, YANG Y, VYAWAHARE R, KOTRA LP. Extractions of medical cannabis cultivars and the role of Decarboxylation for optimal receptor responses. **Cannabis and Cannabinoid Research** (2019) X:X, 1–12.

LIGRESTI A, PETROCELLIS L, DI MARZO V. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. **Physiol Ver**. 2016;96(4):1593-659.

MASSUELA, D. C., HARTUNG, J., MUNZ, S., ERPENBACH, F., GRAEFF-HONNINGER, S. - Impact of Harvest Time and Pruning Technique on Total CBD Concentration and Yield of Medicinal Cannabis. **Plants** 2022, 11, 140.

MECHOULAM, R.; PETERS, M.; MURILLO-RODRIGUEZ, E.; HANUS, L. O. Cannabidiol – Recent Advances. **Chem. Biodivers.** 2007, 4, 1678–1692.

MICALIZZI, G., VENTO, F., ALIBRANDO, F., DONNARUMM, D., DUGO, P.e MONDELLO, L. Cannabis Sativa L.: a comprehensive review on the analytical methodologies for cannabinoids and terpenes characterization. **Journal of Chromatography** 1637 (2021)

NOVACK, G. D. (2016). Cannabinoids for treatment of glaucoma. **Current Opinion in Ophthalmology**, 27(2), 146–150.

PACIFICI, R., MARCHEI, E., SALVATORE, F., GUANDALINI, L., BUSARDO, F.P. e PICHINI, S. Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Clin Chem Lab Med** 2017.

PACIFICI, R.; MARCHEI, E.; SALVATORE, F.; GUANDALINI, L.; BUSARDÒ, F.P.; PICHINI, S. Stability of cannabinoids in Cannabis FM1 flowering tops and oil preparation evaluated by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Clin. Chem. Lab. Med.** 2019, 57, E165–E168.

PESCHEL, W. Quality Control of Traditional Cannabis Tinctures: Pattern, Markers, and Stability. **Sci. Pharm.** 2016, 84, 567–584

PETROVICI, A.R.; SIMIONESCU, N.; SANDU, A.I.; PARASCHIV, V.; SILION, M.; PINTEALA, M. New Insights on Hemp Oil Enriched in Cannabidiol: Decarboxylation, Antioxidant Properties and In Vitro Anticancer Effect. **Antioxidants** 2021, 10, 738.

RAMIREZ CL, FANOVICH MA, CHURIO MS. Cannabinoids: extraction methods, analysis, and physicochemical characterization. **Stud in Nat Prod Chem.** 2018; 61:143-173.

ROCHA, E.D., SILVA, V.E.A., PEREIRA, F.C.S., JEAN, V.M., SOUZA, F.L.C., BARATTO, L.C., VIEIRA, A.C.M., CARVALHO, V.M., Qualitative terpene profiling of Cannabis varieties cultivated for medical purposes. **Rodriguésia** 71: e01192019. 2020.

RUSSO, E. B., Taming THC: Potential cannabis synergy and Phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British Journal of Pharmacology**, (2011); 163(7), 1344–1364.

SANTOS, M. I.; PONTES, M. A. N.; MORAIS, M. F. S.; NETA, M. N. S.; SILVA, D. D.; Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de massas (CG-EM) e suas diversas aplicações. Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde. 2016.

SARKER SD, NAHAR L. Applications of high performance liquid chromatography in the analysis of herbal products. In: Mukherjee P, Ed. **Evidence-Based Validation of Herbal Medicine: Farm to Pharma.** New York: Elsevier; 2015.

SHARIF, K.; RAHMAN, M.; AZMIR, J.; MOHAMED, A.; JAHURUL, M.; SAHENA, F.; ZAIDUL, I. Experimental design of supercritical fluid extraction—A review. **J. Food Eng.** 2014, 124, 105–116.

STEFKOV, G., KARANFILOVA, I.C., GJO RGIEYSKA, V.S., TRAJKOVSKA, A., GERKOVSKI, N., KARAPANDZOVA, M., e KULEVANOVA, S. Analytical Techniques for Phytocannabinoid Profiling of Cannabis and Cannabis-Based Products—A Comprehensive Review. *Molecules* 2022, 27, 975

YANG, Y.T., J.P. SZAFLARSKI, The US Food and Drug Administration's Authorization Of the First Cannabis-Derived Pharmaceutical: Are We Out of the Haze? *JAMA Neurol.* 76 (2) (2019) 135–136.

WANG M, WANG Y-H, AVULA B, RADWAN MM, WANAS AS, VAN ANTWERP J, PARCHEr JF, ELISOHLy MA, KHAN IA.: Decarboxylation study of acidic cannabinoids: a novel approach using ultra-high-performance supercritical fluid chromatography/photodiode array-mass spectrometry, *Cannabis and Cannabinoid Research* 1:1, (2016) 262–271.

WILSON J, SIMPSON T and SPELMAN K (2022), Total cannabidiol (CBD) Concentrations and yields from Traditional extraction methods: Percolation vs. Maceration. *Front. Pharmacol.* 13:886993.