

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
CURSO DE ENGENHARIA QUÍMICA**

BRUNA MUSACCHIO VARGAS

**COMPARAÇÃO DOS PROCESSOS DE EXTRAÇÃO DOS CANABINOIDES DA
CANNABIS MEDICINAL – REVISÃO LITERÁRIA**

BRUNA MUSACCHIO VARGAS

**COMPARAÇÃO DOS PROCESSOS DE EXTRAÇÃO DOS CANABINOIDES DA
CANNABIS MEDICINAL – REVISÃO LITERÁRIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Engenharia Química da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Engenharia Química.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Tânia Regina de Souza

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do
Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais)

V297c Vargas, Bruna Musacchio

Comparação dos processos de extração dos canabinoides da
cannabis medicinal - Revisão literária / Bruna Musacchio
Vargas.

47 p.

Trabalho de Conclusão de Curso(Graduação)-- Universidade
Federal do Pampa, ENGENHARIA QUÍMICA, 2021.

"Orientação: Tânia Regina De Souza".

1. Cannabis medicinal. 2. Flores fêmeas não polinizadas. 3.
Canabinoides. 4. Extração com CO2-SC. 5. Maconha. I. Título.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal do Pampa

BRUNA MUSACCHIO VARGAS

**COMPARAÇÃO DOS PROCESSOS DE EXTRAÇÃO DOS CANABINOIDES DA CANNABIS
MEDICINAL - REVISÃO LITERÁRIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Engenharia Química da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Engenharia Química.

Trabalho de Conclusão de Curso defendido e aprovado em: 14 de maio de 2021.

Banca examinadora:

Prof. Dra. Tânia Regina de Souza
Orientadora
Unipampa

https://sei.unipampa.edu.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=580426&infra_siste... 1/2

Prof. Dr. Alexandre Denes Arruda
Unipampa

Prof. Dr. Marcilio Machado Morais
Unipampa



Assinado eletronicamente por **TANIA REGINA DE SOUZA, PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 14/05/2021, às 19:51, conforme horário oficial de Brasília, de acordo com as normativas legais aplicáveis.



Assinado eletronicamente por **MARCILIO MACHADO MORAIS, PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 14/05/2021, às 19:53, conforme horário oficial de Brasília, de acordo com as normativas legais aplicáveis.



Assinado eletronicamente por **ALEXANDRE DENES ARRUDA, PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 14/05/2021, às 21:42, conforme horário oficial de Brasília, de acordo com as normativas legais aplicáveis.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unipampa.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0524536** e o código CRC **9FA79240**.

Dedico este trabalho aos meus pais, João e Carmen, meus irmãos, André e Laura, meu esposo, Gilnei, e minha amiga-irmã, Dienifer.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, meus irmãos, meu esposo e nossas filhas, que nunca me deixaram desistir e sempre confiaram no meu esforço e capacidade.

Aos meus amigos que, de diversas formas, impulsionaram-me a chegar até aqui. Minha eterna gratidão.

Colegas também foram responsáveis pela jornada, sejam em madrugadas de estudos ou aulas sem fim, lá estávamos unidos com chimarrão.

Um muito obrigada aos professores que, com toda a paciência, dedicação e carinho, auxiliaram-me nessa caminhada.

“E disse Deus: Eis que vos tenho dado toda a erva que dê semente, que está sobre a face de toda a terra; e toda a árvore, em que há fruto que dê semente, ser-vos-á para mantimento.”

Gênesis 1:29

RESUMO

Dentre as primeiras plantas cultivadas pelo homem temos a *Cannabis sativa*, que tinha como finalidade a obtenção do cânhamo, usado para produção de roupas e cordames. Ao longo dos anos a *Cannabis* surge como tratamento para as mais diversas enfermidades, mas apenas no século XIX os estudos começam a surgir, quebrando alguns preconceitos e trazendo ao nosso conhecimento o benefício de seus componentes e suas reações no nosso sistema nervoso. Logo, o presente trabalho tem como objetivo abordar uma revisão do histórico da planta, seus benefícios e processos de extração. Sua metodologia se dará através da análise de dissertações, artigos científicos e trabalhos de conclusão de curso sobre a *Cannabis medicinal* e processos de extração. Através deste estudo, pode-se concluir que devido ao grande número de pesquisas e resultados satisfatórios, tem-se grande chance de regulamentação na ANVISA, beneficiando várias pessoas que precisam do medicamento para tratamento. Para o uso da *Cannabis* para fim medicinal, teve-se resultados muito interessantes nas extrações com aquecimento, com valores equilibrados de Δ -9-THC e CBD, e também um extrato com 43 % de CBD.

Palavras-chave: Cannabis medicinal. Flores fêmeas não polinizadas. Canabinoides. Extração com CO₂-SC. Maconha.

ABSTRACT

Among the first plants cultivated by man we have *Cannabis sativa*, which had the purpose of obtaining hemp, used for the production of clothes and rigging. Over the years, *Cannabis* has emerged as a treatment for the most diverse diseases, but it was only in the 19th century that studies began to emerge, breaking some prejudices and bringing to our knowledge the benefit of its components and their reactions in our nervous system. Therefore, this work aims to address a review of the plant's history, its benefits and extraction processes. Its methodology will be based on the analysis of dissertations, scientific articles and conclusion papers on medical *Cannabis* and extraction processes. Through the study carried out, it can be concluded that due to the large number of researches and satisfactory results, there is a great chance of regulation at ANVISA, benefiting several people who need the medication for treatment. For the use of *Cannabis* for medicinal purposes, there were very interesting results in extractions with heating, with balanced values of Δ -9-THC and CBD, and also an extract with 43% CBD.

Keywords: Medical Cannabis. Non-pollinated female flowers. Cannabinoids. Extraction with CO₂-SC. Marihuana.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estudos de <i>Cannabis</i> medicinal.....	17
Figura 2 – Subespécies da <i>Cannabis Sativa</i>	19
Figura 3 – Estrutura química do Δ -9-THC.....	22
Figura 4 – Estrutura química do CBD.....	23
Figura 5 – Estrutura química do CBN.....	23
Figura 6 – Fluxograma do processo de extração com CO ₂ -SC.....	25
Figura 7 – Amostras de flores a) variedade A; b) variedade B; c) variedade C.....	30
Figura 8 – Extrator 1.....	32
Figura 9 – Extrator 2.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação da <i>Cannabis</i> pelo teor de Δ -9-THC e CBD.....	21
Tabela 2 – Análise comparativa dos extratos obtidos a partir da Variedade A.....	33
Tabela 3 – Análise comparativa dos extratos fracionados (variedade A).....	34
Tabela 4 – Composição (m/m%) dos extratos obtidos com aquecimento (variedade B)	35
Tabela 5 – Composição (m/m%) dos extratos obtidos com aquecimento (variedade C)	35

LISTA DE ABREVIATURAS

Δ -9-THC	Delta-9-tetra-Hidrocanabinol
Δ -8-THC	Delta-8-tetra-Hidrocanabinol
CB1	Receptor Canabinoide tipo 1
CB2	Receptor Canabinoide tipo 2
CBD	Canabidiol
CBDA	Ácido Canabidiólico
CBE	Cannabielsoin
CBN	Canabinol
CO ₂	Dióxido de Carbono
CO ₂ -SC	Dióxido de Carbono Super Crítico
GC	Cromatografia Gasosa
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
THCA	Ácido Tetrahydrocanabinólico
THC	Tetrahydrocanabinol

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo Geral	18
2.2 Objetivos Específicos	18
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
3.1 Flores Fêmeas não Polinizadas	20
3.2 Canabinoides	21
3.3 Tipos de Extração	24
3.3.1 EXTRAÇÃO COM CO₂ SUPERCRÍTICO	24
3.3.2 EXTRAÇÃO COM SOLVENTE PRESSURIZADO	25
3.3.3 EXTRAÇÃO FRACIONADA	26
3.3.4 COMPOSIÇÃO DOS EXTRATOS	27
4 MATERIAIS E MÉTODOS	28
5 RESULTADOS	29
5.1 Benefício do uso de medicamentos à base de <i>Cannabis</i>	29
5.2 Preparo das amostras para extração a partir de flores	30
5.3 Processos de extração dos canabinoides	31
5.4 EXTRAÇÃO COM CO₂-SC	33
5.5 EXTRAÇÃO FRACIONADA COM CO₂-SC	34
5.6 EXTRAÇÃO COM AQUECIMENTO	35
5.7 EXTRAÇÃO COM SOLVENTE	36
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

Desde os primórdios a humanidade possui medos e preocupações que exigiram respostas ou explicações de difícil compreensão. Dessa maneira, as drogas se desenvolveram, muitas vezes como mediadores desses questionamentos. De modo cultural, o uso dessas substâncias surgiu com diferentes propósitos, como conectar-se com o eu interior, obter aproximação com Deus, ou até escape de tensões e dores. A *Cannabis sativa* está entre as primeiras plantas cultivadas pelo homem e é original de algum lugar na Ásia central, no final da era glacial, há cerca de 12.000 anos atrás. Tradicionalmente, há milênios, a maconha é plantada para obtenção de fibras, na forma de cânhamo, usada para roupas e cordames, mas também algumas variedades são cultivadas para obtenção de resina (KALANT, 2001).

Descobriu-se relatos dos primeiros usos terapêuticos da maconha em torno dos anos 4000 a. C., na China (ESCOHOTADO, 2004). A *Cannabis* está descrita na farmacopeia mais antiga da história, chamada de *Pen-ts'Chin*, que menciona seu uso para diversos sintomas como, dores reumáticas, problemas no sistema reprodutor feminino e malária (ZUARDI, 2005).

Os Hindus, na Índia, faziam o seu uso para meditações, como tratamento de insônia, problemas de visão e disenteria (ESCOHOTADO, 2004). Na religião a planta era precursora de virtudes sagradas, assim ocorreu sua dispersão pela Índia. Nos Himalaias, desenvolveu-se o Budismo tântrico, que através do auxílio da *Cannabis* se conectava por rituais de meditação. Foi através da medicina Hindu que a medicina do Tibete se originou, considerando também a ampla disponibilidade da maconha na região (TOUW, 1981).

A África conheceu a *Cannabis* por comerciantes árabes, ligados à Índia, pelo século XV, onde se utilizava da planta para enfermidades como picada de peçonhentas até dores de parto (DU TOIT, 1980).

Na América do Sul, no século XVI as sementes eram trazidas pelos escravos, em suas vestes, e o seu uso ocorria em cultos religiosos como o 'Catimbó', onde a prática fazia culto a divindades africanas para tratamento de doenças. Enquanto os muçulmanos passam a fabricar papel, primeiro na Espanha e depois na Itália, na Europa o uso da *Cannabis* seguia sendo apenas para obtenção de fibras (ALDRICH, 1997).

No século XIX médicos europeus já utilizavam as sementes ou medicamentos homeopáticos, mas foi através das obras de William B. O'Shaughnessy, um médico Irlandês, e de Jacques-Joseph Moreau, um psiquiatra francês, que a *Cannabis* pode ser reconhecida na medicina ocidental (FANKHAUSER, 2002). O'Shaughnessy descreve em seu livro vários experimentos, por ele feito, com resultados bem sucedidos em humanos, para reumatismo,

convulsões e principalmente para espasmos musculares de tétano e raiva (MIKURIYA, 1969; FANKHAUSER, 2002). Já Moreau (1845), viu na planta um propósito diferente, como médico, acompanhou pacientes em viagens longas onde pode presenciar o uso de haxixe (resina de *Cannabis*) por árabes, impressionando-se com os efeitos da substância. Por volta de 1840, decidiu fazer experimentos com diferentes composições de *Cannabis*, e logo em 1845 pode publicar o livro '*Du Hachisch et de l'Alienation Mentale: Etudes Psychologiques*', com uma das descrições mais completas dos efeitos agudos da *Cannabis*.

Devido à escassez de opções terapêuticas para doenças infecciosas, Moreau e O'Shaughnessy desempenharam grande influência na medicina Ocidental. Seus conhecimentos permitiram o uso médico da droga na Inglaterra e França, se expandindo para toda a Europa e América do Norte. Com a dispersão do conhecimento, foi possível, do meio para o fim do século XIX, a publicação de mais de 100 artigos científicos na Europa e Estados Unidos sobre o benefício terapêutico da *Cannabis* (GRINSPOON, 1971).

O auge do uso medicinal da *Cannabis* na medicina Ocidental ocorre no início do século XX, onde vários laboratórios começaram a produzir extratos ou tinturas da maconha, como *Merck* (Alemanha), *Burroughs-Wellcome* (Inglaterra), *Bristol-Meyers Squibb* (Estados Unidos), *Parke-Davis* (Estados Unidos) e *Eli Lilly* (Estados Unidos) (FANKHAUSER, 2002).

Devido às variações da planta (origem, idade e modo de preparo), durante as primeiras décadas do século XX não era possível obter uma eficácia regular nos tratamentos, acarretando em uma diminuição do uso médico. Além disso, o final do século XIX foi marcado pelo surgimento de inúmeros medicamentos e vacinas com eficácias conhecidas para o tratamento das principais indicações de *Cannabis* (FANKHAUSER, 2002).

Houve então uma modificação política do tratamento da maconha, por razões econômicas, políticas e de preconceito contra negros e mexicanos nos EUA, entre os anos 20 e 40, a maconha foi demonizada a ponto de gerar inúmeras propagandas negacionistas, fazendo com que pessoas se afastassem dela como um remédio. Com isso, várias limitações foram impostas na maconha medicinal, como a *Marihuana Tax Act*, uma campanha dos Estados Unidos de 1937, que deu aos estados o direito de controlar as transações comerciais, proibindo o uso da *Cannabis* em todo o território americano e retirando a planta da farmacopeia americana em 1941 (MIKURIYA, 1969; HARRIS, 1978).

Na segunda metade do século XX a *Cannabis* ganhou importância social por meio de grupos de intelectuais como o 'Clube dos Haxixins', que se reuniam na França para consumir Haxixe dissolvido no café, pode-se ler relatos em romances escritos pelos franceses Théophile Gautier e Charles Boudelaire, por exemplo. Enquanto na Europa havia o 'Clube dos Haxixins',

no Brasil havia os fumadores de diamba, pito do pango, já causando preocupação em algumas esferas políticas. No nordeste do Brasil, a prática era comum entre os negros na área rural, que desde o século XVI, faziam grupos para uso nos finais de semana. Seu uso foi disseminado aos pescadores do rio São Francisco e por mar às cidades litorâneas. No início do século XX, o uso de *Cannabis* no Brasil permaneceu restrito a pequenos grupos de baixo nível socioeconômico e ficou conhecido como o 'ópio dos pobres' (PINHO, 1975).

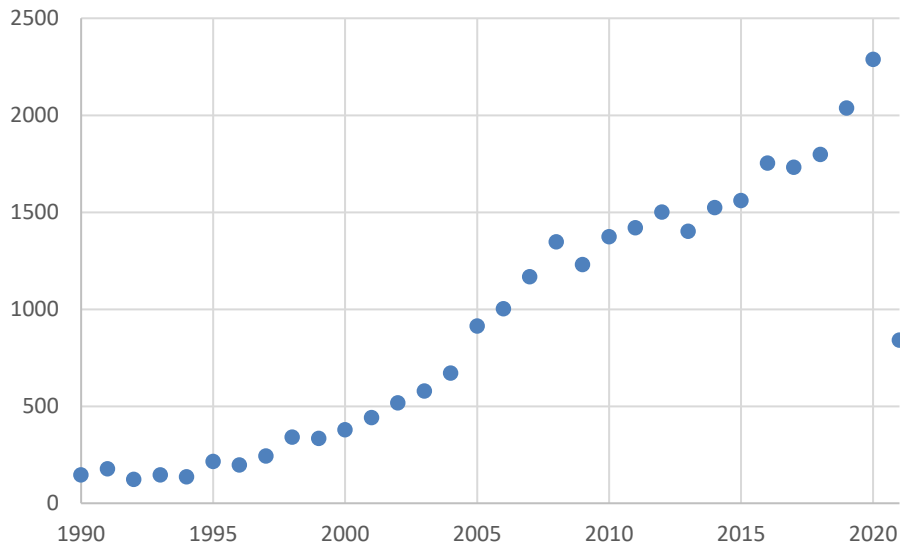
No México não foi muito diferente, já que o uso da planta também surgiu entre a população mais pobre, foi por meio dos imigrantes mexicanos que a *Cannabis* chegou até os Estados Unidos. Até meados da década de 1950, seu uso era concentrado em bairros de negros e imigrantes hispânicos. A população mais jovem do mundo Ocidental, em torno da década de 1960, consumia a planta de modo recreativo. Tudo começa a mudar quando nos anos 60, Dr. Raphael Mechoulam do Instituto Weizmann, em Israel, isola o canabinoide Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC), assim como reconhece sua estrutura e descobre que é responsável por boa parte dos efeitos psicoativos (GAONI; MECHOULAM, 1964), alavancando inúmeros estudos sobre os componentes ativos da *Cannabis* (MECHOULAN; BURSTEIN, 1973). Após tal descoberta, o consumo da maconha decolou, facilitando novas pesquisas para obtenção de seus componentes puros. No ano 1970 um grupo de pesquisadores brasileiros, liderados por Elisaldo Carlini, obtiveram destaque nas pesquisas no entrosamento do Δ -9-THC com outros canabinoides, e desde então buscam uma melhora nas políticas públicas de controle da *Cannabis* (CARLINI, 2005).

No final dos anos 80, é identificado o primeiro receptor conhecido para canabinoides, presente no corpo humano, o CB1, que possui expressão concentrada no cérebro. Antes disso as teorias dos efeitos terapêuticos da maconha eram rudimentares, não se sabia como a maconha exercia um efeito no organismo humano. Com a descoberta do CB1 no sistema nervoso de mamíferos, sensíveis a moléculas presentes na maconha, começou a procura por uma substância produzida pelo próprio organismo e que tivesse afinidade com esses receptores. Logo, em 1992, descobre-se o primeiro endocanabinoide endógeno, produzido pelo próprio cérebro, semelhantes aos canabinoides, que interage com o CB1, a Anandamida. O cérebro produz substâncias muito parecidas com aquelas que são encontradas na planta.

Por meio dessas descobertas, hoje sabe-se que o sistema endocanabinoide não é um detalhe no corpo humano, na verdade ele é um sistema central que faz parte do metabolismo de inúmeras funções fisiológicas, e por isso possui tantas aplicações médicas, porque de fato ele se encontra em uma encruzilhada metabólica entre diferentes processos. Pode-se verificar que

com o passar dos anos e o acúmulo de informações, possibilitaram um crescimento muito grande no número de estudos referentes à maconha, como exposto na Figura 1.

Figura 1 – Estudos de *Cannabis* medicinal



Fonte: Autora (2021)

Com auxílio de métodos comprovados, o crescimento nos estudos da *Cannabis* propicia melhores entendimentos de sua estrutura, função e benefícios terapêuticos. Ainda existem muitos componentes da planta a serem estudados, porém, há uma nova história acontecendo, onde através das descobertas das estruturas dos compostos, seu comportamento no sistema nervoso e tratamentos com eficácias comprovadas, pode atingir inúmeras doenças que necessitam de tratamentos bloqueados pelo tabu. Portanto, este Trabalho de Conclusão de Curso propõe realizar uma revisão bibliográfica atualizada sobre os processos de extração dos canabinoides da *Cannabis* medicinal.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo geral conscientizar os leitores sobre a importância dos canabinoides oriundos da *Cannabis* medicinal, mostrando em seu histórico a riqueza que a planta carrega e principalmente expor diferentes processos de extração utilizados para obtenção de extratos ricos em canabinoides.

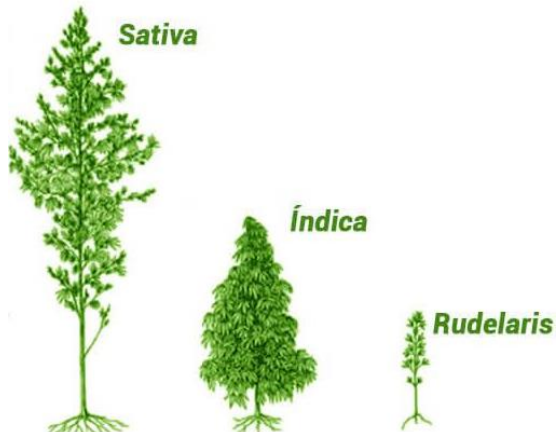
2.2 Objetivos Específicos

- ✦ Revisar na literatura o histórico do uso da *Cannabis* medicinal, seus benefícios e processos de extração.
- ✦ Comparar diferentes tipos de extração ressaltando qual o processo com maior eficiência na obtenção de canabinoides.
- ✦ Participação de congressos, simpósios e afins.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A maconha é uma planta que pertence à família das canabináceas, do gênero angiosperma e da espécie *Cannabis Sativa* L., possuindo subespécies como, *Cannabis S. Sativa*, *Cannabis S. Indica* e *Cannabis S. Ruderalis*, que estão expostas na Figura 2 (HONÓRIO; SILVA, 2006).

Figura 2 – Subespécies da *Cannabis Sativa*



Fonte: Gea Seeds (2021)

✿ *CANNABIS SATIVA SATIVA*

São plantas de grande altura, com folhas finas e alongadas, possui brotos menos compactados, o que permite uma boa ventilação e rara ocorrência de mofo. A subespécie possui um alto teor de THC, sendo muito usada de forma recreativa, causando efeito rápido e energético (HONÓRIO; SILVA, 2006).

✿ *CANNABIS SATIVA INDICA*

Variedade que desenvolve tamanho médio ou baixo, com aspecto arbustivo, é mais densa e compacta, sendo também mais resinosa, o que leva a um cuidado maior com a umidade e podridão. Possuem caules fortes e folhas verde-escuras com folhas amplas, seu efeito é relaxante e narcótico, muito utilizada para combater dores no corpo (HONÓRIO; SILVA, 2006).

✱ *CANNABIS SATIVA RUDELARIS*

Possui índice de THC muito baixo e uma concentração alta de canabidiol, é uma planta selvagem que possui pequeno tamanho, é muito usada por sua fibra. Essa espécie independe do fotoperíodo, pois depois de algumas semanas atinge a fase de floração automaticamente. Atualmente, é utilizada para criar plantas autoflorescentes, resultado da cruzada desta espécie com indica ou sativa (HONÓRIO; SILVA, 2006).

A planta da maconha possui dois sexos, feminino e masculino, e o pólen da planta macho com o óvulo da planta fêmea fazem o processo de fecundação. As plantas femininas possuem praticamente toda a carga de propriedades alucinógenas da planta, isso ocorre pelas altas concentrações do Δ -9-THC, substância psicoativa, presente nelas (SILVA, 2016). Cada uma das suas subespécies possui uma quantidade enorme de bioativos, entre eles canabinoides, flavonoides e terpenoides, sendo elas de diferentes concentrações e qualidades (FRANCO; VIEGAS JUNIOR, 2017).

3.1 Flores Fêmeas não Polinizadas

Através dos tricomas glandulares, as flores fêmeas não polinizadas, produzem alta taxa de resina, onde estão presentes grande parte dos canabinoides da planta (PERTWEE, 2014). A quantidade de canabinoides produzidos varia de acordo com o fenótipo da planta (FETTERMAN *et al.*, 1971; SMALL; BECKSTEAD, 1973), mas quando submetidas a certas condições ambientais, pode-se potencializar isso (BOUQUET, 1950). Bazzaz *et al.* (1976) alegam que, quando em condições frias, essa produção aumenta.

O ácido canabidiólico (CBDA) e o ácido tetrahydrocannabinólico (THCA) são canabinoides que estão presentes em grande quantidade nas plantas frescas (STAMBOULI *et al.*, 2005) e, através do processo de descarboxilação, que resulta na perda de uma molécula de dióxido de carbono, obtêm-se os canabinoides neutros, CBD e Δ -9-THC (GAGNE *et al.*, 2012), que são os principais componentes da maconha em estudo na medicina brasileira (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016).

Fatores como o tempo de armazenamento (MASOUD; DOORENBOS, 1973; TURNER *et al.*, 1973), a temperatura do aquecimento (KIMURA; OKAMOTO, 1970; ZEEUW *et al.*, 1972) e o uso de condições alcalinas (GRLIC; ANDREC, 1961) influenciam no processo de descarboxilação. O controle do aquecimento (SMITH, 1975; KANTER *et al.*, 1979; TURNER;

MAHLBERG, 1984; VERESS *et al.*, 1990) é de suma importância para que não ocorra transformações indesejadas durante o processo como, por exemplo, o Δ -9-THC em canabinol (CBN) e/ou Δ -8-THC (GARRETT, 1974) e o CBD em cannabielsoin (CBE) (SHANI; MECHOULAN, 1974) e/ou em Δ -9-THC (GRIJÓ; CARDOZO-FILHO, 2017).

A *Cannabis* possui uma classificação de acordo com a quantidade de Δ -9-THC e CBD presentes na planta, podendo ser caracterizada como droga, intermediária e fibra. Segundo DE MEIJER; VAN DER KAMP; VAN EEUWIJK (1992), existe um limite para cada classificação e está exposto na Tabela 1.

Tabela 1 – Classificação da *Cannabis* pelo teor de Δ -9-THC e CBD

Tipo químico	Δ -9-THC (g/g)	Δ -9-THC/CBD
Droga	1,0 ~ 20,0 %	2,30 ~ 7,40
Intermediária	0,3 ~ 1,0 %	0,50 ~ 2,00
Fibra	\leq 0,3 %	0,06 ~ 0,50

Fonte: De Meijer; Van der Kamp; Van Eeuwijk (1992)

As variedades da *Cannabis* que possuem baixo teor de Δ -9-THC são denominadas cânhamo. Em alguns lugares do mundo, esses valores podem variar como, por exemplo, no Uruguai, onde o teor pode ser até de 1% (URUGUAY, 2014) e nos Países Baixos o valor de 0,2 % (DECORTE, 2011).

3.2 Canabinoides

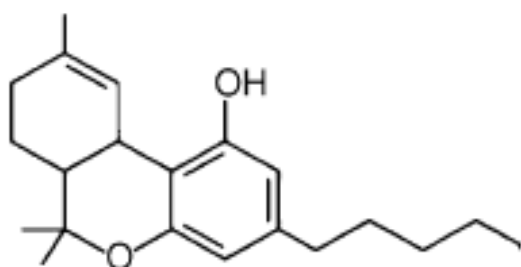
São algumas das substâncias que são extraídas da planta da *Cannabis*, na qual encontram-se mais de cento e vinte variedades (RADWAN *et al.*, 2015), que são produzidas pelos tricomas, pequenas estruturas glandulares presente na superfície da planta, e são responsáveis pelo efeito terapêutico. Dentre os canabinoides, por serem os de maior concentração, estudam-se mais o canabidiol (CBD) e tetrahydrocannabinol (THC).

Podem-se encontrar, nas subespécies, diferentes concentrações de canabinoides, algumas apresentando taxas maiores de CBD e menores de THC, e vice-versa. Essas características permitem diferentes efeitos e aplicações (VAN BAKEL, *et al.*, 2011; EL-DEFTAR, *et al.*, 2015). A eficácia dos canabinoides vem de sua semelhança com substâncias que o corpo humano produz, que se conectam com os receptores CB1 e CB2, localizados ao longo do corpo humano.

✱ DELTA-9-TETRAHIDROCANABINOL (Δ -9-THC)

Canabinoide mais conhecido da maconha, principalmente pelo seu efeito eufórico e uso recreativo. É também o principal responsável por desencadear efeitos psicóticos em pessoas vulneráveis, isso por aumentar a carga de dopamina no córtex pré-frontal medial (CRIPPA, *et al.*, 2005). Exerce sua função se ligando ao receptor CB1, presente no cérebro. Existem autores que sugerem o uso para tratamento de pessoas portadoras de HIV e câncer, por estimular o apetite, diminuir as náuseas e vômitos, ajudando a manter o peso, além de exercer efeito analgésico (CONRAD, 2001; SILVA, 2005). Na Figura 3, tem-se a estrutura da molécula.

Figura 3 – Estrutura química do Δ -9-THC

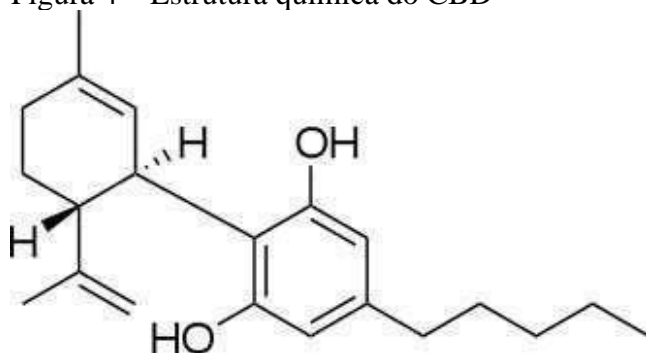


Fonte: Perrotin-Brunel *et al.* (2010, p. 604)

✱ CANABIDIOL (CBD)

O CBD, Figura 4, é considerado o principal componente não psicoativo da *Cannabis* e se faz presente em até 40 % do extrato da planta (CILIO *et al.*, 2014; CAMPOS *et al.*, 2012). Esse canabinoide tem função inibidora dos efeitos do Δ 9-THC e trabalha reagindo com o CB2 auxiliando o crescimento ósseo, reduz náuseas, ansiedade, convulsões e possui função anti-inflamatória e antitumoral.

Figura 4 – Estrutura química do CBD

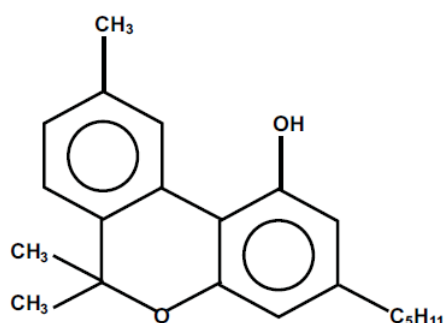


Fonte: Perrotin-Brunel *et al.* (2010, p. 604)

✱ CANABINOL (CBN)

É um canabinoide oriundo da degradação do THC. Geralmente quando a planta está muito madura, faz-se presente em grande quantidade. Possui potencial terapêutico como neuroprotetor, agente antibacteriano e anti-inflamatório. A Figura 5 mostra sua estrutura.

Figura 5 – Estrutura química do CBN



Fonte: Stambouli (2005, p. 87)

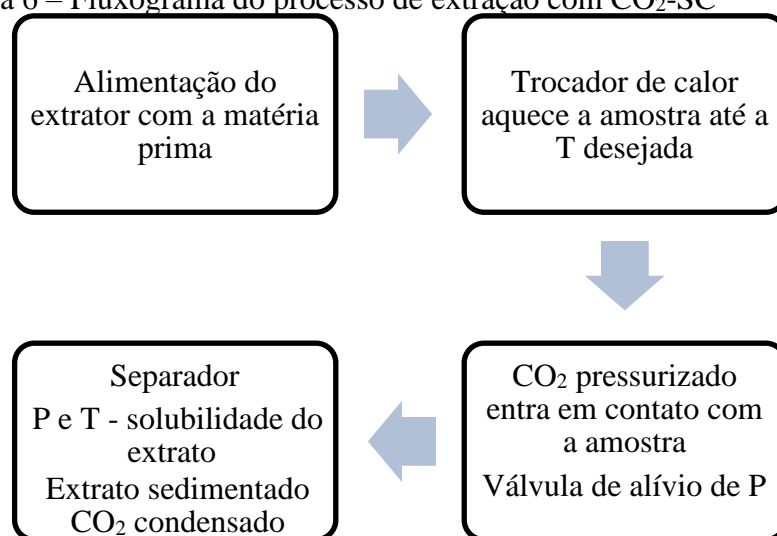
Esses bioativos são responsáveis pelas propriedades medicinais que a *Cannabis* proporciona. O real impacto da *Cannabis* no cérebro é que canabinoides (e muitas outras substâncias) se ligam a receptores, proteínas que estão nas membranas dos neurônios (CB1/CB2), produzindo uma série de efeitos dentro das células que levam a modificações bioquímicas e metabólicas importantes, e que causam efeitos terapêuticos.

3.3 Tipos de Extração

3.3.1 EXTRAÇÃO COM CO₂ SUPERCRÍTICO

Sendo um solvente prontamente disponível, o dióxido de carbono super crítico (CO₂-SC) tem sido largamente utilizado por possuir características atóxicas, não inflamáveis, ser de fácil separação do produto extraído, possuir baixo custo e impacto ambiental, assim como propriedades supercríticas, de certa forma, de fácil obtenção (Temperatura crítica = 31,06°C e Pressão crítica = 7,38 MPa) e consequentemente não degradando componentes termolábeis (LIN *et al.*, 1999). Um fator interessante de ser citado é que a utilização de CO₂-SC, para obtenção de óleos convencionais na indústria, proporciona a retirada de processos como a degomagem, desodorização, refino e branqueamento (NASIR *et al.*, 2012), diminuindo de forma direta o impacto ambiental.

A maneira como ocorre a extração consiste na alimentação do extrator com a matéria-prima desejada que, através de um trocador de calor, é aquecido até a temperatura necessária. Em meio à matéria provém o CO₂ pressurizado, responsável por dissolver o extrato solúvel que, após o contato, já se encaminha para a válvula de alívio de pressão. As condições do separador, de pressão e temperatura são fundamentais para a mudança na solubilidade do extrato, que acaba sedimentando e assim pode-se condensar o CO₂ para reutilização como solvente. Essa alternativa de extração tem sido aplicada por seu alto valor agregado (MANSOORI *et al.*, 1988). Várias fontes vegetais têm utilizado do mesmo processo, como flores, sementes e cascas, frutos, raízes e caules (MELO *et al.*, 2014). O esquema do processo está exposto na Figura 6.

Figura 6 – Fluxograma do processo de extração com CO₂-SC

Fonte: Autora (2021)

Com as taxas de CBD maiores que de Δ -9-THC, presentes no cânhamo, muitas indústrias vêm utilizando-o como fonte para medicamentos, mesmo com os conhecimentos das flores fêmeas possuírem maior potencial de produção de canabinoides. A preferência pelos caules do cânhamo se destaca, devido a melhor condição de produção em escala. Os caules são submetidos à prensa e após o extrato é purificado com CO₂-SC (HEMPMEDS *et al.*, 2015). Ainda existem também indústrias produzindo medicamentos de CBD a partir de flores de cânhamo como Piauhy (2021).

A empresa Tikun Olam, em Israel, criou uma variedade da maconha chamada de Avidekel (GALLILY, 2015), composta por aproximadamente 15% de CBD e 1,5% de Δ -9-THC (SCHLEIDER *et al.*, 2018). Existem estudos que demonstram efeitos colaterais quanto ao uso de canabinoides sintéticos (GURNEY *et al.*, 2014). Isso mostra o quanto a produção de canabinoides a partir da planta se tornariam uma técnica viável.

3.3.2 EXTRAÇÃO COM SOLVENTE PRESSURIZADO

Os canabinoides neutros possuem alto peso molecular e são apolares, o que acarreta em uma grande solubilidade em CO₂-SC (REVERCHON; MARCO, 2006). Porém, os canabinoides ácidos, por suas características polares, demonstram baixa solubilidade em CO₂-SC (EÖRY *et al.*, 2001). Isso não necessita ser empecilho, pois pode-se utilizar para a extração um solvente polar como o etanol (OMAR *et al.*, 2013; ROVETTO; AIETA, 2017). As vantagens de se obter um extrato livre de solventes orgânicos não diminuem com o auxílio do

solvente, quando em quantidades pequenas, pois ele é evaporado muito rapidamente logo que atinge a saída do extrator. Os solventes polares mais usados para extração de bioativos são o etanol, acetato de etila e diclorometano (KITZBERGER *et al.*, 2007).

Em condições subcríticas, o propano tem sido usado como solvente em processos de extração de produtos naturais, apesar de apresentar temperatura crítica de 96,70 °C e pressão crítica de 4,25 MPa (MCHUGH; KRUKONIS, 1987), maiores que as condições críticas do CO₂. Estudos demonstram que seu diferencial é não gerar resíduo tóxico nos extratos e maiores solubilidades dos solutos, apresentando melhor rendimento em curto prazo, menor uso de solvente e menor custo de extração, visto que irá operar em temperaturas e pressões mais baixas (ILLÉS *et al.*, 1997; CORSO *et al.*, 2010).

3.3.3 EXTRAÇÃO FRACIONADA

Sempre na busca por otimização, melhorar a seletividade do processo através da extração fracionada é possível. A aplicação de extrações em sequência, com gradativos aumentos de pressão irá acarretar no extrato desejado, altamente solúvel nas condições expostas. Muitas vezes não há como se safar da co-extração de alguns grupos compostos de substâncias parecidas (REVERCHON, 1992). Foi realizada extração fracionada em flores de maconha, onde Grijó (2018) utilizou condições de 10 MPa e 35 °C para iniciar o processo através da extração dos óleos essenciais e depois aumentando gradualmente a pressão para obtenção dos canabinoides.

Foram encontradas por Perrotin-Brunel *et al.* (2010), diferentes condições ótimas de pressão e temperatura, para uso na solubilização de canabinoides diferentes em CO₂-SC. Através dos resultados, pode-se avaliar pressão de 15,5 MPa para a solubilidade do CBD e 22,0 MPa para o Δ -9-THC.

Além da extração de óleos essenciais e canabinoides, a extração com CO₂-SC ainda pode proporcionar a remoção de ceras, com o auxílio ou não de co-solventes. Essa cera pode ser utilizada em vários produtos, tais como cosméticos (WARTH, 1956). Utilizam-se separadores em série no fracionamento, com diferentes pressões e temperaturas, porque se quer estimular a precipitação seletiva de diferentes grupos de compostos nas suas diferentes condições de saturação no fluido super crítico utilizado. Para obtenção de canabinoides de flores da maconha, Rovetto e Aieta (2017) usaram no processo separadores em série.

3.3.4 COMPOSIÇÃO DOS EXTRATOS

Geralmente, os canabinoides são sensíveis à ação da temperatura. Com isso, geralmente as análises são efetuadas através de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), que não utiliza de temperaturas altas para trabalho, ou cromatografia gasosa (GC), para estabilizar termicamente essas substâncias após a etapa de derivatização (UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME, 2009). Estudos atuais mostram o grande interesse por extratos de maior pureza de canabinoides. Se após o fracionamento ainda existirem resquícios da cera, faz-se necessário um procedimento em baixa temperatura chamado de ‘winterização’, para então retirá-las. Esse processo ocorre através do extrato obtido, em que é resuspendido, homogeneizado com agitação e refrigerado, levando à decantação e compactação dos interferentes. No fim, obtém-se um extrato rico em canabinoides, apenas removendo o solvente orgânico (PERROTIN-BRUNEL, 2011; JOSEPH, 2016; ROVETTO; AIETA, 2017).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta seção será apresentada a metodologia que foi empregada no presente estudo, tendo em vista que é uma revisão de literatura.

4.1 Método de Pesquisa

Com caráter bibliográfico, foram realizadas análises de dissertações, artigos científicos e Trabalhos de Conclusão de Cursos, referentes ao uso da *Cannabis* medicinal e também ao método de extração dos canabinoides.

Ao final do trabalho foi realizado um comparativo dos processos de extração, visando ressaltar o processo que apresenta maior eficiência e teor de canabinoides.

5 RESULTADOS

Os resultados referem-se ao uso da *Cannabis* como medicamento e a revisão de literatura traz um resumo dos artigos encontrados, mostrando o aumento do uso desse medicamento, o preparo das amostras para extração e posteriormente os métodos de extração dos canabinoides.

5.1 Benefício do uso de medicamentos à base de *Cannabis*

O tema sobre o uso medicinal da *Cannabis* desperta interesse, mas ainda é tratado como tabu na sociedade brasileira, despertando discussões por parte dos que são a favor e dos que são contra seu uso. Pereira (2020) fez uma pesquisa com 2125 pessoas, através da aplicação de questionários, mostrando que 73,1% dessas pessoas conhecem o uso da *Cannabis* como medicamento ao longo da história, ao passo que 26,9% afirmaram que esse interesse é atual. Foi indagado se os extratos de maconha são utilizados como recurso terapêutico para os animais no Brasil: 24,1% responderam que sim, 12,1% responderam negativamente, enquanto 63,8%, não souberam responder. Também foram indagados se os extratos de maconha são utilizados como recurso terapêutico para humanos no Brasil: 12% responderam que sim, 48% responderam negativamente, enquanto 40%, não souberam responder. Sobre a segurança dessa utilização: 70,2% afirmaram que fitocanabinoides são seguros, por ser extraído de uma erva e 29,8% disseram que não. Analisando esses resultados, comprova-se que essas pessoas conhecem o uso medicinal da *Cannabis*, sendo que a maior parte dos entrevistados não sabe distinguir se é utilizado em pessoas ou animais, mas acreditam que por ser um produto extraído de erva é um fitocanabinoide seguro para ser utilizado.

Gomes (2014) relata o uso de canabinoides como o CBD e o Δ -9-THC em terapias oncológicas, sem indícios de toxicidade, revelando a sua aparente segurança em tratamentos prolongados, reduzindo a proliferação celular.

A prescrição de medicamentos utilizando *Cannabis* como princípio ativo está liberada pelo Conselho Federal de Medicina, embora o medicamento ainda não tenha registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (EPIFÂNIO, 2019).

Flores (2016) fez uma revisão de literatura sobre o uso de medicamentos à base de *Cannabis*, ressaltando seu efeito neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante no tratamento de várias doenças neurodegenerativas (doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington). Medeiros *et al.* (2020) também verificaram esses efeitos do medicamento no

tratamento da epilepsia. Os autores relatam que mesmo considerando todos os aspectos promissores do medicamento, há a necessidade de aprofundar os estudos, no sentido de melhor compreender seus mecanismos de ação, sua farmacocinética, farmacodinâmica e principalmente os possíveis efeitos colaterais.

Ribeiro (2014) relata que, além de verificar os efeitos do medicamento para a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, *Cannabis* medicinal também pode ser utilizado, para ansiedade, depressão, insônia, esclerose múltipla, dor crônica e glaucoma. Mas expõe alguns efeitos colaterais que o medicamento pode causar em alguns indivíduos, dentre eles: a fluência ao falar, diminuição da libido, a atenção e a memória a curto prazo e podem causar diminuição da aprendizagem com o uso prolongado da substância. Esses efeitos podem desencadear e/ou potencializar quadros de esquizofrenia em indivíduos psicopatológicos. O autor relata ainda que os canabinoides, quando usados durante a gravidez, podem provocar o nascimento prematuro das crianças e crianças com peso abaixo do normal. De todos esses riscos, possivelmente o mais comum é o desenvolvimento de dependência química, que foi sempre o maior motivo de repulsa desse tipo de medicamento.

5.2 Preparo das amostras para extração a partir de flores

Grijó (2018) utiliza flores fêmeas não polinizadas da *Cannabis*, obtidas através da parceria com o ‘Núcleo Interdisciplinário de Estudios sobre *Cannabis* da Universidad de la República Uruguay (UdelaR)’. Utiliza-se de três variedades de flores fêmeas não polinizadas, mostradas na Figura 7. O autor utilizou a técnica da cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), para determinar a porcentagem de cada um dos canabinoides Δ -9-THC, CBD e CBN no extrato.

Figura 7 – Amostras de flores a) variedade A; b) variedade B; c) variedade C



Fonte: Grijó (2018, p. 41)

A Figura 7a expõe a foto da variedade A, cujas propriedades e espécies são desconhecidas. Já a Figura 7b é denominada de ‘*Girl Scout Cookies*’, uma cepa híbrida com

composição 60% *Cannabis Sativa* e 40% *Cannabis Indica*, na identificação de composição prévia da amostra, a variedade B contém aproximadamente 25% de Δ^9 -THC (THE CALI CONNECTION, 2021). A Figura 7c, chamada de ‘*Durga Mata II CBD*’, também é uma amostra híbrida mas, com 90 % *Cannabis Indica* e 10% *Cannabis Sativa*, possui composição prévia de 6,5 % de CBD e 7,5 % de Δ^9 -THC (PARADISE SEEDS, 2017).

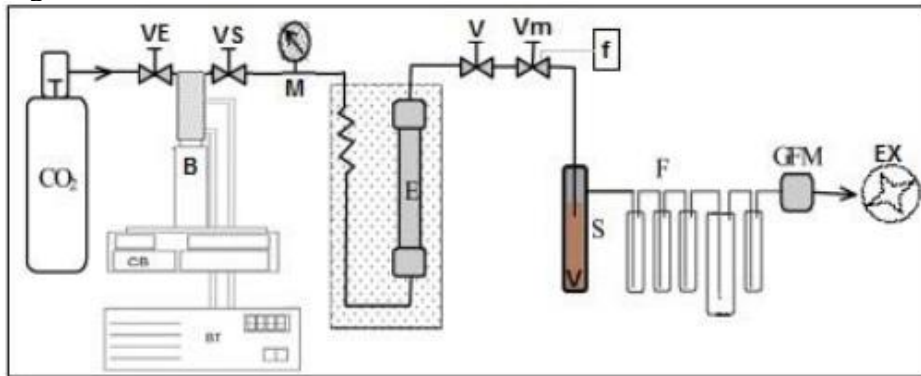
Grijó (2018) secou as amostras em estufa a 35 °C, com circulação de ar, cerca de 20 horas até atingirem peso constante, mesmo processo utilizado por Cohen e Ziskind (2013). Depois de secas as amostras foram trituradas em um triturador manual (variedade A) e um moinho de facas (variedades B e C). Os resultados de umidades encontrados foram: para a variedade A $3,19 \pm 0,39$ %, para a variedade B $2,76 \pm 0,13$ % e para a variedade C o valor de $2,30 \pm 0,03$ %.

5.3 Processos de extração dos canabinoides

As extrações foram realizadas por Grijó (2018), o qual utilizaram dois equipamentos em escala laboratorial, identificados como extrator 1 e extrator 2. O extrator 1 possui uma bomba que possibilita extrações a 40 MPa, porém a extração não pode ser realizada com temperatura menor do que a ambiente, o que foi possível com o extrator 2.

O extrator 1, Figura 8, é constituído de uma bomba do tipo “seringa” (Thar Technologies) com capacidade de 300 mL, que comprime o CO₂ a pressão de trabalho. Depois, com a válvula V fechada, abre-se a válvula VS para que o CO₂ pressurizado entre na célula de extração com a amostra moída. A célula de extração (Thar Technologies) tem capacidade de 25 mL e é mantida a uma temperatura sob controle com um banho termostático. Depois de aproximadamente 15 minutos, abre-se a válvula V. O vial coletor de amostra se encontra em condições atmosférica, e o CO₂ gasoso é filtrado e conduzido para uma série de filtros, enquanto o extrato permanece no vial. Este equipamento foi descrito anteriormente por Margenat *et al.* (2008).

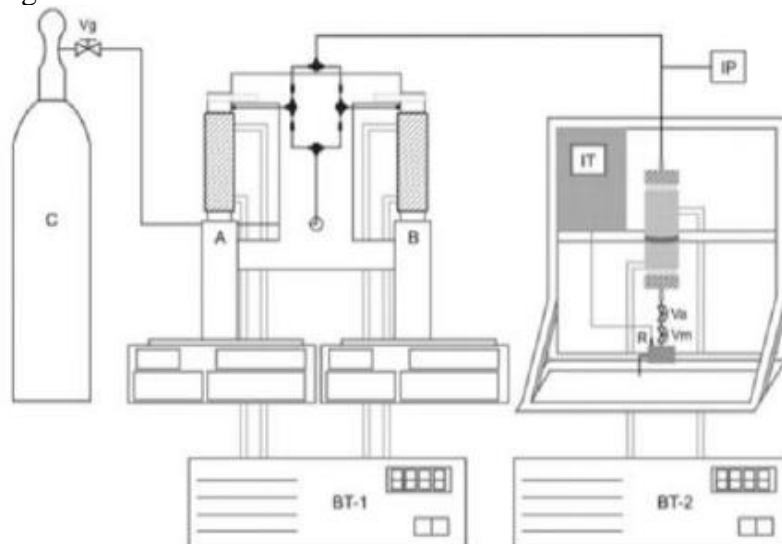
Figura 8 – Extrator 1



Fonte: Grijó (2018, p. 30)

No extrator 2, Figura 9, o cilindro extrator tem o volume aproximado de 58 mL. As bombas do tipo seringa são abastecidas com solvente e outra com co-solvente. A amostra moída é adicionada no cilindro extrator. O solvente e o co-solvente são pressurizados por meio das bombas até o extrator, onde entram em contato com a matriz vegetal e permanecem por 20 minutos a fim de atingir o equilíbrio entre o soluto e o solvente. A válvula é aquecida a uma temperatura de aproximadamente 90 °C, para evitar o congelamento do solvente e o entupimento da mesma. A mistura é levada até a saída do extrator, com uma vazão pré-determinada, e o extrato é instantaneamente separado do solvente por meio da despressurização. Esse tipo de extrator também foi utilizado por Gonçalves *et al.* (2013).

Figura 9 – Extrator 2



Fonte: Grijó (2018, p. 31)

Foram realizados quatro processos de extração a partir das flores de *Cannabis*, sendo a extração com CO₂-SC, extração fracionada com CO₂-SC, extração com aquecimento e extração com solvente.

5.4 EXTRAÇÃO COM CO₂-SC

✱ VARIEDADE A

Grijó (2018) realizou a extração utilizando flores da variedade A e o extrator 1, seguindo um planejamento fatorial em que se variou o tempo de exposição em estufa a 140 °C, para pré-aquecimento, assim como a pressão e a temperatura durante a extração. Os resultados obtidos podem ser visualizados na Tabela 2.

Tabela 2 – Análise comparativa dos extratos obtidos a partir da Variedade A

Extrato bruto	Parâmetros	Substâncias	Purificado (%)	Relativo (%)
# 1 Rendimento: 8,35 %	Aq 140 °C: 0,5 h P = 22 MPa T = 70°C	CBD	3,15	3,52
		Δ9-THC	83,58	93,29
		CBN	2,86	3,19
		Outros	10,41	-
# 2 Rendimento: 9,43 %	Aq 140 °C: 0,5 h P = 40 MPa T = 70°C	CBD	3,08	3,79
		Δ9-THC	75,30	92,61
		CBN	2,93	3,60
		Outros	18,69	-
# 3 Rendimento: 5,88 %	Aq 140 °C: 2 h P = 22 MPa T = 70°C	CBD	0,25	0,37
		Δ9-THC	54,38	81,52
		CBN	12,08	18,11
		Outros	33,23	-
# 4 Rendimento: 7,13 %	Aq 140 °C: 2 h P = 40 MPa T = 50°C	CBD	2,76	6,25
		Δ9-THC	40,43	91,49
		CBN	1,00	2,26
		Outros	55,81	-
# 5 Rendimento: 7,88 %	Aq 140 °C: 0,5 h P = 40 MPa T = 50°C	CBD	2,71	3,66
		Δ9-THC	68,31	92,25
		CBN	3,03	4,09
		Outros	25,95	-

Fonte: Grijó (2018, p. 57)

A partir da Tabela 2, nota-se que os valores de pressão exercem influência na composição do extrato obtido, pois pode-se verificar que com o aumento na pressão, o extrato apresenta um maior rendimento, mas em contrapartida apresentou maior percentagem de interferentes. Quanto à temperatura da extração, verifica-se que a solubilidade do canabinoide Δ-9-THC é maior quando exposta a 70 °C. O número de interferentes, quando em temperatura de 50 °C, foi maior.

A Tabela 2 mostra também os efeitos do tempo de descarboxilação, na temperatura de 140 °C. Nota-se que, quando aplicado o pré-tratamento em 30 minutos, obteve-se o valor máximo da concentração de Δ -9-THC e, quando aplicou-se 2 horas, os valores de Δ -9-THC foram baixos e de CBD altos.

Eöry *et al.* (2001), Perrotin-Brunel (2011), Omar *et al.* (2013), Rovetto e Aieta (2017) também utilizaram o método de extração de CO₂-SC para a obtenção de extratos ricos em canabinoides.

5.5 EXTRAÇÃO FRACIONADA COM CO₂-SC

Grijó (2018) realizou a extração fracionada utilizando flores da variedade A, seguindo um planejamento fatorial em que se variou o tempo de exposição em estufa a 140 °C assim como a pressão e a temperatura durante a extração. Os resultados obtidos podem ser visualizados na Tabela 3.

Tabela 3 – Análise comparativa dos extratos fracionados (variedade A)

Extrato bruto	Parâmetros	Substâncias	Purificado (%)	Relativo (%)
# 6.1 EtOH: 0% Rendimento: 1,267%	Aq 140 °C: 0,0 h P = 10 MPa T = 35°C	CBD	0,26	2,70
		Δ 9-THC	9,22	94,25
		CBN	0,30	3,04
		Outros	90,22	-
# 6.2 EtOH: 0% Rendimento: 5,357%	Aq 140 °C: 0,0 h P = 40 MPa T = 70°C	CBD	0,27	1,23
		Δ 9-THC	21,44	95,82
		CBN	0,66	2,95
		Outros	77,63	-
# 7.1 EtOH: 0% Rendimento: 3,602%	Aq 140 °C: 0,5 h P = 10 MPa T = 35°C	CBD	1,99	3,04
		Δ 9-THC	60,93	93,33
		CBN	2,37	3,63
		Outros	34,71	-
# 7.2 EtOH: 5% Rendimento: 5,413%	Aq 140 °C: 0,0 h P = 40 MPa T = 70°C	CBD	0,05	2,07
		Δ 9-THC	0,84	34,71
		CBN	1,53	63,22
		Outros	97,58	-

Fonte: Grijó (2018, p. 59)

Durante as extrações fracionadas da variedade A, mostradas na Tabela 3, foi possível observar que o pré-aquecimento aplicado potencializou consideravelmente a obtenção de Δ -9-THC, mesmo em condição próxima a do ponto crítico do CO₂. Com a ausência do pré-aquecimento, a concentração obtida de Δ -9-THC é baixa, mesmo em condições de temperatura e pressão favoráveis. Durante essas análises, foi possível comprovar que utilizando 5% de etanol como co-solvente gera um aumento considerável na polaridade do solvente como um

todo, já que dessa forma a obtenção de Δ -9-THC foi fortemente desfavorecida, levando a desconsiderar esse método de extração para as outras amostras.

5.6 EXTRAÇÃO COM AQUECIMENTO

Grijó (2018) realizou a extração com aquecimento utilizando flores da variedade B e C e o extrator 2 seguindo um planejamento fatorial em que se variou a pressão e a temperatura durante a extração. Nas Tabela 4 e Tabela 5, observam-se os resultados para o extrato bruto e para o extrato purificado, sendo este último o extrato bruto submetido ao processo de *Winterização*.

Tabela 4 – Composição (m/m%) dos extratos com aquecimento (variedade B)

Extratos	Canabinoides	50°C; 165 bar	50°C; 249 bar	70°C; 165 bar	70°C; 249 bar	60°C; 207 bar
Bruto	CBD	5,08 ± 2,01	1,21 ± 0,17	1,35 ± 0,04	1,81 ± 0,31	2,40 ± 0,15
	Δ 9-THC	87,91 ± 1,10	80,80 ± 1,10	77,00 ± 0,22	88,29 ± 1,94	80,82 ± 5,29
	CBN	0,53 ± 0,59	0,62 ± 0,04	0,50 ± 0,07	1,18 ± 0,41	0,74 ± 0,02
Purificado	CBD	2,22 ± 0,74	1,38 ± 0,14	1,94 ± 0,39	4,09 ± 2,70	2,24 ± 0,10
	Δ 9-THC	85,41 ± 4,26	84,12 ± 6,45	80,59 ± 0,93	88,51 ± 1,54	76,20 ± 3,82
	CBN	0,96 ± 0,09	3,56 ± 0,28	2,18 ± 0,03	3,71 ± 0,66	2,54 ± 0,12

Fonte: Grijó (2018, p. 62)

Tabela 5 – Composição (m/m %) dos extratos obtidos com aquecimento (variedade C)

Extratos	Canabinoides	50°C; 128 bar	50°C; 240 bar	70°C; 128 bar	70°C; 240 bar	60°C; 184 bar
Bruto	CBD	35,23 ± 6,69	33,81 ± 0,43	43,00 ± 3,54	33,42 ± 2,48	38,66 ± 3,59
	Δ 9-THC	31,10 ± 4,17	27,96 ± 0,57	30,45 ± 3,44	29,42 ± 1,51	38,72 ± 1,14
	CBN	0,31 ± 0,02	0,23 ± 0,13	0,50 ± 0,29	0,22 ± 0,08	0,39 ± 0,01
Purificado	CBD	29,18 ± 8,66	29,48 ± 0,94	43,08 ± 2,79	32,69 ± 3,12	33,60 ± 0,98
	Δ 9-THC	34,43 ± 2,89	35,13 ± 2,65	33,88 ± 3,07	31,75 ± 3,15	37,76 ± 1,87
	CBN	0,33 ± 0,02	0,32 ± 0,03	0,55 ± 0,05	0,48 ± 0,12	0,62 ± 0,10

Fonte: Grijó (2018, p. 63)

Nota-se que o procedimento de purificação não demonstrou ser muito eficiente em ambas as amostras, uma vez que não aumentou a concentração de canabinoides.

Pode-se observar que para a variedade B os extratos obtidos apresentaram altas concentrações de Δ -9-THC, entre 75 a 90 %, demonstrando similaridade com estudos anteriores

(PERROTIN-BRUNEL, 2011; ROVETTO; AIETA, 2017), já os índices de CBD demonstraram-se muito baixos, o que já poderia ser esperado, uma vez que a amostra inicial possui apenas especificação de teor de Δ -9-THC.

Para a variedade C, obtiveram-se valores de CBD superiores quando em condições mais moderadas de extração. Tal condição atende às especificações da ANVISA, para utilização de extratos para tratamento de epilepsia e doenças análogas, de que o índice de CBD deve ser superior ao de Δ -9-THC (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015). Ainda pode-se observar que o ponto central resultou em um extrato com concentrações equilibradas de CBD e Δ -9-THC, o que é muito interessante, visto que permite desfrutar das propriedades do Δ -9-THC que, mesmo possuindo propriedades psicoativas, é recomendado quando em concentração equilibrada com CBD, que funciona como antipsicoativo (NIESINK; VAN LAAR, 2013; MOLNAR *et al.*, 2014).

5.7 EXTRAÇÃO COM SOLVENTE

Grijó (2018) realizou as extrações sem pré-aquecimento e com auxílio de solvente, através da adição de 6 % de etanol (Panreac 99,8 %, grau analítico) e cerca de 6 g de amostra no extrator 2. Para realização da extração supercrítica da variedade B, os parâmetros utilizados foram 50 °C e 16,5 MPa; já para a variedade C foi de 24 MPa e temperaturas de 20, 50 e 70 °C.

Nos resultados obtidos, as concentrações de canabinoides se deram menores, apesar do melhor rendimento quando comparado ao processo com aquecimento. Foram encontradas, para as amostras da variedade B, valor de concentração de Δ -9-THC de 12,65 %. Os extratos da amostra C demonstraram concentrações de CBD e Δ -9-THC de 2,40 % e 4,12 % para o extrato 1; 5,57 % e 9,20 % para o extrato 2; e 4,30 % e 10,05 % para o extrato 3. As temperaturas de 50 °C e 70 °C favoreceram a obtenção do CBD e Δ -9-THC (PERROTIN-BRUNEL *et al.*, 2010).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A primeira conclusão obtida a partir deste Trabalho de Conclusão de Curso foi o quanto o uso de medicamentos à base de *Cannabis* desperta interesse e preconceito por parte da população brasileira. Atualmente o uso desse tipo de medicamento está aumentando em diversas áreas e há uma previsão de que, devido às pesquisas e resultados satisfatórios apresentados, a pressão popular aumente também, acarretando a regulamentação desses medicamentos na ANVISA.

No Brasil, essas pesquisas ainda precisam de liberação e aprovação pela Polícia Militar, uma vez que a *Cannabis* é considerada uma droga ilícita e seu uso é proibido por lei, em todo o território brasileiro. Esse fato prejudica o desenvolvimento de mais pesquisas e novas técnicas de extração, assim como o consumo por parte das pessoas que apresentam doenças que poderiam ser tratadas com os fitocanabinoides.

Quanto aos métodos de extração apresentados, nota-se que a utilização do dióxido de carbono super crítico para extrações de obtenção de canabinoides, obteve valores de 83,58% de Δ -9-THC e 3,25% de CBD, sendo a metodologia mais utilizada nessa área. Mas, mesmo com toda a sua importância, ainda é um método com poucas pesquisas publicadas.

A extração fracionada com CO₂-SC apresentou, como melhor resultado, os valores de 60,93% de Δ -9-THC e 1,99% de CBD, quando utiliza-se o processo com pré-aquecimento, sendo esses resultados inferiores aos obtidos com a extração com CO₂-SC.

Nas extrações com aquecimento, pode-se acompanhar diferentes resultados de interesse medicinal, sendo composições proporcionais de CBD e Δ -9-THC, maiores índices de CBD que de Δ -9-THC e também de até 90 % de Δ -9-THC. Algo muito interessante que deve ser destacado, foi a obtenção de um extrato com concentração de até 43 % de CBD, considerada inédita.

A extração com solvente (etanol), para obtenção do extrato das flores, demonstraram maior rendimento, mas menores concentrações de canabinoides, sendo 12,65 % de Δ -9-THC, para as amostras B que não continham CBD e 9,20 % de Δ -9-THC e 5,57 % de CBD para as amostras C.

A técnica cromatográfica, que foi utilizada para análise dos canabinoides, demonstrou-se adequada e eficiente. A secagem das flores é uma etapa fundamental no processo, propiciando melhor qualidade na extração. O método de *winterização* não demonstrou resultados tão favoráveis e diferentes do extrato bruto.

Logo, conclui-se que a obtenção de extratos de *Cannabis* possui um grande potencial para ser empregada em escala industrial, com diversas finalidades, destacando-se seu uso medicinal.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 17, de 06 de maio de 2015**. Brasília – DF: Anvisa, 2015. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0017_06_05_2015.pdf. Acesso em: 10 maio 2021.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 87, de 28 de junho de 2016**. Brasília – DF: Anvisa, 2016. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia//asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/23161881/do1-2016-06-29-resolucao-rdc-n-87-de-28-de-junho-de-2016-23161820. Acesso em: 10 maio 2021.
- ALDRICH, M. History of therapeutic Cannabis. *In*: MATHRE, M. L. (ed.). **Cannabis in medical practice**. Jefferson, North Carolina, and London: Mc Farland, 1997. p. 35-55.
- BAZZAZ, F. A. *et al.* Photosynthesis and cannabinoid content of temperate and tropical populations of *Cannabis sativa*. **Biochemical Systematics and Ecology**, [S. l.], v. 3, p. 15-18, 1975. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0305197875900368>. Acesso em: 10 maio 2021.
- BREDOCAN. **Medicinale Cannabis**. Veendam: Bredocan, 2015. Disponível em: <https://bedrocan.com/nl/medicinale-Cannabis/Cannabisolie/>. Acesso em: 10 maio 2021.
- BOUQUET, R. J. *Cannabis*. **Bulletin on Narcotics**, v. 2, p. 14-30, 1950. Disponível em: https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1950-01-01_4_page003.html. Acesso em: 10 maio 2021.
- CARLINI, E. A. Conversation with Elisaldo Luiz de Araújo Carlini. **Addiction**, [S. l.], v. 100, n. 7, p. 897-907, 2005. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1360-0443.2005.01120>. Acesso em: 10 maio 2021.
- CAMPOS, A. C. *et al.* Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, [S. l.], v. 367, n. 1607, p. 33-64, 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/232738386_Multiple_mechanisms_involved_in_the_large-spectrum_therapeutic_potential_of_cannabidiol_in_psychiatric_disorders. Acesso em: 10 maio 2021.
- CILIO, M. R. *et al.* The case for assessing cannabidiol in epilepsy. **Epilepsia**, [S. l.], v. 55, p. 787, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.12635>. Acesso em: 10 maio 2021.
- CRIPPA, J. A. *et al.* Efeitos cerebrais da maconha – resultados dos estudos de neuroimagem. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 1, p. 70, 2005. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/2439/S1516-44462005000100016.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 10 maio 2021.

COHEN, M.; ZISKIND, J. **Preventing artificial adulterants and natural contaminants in Cannabis production: best practices**. Woodlands Hills: BOTEC Analysis Corporation, 2013.

CONRAD, C. **Hemp: O uso medicinal e nutricional da maconha**. Rio de Janeiro: Record, 2001.

CORSO, M. P. *et al.* Extraction of sesame seed (*Sesamum indicum* L.) oil using compressed propane and supercritical carbon dioxide. **Journal of Supercritical Fluids**, [S. l.], v. 52, p. 56–61, 2010. Disponível em: https://www.academia.edu/14737253/Extraction_of_sesame_seed_Sesamun_indicum_L_oil_using_compressed_propane_and_supercritical_carbon_dioxide. Acesso em: 10 maio 2021.

DECORTE, T. Fibre hemp and marihuana: assessing the differences between distinct varieties. *In: INTERNATIONAL POLICE EXECUTIVE SYMPOSIUM*, 1., 2011, Geneva. Working Paper. Geneva: CSSR, 2011. p. 1-16. Disponível em: <https://www.ugent.be/re/cssr/nl/onderzoeksgroepen/isd/publicaties/workingpaper.pdf>. Acesso em: 10 maio 2021.

DE MEIJER, E. P. M.; VAN DER KAMP, H. J.; VAN EEUWIJK, F. A. Characterisation of *Cannabis* accessions with regard to cannabinoid content in relation to other plant characters. **Euphytica**, [S. l.], v. 62, p. 187–200, 1992. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF00041753>. Acesso em: 10 maio 2021.

DU TOIT, B. M. **Cannabis in Africa: a survey of its distribution in Africa, and a study of Cannabis use and users in multi-ethnic South Africa**. Rotterdam: Balkema, 1980.

EL-DEFTAR, M. M. *et al.* Evaluation of elemental profiling methods, including laserinduced breakdown spectroscopy (LIBS), for the differentiation of *Cannabis* plant material grown in different nutrient solutions. **Forensic Science International**, [S. l.], v. 251, p. 95-106, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0379073815001449?via%3Dihub>. Acesso em: 10 maio 2021.

EÖRY, L. *et al.* Supercritical fluid extraction of tetrahydrocannabinol from marihuana study of the effect of particle size. **Problems of Forensic Sciences**, [S. l.], v. 47, p. 328-332, 2001. Disponível em: http://www.forensicscience.pl/pfs/47_veress1.pdf. Acesso em: 10 maio 2021.

EPIFÂNIO, F. L. **Cannabis Sativa e a regulamentação pela anvisa: um estudo sob a ótica jurídica**. 2019. 41 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Direito) – Curso de Direito, Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufersa.edu.br/bitstream/prefix/3477/2/FelipeLE-ART.pdf>. Acesso em: 10 maio 2021.

ESCOHOTADO, A. **História elementar das drogas**. Lisboa: Antígona, 2004.

FANKHAUSER, M. History of *Cannabis* in Western Medicine. *In: GROTENHERMEN, F.; RUSSO, E. (eds.). Cannabis and cannabinoids*. New York: The Haworth Integrative Healing Press, 2002. p. 37-51.

FETTERMAN, P. S. *et al.* Mississippi-Grown *Cannabis sativa* L.: preliminary observaton on Chemical definition of phenotype and variations in tetrahydrocannabinol content versus age, sex, and plant part. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 60, p. 1246-1249, 1971. Disponível em: 10.1002/jps.2600600832. Acesso em: 10 maio 2021.

FLORES, L. E. **Efeito neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante do canabidiol: contribuições para o estudo e o tratamento de doenças neurodegenerativas.** 2016. 36 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal da Fronteira Sul, Cerro Largo, 2016. Disponível em: <https://rd.uffs.edu.br/bitstream/prefix/363/1/FLORES.pdf>. Acesso em: 10 maio 2021.

FRANCO, G. R. R.; VIEGAS JUNIOR., C. A contribuição de estudos do Canabidiol e análogos sintéticos no desenho de novos candidatos a fármacos contra transtornos neuropsiquiátricos e doenças neurodegenerativas. **Revista Virtual de Química**, Niterói, v. 9, n. 4, p. 1773-1798, 2017. Disponível em: <http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/ViegasNoPrelo.pdf>. Acesso em: 10 maio 2021.

GAGNE, S. J. *et al.* Identification of olivetolic acid cyclae from *Cannabis sativa* reveals a unique catalytic route to plant polyketides. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 109, n. 31, p. 12811-12816, 2012. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/pnas/109/31/12811.full.pdf>. Acesso em: 10 maio 2021.

GALLILY, R. *et al.* Overcoming the bell-shaped dose-response of canabidiol by using *Cannabis* extract enriched in canabidiol. **Pharmacology & Pharmacy**, [S. l.], v. 6, p. 75-85, 2015. Disponível em: https://www.scirp.org/pdf/PP_2015021016351567.pdf. Acesso em: 10 maio 2021.

GAONI, Y; MECHOULAM, R. J. Isolation structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. **Journal of the American Chemical Society**, Estados Unidos, v. 86, p. 1646-1647, 1964. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja01062a046>. Acesso em: 10 maio 2021.

GARRETT, E. R. **Stability of tetrahydrocannabinols I.** Florida, University of Florida, 1974.

GEA SEEDS. Semillas de Coleccionista. **Marijuana, tipos de Cannabis.** València: Gea Seeds, 2021. Disponível em: <https://geaseeds.com/blog/pt-pt/marijuana-tipos-de-cannabis/>. Acesso em: 10 maio 2021.

GOMES, C. F. **Canabinoides e sua ação anticancerígena.** 2014. 25 f. Relatório de Estágio (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014. Disponível em: https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/89269/1/M_carolina%20gomes.pdf. Acesso em: 10 maio 2021.

GONÇALVES, R. M. *et al.* Comparing conventional and supercritical extraction of (-)-mammea A/BB and the antioxidante activity of calophyllum brasiliense extracts. **Molecules**, [S. l.], v. 18, p. 6215–6229, 2012. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/18/6/6215/htm>. Acesso em: 10 maio 2021.

GRIJÓ, D. R.; CARDOZO-FILHO, L. F. Análise de canabinoides neutros em derivados de *Cannabis* via GC/MS. **Blucher**, São Paulo, v. 4, n. 1, p. 23-27, 2016. Disponível em: <http://pdf.blucher.com.br.s3-sa-east-1.amazonaws.com/chemicalengineeringproceedings/vsequfes2016/006.pdf>. Acesso em: 6 maio 2021.

GRIJÓ, D. R. **Extração de bioativos derivados de *Cannabis* via fluidos pressurizados**. 2018. 89 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Centro de Tecnologia, Universidade Estadual de Maringá. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Maringá, 2018. Disponível em: http://repositorio.uem.br:8080/jspui/bitstream/1/5862/1/Daniel%20Ribeiro%20Grijo_2018.pdf. Acesso em: 06 maio 2021.

GRINSPOON, L. **Marihuana reconsidered**. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1971.

GRLIC, L.; ANDREC, A. The content of acid fraction in *Cannabis* resin of various age and provenance. **Experientia**, [S. l.], v. 17, p. 325-326, 1961. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02158184>. Acesso em: 10 maio 2021.

GURNEY, S. M. R. *et al.* Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. **Forensic Science Review**, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 53-78, 2014. Disponível em: [http://forensicsciencereview.com/Abstract/26-3%20\(Logan\)-N.pdf](http://forensicsciencereview.com/Abstract/26-3%20(Logan)-N.pdf). Acesso em: 10 maio 2021.

HARRIS, L. S. *Cannabis*: a review of progress. In: LIPTON, M. A.; DIMASCIO, A.; KILLAM, K. F. (eds.). **Psychopharmacology**: a generation of progress. New York: Raven Press, 1978. p. 1565-1574.

HEMPMEDS. **Produtos**. São Paulo: Hempmeds, 2021. Disponível em: <https://hempmedsbr.com/>. Acesso em: 11 maio 2021.

HONÓRIO, K. *et al.* Artificial neural networks and the study of the psychoactivity of cannabinoid compounds. **Chemical Biology & Drug Design**, [S. l.], v. 75, p. 632-640, 2010. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1747-0285.2010.00966.x>. Acesso em: 11 maio 2021.

ILLÉS, V. *et al.* Extraction of hiprose fruit by supercritical CO₂ and propane. **Journal of Supercritical Fluids**, [S. l.], v. 10, p. 209-218, 1997. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896844697000181>. Acesso em: 10 maio 2021.

JOSEPH, A. CO₂ extraction - methods e devices used to create *Cannabis* concentrates. In: TECHNICAL EDUCATION CONFERENCE, 1., 2016, Salem. **Presentation**. New York: Apeks Supercritical, 2016. p. 1-34.

KALANT, H. Medicinal use of *Cannabis*: history and current status. **Pain Research & Management**, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 80-91, 2001. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/11506409_Medicinal_Use_of_Cannabis_History_and_Current_Status. Acesso em: 11 maio 2021.

KANTER, S. L. *et al.* Marihuana metabolites in the urine of man : VIII. Identification and quantitation of δ^9 -tetrahydrocannabinol by thin-layer chromatography and high-pressure liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, [S. l.], v. 150, p. 233-237, 1979. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021967301921211>. Acesso em: 11 maio 2021.

KIMURA, M.; OKAMOTO, K. Distribution of tetrahydrocannabinolic acid in fresh wild *Cannabis*. **Experientia**, [S. l.], v. 26, p. 819-820, 1970. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02114192>. Acesso em: 10 maio 2021.

KITZBERGER, C. S. G. *et al.* Antioxidant and antimicrobial activities of shitake (*Lentinula edodes*) extracts obtained by organic solvents and supercritical fluids. **Journal of Food Engineering**, [S. l.], v. 80, p. 631-638, 2007. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/223515497_Antioxidant_and_antimicrobial_activities_of_shiitake_Lentinula_edodes_extracted_by_organic_solvents_and_supercritical_fluids. Acesso em: 11 maio 2021.

LIN, M. *et al.* Supercritical fluid extraction of flavonoids from *Scutellariae Radix*. **Journal of Chromatography A**, [S. l.], v. 830, p. 387-395, 1999. Disponível em: http://lawdata.com.tw/File/PDF/J992/A04980017_214.pdf. Acesso em: 11 maio 2021.

MANSOORI, G. A. *et al.* Bioseparation using supercritical fluid extraction/retrograde condensation. **Nature Biotechnology**, [S. l.], v. 6, p. 393-396, 1988. Disponível em: <http://trl.lab.uic.edu/1.OnlineMaterials/Bio.Publications/BioSFEFeaturedArticle.pdf>. Acesso em: 11 maio 2021.

MARGENAT, L. *et al.* Lanoline purification by selective extraction of pesticides using supercritical CO₂. **Journal of Supercritical Fluids**, [S. l.], v. 45, n. 2, p. 177-180, 2008. Disponível em: <https://fdocuments.in/document/lanoline-purification-by-selective-extraction-of-pesticides-using-supercritical.html>. Acesso em: 11 maio 2021.

MASOUD, A. N.; DOORENBOS, N. J. Mississippi-grown *Cannabis sativa* L. III: cannabinoid and cannabinoid acid content. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 62, p. 313-315, 1973. Disponível em: <https://fdocuments.in/document/mississippi-grown-Cannabis-sativa-l-iii-cannabinoid-and-cannabinoid>. Acesso em: 11 maio 2021.

McHUGH, M.; KRUKONIS, V. Supercritical fluid extraction: principles and practice. **Alche Journal**, [S. l.], v. 33, p. 1406-1407, 1987. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cjce.5450660332>. Acesso em: 11 maio 2021.

MECHOULAM, R. J.; BURSTEIN, S. H. **Marijuana: chemistry, pharmacology and clinical effects**. New York: Academic Press, 1973.

MEDEIROS, F. C. Uso medicinal da *Cannabis sativa* (Cannabaceae) como alternativa no tratamento de epilepsia. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 6, p. 41510-41523, 2020. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/12347/10348>. Acesso em: 11 maio 2021.

MELO, M. M. R. *et al.* Supercritical fluid extraction of vegetable matrices: applications, trends and future perspectives of a convincing green technology. **Journal of Supercritical Fluids**, [S. l.], v. 92, p. 115-176, 2014. Disponível em: https://www.academia.edu/33965768/Supercritical_fluid_extraction_of_vegetable_matrices_Applications_trends_and_future_perspectives_of_a_convincing_green_technology. Acesso em: 11 maio 2021.

MIKURIYA, T. H. Marijuana in medicine: past, present and future. **California Medicine**, [S. l.], v. 110, n. 1, p. 34-40, 1969. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1503422/pdf/califmed00019-0036.pdf>. Acesso em: 11 maio 2021.

MOLNAR, A. *et al.* The detection of THC, CBD and CBN in the oral fluid of Sativex® patients using two on-site screening tests and LC-MS/MS. **Forensic Science International**, [S. l.], v. 238, p. 113-119, 2014. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/261372172_The_detection_of_THC_CBD_and_CBN_in_the_oral_fluid_of_SativexR_patients_using_two_on-site_screening_tests_and_LC-MSMS. Acesso em: 10 maio 2021.

MOREAU, J. J. **Du hachisch et de l'alienation mentale: etudes psychologiques**. Paris: Librairie de Fortin Mason, 1845.

NASIR, J. F. J. A. *et al.* Phase behaviour of palm oil fatty acid componentes in supercritical carbono dioxide. **Iranica Journal of Energy & Environment** 3, [S. l.], p. 43-49, 2012. Disponível em: http://www.ijee.net/article_64433_a5c7899d767b408654f35a25ddd2b495.pdf. Acesso em: 11 maio 2021.

NIESINK, R. J. M.; VAN LAAR, M. W. Does cannabidiol protect against adverse psychological effects of THC? **Frontiers in Psychiatry**, [S. l.], v. 4, n. 4, p. 1-8, 2013. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/258056572_Does_Cannabidiol_Protect_Against_Adverse_Psychological_Effects_of_THC. Acesso em: 11 maio 2021.

OMAR, J. *et al.* Optimisation and characterisation of marihuana extracts obtained by supercritical fluid extraction and focused ultrasound extraction and retention time locking GC-MS. **Journal of Separation Science**, [S. l.], v. 36, p. 1397-1404, 2013. Disponível em: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jssc.201201103>. Acesso em: 11 maio 2021.

PARADISE SEEDS. **Durga mata II CBD**. Amsterdam: Paradise Seeds, 2017. Disponível em: <http://www.paradise-seeds.com/pt/durga-mata-ii-cbd>. Acesso em: 5 maio 2021.

PEREIRA, T. S. L. S. P. **Análise fitoquímica e atividade biológica de Cannabis Ruderalis em modelos in vitro e baseados em células**, 2020. 81 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica Aplicada) - Universidade do Minho, Braga, 2020. Disponível em: <http://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/66055/1/Dissertacao%2b33777.pdf>. Acesso em: 11 maio 2021.

PERROTIN-BRUNEL, H. *et al.* Solubility of non-psychoactive cannabinoids in supercritical carbon dioxide and comparison with psychoactive cannabinoids. **The Journal of Supercritical Fluids**, [S. l.], v. 55, p. 603-608, 2010. Disponível em: <https://static1.squarespace.com/static/5dab51c52920995e635d4295/t/5e4133c8120d25193d9f89be/1581331401191/PerrotinBrunel2010JSupercritFluids.pdf>. Acesso em: 11 maio 2021.

PERROTIN-BRUNEL, H. *et al.* Solubility of Δ -9-tetrahydrocannabinol in supercritical carbon dioxide: experiments and modeling. **The Journal of Supercritical Fluids**, [S. l.], v. 52, p. 6-10, 2010. Disponível em: <https://zero.sci-hub.se/387/e074e96643bc2f7983bf0ff570c209ad/perrotin-brunel2010.pdf>. Acesso em: 11 maio 2021.

PERROTIN-BRUNEL, H. **Sustainable production of cannabinoids with supercritical carbon dioxide Technologies**. Netherlands: Wöhrmann Print Service, 2011. Disponível em: <https://repository.tudelft.nl/islandora/object/uuid%3Ac1b4471f-ea42-47cb-a230-5555d268fb4c>. Acesso em: 11 maio 2021.

PERTWEE, R. G. **Handbook of Cannabis**. Oxford: University of Aberdeen, 2014.

PIAUHY. **Our methodology**. Portugal: Piauhy, 2021. Disponível em: <https://www.piauhy.com/>. Acesso em: 11 maio 2021.

PINHO, A. R. Social and medical aspects of the use of *Cannabis* in Brazil. In: RUBIN, V. (eds.). **Cannabis and culture**. Paris: Mouton Publishers, 1975. p. 293-302

RADWAN, M. M. *et al.* Isolation and pharmacological evaluation of minor cannabinoids from high-potency *Cannabis sativa*. **Journal of Natural Products**, [S. l.], v. 78, p. 1271-1276, 2015. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jnatprod.5b00065>. Acesso em: 11 maio 2021.

REVERCHON, E. Fractional separation of SCF extracts from marjoram leaves: mass transfer and optimization. **Journal of Supercritical Fluids**, [S. l.], v. 5, p. 256-261, 1992. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/089684469290016D>. Acesso em: 10 maio 2021.

REVERCHON, E.; DE MARCO, I. Supercritical fluid extraction and fractionation of natural matter. **Journal of Supercritical Fluids**, [S. l.], v. 38, p. 146-166, 2006. Disponível em: https://www.academia.edu/13098557/Supercritical_fluid_extraction_and_fractionation_of_natural_matter. Acesso em: 11 maio 2021.

RIBEIRO, J. A. C. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. 2014. 65 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa. Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, 2014. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG_20204.pdf. Acesso em: 11 maio 2021.

ROVETTO, L. J.; AIETA, N. V. Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from *Cannabis sativa* L. plant material. **Journal of Supercritical Fluids**, [S. l.], v. 129, p. 16-27, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/315417305_Supercritical_carbon_dioxide_extraction_of_cannabinoids_from_Cannabis_sativa_L_plant_material. Acesso em: 11 maio 2021.

SCHLEIDER, L. B.-L. *et al.* Prospective analysis of safety and efficacy of medical *Cannabis* in large unselected population of patients with cancer. **European Journal of Internal Medicine**, [S. l.], v. 49, p. 37-43, 2018. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/323488904_Prospective_analysis_of_safety_and_efficacy_of_medical_Cannabis_in_large_unselected_population_of_patients_with_cancer. Acesso em: 5 maio 2021.

SHANI, A.; MECHOULAM, R. Cannabielsoic acids isolation and synthesis by a novel oxidative cyclization. **Tetraedron**, [S. l.], v. 30, n. 15, p. 2437-2446, 1974. Disponível em: <https://pdfslide.net/reader/f/cannabielsoic-acids-isolation-and-synthesis-by-a-novel-oxidative-cyclization>. Acesso em: 11 maio 2021.

SILVA, A. S.; DEUS, A. A. Comportamentos de consumo de haxixe e saúde mental em adolescentes: estudo comparativo. **Análise Psicológica**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 151-172, 2005. Disponível em:

<https://repositorio.ispa.pt/bitstream/10400.12/177/1/AP%2023%282%29%20151-172.pdf>. Acesso em: 11 maio 2021.

SILVA, F. F. G. '**Não compre, plante**'? A tipificação penal das situações de cultivo de *Cannabis* pelo Tribunal de Justiça de São Paulo. 2016. 255 f. Dissertação (Mestrado em Direito) - Fundação Getúlio Vargas. Programa de Pós-Graduação em Direito, São Paulo, 2016. Disponível em: <http://bibliotecadigital.fgv.br/dspace/handle/10438/16519>. Acesso em: 5 abr. 2021.

SMALL, E.; BECKSTEAD, H. D. Cannabinoid phenotypes in *Cannabis sativa*. **Lloydia**, [S. l.], v. 36, p. 144-165, 1973. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/245147a0>. Acesso em: 5 abr. 2021.

SMITH, R. N. A comparison of high-pressure liquid chromatography with other chromatography techniques. **Journal of Chromatography A**, [S. l.], v. 105, p. 396-400, 1975. Disponível em: https://docksci.com/comparative-Cannabis-analysis-a-comparison-of-high-pressure-liquid-chromatograph_5e549fbf097c47f1278b4573.html. Acesso em: 11 maio 2021.

STAMBOULI, H. *et al.* Cultivation of *Cannabis sativa* L. in Northern Morocco. **Bulletin on Narcotics**, [S. l.], v. 57, n. 1-2, p. 79-118, 2005. Disponível em: https://www.unodc.org/pdf/research/Bulletin07/Bulletin_on_narcotics_2007_Stambouli.pdf. Acesso em: 11 maio 2021.

THE CALI CONNECTION. **Girl Scout Cookies**. [S. l.]: The Cali Connection, 2021. Disponível em: <https://thecaliconnection.com/girl-scout-cookies-auto-flower.html>. Acesso em: 5 maio 2021.

TOUW, M. The religious and medicinal uses of *Cannabis* in China, India and Tibet. **Journal of Psychoactive Drugs**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 23-34, 1981. Disponível em: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.513.4020&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 11 maio 2021.

TURNER, C.E. *et al.* Constituents of *Cannabis Sativa L.* IV: stability of cannabinoids in stored plant material. **Journal of the Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 62, p. 1601-1605, 1973. Disponível em: <https://fddocuments.in/document/constituents-of-Cannabis-sativa-l-iv-stability-of-cannabinoids-in.html>. Acesso em: 11 maio 2021.

TURNER, J. Effects os sample treatment on chromatographic analysis of cannabinoids in *Cannabis Sativa L.* (*Cannabaceae*). **Journal of Chromatography A**, [S. l.], v. 283, p. 165-171, 1984. Disponível em: https://www.academia.edu/21897061/Effects_of_sample_treatment_on_chromatographic_analysis_of_cannabinoids_in_Cannabis_sativa_L_Cannabaceae_. Acesso em: 11 maio 2021.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. **Recommended methods for the identification and analysis of *Cannabis* and *Cannabis* products**. New York: UNODC, 2009. Disponível em: https://www.unodc.org/documents/scientific/ST-NAR-40-Ebook_1.pdf. Acesso em: 11 maio 2021.

URUGUAY. **Ley N° 19.172, 20 diciembre 2013**. Marihuana y sus derivados. Montevideo: El Senado y la Cámara de Representantes de la República Oriental del Uruguay, 2013. Disponível em: <https://legislativo.parlamento.gub.uy/temporales/leytemp4277748.htm.htm>. Acesso em: 11 maio 2021.

VAN BAKEL, H. *et al.* The draft genome and transcriptome of *Cannabis sativa*. **Genome Biology**, [S. l.], v. 12, n. 102, p. 2-17, 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/51734160_The_draft_genome_and_transcriptome_of_Cannabis_sativa. Acesso em: 11 maio 2021.

VERESS, T. *et al.* Determination of cannabinoid acids by high-performance liquid chromatography of their neutral derivatives formed by thermal decarboxylation: I. Study of the decarboxylation process in open reactors. **Journal of Chromatography A**, [S. l.], v. 520, p. 339-347, 1990. Disponível em: <https://future4200.com/uploads/short-url/wTOYBBjx71Mqlu2gEO23ZEToUT.pdf>. Acesso em: 11 maio 2021.

WARTH, A. H. **The chemistry and technology of waxes**. 2 nd. ed. New York: Reinhold, 1956.

ZEEUW, R. A. *et al.* Δ^1 -Tetrahydrocannabinolic acid, an important component in the evaluation of *Cannabis* products. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [S. l.], v. 24, n.1, p. 1-6, 1972. Disponível em: <https://academic.oup.com/jpp/article-abstract/24/1/1/6200631?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 10 maio 2021.

ZUARDI, A. History of *Cannabis* as a medicine: a review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 153-157, 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462006000200015. Acesso em: 10 maio 2021.