



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - ICF  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

CLEDSON BARBOSA DOS SANTOS

**MÉTODOS EXTRATIVOS CLÁSSICOS E MODERNOS PARA  
OBTENÇÃO DE INSUMOS ATIVOS VEGETAIS DA ESPÉCIE  
*Cannabis sativa* L.: UMA REVISÃO NARRATIVA.**

Maceió - AL

2023

CLEDSON BARBOSA DOS SANTOS

**MÉTODOS EXTRATIVOS CLÁSSICOS E MODERNOS PARA  
OBTENÇÃO DE INSUMOS ATIVOS VEGETAIS DA ESPÉCIE  
*Cannabis sativa* L.: UMA REVISÃO NARRATIVA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao corpo docente do Instituto de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Sâmia Andrícia Souza da Silva

Maceió - AL

2023

Catálogo na Fonte  
Universidade Federal de Alagoas  
Biblioteca Central Divisão de  
Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

S237m Santos, Cledson Barbosa dos.  
Métodos extrativos clássicos e modernos para obtenção de insumos ativos vegetais da espécie *Cannabis sativa* L. : uma revisão narrativa / Cledson Barbosa dos Santos. – 2023.  
56 f. : il.

Orientadora: Sâmia Andréia Souza da Silva.  
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) –  
Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió,  
2023.

Bibliografia: f. 48-56.

1. Cannabis. 2. Insumos vegetais. 3. Métodos extrativos. I. Título.

CDU: 633.888

À minha família, esposa e,  
especialmente, a meu pai Manoel (*in memoriam*).

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado a oportunidade de fazer minha primeira graduação, pela proteção nas inúmeras longas viagens realizadas, e por ter permitido que eu chegasse até esta etapa final do curso sem pensar em desistir.

Agradeço aos meus pais, Manoel e Celina, e irmãos por terem me ajudado ter me dado todo apoio para chegar até aqui, por sempre acreditarem em mim e me confortarem nos momentos em que mais precisei. Em especial, minha irmã Cintia, por ter me ajudado do início ao fim da graduação.

Agradeço a minha esposa Nathania, por todo o apoio e ajuda. Por sempre acreditar em mim e me apoiar em todos os momentos. Por todo o companheirismo e paciência, e por me fazer sempre feliz!

Agradeço especialmente a professora Dra. Sâmia Andrícia Souza da Silva, pela orientação e acompanhamento, por não ter desistido de mim mesmo diante de todas as minhas dificuldades. Pela paciência, serenidade, por ter sido o meu maior exemplo de humildade, competência e referência dentro da Instituição.

À todas as amigas que construí ao longo desses seis anos de graduação, especialmente à minha turma 2017.2. A todos os professores que tive aula durante o curso. Os senhores foram essenciais para a minha formação!

“O Estado proíbe ao individuo a pratica de atos infratores,  
não porque deseje aboli-los,  
mas sim porque quer monopolizá-los”  
Sigmund Freud

## RESUMO

A espécie *Cannabis sativa* L. é uma das mais antigas plantas medicinais usadas pelo homem e contém uma variedade de compostos bioativos, cujos efeitos biológicos e interações ainda não são completamente compreendidos, apesar da evidência de seus efeitos terapêuticos. Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão narrativa dos métodos clássicos e modernos usados na obtenção de insumos ativos vegetais a partir da espécie *C. sativa*. Para alcançar esse objetivo, foi realizada uma revisão da literatura científica relacionadas à extração de *C. sativa* utilizando os descritores "Extract cannabis," "Extraction of cannabinoids," "Hemp oil," e "Extraction methods for cannabinoids" e as bases de dados utilizadas foram o ScienceDirect, PubMed, Scielo e Google acadêmico. Os métodos de extração encontrados para a extração de canabinoides foram: maceração, extração em soxhlet, extração de fluido supercrítico, extração assistida por ultrassom e extração assistida por micro-ondas, extração com líquido pressurizado, destilação a vapor e hidrodestilação. Os resultados desta revisão indicaram que os métodos modernos de extração têm se mostrado tão ou mais eficazes do que os métodos tradicionais. Essa eficácia foi especialmente evidente em ambientes laboratoriais e industriais, onde muitos desses métodos mostraram ser ambientalmente sustentáveis. Além disso, foi observado que existem pelo menos seis patentes registradas para a extração de canabinoides. Conclui-se que a pesquisa e o desenvolvimento de métodos modernos de extração de canabinoides são essenciais para atender à crescente demanda da indústria relacionada à *Cannabis*. Esses métodos não apenas se mostraram eficazes na obtenção de compostos bioativos, mas também oferecem benefícios significativos em termos de economia de tempo e energia, além de serem ecologicamente sustentáveis. Portanto, a pesquisa contínua nessa área é fundamental para atender às demandas da indústria e garantir a qualidade e eficiência dos produtos relacionados à *Cannabis*.

**Palavras-Chave:** *Cannabis sativa*; insumos ativos vegetais; métodos extrativos.

## ABSTRACT

The species *Cannabis sativa* L. is one of the oldest medicinal plants used by humans and contains a variety of bioactive compounds, the biological effects and interactions of which are not yet fully understood, despite evidence of their therapeutic effects. This study aimed to conduct a narrative review of the classical and modern methods used in obtaining active plant inputs from the species *C. sativa*. To achieve this objective, a review of scientific literature related to *C. sativa* extraction using the descriptors "Extract cannabis," "Extraction of cannabinoids," "Hemp oil," and "Extraction methods for cannabinoids" was performed, and the databases used were ScienceDirect, PubMed, Scielo, and Google Scholar. The extraction methods found for obtaining cannabinoids included maceration, soxhlet extraction, supercritical fluid extraction, ultrasound-assisted extraction, microwave-assisted extraction, pressurized liquid extraction, steam distillation, and hydrodistillation. The results of this review indicated that modern extraction methods have proven to be as or more effective than traditional methods. This effectiveness was especially evident in laboratory and industrial settings, where many of these methods have shown to be environmentally sustainable. Furthermore, it was observed that there are at least six patents registered for cannabinoid extraction. It is concluded that research and development of modern cannabinoid extraction methods are essential to meet the growing demands of the *Cannabis*-related industry. These methods have not only proven effective in obtaining bioactive compounds but also offer significant benefits in terms of time and energy savings, in addition to being environmentally sustainable. Therefore, ongoing research in this area is crucial to meet industry demands and ensure the quality and efficiency of *Cannabis*-related products.

**Keywords:** *Cannabis sativa*; plant-based active ingredients; extraction methods.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 –</b>	Diferenças morfológicas entre as três subespécies de <i>Cannabis sativa, indica, ruderalis</i> .....	15
<b>Figura 2 –</b>	Flores de <i>Cannabis sativa</i> L. (a) masculina e (b)feminina.....	16
<b>Figura 3 –</b>	Estrutura química dos principais terpenos identificados na <i>Cannabis sativa</i> L.....	17
<b>Figura 4 –</b>	Estrutura química de flavonoides encontrados nas espécies de <i>Cannabis</i> L.....	18
<b>Figura 5 –</b>	Estrutura química de fitocanabinoides.....	19

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1 –</b>	Patentes sobre extração de canabinoides.....	29
<b>Quadro 2 –</b>	Síntese dos estudos incluídos na revisão.....	33

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAS	Comissão de Assuntos Sociais
CB1	Receptor endocanabinóide tipo 1
CB2	Receptor endocanabinóide tipo 2
CBC	Canabicromeno
CBD	Canabidiol
CBDA	Ácido canabidiólico
CBG	Canabigerol
CBGA	Ácido canabigerólico
CBN	Canabinol
CBNA	Ácido canabinólico
CF	Constituição Federal
CFF	Conselho Federal de Farmácia
CFM	Conselho Federal de Medicina
EAM	Extração assistida por micro-ondas
EAU	Extração assistida por ultrassom
EFS	Extração com fluido supercrítico
ELP	Extração líquida pressurizada
PL	Projeto de Lei
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
STF	Supremo Tribunal Federal
SUS	Sistema Único de Saúde
THC	Tetrahydrocannabinol
THCA	Ácido tetrahydrocannabinólico
UFAL	Universidade Federal de Alagoas

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b><i>Cannabis sativa</i> L.: aspectos botânicos, tradicionais, medicinais e fitoquímicos.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1.1</b>	<b>Aspectos botânicos.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1.2</b>	<b>Composição química.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1.3</b>	<b>Uso tradicional e medicinal.....</b>	<b>19</b>
<b>2.2</b>	<b>Aspectos legais sobre o uso de <i>Cannabis sativa</i> no Brasil.....</b>	<b>22</b>
<b>2.2.1</b>	<b>Projetos de lei para acesso aos medicamentos à base de <i>C. sativa</i> no Brasil.....</b>	<b>26</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Legislação do Estado de Alagoas.....</b>	<b>26</b>
<b>2.3</b>	<b>Patentes de processo de obtenção de derivados de <i>C. sativa</i>.....</b>	<b>27</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>30</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo geral.....</b>	<b>30</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivo específico.....</b>	<b>30</b>
<b>4</b>	<b>MÉTODO.....</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>32</b>
<b>5.1</b>	<b>Obtenção de extratos ricos em canabinoides.....</b>	<b>38</b>
<b>5.2</b>	<b>Obtenção de óleo essencial rico em monoterpenos e sesquiterpenos.....</b>	<b>44</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>47</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>48</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A planta *Cannabis sativa* é uma erva anual originária da Ásia Central, no entanto, é cultivada em várias partes do mundo devido às suas diversas aplicações, incluindo a produção de fibras e óleos, alimentos, produtos cosméticos, uso recreativo, significados religiosos e espirituais, além de seu potencial medicinal. A planta contém 546 compostos bioativos incluindo canabinoides, terpenos, flavonoides e outros compostos fenólicos que podem ser extraídos da planta para explorar seus efeitos benéficos (Elsohly *et al.*, 2016). A descoberta do sistema endocanabinoide, há mais de 30 anos levou a uma maior atenção ao seu papel na homeostase e em várias doenças (Aizpurua-Olaizola *et al.*, 2017). As moléculas orgânicas que interagem com os receptores canabinoides são chamadas de canabinoides, que podem ser compostos endógenos (endocanabinoides), naturais (fitocanabinoides) ou sintéticos.

A atual situação de avanço na aplicação das técnicas de extração e análise de compostos bioativos provenientes da *Cannabis*, acompanhada pela pesquisa de suas propriedades físicas e bioquímicas, tem gerado questionamentos acerca da escolha ideal da metodologia de extração a ser adotada. Cada método requer a seleção criteriosa de parâmetros específicos, tais como tipo de solvente, temperatura, pressão e tempo de extração. Antes de optar por um método particular de extração de canabinoides naturais, é crucial considerar os seguintes aspectos: a finalidade da extração, a quantidade desejada, as etapas de purificação planejadas, o nível de pureza requerido para os canabinoides, a possível formação de subprodutos, a estabilidade dos canabinoides-alvo, as propriedades físico-químicas desses canabinoides, e, logicamente, o custo e os impactos ambientais associados (Chemat *et al.*, 2020).

Recentemente, foram empreendidos grandes esforços para a extração, identificação, isolamento e quantificação de fitocanabinoides específicos que, devido à sua versatilidade, poderiam aprimorar muito os estudos das relações estrutura-atividade direcionadas, contribuindo assim para um melhor entendimento da farmacodinâmica associada a receptores canabinoides específicos (Hanusš *et al.*, 2016; Berman *et al.*, 2018). Pelo menos seis patentes estão disponíveis que abrangem a extração de canabinoides de várias matrizes.

O objetivo deste trabalho consistiu em realizar uma revisão da literatura afim de compilar informações científicas comparativas entre os métodos modernos de extração e os métodos tradicionais, visando revelar suas eficiências. Os resultados obtidos por meio dessa revisão têm o potencial de auxiliar em decisões para selecionar métodos de extração mais eficazes, de custo acessível, seguros e ambientalmente sustentáveis.

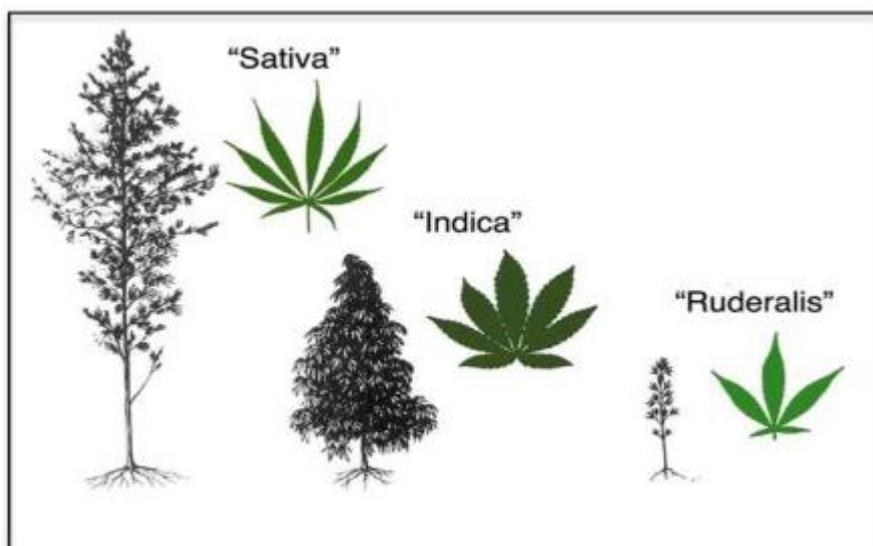
## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 *Cannabis sativa* L.: aspectos botânicos, tradicionais, medicinais e fitoquímicos

#### 2.1.1 Aspectos botânicos

É uma planta herbácea de ciclo anual, sendo dioica, o que significa que possui flores masculinas e femininas em plantas separadas, embora em casos raros possa ser monoica, onde ambas as flores masculinas e femininas estão presentes na mesma planta. Seus caules são eretos e podem atingir até 5 metros de altura (Small, 2015; Preedy, 2016). Em alguns estudos anteriores, as plantas do gênero *Cannabis* eram frequentemente categorizadas como *C. sativa*, independentemente de sua origem (Bonini *et al.*, 2018). No entanto, recentemente, evidências indicam que *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* e *Cannabis afghanica* podem ser classificadas como subespécies da *C. sativa* devido a suas características distintas, incluindo diferenças de cor, tamanho, número de inflorescências, teor de tetrahydrocannabinol (THC) e outros canabinoides (figura 1) (Small, 2015; Preedy, 2016).

**Figura 1.** Diferenças morfológicas entre as três subespécies de *Cannabis sativa*, *indica*, *ruderalis*.



Fonte: McPartland, 2018.

As flores masculinas (conforme Figura 2a) não possuem pétalas e apresentam cinco tépalas amarelas e cinco anteras. Em contraste, as flores femininas (conforme Figura 2b) crescem nas axilas e na parte terminal, com um único perianto ovulado estreitamente aderente (Bonini *et al.*, 2018; Preedy, 2016; Small, 2015). Além disso, a

*C. sativa* possui tricomas, que são estruturas especializadas responsáveis por proteger a planta e pela síntese, armazenamento e liberação de alguns metabólitos secundários, como canabinoides (terpeno-fenóis), flavonoides e monoterpenos/sesquiterpenos. Esses tricomas são apêndices epidérmicos, variando de 50 a 300  $\mu\text{m}$ , compostos por uma célula basal que se insere na epiderme da planta, um pedúnculo e uma cabeça contendo células secretoras especializadas. Acima da cabeça, há uma cavidade não celular onde os metabólitos, que formam um óleo-resina lipossolúvel, são secretados e acumulados (Small, 2015). As características químicas e morfológicas da *C. sativa* estão relacionadas com diversos fatores, como tipo de solo, temperatura, fotoperíodo, umidade, nutrientes, técnicas de cultivo e, também, genética (Chouvy, 2019).

O ciclo de crescimento da *C. sativa* pode ser subdividido em quatro etapas distintas: germinação e emergência, fase vegetativa, floração e formação de sementes e senescência. A fase vegetativa, por sua vez, pode ser subdividida em três fases adicionais: fase juvenil, fase fotossensível e fase de desenvolvimento da flor. É importante observar que as plantas masculinas encerram seu desenvolvimento após a produção de pólen e, posteriormente, entram em um estágio de declínio, culminando em sua morte (Lewis-Bakker *et al.*, 2019).

**Figura 2.** Flores de *Cannabis sativa* L. (a) masculina e (b) feminina.



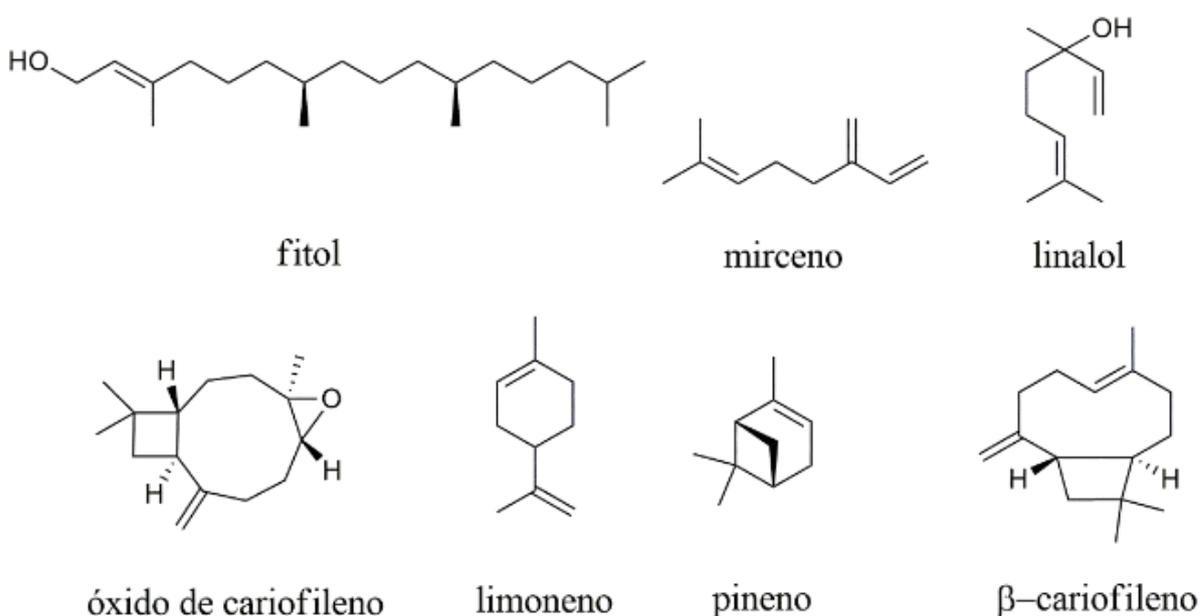
**Fonte:** Bonini *et al.*, 2018.

### 2.1.2 Composição química

A *C. sativa* possui uma composição química altamente complexa, com a identificação de até 546 compostos bioativos na planta. Embora os canabinoides sejam os elementos químicos mais prevalentes nas variedades de *Cannabis*, outros tipos de compostos, incluindo terpenoides, compostos fenólicos, flavonoides, carboidratos, alcaloides, esteroides, vitaminas, proteínas, enzimas, glicoproteínas, hidrocarbonetos e compostos nitrogenados, também estão presentes (Bonini *et al.*, 2018; Pollastro; Minassi; Fresu, 2018; Elsohly; Slade, 2005; Andre; Hausman; Guerriero, 2016; Elsohly *et al.*, 2016).

A literatura científica relata a identificação de cerca de 200 terpenos, incluindo monoterpenos e sesquiterpenos, nas flores e folhas da *C. sativa* (Maccarrone, 2020). A Figura 3 exibe as estruturas químicas dos principais terpenos identificados na planta. Entre eles, o limoneno, o mirceno e o pineno são os mais abundantes, representando aproximadamente 10% do conteúdo dos tricomas (Bonini *et al.*, 2018). Esses compostos desempenham diversas funções cruciais, como a defesa contra herbívoros e patógenos, além de serem responsáveis pelo aroma característico da planta (Tetali, 2018).

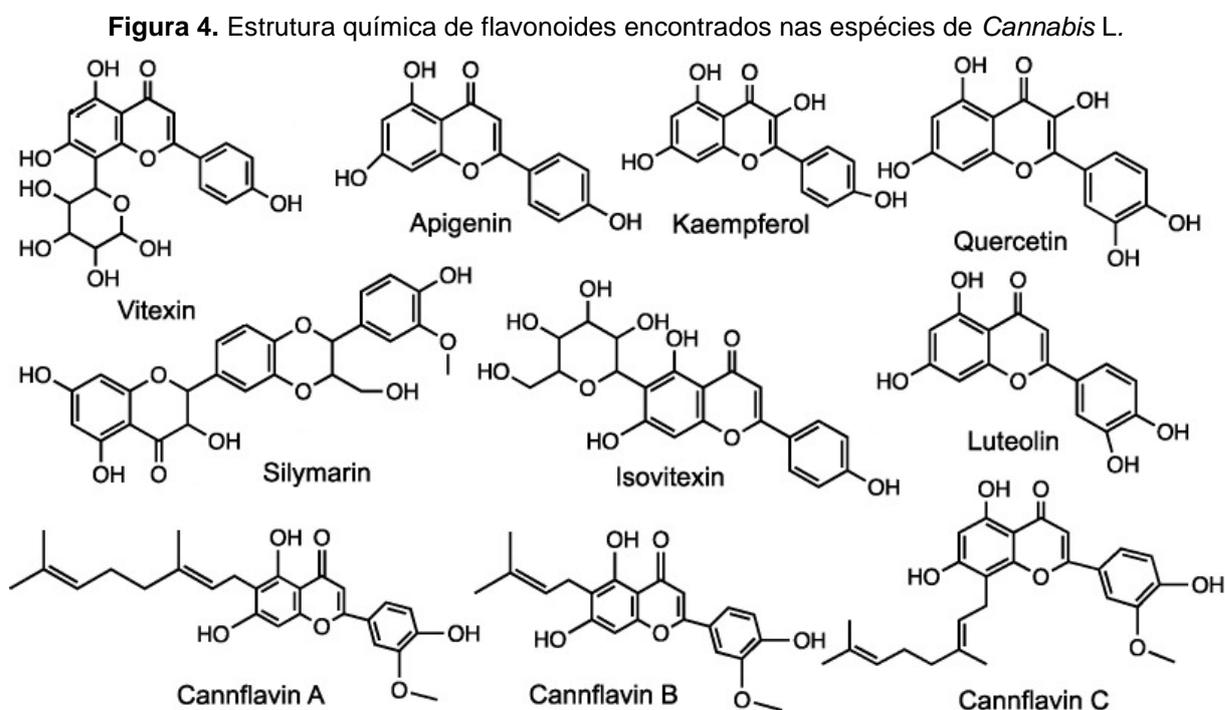
**Figura 3.** Estrutura química dos principais terpenos encontrados na *Cannabis sativa* L.



Fonte: O autor (2023)

Diversas pesquisas identificaram a presença de 26 flavonoides na planta *C. sativa*, incluindo apigenina, vitexina, isovitexina, luteolina, quercetina e kaempferol

(Pollastro; Minassi; Fresu, 2018). Além disso, observa-se a existência dos flavonoides agliconas, tais como a cannaflavin-A (geranilflavona), cannaflavin-B (prenil flavona) e cannaflavin-C, que são exclusivos das espécies de *Cannabis* (vide Figura 4) (Tomko, 2020; Erridge, 2020).

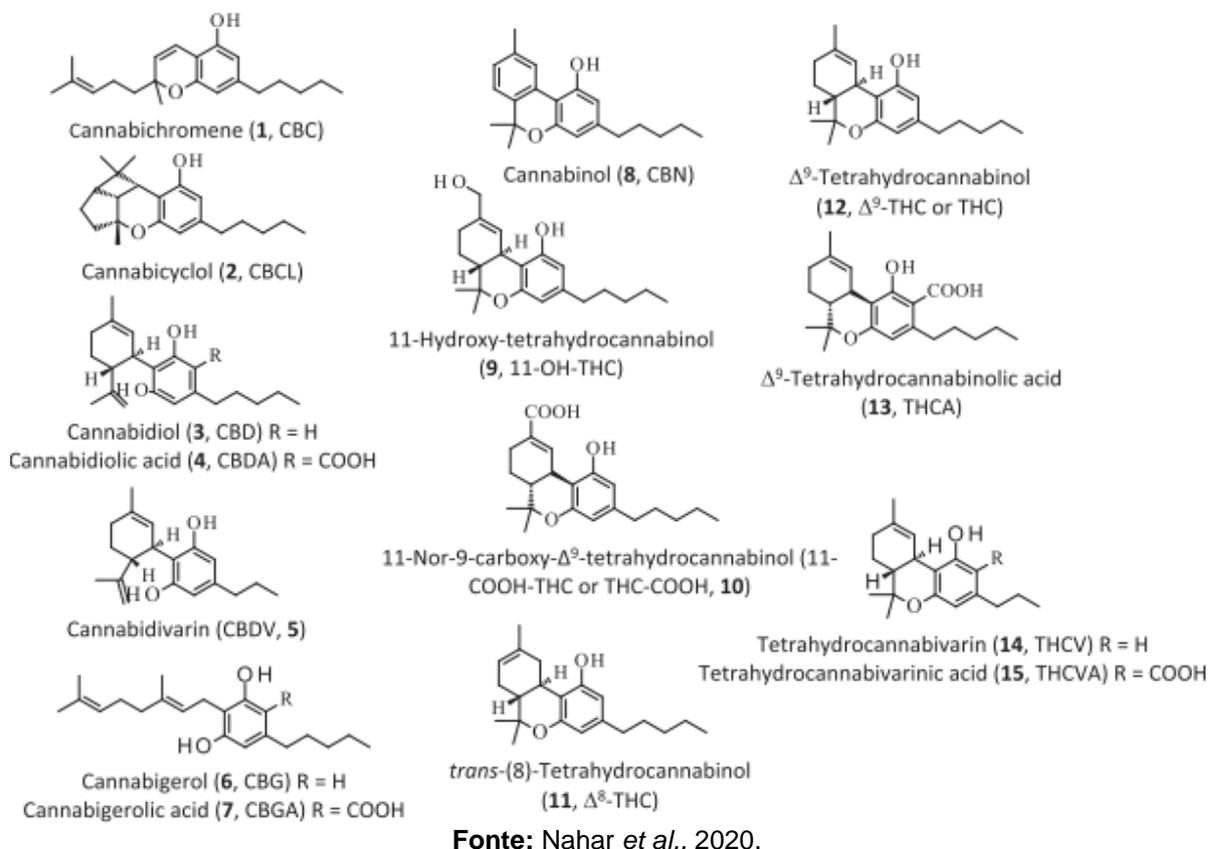


Fonte: Tomko, 2020.

Os compostos canabinoides exercem seus efeitos biológicos através de interações com o sistema endocanabinoide, um complexo sistema neurológico responsável por interpretar essas substâncias e de desencadear a ativação de receptores que, por sua vez, desempenham funções de regulação fisiológica no nível celular, contribuindo para o processo de homeostase. Dado o nosso conhecimento ainda limitado do sistema endocanabinoide e do seu papel no organismo, a pesquisa tem se voltado cada vez mais para estudos *in vitro* e investigações sistemáticas.

Os fitocanabinoides são metabólitos secundários terpeno-fenólicos produzidos por plantas como a *C. sativa*, bem como por outras espécies vegetais com descobertas recentes apontando para uma ampla gama de propriedades farmacológicas e biológicas, podendo atuar em diversos alvos (Nuutinen, 2018; Wang, 2016; Yamaori *et al*, 2010). A Figura 5 ilustra os fitocanabinoides mais comumente empregados na medicina atualmente e suas conversões.

**Figura 5.** Estrutura química de fitocanabinoides.



Os fitocanabinoides podem ser divididos em duas categorias: neutros (sem grupo carboxila) e ácidos (com grupo carboxila). Até o momento, foram identificados cerca de 125 compostos pertencentes a essa classe nas diferentes espécies de *Cannabis* (Radwan *et al.*, 2021; Maccarrone, 2020; Andre; Hausman; Guerriero, 2016). No entanto, na *C. sativa*, os principais canabinoides derivam dos tetrahydrocannabinol (THC), tetrahydrocannabivarina (THCV), canabidiol (CBD), canabinol (CBN), canabigerol (CBG) e canabicromeno (CBC) e do ácido canabidiólico (CBDA). Em geral, esses compostos consistem em 21 átomos de carbono, embora possam ocorrer algumas variações na cadeia lateral ligada ao anel aromático (Radwan *et al.*, 2021; Bonini *et al.*, 2018; Thakur; Duclos; Makriyannis, 2005).

### 2.1.3 Uso tradicional e medicinal

A *Cannabis sativa* L. pertence à família Cannabaceae e é popularmente reconhecida como maconha, cânhamo, ganja, marijuana. O uso medicinal dessa planta remonta a aproximadamente 5.000 anos atrás, quando era prescrita para tratar condições como fadiga, reumatismo e malária (Maurya; Velmurugan, 2018). Além disso, médicos chineses utilizavam as sementes da planta para tratar doenças

inflamatórias devido à presença de óleos vegetais e proteínas. Além do uso medicinal, *C. sativa* tem sido empregada ao longo dos séculos para outras finalidades, incluindo como fonte de fibras e óleo, bem como para propósitos recreativos, religiosos (Bonini *et al.*, 2018). O caule da planta é conhecido por suas fibras, denominadas cânhamo, que têm uma importância significativa na indústria, sendo utilizadas na produção de tecidos e papel. No entanto, apesar das propriedades terapêuticas já cientificamente comprovadas e do amplo uso industrial, a *C. sativa* permanece historicamente como a droga ilícita mais consumida em todo o mundo.

Atualmente, reconhece-se a eficácia dos canabinoides no tratamento de uma variedade de doenças e disfunções de natureza neurológica, psiquiátrica e metabólica. Isso inclui condições como ansiedade, autismo, câncer, diabetes, dores crônicas, inflamações, epilepsia, fibromialgia, insônia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, transtornos pós-traumáticos e compulsões (Sholler *et al.*, 2020; Dinis-Oliveira, 2019).

Estudos indicam que canabinoides isolados, como o  $\Delta^9$ -THC ( $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol) ou o CBD (canabidiol) individualmente, tendem a ser menos eficazes do que combinações mais complexas de canabinoides, como aquelas encontradas em extratos de plantas (Al-Ghezi *et al.*, 2019; Blasco-Benito *et al.*, 2018). Essas descobertas sugerem o potencial benéfico e ainda parcialmente explorado do uso medicinal de extratos de *Cannabis*, que são uma mistura complexa de canabinoides, terpenos, flavonoides e outras moléculas.

Os efeitos farmacológicos das plantas medicinais frequentemente resultam de sinergias e interações entre os compostos bioativos e outros nutrientes presentes, e não estão restritos à ação de um único composto isolado (Bonini *et al.*, 2018; Andre; Hausman; Guerriero, 2016). No caso da *C. sativa*, os efeitos terapêuticos em humanos estão igualmente relacionados às interações entre os canabinoides e os demais fitoquímicos que compõem sua composição química. Por exemplo, um estudo conduzido por Smith, Sutcliffe e Banks (2015) demonstrou que os terpenos podem modificar a farmacocinética do THC, aumentando a permeabilidade da barreira hematoencefálica. Isso destaca como as interações entre os diferentes componentes da planta podem ter um papel significativo nos resultados terapêuticos experimentados pelos pacientes.

Alguns monoterpenos e sesquiterpenos presentes no óleo de *C. sativa* possuem propriedades farmacológicas tais como atividade anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, anticonvulsivante e ansiolítica (Nuutinen, 2018).

Em outro estudo, os terpenos foram identificados como moduladores da afinidade do THC pelo receptor CB1, resultando em um aumento dos efeitos analgésicos e psicóticos induzidos por esse canabinoide. Além disso, outros compostos não canabinoides têm a capacidade de atenuar os efeitos colaterais associados ao THC, como disforia, ansiedade, reações de pânico e paranoia. Por exemplo, pesquisas demonstraram que extratos brutos da *C. sativa* apresentam menos efeitos colaterais em estudos farmacológicos realizados em animais, quando comparados ao THC isolado (Andre; Hausman; Guerriero, 2016; Mcpartland; Russo, 2012). Esses achados enfatizam como a complexidade da composição química da planta pode influenciar significativamente os efeitos terapêuticos e os potenciais efeitos adversos experimentados pelos indivíduos.

O tetrahydrocannabinol (THC) é um composto cristalino que possui o maior potencial psicoativo entre os presentes na *C. sativa*. O THC atua interagindo com os receptores canabinoides CB1 e CB2 no cérebro, que fazem parte da família de receptores acoplados à proteína G, desencadeando uma variedade de efeitos fisiológicos (Bonini *et al.*, 2018; Alves *et al.*, 2012).

Por outro lado, o canabidiol (CBD) não possui propriedades psicoativas, mas exerce uma ampla gama de efeitos farmacológicos benéficos para os seres humanos. Foram demonstrados os benefícios deste composto no tratamento de diversas condições, incluindo doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, câncer e distúrbios metabólicos, muitos dos quais estão associados ao estresse oxidativo e à inflamação (Alves *et al.*, 2012; Nelson *et al.*, 2020; Amar, 2006). Além disso, o CBD tem se mostrado eficaz no tratamento de distúrbios neurológicos, como a depressão e distúrbios de ansiedade (García-Gutiérrez *et al.*, 2020). Essas propriedades terapêuticas do CBD têm despertado um crescente interesse na pesquisa médica e no desenvolvimento de tratamentos alternativos.

Estudos pré-clínicos demonstraram que os flavonoides canaflavinas possuem atividades comprovadas no combate à inflamação, ação antioxidante e potencial

anticâncer, além de evidências de eficácia no tratamento de doenças neurodegenerativas e infecciosas (Erridge, 2020).

## **2.2 Aspectos legais sobre o uso de *Cannabis sativa* no Brasil**

No Brasil, em 1830, foi oficialmente estabelecida a primeira lei que proibia tanto a utilização quanto a comercialização da maconha. Curiosamente, as penalidades impostas aos indivíduos que faziam uso dessa planta eram mais severas do que aquelas aplicadas aos traficantes. Isso decorria do fato de que naquela época os traficantes em questão pertenciam à classe média branca, enquanto os usuários eram predominantemente pessoas escravizadas (Barros; Peres, 2011).

A Constituição Federal de 1988 promoveu uma ampliação do processo de incorporação de assuntos anteriormente associados apenas ao âmbito político. Dentro desse contexto, inclui-se a garantia dos direitos relacionados à saúde, um direito social estabelecido no artigo 6º, parágrafo inicial, da CF. Dessa maneira, é assegurado a todos e corresponde a uma obrigação do Estado, sendo viabilizado por meio de políticas sociais e econômicas que tenham como objetivo a redução do risco de doenças e de outras formas de prejuízo à saúde, além do acesso abrangente e equitativo às medidas e serviços destinados à sua promoção, resguardo e restabelecimento, conforme delineado no artigo 196 da Constituição (Carlini, 2010).

Com a introdução da Lei de Drogas (Lei nº 11.343/2006), teve início uma fase determinante para a abordagem da *Cannabis* no âmbito brasileiro. O artigo 2º, parágrafo único, desta lei estipula que a União tem a prerrogativa de conceder autorização para o cultivo, plantação e colheita de plantas como a maconha, exclusivamente com objetivos medicinais ou científicos, em locais e períodos previamente definidos, sujeitos a supervisão. No entanto, até o momento, essa autorização nunca foi implementada desde a promulgação da mencionada lei (Cicolim, 2021; Brasil, 2006).

O artigo 28 da Lei nº 11.343/2006, conhecida como a Lei de Drogas no Brasil, trata do porte de drogas para consumo pessoal e estabelece a punição para essa conduta. A redação do artigo é a seguinte:

"Art. 28. Quem adquirir, guardar, tiver em depósito, transportar ou trazer consigo, para consumo pessoal, drogas sem autorização ou em desacordo com determinação legal ou regulamentar será submetido às seguintes penas:

I - Advertência sobre os efeitos das drogas;

II - Prestação de serviços à comunidade;

III - Medida educativa de comparecimento à programa ou curso educativo."

O artigo 28 visa a diferenciar o porte de drogas para consumo pessoal do tráfico de drogas, tratando o primeiro como uma conduta de natureza administrativa, sujeita a medidas educativas e de conscientização, em vez de punições criminais mais severas. O enfoque é direcionado para o tratamento do usuário como um indivíduo que pode necessitar de orientação e ajuda em relação ao uso de substâncias, em vez de ser criminalizado de forma rigorosa como ocorre com os traficantes.

O processo de julgamento do Recurso Extraordinário nº 635.659 no Supremo Tribunal Federal (STF), que teve início em 2015, abordando a questionável constitucionalidade do artigo 28 da Lei de Drogas, que tipifica como crime o uso pessoal de substâncias ilícitas, estava programado para ser retomado entre os meses de junho e novembro de 2019. Contudo, tal retomada não ocorreu, e apenas três ministros emitiram seus votos. O relator do caso, o ministro Gilmar Mendes, declarou seu posicionamento contrário à constitucionalidade do artigo 28. De forma similar, o ministro Edson Fachin defendeu a descriminalização da posse de maconha para consumo individual. Por sua vez, o ministro Luís Roberto Barroso sugeriu, em seu voto, a fixação de um limite de até 25 gramas de maconha como parâmetro para determinar o uso pessoal (Campos, 2020).

Em 02 de Agosto de 2023 o julgamento foi retomado com o voto do ministro Alexandre de Moraes, que vota a favor da descriminalização do porte da maconha e estabelece como critério para distinguir usuário de traficante o porte de até 60 gramas de maconha ou seis plantas. Ainda nesta sessão o Relator da ação, ministro Gilmar Mendes pede adiamento do julgamento para ajustar seu voto. A presidente da Corte, ministra Rosa Weber concedeu o prazo ao ministro Gilmar Mendes e declarou encerrada a sessão. A magistrada não estipulou data para o retorno do julgamento.

Em 2014, quase uma década atrás, o Conselho Federal de Medicina (CFM) emitiu a Resolução nº 2.113/2014, a qual tratava do uso compassivo do CBD para tratar casos de epilepsia em crianças e adolescentes que não respondiam aos tratamentos convencionais. Além disso, essa resolução estabeleceu que somente profissionais especializados em neurocirurgia, neurologia e psiquiatria estavam autorizados a prescrever esse tratamento. A resolução também incluía a previsão de revisar essa normativa após dois anos de sua publicação, mas somente em 14 de outubro de 2022 a Resolução CFM nº 2.324/2022 revoga a Resolução CFM nº 2.113/2014 e entrou em vigor na data de sua publicação. No entanto, em 24 de outubro de 2022 o CFM resolve sustar temporariamente a resolução de nº 2.324/2022, com a justificativa de um processo de revisão e até 2023, essa revisão ainda não havia sido realizada (Oliveira, 2022).

Alguns médicos têm optado por prescrever medicamentos formulados com base em CBD para tratar uma diversidade de doenças, como autismo, Alzheimer, Parkinson, dores crônicas e ansiedade. Ao adotarem essa abordagem, esses profissionais assumem o risco de enfrentar potenciais processos éticos perante os seus respectivos conselhos regionais devido à prescrição off-label do CBD. A resolução estabeleceu restrições, proibindo os médicos de conduzirem palestras e cursos sobre o uso do CBD e/ou produtos derivados de *Cannabis* fora de ambientes científicos. Além disso, eles não estão autorizados a realizar divulgação publicitária relacionada a esses produtos (Oliveira, 2022).

Em 2015, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) atualizou a lista de substâncias sob controle especial, conforme disposto na Portaria SVS/MS nº 344/98, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 3. Essa atualização incluiu o canabidiol. Da mesma forma, a RDC nº 17 foi emitida, estabelecendo procedimentos e critérios para a importação de produtos à base de CBD por indivíduos para tratamento médico, mediante prescrição de profissional habilitado. No ano subsequente, em 2016, houve uma revisão da Portaria SVS/MS nº 344/98, permitindo o registro de medicamentos derivados da *Cannabis* com uma concentração de 30 mg/mL de CBD e 30 mg/mL de tetrahydrocannabinol. Já em 2017, a ANVISA deu um passo adicional ao incluir a planta *Cannabis sativa* na denominação comum brasileira como uma planta medicinal, por meio da RDC nº 156 (ANVISA, 2017).

No ano de 2019, a ANVISA emitiu uma resolução de grande importância, que permanece em vigor atualmente, a RDC nº 327/2019. Essa resolução trata do regulamento sanitário para autorizar a comercialização, supervisão, monitoramento e fiscalização dos produtos derivados da planta *Cannabis sativa*, destinados ao uso medicinal em seres humanos. Dentro dessa resolução, o artigo nº 13 identifica os profissionais médicos como aptos a prescrever produtos à base de *Cannabis*, independentemente de sua especialidade, desde que possuam habilitação legal. Além disso, nos artigos nº 48 e 49, estabelece-se que o médico responsável pelo paciente, com base em informações técnicas que indiquem a eficácia e segurança dessa alternativa, tem a permissão para prescrever tais produtos (ANVISA, 2019).

Nessa diretriz, a RDC nº 660/2022, em vigor a partir de maio de 2022, e que sucedeu a RDC nº 335/2020, estabeleceu critérios e procedimentos para a importação de produtos derivados da *Cannabis* por indivíduos para uso pessoal, mediante prescrição de um profissional legalmente habilitado, destinados a tratamentos de saúde. Essa atualização visa agilizar a avaliação para a importação desses produtos (ANVISA, 2022).

Além disso, de acordo com a Resolução nº 680/2020 emitida pelo Conselho Federal de Farmácia, os farmacêuticos têm autorização para realizar a dispensação de medicamentos e produtos à base da planta *Cannabis sativa*. Como resultado, no cenário atual do Brasil, diversas drogarias disponibilizam medicamentos que contêm CBD e THC, como o Canabidiol Prati Donaduzzi (200 mg/ml) e o Mevatyl (27 mg/ml de THC e 25 mg/ml de CBD), entre outros. No entanto, esses produtos possuem um custo substancial, variando entre R\$ 2.700 e R\$ 3.000, o que cria obstáculos significativos para que os pacientes possam acessar o tratamento (CFF, 2022).

Uma alternativa adicional de acesso, conforme estabelecido pela atual RDC nº 660/2022, é a importação de medicamentos formulados com base em *Cannabis sp.*, como, por exemplo, o Canabidiol USA Hemp 100mg/ml Full Spectrum e o Canabidiol Natyva Care 100mg/ml Full Spectrum, entre outros. Entretanto, esses produtos também apresentam um custo substancial, aproximadamente R\$ 1.000 reais. Isso ocorre porque, além do preço elevado do próprio medicamento, o processo de importação e a aquisição do tratamento devem ser arcados pelo próprio paciente. De modo a contornar os custos elevados desses medicamentos, os pacientes muitas

vezes se voltam para associações ou recorrem ao sistema judiciário brasileiro, buscando garantir seu tratamento de maneira mais acessível (Figueiredo, 2019).

### **2.2.1 Projetos de lei para acesso aos medicamentos à base de *C. sativa* no Brasil**

Atualmente, encontra-se em tramitação o projeto de lei apresentado pelo senador Paulo Paim (PT-RS), que institui a Política Nacional de Fornecimento Gratuito de Medicamentos Formulados de Derivado Vegetal à Base de Canabidiol pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (Agência Senado, 2023).

Conforme estabelecido no Projeto de Lei Federal 89/2023, a política assegura o acesso a medicamentos à base de *Cannabis* para uso medicinal, seja de origem nacional ou importada, incluindo a associação com outras substâncias canabinoides, como o tetrahidrocanabinol, nas unidades de saúde públicas e privadas que tenham convênio com o Sistema Único de Saúde (SUS). Para receber o medicamento ou substância, o paciente deve estar registrado no Sistema Único de Saúde, não possuir recursos financeiros para adquiri-lo e fornecer uma prescrição médica, acompanhada de um laudo que explique as razões da prescrição (Agência Senado, 2023).

Ademais, há outras propostas em tramitação no Senado, como o PL 4.776/2019 do senador Flávio Arns (PSB-PR), que aborda o uso medicinal da *Cannabis* e abrange a produção, controle, fiscalização, prescrição, dispensação e importação de medicamentos baseados na substância, seus derivados e análogos sintéticos. No entanto, o relator para a Comissão de Assuntos Sociais (CAS) ainda não foi designado (Agência Senado, 2023).

Uma adicional proposta em análise na mesma comissão, o PL 5.158/2019, proposto pelo senador Eduardo Girão (Podemos-CE), propõe a distribuição do canabidiol pelo SUS, embora não abranja outras substâncias medicinais derivadas da *Cannabis* (Agência Senado, 2023).

### **2.2.2 Legislação do Estado de Alagoas**

A Lei Nº 8754 de 08 de novembro de 2022, publicada no Diário Oficial da Assembleia Legislativa, dispõe sobre o acesso universal ao tratamento de saúde com produtos de *Cannabis* e seus derivados; o fomento à pesquisa sobre o uso medicinal

e industrial da *Cannabis* e adota outras providências correlatas (Assembleia Legislativa de Alagoas, 2022).

Essa lei tem como objetivo assegurar o direito humano à saúde, proporcionando acesso generalizado a tratamentos eficazes para diversas doenças e condições médicas por meio da utilização da *Cannabis* medicinal. Além disso, busca garantir a produção e a disseminação de conhecimento científico e informações relacionadas à *Cannabis*. Isso é realizado através do incentivo à realização de pesquisas, promoção de eventos científicos e outros métodos educativos de divulgação (Assembleia Legislativa de Alagoas, 2022).

Também é finalidade da lei, o incentivo a criação, no âmbito da rede de saúde pública estadual, de serviços de orientação e atendimento que incluam visitas para auxiliar os pacientes e seus familiares na compreensão do uso medicinal da *Cannabis*. Além disso, a lei visa promover a saúde pública da população através de pesquisas que contribuam para a redução de eventuais riscos e impactos associados aos tratamentos com *Cannabis*. Isso também envolve informar sobre os efeitos terapêuticos pertinentes em relação a determinadas condições médicas, entre outras iniciativas relevantes (Assembleia Legislativa de Alagoas, 2022).

### **2.3 Patentes de processo de obtenção de derivados de *C. sativa*.**

Há pelo menos seis patentes disponíveis que abrangem a extração de canabinoides de várias matrizes (Quadro 1, p. 29). Em 2002, uma das primeiras patentes descreveu um método para extrair canabinoides, canflavinas e óleos essenciais da planta de cânhamo, produzindo um extrato completo sem THC. O processo envolvia a extração do cânhamo triturado com um solvente orgânico e, em seguida, separava-se o THC e outros componentes desejados, resultando em canabinoides e compostos purificados.

Outras patentes também foram mencionadas, descrevendo processos de extração utilizando solventes orgânicos não polares ou uma combinação de solventes não polares e polares, assim como a remoção de clorofila para obter um extrato de *Cannabis* purificado. Além disso, em 2017, foi patenteado o uso de lipídios para a extração de canabinoides.

De acordo com a patente de 2019, são descritos procedimentos de fabricação, formulações e aplicações médicas de preparações de cannabis abrangentes e representativas. Essas preparações de cannabis abrangentes e representativas possibilitam o "efeito entourage", no qual a ampla variedade de compostos com propriedades medicinais presentes na cannabis, incluindo, mas não se limitando a canabinoides e terpenos, interagem no sistema endocanabinoide dos mamíferos, resultando em uma maior eficácia e segurança terapêutica.

Uma patente mais recente, publicada em abril de 2020, apresentou aparelhos e métodos para extrair, isolar, purificar e converter diferentes canabinoides e modificar extratos de cânhamo de planta inteira.

**Quadro 1.** Patentes sobre extração de canabinoides.

<b>Número de patente</b>	<b>Descrição</b>	<b>Cessionário de patente</b>	<b>inventor(es) e referência</b>	<b>Ano</b>
<b>US 10624872</b>	Aparelhos, métodos e sistemas para extração, isolamento e conversão de vários canabinoides e modificações de extratos de plantas inteiras de cânhamo	Charlotte's Web Inc.	McCorkle et al.	2020
<b>US 10413845</b>	Processos de extração por solventes de canabinoides, terpenos e flavonoides da biomassa	Socati Technologies	Tegen et al.	2019
<b>US 10517911</b>	Métodos de fabricação, composições e aplicações médicas de medicamentos canabinoides administrados por via oral utilizando extrações representativas/total/completas de <i>Cannabis</i> (comprimidos de <i>Cannabis</i> infundidos)	Harvest Direct Enterprises LLC	Gharib e Gharib	2019
<b>US 09937218</b>	Sistemas e métodos para extração e purificação de canabinoides e terpenos	_____	Towle	2018
<b>US 09808494</b>	Processo para a extração de canabinoides da cannabis usando lipídios como solvente de extração	RM Labs LLC	Barringer	2017
<b>US 6403126</b>	Método de extração de canabinoides	Websar Innovations Inc.	Webster e Sarna	2002

Fonte: O autor (2023)

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho foi reunir informações científicas, contendo análise comparativa de eficiência extrativa, sobre métodos clássicos e métodos modernos usados para a obtenção de insumos farmacêuticos ativos (IFAV) a partir da espécie *Cannabis sativa* L.

#### 3.2 Objetivo específico

- ✦ Identificar os métodos e sistemas para realizar a obtenção de insumos ativos vegetais de *C. sativa*;
- ✦ Descrever os processos de extração contendo canabinoides;
- ✦ Descrever as vantagens e desvantagens de cada método, além de variáveis como eficiência do processo e diversidade dos extratos obtidos.

#### 4. MÉTODO

O trabalho teve início com a seguinte pergunta norteadora: Quais são os métodos modernos de extração de compostos de *Cannabis* que podem ser tão ou mais eficientes que os métodos clássicos? Em seguida, após a formulação da pergunta, procedeu-se à identificação das palavras-chave que pudessem abranger os artigos relacionados ao tema desta pesquisa, como: "Extract cannabis", "Extraction of cannabinoids", "Hemp oil", "Extraction methods for cannabinoids".

A revisão de literatura narrativa, é um tipo de revisão bibliográfica que se concentra em reunir, resumir e interpretar informações de estudos existentes de forma descritiva e contextual. Ela é especialmente útil quando o objetivo principal é obter uma compreensão mais ampla de um tópico, identificar tendências, lacunas na literatura ou discutir de forma crítica e interpretativa as descobertas de estudos anteriores.

As buscas foram realizadas nos bancos de dados ScienceDirect, PubMed, Scielo e Google acadêmico. A captura dos documentos restringiu-se ao seguinte critério de inclusão:

1. Artigo experimental cujo objetivo era comparar métodos de extração para obtenção de IFAVs de *C. sativa*. Sem restrição de ano inicial de publicação.

A coleta de dados ocorreu entre julho de 2022 e junho de 2023. No entanto os artigos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão, selecionados para a presente revisão, estavam restritos ao período entre 2002 e 2021.

Foram excluídos artigos repetidos, artigos incompletos e artigos que não atenderam à pergunta norteadora.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 547 artigos. Após as análises dos títulos e resumos dos trabalhos, seguindo os critérios de inclusão, restaram 284 artigos. Após a exclusão dos artigos duplicados restaram 216. Após a leitura dos mesmos, restaram 62 artigos. E como último passo, após nova leitura completa, excluíram-se ainda 51 trabalhos que não obedeciam ao parâmetro definido na pesquisa. Portanto, foram incluídos 7 artigos que explanam a descrição da metodologia e que faz comparação dos métodos de extração de *Cannabis* com outros processos extrativos.

O quadro 2 apresenta as informações dos métodos desenvolvidos nos estudos experimentais incluídos neste estudo.

A qualidade e quantidade dos extratos de *Cannabis* depende de diversos fatores, incluindo a genética da planta, práticas agrícolas, estágio de colheita, parte da planta usada e métodos de processamento. A escolha dos métodos e solventes de extração deve levar em consideração objetivos específicos, como custo, tempo, qualidade da matéria-prima e segurança do processo. Um protocolo de extração eficiente deve ser simples, seletivo, reprodutível e preservar as propriedades terapêuticas da planta (Tiwari, 2011).

Quadro 2. Síntese dos estudos incluídos na revisão.

Artigo	Parte da Planta	Compostos de interesse	Método de Extração	Solvente	Descrição de método
Brighenti <i>et al.</i> , 2017	Inflorescência	CBDA, CBD, CBGA e CBG	Maceração Dinâmica (MD)	Etanol	25g de cânhamo com 10 mL de EtOH em temperatura ambiente por 15 minutos, sob agitação magnética. A solução foi então filtrada em papel e o resíduo foi extraído com o mesmo procedimento mais duas vezes, com 10 mL e 5 mL de solvente, respectivamente. Os filtrados das três extrações foram combinados totalizando 25 mL em um frasco volumétrico.
			Ultrassom (EAU)	Etanol	25g de cânhamo com 10 mL de EtOH a 40°C por 15 minutos, utilizando um banho de ultrassom. A solução foi então filtrada através de um filtro de papel em um frasco volumétrico. O procedimento foi repetido mais duas vezes, adicionando 10 mL e 5 mL de solvente ao resíduo, respectivamente. Os filtrados das três extrações foram combinados totalizando 25 mL em um frasco volumétrico.
			Micro-ondas (EAM)	Etanol	25g de cânhamo com 10 mL de EtOH a 60°C por 5 minutos sob agitação utilizando um aparelho de micro-ondas monomodo com sistema de recipiente fechado. Após a conclusão da extração, a solução foi filtrada através de papel em um frasco volumétrico. O material remanescente da primeira extração passou por mais duas rodadas de extração: a primeira com mais 10 mL de EtOH e a última com mais 5 mL do solvente. Os processos subsequentes foram os mesmos descritos anteriormente.
			Fluido supercrítico (EFS)	CO <sub>2</sub> supercrítico; Etanol	Utilizou-se CO <sub>2</sub> em estado supercrítico junto com 20% de EtOH como co-solvente. Um recipiente de extração de 50 mL foi carregado com 5 g da amostra em pó. Após comprimir a amostra, um pedaço de lã foi colocado no topo e o espaço vazio foi preenchido com a matriz. A taxa de fluxo de CO <sub>2</sub> foi mantida em média de 2,5 L/min, e o processo ocorreu a 100 bar a 35 °C durante 5 minutos de extração estática, seguidos por 15 minutos de extração dinâmica. O EtOH foi utilizado para coletar o extrato resultante. O extrato foi posteriormente seco e dissolvido em 10 mL de EtOH.

<b>Wianowska et al., 2015</b>	Inflorescência	THC, THCA e CBN	Soxhlet	n-Hexano ou metanol	Foram feitas extrações exaustivas no aparelho Soxhlet com 2,0g de inflorescência secas e moídas. As amostras foram colocadas em um funil de papel e inseridas em um extrator Soxhlet de 100 mL. As extrações ocorreram por 1, 2 ou 3 horas com 75 mL de n-hexano ou metanol, gerando mais de 8 ciclos de extração por hora. Após esfriar à temperatura ambiente, o extrato obtido foi transferido para um frasco volumétrico de 100 mL, preenchido até o topo com o solvente de extração e imediatamente usado no procedimento analítico. O processo de extração no Soxhlet foi repetido cinco vezes.
			Líquido pressurizado (ELP)	n-Hexano ou metanol	Usando um equipamento Dionex ASE 200, 3,0g de cannabis foram combinadas com areia e inseridas em células de extração de aço inoxidável de 22 mL com um filtro de celulose na parte inferior. A extração foi feita com n-Hexano ou metanol em diferentes temperaturas (25-150 °C) e pressão constante de 40 bar, variando o tempo de extração (5-20 min). Após a extração, a célula foi lavada com solvente (60% do volume) e purgada com nitrogênio pressurizado. O extrato foi transferido para um frasco volumétrico de 50 mL e completado com o solvente antes da análise, sendo repetido o procedimento cinco vezes.
<b>De Vita et al., 2019</b>	Inflorescência	CBD-A e CBD, THC, THC-A e CBN	Ultrassom (EAU)	Etanol ou azeite	5 g de pó da amostra foi colocada em um balão de fundo redondo, e um volume adequado de solvente (etanol ou óleo) foi adicionado. A mistura resultante foi submetida ao processo de extração em um equipamento de limpeza ultrassônica a uma temperatura de 60°C, por um período de 50 ou 120 minutos. Todos os extratos obtidos passaram por filtração em papel.
			Micro-ondas (EAM)	Etanol ou azeite	5 g da amostra foi inserida no recipiente de extração revestido para a preparação da amostra por micro-ondas. Em seguida, foi adicionado 5 mL de solvente (etanol ou óleo), e a extração foi realizada por 3 ou 10 minutos a temperaturas de 90 ou 120 °C. Posteriormente, os recipientes foram deixados atingir a temperatura ambiente antes de serem abertos, e o extrato foi filtrado utilizando papel filtro e, por fim, analisado.

<b>Lewis-Bakker <i>et al.</i>, 2019</b>	Inflorescência	D9 -THCA, CBDA, D9 -THC e CBD	Ultrassom (EAU)	Hexanos ou Etanol ou isopropanol/hexanos (1:1)	Foi utilizado um banho ultrassônico com uma potência de 80 W, potência de aquecimento de 63 W e frequência operacional de 40 kHz. A inflorescência foi macerada, suspensa no solvente (10 mL/g) e submetida a uma sonicação de 5 minutos a 25°C, seguida de filtração a vácuo utilizando um funil de vidro sinterizado. Um volume equivalente de solvente foi adicionado ao material vegetal e as etapas subsequentes de sonicação, decantação e filtração foram repetidas mais duas vezes. Os filtrados combinados foram concentrados até ficarem secos sob pressão reduzida a 25°C, resultando em uma resina verde e pegajosa, que foi armazenada a -8°C.
			Fluido supercrítico (EFS)	CO <sub>2</sub> supercrítico; Etanol	A inflorescência foi macerada e colocada em um recipiente de extração de 10 mL. Este recipiente foi colocado no forno de coluna e submetido à extração utilizando CO <sub>2</sub> supercrítico como solvente A e etanol como solvente B, a 25°C. A taxa de fluxo foi ajustada para 10 mL/min para as bombas 1 e 2, e 1 mL/min para a bomba de compensação. As extrações foram realizadas três vezes consecutivas em cada amostra até que todos os fitocanabinoides fossem eluídos da biomassa. Os processos subsequentes foram os mesmos descritos anteriormente.
			Soxhlet	Etanol	O material foi triturado e transferido para um funil de extração de celulose e o funil foi inserido em um extrator Soxhlet (tamanho: 55/50). Foram adicionados 400 mL de etanol ao balão de destilação, que estava conectado ao condensador Soxhlet, e o conjunto foi submetido a refluxo por 4 horas. Os processos subsequentes foram os mesmos descritos anteriormente.
			Micro-ondas (EAM)	Etanol	Foi realizada em um forno de micro-ondas Biotage® Initiator (2,45 GHz, 400 W). A biomassa em pó foi acondicionada em frascos de micro-ondas de 20 mL, onde 12 mL de etanol e uma barra de agitação foram adicionados; o frasco foi então fechado e selado. Inicialmente, a biomassa foi agitada em temperatura ambiente (RT) por 30 segundos a 900 rpm, seguida de irradiação por micro-ondas para manter uma temperatura de 120°C a 170°C por um período de 20 a 45 minutos.

					Cada extração foi realizada em duplicata. A suspensão resultante foi posteriormente resfriada para RT, submetida a uma filtração e, posteriormente, passou por um leito de carvão ativado. Os processos subsequentes foram os mesmos descritos anteriormente.
<b>Agarwal et al., 2018</b>	Inflorescência	CBD, THC	Ultrassom (EAU)	metanol/água	2,5 g foram misturadas com 50 mL de um solvente metanol/água nas proporções de 20%, 50% e 80% (v/v), em béqueres de vidro estreitos. A sonda foi inserida no béquer de forma que a distância entre a ponta e a base do béquer fosse cerca da metade do comprimento de onda ultrassônico calculado, visando obter máxima cavitação e eficiência na sonicação. As extrações foram conduzidas em potências baixa, média e alta de 90, 120 e 150 W, respectivamente. O tempo de sonicação variou entre 5, 10 e 15 minutos. As amostras sonificadas foram deixadas para esfriar naturalmente e, em seguida, filtradas por papel de filtro.
<b>Saima Naz et al., 2017</b>	Folhas	Hidrocarbonetos monoterpênicos e sesquiterpênicos	Hidrodestilação	Água	Vários lotes de 12 kg de material vegetal foram preparados a três diferentes temperaturas, 110°C, 120°C e 130°C. Fornecimento contínuo de água e calor foi viabilizado. Após a extração, os óleos essenciais foram armazenados em frascos de vidro escuro a uma temperatura de 0-4°C até a análise.
			Destilação a vapor	Água	Vários lotes de 12 kg de material vegetal foram preparados a três diferentes temperaturas, 110°C, 120°C e 130°C. Fornecimento contínuo de água e calor foi viabilizado. Os processos subsequentes foram os mesmos descritos anteriormente.
			Fluido supercrítico (EFS)	CO <sub>2</sub> supercrítico	A extração por fluido supercrítico foi realizada com o auxílio de um extrator de fluido supercrítico, controlador de temperatura, controlador de pressão e fornecimento de CO <sub>2</sub> . A extração foi conduzida com diferentes condições de extração de temperatura e pressão (80 bar, 40°C; 85 bar, 45°C; 90 bar, 50°C) para cada lote. O óleo essencial extraído, de coloração amarelo-dourada, foi posteriormente seco com sulfato de sódio anidro e armazenado em frascos de vidro escuro refrigerados até o momento da análise.

<b>Chang et al., 2017</b>	A semente de cânhamo	THC, CBD, CBN	Micro-ondas (EAM)	Metanol	1,0 g da amostra foi misturada com 12 mL de metanol em um recipiente selado e submetida a irradiação de micro-ondas a 375 W e 109 °C por 30 minutos. Após o resfriamento, o extrato resultante foi filtrado usando um papel filtro para um balão volumétrico de 20 mL. O resíduo foi lavado com metanol e o volume foi ajustado. O extrato final foi posteriormente filtrado através de uma seringa e armazenado a -20 °C para fins de análise.
			Soxhlet	Metanol	15,0 g da amostra foi colocada em um dedal de papel e inserida em um aparelho Soxhlet. Foram adicionados 300 mL de metanol em um balão e o processo de extração ocorreu durante 8 horas a uma temperatura de 90 °C. A temperatura de resfriamento no condensador foi mantida a 15°C. Após o resfriamento, o extrato foi filtrado e ajustado para um volume final de 300 mL. Os procedimentos subsequentes seguiram os mesmos detalhes mencionados anteriormente.
			Fluido supercrítico (EFS)	CO <sub>2</sub> supercrítico	2,5 g da amostra foi transferida para um recipiente extrator metálico que foi colocado em um forno com temperatura a 50 °C. A temperatura da válvula de saída foi mantida constante em 120°C, enquanto a temperatura do banho de resfriamento foi fixada a 4°C. Após 30 minutos de extração estática, seguiu-se uma extração dinâmica que durou 90 minutos, com uma taxa de fluxo de ar de 2,5 L/min. O extrato foi coletado em um frasco de vidro contendo metanol, filtrado e ajustado quantitativamente para um volume de 50 mL. Os procedimentos subsequentes seguiram os mesmos detalhes mencionados anteriormente.
			Ultrassom (EAU)	Metanol	1,0 g da amostra foi combinada com 20 mL de metanol em um tubo e submetida a ultrassom por 30 minutos a uma frequência de 47 kHz. O extrato resultante foi filtrado e ajustado quantitativamente para um volume de 20 mL. Os procedimentos subsequentes seguiram os mesmos detalhes mencionados anteriormente.

Fonte: O autor (2023)

## 5.1 Obtenção de extratos ricos em canabinoides

Apesar de ser um método de extração antigo, a maceração com álcool ainda é empregada para extrair canabinoides de materiais vegetais. Essa técnica é especialmente útil na preparação de tinturas que contenham canabinoides. A técnica de extração em questão envolve o uso de *Cannabis* seca e pulverizada, onde um solvente, como álcool, óleos vegetais ou até mesmo água, em certos casos, é adicionado. Esse método de extração é relativamente simples, porém apresenta algumas desvantagens, como um tempo de extração prolongado e uma eficiência de extração mais baixa. No entanto, é possível melhorar o rendimento dos canabinoides aumentando a temperatura durante o processo de extração. Existem diversos extratores de etanol disponíveis no mercado para esse fim. Em muitos casos, alcança-se uma extração mais eficiente utilizando um equipamento Soxhlet e álcool como solvente, operando em temperaturas elevadas. Além do álcool, outros solventes de extração, como éter, clorofórmio e hidrocarbonetos (como butano e propano), também são empregados na extração de canabinoides (Nahar, Sarker, 2012).

Devido à baixa solubilidade dos canabinoides naturais em água, a maceração de amostras de plantas *C. sativa* L. moídas com água geralmente não é uma opção preferida. No entanto, recentemente foi demonstrado que a extração seletiva de canabinoides de sementes de *Cannabis* poderia ser possível usando extração de água quente pressurizada (Brighenti *et al.*, 2017).

No sentido de desenvolver um novo protocolo de extração (maceração dinâmica otimizada) para canabinoides não psicoativos de fibra tipo *C. sativa*, os métodos de maceração dinâmica, EAU, EAM e EFS foram avaliados e comparados com foco nos rendimentos de extração (Brighenti *et al.*, 2017).

A maceração dinâmica é uma técnica onde a extração ocorre por difusão usando solventes orgânicos com base em sua polaridade para extrair compostos de interesse. Observou-se que a maceração dinâmica por 45 min com etanol à temperatura ambiente foi a técnica mais adequada para a extração de canabinoides em amostras de cânhamo. A maceração dinâmica foi realizada em uma certa quantidade (0,25 g) de uma amostra de inflorescência de cânhamo com etanol (10 mL) à temperatura ambiente por 15 min sob agitação magnética. Neste estudo comparativo, Brighenti *et al.*, 2017 verificou-se que não

havia diferença perceptível entre EAU e EFS, que proporcionou as menores quantidades de CBDA, CBD e ácido canabigerólico (CBGA) enquanto o rendimento de extração para CBDA foi maior com maceração dinâmica. EAM forneceu a maior quantidade de CBD, enquanto que não houve diferença significativa na eficiência de extração da maceração dinâmica e EAM para CBGA. Concluiu-se que a maceração dinâmica foi a melhor técnica para o canabinoide ácido CBDA, mas a EAM foi mais eficaz para a extração do canabinoide neutro CBD.

O método de extração Soxhlet integra as vantagens da extração por refluxo e percolação, que utiliza o princípio de refluxo e sifão para extrair continuamente a erva com solvente fresco. A extração Soxhlet é um método automático de extração contínua com alta eficiência de extração que requer menos tempo e consumo de solvente do que maceração ou percolação. A alta temperatura e o longo tempo de extração na extração Soxhlet aumentarão as possibilidades de degradação térmica (Lewis-Bakker *et al.*, 2019).

A extração por Soxhlet envolve tradicionalmente um frasco, uma câmara e um condensador. Durante a extração, o material vegetal é colocado em um cartucho (saco poroso feito de celulose ou um papel de filtro) antes de ser encaixado na câmara de extração. À medida que o solvente de extração aquece do fundo do frasco, o vapor sobe pela tubulação lateral e entra no condensador. O condensador garante que o vapor do solvente seja resfriado e goteje na câmara. Os metabólitos desejados se dissolvem no solvente. Conforme a câmara de extração vai se enchendo, procede-se ao esvaziamento através da sifonagem do solvente para o frasco, que possui um formato semelhante ao de um alambique (De Castro; Priego-Capote, 2010; Biasi; Deschamps, 2009). O período de extração costuma variar entre 6 e 24 horas (De Oliveira, 2013). As extrações de cannabis por meio do equipamento Soxhlet são comumente empregadas em processos de média escala e não são reproduzíveis em ambiente doméstico, devido à necessidade de materiais mais sofisticados envolvidos no procedimento.

Comparando diferentes tipos de solventes orgânicos para o procedimento, foi descoberto que o etanol exibiu os maiores rendimentos de canabinoides no extrato, utilizando esse método (Lewis-Bakker *et al.*, 2019). Em estudo conduzido por Wianowska *et al.* (2015), comparou-se o teor de extração de THCA e THC utilizando o método de extração Soxhlet, e foi constatado que processos de longa duração podem acentuar a via de degradação de THCA para THC e eventualmente para CBN, resultando em altos níveis

de THC e CBN no extrato (Wianowska *et al.*, 2015). Por outro lado, a simplicidade da metodologia aliada à facilidade da otimização do sistema pode resultar em alto rendimento da amostra. Após o processo, o extrato é seco sob pressão reduzida e se obtém um concentrado de resina viscosa verde, que deve ser armazenada sob baixas temperaturas. Foi constatado que esse método apresenta entre 21 e 31 % de rendimento dependendo da variedade utilizada (Lewis-Bakker *et al.*, 2019).

A extração com fluido supercrítico está fundamentada no princípio da solubilidade dos compostos orgânicos em fluidos supercríticos, em que o solvente está em uma temperatura superior à sua temperatura e pressão críticas, ficando em um estado intermediário entre líquido e gasoso podendo ser utilizado como solvente para extração de outro material. Quando o solvente volta ao seu estado de equilíbrio o óleo é extraído e o solvente evaporado (Silveira *et al.*, 2012). Podem ser utilizadas diversas substâncias como solventes supercríticos como, por exemplo, metano, etano e etileno, entretanto o CO<sub>2</sub> é o que apresenta algumas características interessantes, como facilidade de separação do soluto por ser extremamente volátil, não é tóxico, não é inflamável, não em cheiro, e é relativamente barato (Steffani, 2003).

A extração com fluido supercrítico (EFS) é um método utilizado para obter compostos desejáveis da planta de *Cannabis*, como canabinoides, terpenos e outros constituintes. O fluido supercrítico mais comumente usados nesse processo é o dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>).

A EFS é realizada em um equipamento especializado conhecido como extrator de CO<sub>2</sub> supercrítico. O processo envolve as seguintes etapas:

- ✦ Preparação: A planta de *Cannabis* é triturada para aumentar a área de superfície disponível para a extração. Isso facilita o contato do CO<sub>2</sub> com os compostos desejados.
- ✦ Ajuste das condições: O extrator de CO<sub>2</sub> supercrítico é configurado para atingir as condições adequadas de temperatura e pressão para converter o CO<sub>2</sub> em estado supercrítico.
- ✦ Extração: O CO<sub>2</sub> supercrítico é introduzido no sistema, onde passa pela *Cannabis* triturada. O fluido supercrítico atua como um solvente, penetrando na matriz da

planta e dissolvendo os compostos desejados, incluindo canabinoides, terpenos e outros.

- ✦ Separação: Após a extração, a mistura de CO<sub>2</sub> supercrítico e compostos da planta é conduzida para uma câmara de separação, onde a pressão é reduzida. Esse processo permite que o CO<sub>2</sub> volte ao estado gasoso, deixando para trás os compostos extraídos.
- ✦ Coleta: Os compostos extraídos são coletados e podem ser processados adicionalmente para isolamento e purificação dos componentes desejados, como o THC ou o CBD.

Uma das vantagens da extração com fluido supercrítico é que o CO<sub>2</sub> supercrítico é considerado seguro, não tóxico e não deixa resíduos no produto final. Além disso, é possível ajustar as condições de extração para direcionar a extração de compostos específicos, permitindo maior controle sobre a composição final do extrato.

No entanto, o CO<sub>2</sub> supercrítico tem uma baixa polaridade, o que pode dificultar a extração de certos canabinoides. Para superar isso, pequenas quantidades de um co-solvente, como o etanol, são frequentemente adicionadas ao processo. Observou-se que o uso de 5% de etanol como co-solvente e o aumento da pressão melhoraram a eficiência da extração dos canabinoides. Outros estudos anteriores também descreveram o uso de CO<sub>2</sub> supercrítico puro com etanol como co-solvente para extrair canabinoides de flores de *Cannabis* híbridas, comparando com técnicas de descarboxilação e winterização (Grijo, Osorio, Cardozo, 2018).

Em um estudo recente, (Moreno *et al.*, 2020) foram comparados diferentes parâmetros de extração, o uso de etanol como co-solvente e a descarboxilação do material vegetal. Os pesquisadores examinaram a extração de canabinoides dos botões florais de cânhamo usando CO<sub>2</sub> supercrítico, propano próximo ao estado crítico e éter dimetílico. Descobriu-se que o CO<sub>2</sub> supercrítico teve um rendimento de extração de canabinoides muito maior do que o propano próximo ao estado crítico ou o éter dimetílico.

A extração de *C. sativa* assistida por micro-ondas é um método utilizado para extrair compostos ativos, como canabinoides e terpenos, das plantas de *Cannabis* de forma rápida e eficiente, utilizando a energia de micro-ondas. Esse processo envolve o uso de um

aparelho de micro-ondas especialmente projetado para a extração de compostos da planta. As amostras de *Cannabis* são colocadas em um recipiente adequado e submetidas à radiação de micro-ondas. A energia das microondas causa agitação molecular nas moléculas da planta, o que facilita a extração dos compostos desejados (Delazar *et al.*, 2012).

A extração assistida por micro-ondas é considerada um método de extração mais rápido em comparação com outros métodos convencionais, como a extração por solventes. Além disso, ela pode aumentar a eficiência da extração, permitindo a recuperação de uma maior quantidade de compostos ativos em um curto período de tempo. Esse método de extração também pode oferecer algumas vantagens, como uma maior preservação dos compostos termossensíveis, devido à menor exposição ao calor em comparação com métodos tradicionais (Chang *et al.*, 2017; Delazar *et al.*, 2012).

O método de EAM foi comparado com a eficiência de extração de outros métodos, como extração por refluxo de calor, extração de Soxhlet, EFS e EAU, e observou-se que o EAM proporcionou o maior rendimento de extração de canabinoides em nozes de cânhamo (6,09 g/g) com o menor uso de solvente e menor tempo de extração, enquanto os rendimentos de extração para as outras técnicas, extração por refluxo térmico, extração por Soxhlet, EFS e EAU, foram, respectivamente, 4,14, 5,81 e 3,73 g/g. Em outro estudo comparativo de extração de canabinoides, principalmente CBDA, CBD, THC, THCA e CBN, da *Cannabis*, um método EAM foi comparado com os EAU (Chang *et al.*, 2017; De Vita *et al.*, 2019).

Extração assistida por ultrassom (EAU), também chamada de extração ultrassônica ou sonicação, usa energia de onda ultrassônica na extração. As vantagens do EAU incluem o baixo consumo de solvente e energia, além da redução da temperatura e do tempo de extração. EAU é aplicável para a extração de compostos termolábeis e instáveis.

O processo de extração ultrassônica envolve o uso de uma sonda que emite ondas de alta e baixa pressão em um líquido. Essas variações de pressão fazem com que as moléculas do líquido se separem, formando pequenas bolhas chamadas microbolhas. Durante a fase de baixa pressão, essas bolhas se expandem, e durante a fase de alta pressão, elas implodem. Quando as bolhas implodem, ocorrem ondas de choque microscópicas, redemoinhos que acelera a dissolução e difusão do soluto, mudanças

extremas de pressão e temperatura no local da implosão, o que melhora a eficiência da extração. Esse fenômeno é conhecido como cavitação, que dura apenas alguns microssegundos e a quantidade de energia liberada é mínima (Lewis-Bakker *et al.*, 2019; Agarwal *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, o método de EAU tem sido usado para extrair canabinoides da planta *Cannabis sativa* L. através do uso de modelos matemáticos e cálculos, como a metodologia de superfície de resposta, é possível otimizar os parâmetros de extração, como tempo, potência, temperatura e composição do solvente, a fim de obter a maior quantidade possível de canabinoides extraídos (Agarwal *et al.*, 2018).

Em um estudo recente, foi demonstrado que a extração ultrassônica assistida de canabinoides, como THC e CBD, das flores da *C. sativa* do tipo fibra, resultou em um aumento significativo no rendimento da extração. Para realizar o estudo, foi utilizado um banho ultrassônico Tesla 150 WS equipado com uma sonda de titânio de diâmetro de 18 mm. A frequência de operação foi de 20 KHz e a potência de saída foi de 150 W (Agarwal *et al.*, 2018).

A Extração de Líquido Pressurizado (ELP) é um método de extração que também é conhecido por outros nomes, como Extração de Solvente Acelerada, Extração de Solvente Aprimorada, Extração de Fluido Pressurizado e Extração de Solvente de Alta Pressão. Esses termos são usados por diferentes grupos de pesquisa para descrever a mesma técnica (Liu *et al.*, 2022). A ELP envolve a aplicação de alta pressão durante o processo de extração. Essa alta pressão permite que os solventes permaneçam em estado líquido, mesmo acima de sua temperatura de ebulição normal. Como resultado, os solventes apresentam alta solubilidade e uma taxa de difusão mais rápida dos compostos lipídicos presentes na matriz. A alta pressão aplicada também auxilia na penetração do solvente na matriz, permitindo uma extração mais eficiente dos compostos desejados. Essa combinação de alta solubilidade, rápida difusão e penetração eficiente do solvente na matriz resulta em uma extração mais eficaz dos compostos alvo (Kitryté; Bagdonaité; Rimantas, 2018).

A eficiência da ELP tem sido equivalente a outras importantes técnicas de extração, como o método de Soxhlet e extração por ultrassom (Viganó *et al.*, 2016). Além disso, a ELP é amplamente equiparada ao processo de extração por fluido supercrítico, uma vez

que apresenta solventes em condição próxima à sua região supercrítica, onde os solventes potencializam suas propriedades de extração ao mesmo tempo que se encontram em estado líquido (Usenko *et al.*, 2013). A execução do procedimento da ELP é mais acessível se comparado à extração por fluido supercrítico, em função de um menor número de parâmetros a serem ajustados (Duarte *et al.*, 2014). Resultados semelhantes foram obtidos quando se comparou a ELP com a técnica da extração assistida por micro-ondas, em que a primeira mostrou mais altos rendimentos, melhor estabilidade dos compostos extraídos e maior facilidade no manejo do procedimento (Li *et al.*, 2002).

Morini *et al.* (2017) avaliaram a eficiência de extração e a reprodutibilidade de um extrator de nova geração disponível comercialmente para a extração de THC e CBD em produtos à base de *Cannabis*. Foi constatado que o procedimento de extração era robusto, reprodutível e poderia ser facilmente aplicado em preparações de *C. sativa*. Foi explorada a diferença nos resultados que podem ocorrer na estimativa da quantidade de THC, THCA e CBN em *C. sativa* quando são utilizadas extração por Soxhlet e ELP (Wianowska, 2015). Foi identificado que as quantidades de THC extraídas por n-hexano ou metanol usando ELP não eram muito diferentes, enquanto o THCA extraído por ELP usando n-hexano era mais eficiente do que a extração por Soxhlet usando o mesmo solvente. No entanto, quando metanol foi usado como solvente de extração, o Soxhlet proporcionou um rendimento de extração melhor do que o método de ELP para esse canabinoide. Uma conclusão importante do estudo foi que a transformação mútua de THCA, THC e CBN pode ocorrer não apenas durante a extração por Soxhlet, mas também durante o método de ELP, embora este utilize um tempo de extração significativamente mais curto.

## **5.2 Obtenção de óleo essencial rico em monoterpenos e sesquiterpenos**

Esse método permite a obtenção de óleo a partir de partes da planta de *Cannabis* que contêm os tricomas, onde os compostos desejados, como o CBD, são encontrados, são separadas e preparadas para o processo de destilação. O processo em si é bastante simples: o material vegetal é submetido à ação do vapor d'água, que extrai o óleo por meio de um processo chamado "arraste de vapor".

O procedimento funciona da seguinte maneira: inicialmente, o vapor d'água atravessa os tecidos da matéria-prima vegetal, capturando o óleo contido em suas glândulas. O óleo liberado é então vaporizado pelo choque térmico e é "arrastado" junto

com o vapor até alcançar o condensador. No condensador, a mistura de óleo e hidrolato (um subproduto) resfria-se e retorna ao estado líquido. Por fim, a mistura passa para a última etapa do processo, o separador, onde o óleo é separado do hidrolato com base em suas diferentes polaridades e densidades. Geralmente, os óleos essenciais flutuam sobre os hidrolatos, mas alguns óleos mais densos podem se depositar na parte inferior do separador, de acordo com a sua gravidade específica (Silveira *et al.*, 2012).

Quanto à estrutura do destilador, também conhecido como alambique ou extrator, ele consiste em três partes principais: a dorna, que é o recipiente onde o material vegetal é colocado e compactado; o condensador ou serpentina, onde ocorre o resfriamento da mistura de vapores; e o vaso separador. Em projetos industriais, também é comum incluir uma caldeira, responsável pela geração do vapor utilizado no processo.

- ✦ Destilação fracionada: o óleo é destilado a temperaturas específicas, por períodos de tempo específicos, a fim de obter divisões (ou grupos funcionais) particulares.
- ✦ Destilação a vapor com vácuo: no vácuo, a água entra em ebulição numa temperatura inferior a 100°C ao nível do mar (pressão atmosférica igual a 1 atm ou 760 mmHg e altitude igual a zero). Logo, sistemas com vácuo são empregados para a extração de óleos essenciais ricos em componentes mais delicados, cujas altas temperaturas acabam por danificá-los.

O método de hidrodestilação é o método de extração mais utilizado em escala laboratorial. Nele, a matéria-prima vegetal é completamente mergulhada na água, ao contrário do que acontece na destilação a vapor. A extração, então, ocorre geralmente a uma temperatura inferior a 100°C, o que evita a perda de compostos sensíveis a altas temperaturas, entretanto, torna a destilação mais lenta e com menor rendimento. Muitas vezes no processo de hidrodestilação se faz necessária à fragmentação material vegetal em partes menores para tornar mais fácil o processo de aquisição do óleo essencial e remoção dos tricomas glandulares da planta. Entretanto algumas partes da planta não precisam de dessa redução, como flores, folhas e outras partes finas e não fibrosas da planta (Silveira *et al.*, 2012).

Industrialmente, é considerado um processo obsoleto, até artesanal, mas que continua sendo praticado em diversos lugares, em especial nos países mais atrasados,

onde o acesso as caldeiras a vapor são mais difíceis ou onde a eletricidade ou gás são baratos (Azambuja, 2020).

Saima Naz *et al.* 2017, avaliaram como o método de extração utilizado também influencia o rendimento e a composição química dos óleos essenciais extraídos. A quantidade de óleo essencial obtido de *C. sativa* foi maior do que o de *C. indica*. Isso se deve ao fato de que a qualidade e o rendimento do óleo essencial dependem de diversos fatores, incluindo o quimiotipo e biotipo da planta, o local de cultivo, as condições climáticas e o processo de extração. Observou-se que o volume de óleo essencial extraído de *C. sativa* e *C. indica* diminuiu com o aumento da temperatura, sendo o rendimento máximo (0,035% e 0,029%) obtido a 110°C por hidrodestilação, em comparação com um rendimento menor na destilação a vapor. Esse resultado pode ser atribuído ao fato de que muitos componentes dos óleos essenciais são instáveis em altas temperaturas. Portanto, para obter óleo de melhor qualidade, é recomendado realizar a destilação em temperaturas mais baixas.

É interessante notar que a taxa de difusão geralmente aumenta com a temperatura, assim como a solubilidade dos óleos essenciais em água. O mesmo vale para a taxa e extensão da hidrólise. Esses fatores devem ser considerados ao escolher a temperatura ideal para a extração do óleo essencial, a fim de garantir a máxima qualidade e rendimento do produto final.

Também foi observado que a destilação a vapor resultou em uma quantidade menor de óleo essencial (0,017% e 0,015%) extraído de 12 kg de *C. sativa* e *C. indica* em 3 horas de aquecimento, em comparação com a mesma massa da planta aquecida por igual período a baixa temperatura de 110°C. Essa diferença ocorre porque, durante a destilação com água, todas as partes da planta estão em movimento devido à fervura da água, e o material de destilação é mantido solto na água fervente, permitindo melhor extração. Em contraste, na destilação a vapor, o vapor não penetra uniformemente em todas as partes da planta, resultando em uma extração menos eficiente. Além disso, o material da planta fica úmido durante a destilação a vapor, o que retarda o processo, pois o vapor precisa vaporizar a água antes de condensar mais acima no alambique. Outro fator contribuinte para o menor rendimento na destilação a vapor é a baixa pressão do vapor ascendente, que requer mais vapor para extrair óleos de alto ponto de ebulição, tornando necessário um tempo de destilação mais longo (Saima Naz *et al.* 2017).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A extração de compostos da *Cannabis*, como canabinoides e terpenos, desempenha um papel vital em várias indústrias, incluindo a médica, farmacêutica, alimentícia e cosmética. A necessidade de desenvolver produtos nacionais torna-se evidente, possibilitando um acesso mais amplo a tratamentos para uma variedade de faixas etárias. Para isso, é fundamental que as autoridades responsáveis facilitem o acesso à planta de *Cannabis sativa* para fins de pesquisa e produção.

Nesta revisão, observa-se que os métodos modernos de extração têm se mostrado tão eficazes ou até superiores aos métodos clássicos, especialmente em contextos laboratoriais e industriais. Além disso, muitos desses métodos são ambientalmente sustentáveis, resultando em economia de tempo e energia durante o processo de extração. Isso ressalta a importância da pesquisa contínua e do desenvolvimento de métodos eficazes para atender às crescentes demandas da indústria da *Cannabis*.

No geral, esta revisão pode fornecer base científica e suporte técnico para a extração, separação, purificação e identificação eficientes de compostos bioativos de *C. sativa* L., que têm potencial para serem amplamente aplicados em produtos alimentícios, médicos, nutracêuticos e de beleza.

## REFERÊNCIAS

- AIZPURUA-OLAIZOLA O., Elezgarai I., Rico-Barrio I., Zarandona I., Etxebarria N., Usobiaga A. Targeting the endocannabinoid system: Future therapeutic strategies. **Drug Discov. Today**. 2017;22:105–110. doi: 10.1016/j.drudis.2016.08.005. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644616302926?via%3Dihub>>. Acesso em: 27 nov. 2022.
- AGARWAL C, Mathe K, Hofmann T, Csoka L. Ultrasound-assisted extraction of cannabinoids from Cannabis sativa L. optimized by response surface methodology. **J Food Sci**. 2018;83(3):700-710. Disponível em: <<https://ift.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1750-3841.14075>>. Acesso em: 12 dez. 2022.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. 2019. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>>. Acesso em: 08 ago. 2023.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 156, de 5 de maio de 2017. Dispõe sobre a alteração das Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC nº 64/2012, nº 29/2013, nº 42/2014, nº 01/2015, nº 11/2015, nº 71/2016 e nº 104/2016, para a inclusão, alteração exclusão de Denominações Comuns Brasileiras - DCB, na lista completa das DCB da Anvisa. **Diário Oficial da União**. 2017. Disponível em: <[https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/20198336/do1-2017-05-08-resolucao-rdc-n-156-de-5-de-maio-de-2017-20198229](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/20198336/do1-2017-05-08-resolucao-rdc-n-156-de-5-de-maio-de-2017-20198229)>. 08 ago. 2023.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. 2019. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>>. 08 ago. 2023.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 660, de 31 de março de 2022. Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. **Diário Oficial da União**. 2022. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-660-de-30-de-marco-de-2022-389908959>>. 09 ago. 2023.
- Agência Senado. Projeto cria política para distribuir medicamento à base de canabidiol no SUS. **Senado Notícias**. 2023. Disponível em: <<https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2023/02/24/projeto-cria-politica-para-distribuir-medicamento-a-base-de-canabidiol-no-sus>>. 10 ago. 2023.

Assembleia Legislativa de Alagoas. Lei Nº 8754 de 08 de novembro de 2022. Dispõe sobre o acesso universal ao tratamento de saúde com produtos de cannabis e seus derivados; o fomento à pesquisa sobre o uso medicinal e industrial da cannabis e adota outras providências correlatas. Diário Oficial Eletrônico da Assembleia Legislativa de Alagoas. 2022. Disponível em:

<<https://www.al.al.leg.br/comunicacao/diario-oficial-eletronico-do-poder-legislativo/2022/novembro/diario-oficial-eletronico-da-assembleia-legislativa-de-alagoas-no-1281-09-11-2022/view>>. 11 ago. 2023.

AL-GHEZI Z.Z., Miranda K., Nagarkatti M., Nagarkatti P.S. Combination of Cannabinoids,  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol, Ameliorates Experimental Multiple Sclerosis by Suppressing Neuroinflammation Through Regulation of miRNA-Mediated Signaling Pathways. **Front Immunol**. 2019 Aug 21;10:1921. doi: 10.3389/fimmu.2019.01921. PMID: 31497013; PMCID: PMC6712515. Acesso em: 26 jul. 2023.

ALVES, P. et al. Cannabis sativa: Much more beyond  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol. **Pharmacological Research**, v. 157, p. 104822, 2020. Acesso em: 07 agos. 2023.

AMAR, M. B. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 105, p. 1–25, 2006. Acesso em: 08 agos. 2023.

ANDRE, C. M.; HAUSMAN, J.-F.; GUERRIERO, G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. **Frontiers in Plant Science**, v. 7, p. 1–17, 2016. Acesso em: 14 agos. 2022.

AZAMBUJA, W. Métodos de extração de óleos essenciais. **Oleosessenciais.org**, 2020. Disponível em: <<https://www.oleosessenciais.org/>>. Acesso em: 02 mar. 2022

BARRINGER I. Process for the extraction of cannabinoids from cannabis using lipid as an extraction solvent. **Official Gazette of the United States Patent and Trademark Office Patents**. 2017; Patent number 09808494. Acesso em: 29 nov. 2022.

BARROS, A.; PERES, M. Proibição da maconha no Brasil e suas raízes históricas escravocratas. **Revista Periferia**, Rio de Janeiro, vol. III, n. 2, 2011. 20 páginas. Disponível em:

<<https://www.epublicacoes.uerj.br/index.php/periferia/article/download/3953/2742#:~:text=%C3%89%20proibida%20a%20venda%20e,em%20tr%C3%AAs%20dias%20de%20cadeia.>>. Acesso em: 08 ago. de 2023.

BERMAN P., Futoran K., Lewitus G.M., Mukha D., Benami M., Shlomi T., Meiri D. A new ESI-LC/MS approach for comprehensive metabolic profiling of phytocannabinoids in Cannabis. **Sci. Rep**. 2018;8:14280. doi: 10.1038/s41598-018-32651-4. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6155167/>>. Acesso em: 12 set. 2022.

BIASI, L. A.; Deschamps, C., Plantas aromáticas: do cultivo à produção de óleo essencial. **Layer Studio Gráfico e Editora Ltda**, 2009. Acesso em: 18 nov. 2022.

BLASCO-BENITO S., Seijo-Vila M., Caro-Villalobos M., Tundidor I., Andradas C., García-Taboada E., Wade J., Smith S., Guzmán M., Pérez-Gómez E., Gordon M., Sánchez C. Appraising the "entourage effect": Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. **Biochem Pharmacol**. 2018 Nov;157:285-293. doi: 10.1016/j.bcp.2018.06.025. PMID: 29940172. Acesso em: 26 jul. 2023.

BLOOMFIELD, M. A. P. et al. The neuropsychopharmacology of cannabis: A review of human imaging studies. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 195, p. 132–161, 2019. Acesso em: 20 set. 2022.

BONINI, S.A., Premoli M., Tambaro S. Kumar A., Maccarinelli G., Memo M., Mastinu A. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 227, p. 300–315, 2018. Acesso em: 14 jul. 2022.

BRASIL. Lei nº11.343, de 23 de agosto de 2006. Lei de drogas. **Diário Oficial da União**. 23 de ago. 2006. Acesso em: 06 ago. 2023.

BRIGHENTI V, Pellati F, Steinbach M, Maran D, Benvenuti S. Development of a new extraction technique and HPLC method for the analysis of non-psychoactive cannabinoids in fibre-type Cannabis sativa L. (hemp). **J Pharm Biomed Anal**. 2017;143:228-236. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708517303527?via%3Dihub>>. Acesso em: 04 set. 2022.

BURGER, P.; Plainfossé, H.; Brochet, X.; Chemat, F.; Fernandez, X. Extraction of Natural Fragrance Ingredients: History Overview and Future Trends. **Chemistry & Biodiversity** 2019, 16 (10), e1900424. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.201900424>>. Acesso em: 09 fev. 2023.

CAMPOS E. A história da Cannabis e a sua situação legal no Brasil [Internet]. **Revista Consultor Jurídico**. 2020 Mai. Disponível em: <<https://www.conjur.com.br/2020-mai-22/emilia-campos-cannabis-situacao-legal-brasil>>. Acesso em: 06 ago. 2023.

CARLINI, E.A. Pesquisas com a maconha no Brasil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, vol.32, n.1, maio de 2010. 2 páginas. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-44462010000500002>>. Acesso em: 08 ago. 2023.

CICOLIM P. A pauta legal do uso medicinal da Cannabis no Brasil em 2022 [Internet]. **Revista Consultor Jurídico**. 2021 Out. Disponível em: <<https://www.conjur.com.br/2021-out-06/cicolin-pauta-uso-medicinal-cannabis-brasil-2022>>. Acesso em: 06 ago. 2023.

CHANG CW, Yen CC, Wu MT, Hsu MC, Wu YT. Microwave-Assisted Extraction of Cannabinoids in Hemp Nut Using Response Surface Methodology: Optimization and Comparative Study. **Molecules**. 2017 Nov 3;22(11):1894. doi: 10.3390/molecules22111894. PMID: 29099795; PMCID: PMC6150297. 24 set. 2022.

CHEMAT F., Abert Vian M., Fabiano-Tixier A.-S., Nutrizio M., Režek Jambrak A., Munekata P.E.S., Lorenzo J.M., Barba F.J., Binello A., Cravotto G. A review of sustainable and intensified techniques for extraction of food and natural products. **Green Chem**. 2020;22:2325–2353. doi: 10.1039/C9GC03878G. Disponível em: <<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/GC/C9GC03878G>>. Acesso em: 04 set. 2022.

CHOUVY, P. A. Cannabis cultivation in the world: heritages, trends and challenges. **EchoGéo**. 2019. 48, 1–20. doi: 10.4000/echogeo.17591. Acesso em: 21 jul. 2022.

Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 680, de 20 de fevereiro de 2020. Regulamenta a atuação do Farmacêutico em medicamentos e produtos à base de

Cannabis. **Diário Oficial da União**. 2020. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-n-680-de-20-fevereiro-de-2020-244862974>>. 09 ago. 2023.

Conselho Federal de Medicina. Resolução no 2.113, de 16 de dezembro de 2014. Aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. **Diário Oficial da União**. 2014. Disponível em: <<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2014/2113>>. Acesso em: 08 ago. 2023.

DE CASTRO, M. D. Luque, PRIEGO-CAPOTE, F. Soxhlet Extraction: Past and Present Panacea. **Journal of Chromatography A**, Vol. 1217, No. 16, 2010, pp. 2388-2389. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2009.11.027>>. Acesso em: 22 mar. 2023.

DELAZAR A, Nahar L, Hamedeyazdan S, Sarker SD. Microwave-assisted extraction in natural products isolation. **Methods Mol Biol**. 2012;864:89-115. doi: 10.1007/978-1-61779-624-1\_5. PMID: 22367895. 24 set. 2022.

DE VITA D, Madia VN, Tudino V, et al. Comparison of diferente methods for the extraction of cannabinoids from cannabis. **Nat Prod Res**. 2019:1-7. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1601194>>. Acesso em: 17 set. 2022.

DINIS-OLIVEIRA RJ. The clinical toxicology perspective on the therapeutic use of cannabis and cannabinoids. **Acta Med Port**. 2019;32(2):87–90. Acesso em: 13 set. 2023.

DUARTE, K.; Justino, C. I. L.; Gomes, A. M.; Rocha-Santos, T.; Duarte, A. C. Green analytical methodologies for preparation of extracts and analysis of bioactive compounds. **Comprehensive Analytical Chemistry**, v. 65, p. 59-78, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444633590000045>>. Acesso em: 29 jan. 2023.

ELSOHLY, Mahmoud A. et al. Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995–2014): Analysis of Current Data in the United States. **Biological Psychiatry**, v. 79, n. 7, p. 613-619, abr. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.01.004>. Acesso em: 12 nov. 2022.

ELSOHLY M.A., SLADE D. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. **Life Sci**. 2005;78:539–548. doi: 10.1016/j.lfs.2005.09.011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002432050500891X?via%3Dihub>>. Acesso em: 25 nov. 2022.

ERRIDGE S, Mangal N, Salazar O, Pacchetti B, Sodergren MH. Cannflavins - From plant to patient: A scoping review. **Fitoterapia**. 2020 Oct;146:104712. doi: 10.1016/j.fitote.2020.104712. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32858172. Acesso em: 19 jul. 2023.

FIGUEIREDO E. A Produção da Verdade Legal sobre a Cannabis no Brasil. **Câmara de Deputados**. 2019. Disponível em: <<https://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoestemporarias/especiais/56a-legislatura/pl-0399-15-medicamentos-formulados->

comcannabis/documentos/audienciaspublicas/EmilioFigueiredoCamaraREFORMAcompactado.pdf>. Acesso em: 10 agos. 2023.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, M. S. et al. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. **Biomolecules**, v. 10, n. 1575, 2020. Acesso em: 18 agos. 2023.

GHARIB Z, GHARIB A. Manufacturing methods, compositions, and medical applications of orally administered cannabis pharmaceuticals using representative/total/complete cannabis extractions (cannabis infused pills). **Official Gazette of the United States Patent and Trademark Office Patents**. 2019; Patent number 10517911. Acesso em: 26 out. 2022.

GRIJO DR, OSORIO IAV, CARDOZO L. Supercritical extraction strategies using CO<sub>2</sub> and ethanol to obtain cannabinoid compounds from cannabis hybrid flowers. **J CO<sub>2</sub> Utilization**. 2018;28:174-180. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2212982018304220>>. Acesso em: 15 dez. 2022.

HANUŠ L.O., Meyer S.M., Muñoz E., Tagliatela-Scafati O., Appendino G. Phytocannabinoids: A unified critical inventory. **Nat. Prod. Rep.** 2016;33:1357–1392. doi: 10.1039/C6NP00074F. Disponível em: <<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/NP/C6NP00074F>>. Acesso em: 06 set. 2022.

KITRYTĖ V, BAGDONAITĖ D, RIMANTAS V P. Biorefining of industrial hemp (*Cannabis sativa* L.) threshing residues into cannabinoid and antioxidant fractions by supercritical carbon dioxide, pressurized liquid and enzyme-assisted extractions. **Food Chem.** 2018 Nov 30;267:420-429. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.09.080. Epub 2017 Sep 18. PMID: 29934186. Acesso em: 19 jan. 2022.

LEWIS-BAKKER MM, Yang Y, Vyawahare R, Kotra LP. Extractions of Medical Cannabis Cultivars and the Role of Decarboxylation in Optimal Receptor Responses. **Cannabis Cannabinoid Res.** 2019 Sep 23;4(3):183-194. doi: 10.1089/can.2018.0067. PMID: 31559334; PMCID: PMC6757234. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6757234/>>. Acesso em: 18 nov. 2022.

LI, Y.; Michels, R.; Mansuy, L.; Fleck, S.; Faure, P. Comparison of pressurized liquid extraction with classical solvent extraction and microwave-assisted extraction—application to the investigation of the artificial maturation of Mahakam coal. **Fuel**, v. 81, p. 747–755, 2002. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016236101001922>>. Acesso em: 24 nov. 2022.

LIU, Yi et al. Cannabis sativa bioactive compounds and their extraction, separation, purification, and identification technologies: An updated review. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, Amsterdã, vol. 149, abril 2022. 15 páginas. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116554>>. Acesso em: 25 nov. 2022.

MAURYA, Nancy; VELMURUGAN, Bharath Kumar. Therapeutic applications of cannabinoids. **Chemico-biological interactions**, v. 293, p. 77-88, 2018. Acesso em: 27 jul. 2022.

MACCARRONE, M. Phytocannabinoids and endocannabinoids: different in nature. **Rendiconti Lincei. Scienze Fisiche e Naturali**, v. 31, p. 931–938, 2020. Acesso em: 18 out. 2022.

MCCORKLE AM, Carlson GT, Sheahan SR. Apparatuses, methods, and systems for extraction, isolation and conversion of various cannabinoids, and modifications of whole-plant hemp extracts therewith. **Official Gazette of the United States Patent and Trademark Office Patents**. 2020; Patent number 10624872. Acesso em: 03 out. 2022.

MCPARTLAND JM, Hegan W, Long T. Cannabis in Asia: its center of origin and early cultivation, based on a synthesis of subfossil pollen and archaeobotanical studies. **Vegetation History and Archaeobotany**. 2019;28:691-702. Acesso em: 18 jul. 2022.

MCPARTLAND, J. M.; RUSSO, E. B. Cannabis and Cannabis extracts: Greater than the sum of their parts? **Journal of Cannabis Therapeutics**, v. 1, n. 3, p. 103–132, 2012. Acesso em: 07 agos. 2023.

MORENO T, Montanes F, Tallon SJ, Fenton T, King JW. Extraction of cannabinoids from hemp (*Cannabis sativa* L.) using high pressure solvents: An overview of different processing options. **J Supercrit Fluid**. 2020;161:104850. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896844620301017>>. Acesso em: 29 out. 2022.

MORINI L, Porro G, Liso M, Groppi A. Therapeutic use of delta 9-THC and cannabidiol: Evaluation of a new extraction procedure for the preparation of Cannabis-based olive oil. **Curr Pharm Biotechnol**. 2017; 18:828-833. Disponível em: <<https://www.eurekaselect.com/article/87161>>. Acesso em: 06 dez. 2022.

MUNN Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, Mcarthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. **BMC Med. Res. Methodol**. 2018; 18:1-7. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12874-018-0611-x>>. Acesso em: 12 fev. 2023.

NAHAR L, SARKER SD. **Supercritical fluid extraction in natural products analysis**. In: Sarker SD, Nahar L, eds. *Natural Products Isolation*. 3rd ed. Totowa, NJ: Humana Press/Springer-Verlag; 2012:43-74. Disponível em: <[https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-61779-624-1\\_3](https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-61779-624-1_3)>. Acesso em: 28 jul. 2022.

NELSON, K. M. et al. The Essential Medicinal Chemistry of Cannabidiol (CBD). **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, n. 21, p. 12137–12156, 2020. Acesso em: 08 agos. 2023.

NUUTINEN, T. Medicinal properties of terpenes found in *Cannabis sativa* and *Humulus lupulus*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 157, p. 198–228, 2018. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.07.076. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30096653. Acesso em: 21 jul. 2023.

OLIVEIRA LF. Nova resolução do Conselho Federal de Medicina restringe o uso da Cannabis medicinal no Brasil. **Migalhas**. 2022 out. Disponível em: <<https://www.migalhas.com.br/depeso/375654/resolucao-do-cfm-restringe-uso-da-cannabis-medicinal-no-brasil>>. Acesso em: 07 ago. 2023.

POLLASTRO, F.; MINASSI, A.; FRESU, L. G. Cannabis Phenolics and their Bioactivities. **Current Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 10, p. 1160–1185, 2018. Acesso em: 14 set. 2022.

PREEDY, V. Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment. **Academic Press**, 2016. Acesso em: 17 jul. 2022.

RADWAN MM, Chandra S, Gul S, ElSohly MA. Cannabinoids, Phenolics, Terpenes and Alkaloids of *Cannabis*. **Molecules**. 2021 May 8;26(9):2774. doi: 10.3390/molecules26092774. PMID: 34066753; PMCID: PMC8125862.

RAMIREZ CL, FANOVICH MA, CHURIO MS. **Cannabinoids: Extraction methods, analysis and physicochemical characterization**. In: Atta-ur-Rahman, ed. Studies in Natural Products Chemistry. Amsterdam: Elsevier; vol 61; 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978044464183000004X?via%3Dihub>>. Acesso em: 23 out. 2022.

RUSSO, E.; GUY, G. W. A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. **Medical Hypotheses**, v. 66, n. 2, p. 234–246, 2006. Acesso em: 23 jul. 2023.

SAIMA NAZ, Muhammad Asif Hanif, Haq Nawaz Bhatti & Tariq Mahmood Ansari. Impact of Supercritical Fluid Extraction and Traditional Distillation on the Isolation of Aromatic Compounds from *Cannabis indica* and *Cannabis sativa*. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, 2017. 20:1, 175-184, DOI: 10.1080/0972060X.2017.1281766. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0972060X.2017.1281766>>. Acesso em: 25 jan. 2023.

SARKER SD, NAHAR L. **An introduction to natural products isolation**. In: Sarker SD, Nahar L, eds. Natural Products Isolation. 3rd ed. Totowa, NJ: Humana Press/Springer-Verlag; 2012:1-26. Disponível em: <[https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-61779-624-1\\_1](https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-61779-624-1_1)>. Acesso em: 24 out. 2022.

SHEVYRIN, V.A., Morzherin, Y.Y. Cannabinoids: structures, effects, and classification. **Russ Chem Bull** **64**, 1249–1266 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11172-015-1008-1>. Acesso em: 03 agos. 2023.

SHOLLER, D.J.. SCHOENE, L.. SPINDLE, T.R.. Therapeutic Efficacy of Cannabidiol (CBD): a Review of the Evidence From Clinical Trials and Human Laboratory Studies. **Current Addiction Reports, Cham**, vol. **7**, n. 3, Setembro de 2020. P.405–412. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40429-020-00326-8>>. Acesso em: 13 set. de 2023.

SILVEIRA, J. C.; Busato, N. V.; Costa, A. O. S. C.; Costa Júnior, E. F. Levantamento e análise de métodos de extração de óleos essenciais. **Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer**, Goiânia, 2012, v.8, n.15; p. 2038-2052. Disponível em: <<https://conhecer.org.br/ojs/index.php/biosfera/article/view/3767>>. Acesso em: 26 fev. 2023.

SMALL, Ernest. Evolution and classification of *Cannabis sativa* (marijuana, hemp) in relation to human utilization. **The botanical review**, v. 81, n. 3, p. 189-294, 2015. Acesso em: 17 jul. 2022.

- SMITH, J. P.; SUTCLIFFE, O. B.; BANKS, C. E. An overview of recent developments in the analytical detection of new psychoactive substances (NPSs). **Analyst**, v. 140, n. 15, p. 4932–4948, 2015. Acesso em: 04 agos. 2023.
- SOUZA MT, SILVA MD, CARVALHO RD. Revisão integrativa: o que é? Como realizá-la? **Einstein** (Sao Paulo). 2010 Mar;8(1):102-6. English, Portuguese. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>>. Acesso em: 12 fev. 2023
- STEFFANI, E. Modelagem matemática do processo de extração supercrítica de óleo essencial de Ho-Sho (Cinnamomum camphora Nees & Eberm var. linaloolífera Fujita) utilizando CO<sub>2</sub>. **Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Santa Catarina**, 2003. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/84684>>. Acesso em: 17 dez. 2022.
- TEGEN MG, CHO J, SUTTERLIN WR. Processes for solvent extraction of cannabinoids, terpenes, and flavonoids from biomass. **Official Gazette of the United States Patent and Trademark Office Patents**. 2019; Patent number 10413845. Acesso em: 05 out. 2022.
- TETALI, S. D. Terpenes and isoprenoids: a wealth of compounds for global use. **Planta**, v. 249, 2018. Acesso em: 18 out. 2022.
- THAKUR, G. A.; DUCLOS, R. I.; MAKRIYANNIS, A. Natural cannabinoids: Templates for drug discovery. **Life Sciences**, v. 78, n. 5, p. 454–466, 2005. Acesso em: 03 agos. 2023.
- TIWARI, P. et al. Phytochemical screening and Extraction: A Review. **Internationale Pharmaceutica Scientia**, v.1, n.1, p.98-106, 2011. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Phytochemical-screening-and-Extraction%3A-A-Review-Tiwari-Kaur/979e9b8ddd64c0251740bd8ff2f65f3c9a1b3408>>. Acesso em: 25 jan. 2023.
- TOMKO AM, Whynot EG, Ellis LD, Dupré DJ. Anti-Cancer Potential of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids Present in Cannabis. **Cancers (Basel)**. 2020 Jul 21;12(7):1985. doi: 10.3390/cancers12071985. PMID: 32708138; PMCID: PMC7409346. Acesso em: 13 set. 2023.
- TOWLE TR. Systems and methods for cannabinoid and terpene extraction and purification. **Official Gazette of the United States Patent and Trademark Office Patents**. 2018; Patent number 09937218. Acesso em: 14 nov. 2022.
- USENKO, S.; Subedi, B.; Aguilar, L.; Robinson, E. High-throughput analysis of PPCPs, PCDD/Fs, and PCBs in biological matrices using GC–MS/MS. **Comprehensive Analytical Chemistry**, v. 61, p. 143-168, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978044462623300006X>>. Acesso em: 28 mar. 2023.
- VIGANÓ, J.; Brumer, I. Z.; Braga, P.; Silva, J. K. Da; Junior, M. M.; Reyes, F. G. R.; Martínez, J. Pressurized liquids extraction as an alternative process to readily obtain bioactive compounds from passion fruit rinds. **Food and Bioproducts Processing**, v. 100, p. 382-390, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960308516300992>>. Acesso em: 02 mai. 2023.
- WANG M., Wang YH, Avula B, Radwan MM, Wanas AS, van Antwerp J, Parcher JF, EISohly MA, Khan IA. Decarboxylation Study of Acidic Cannabinoids: A Novel

Approach Using Ultra-High-Performance Supercritical Fluid Chromatography/Photodiode Array-Mass Spectrometry. **Cannabis Cannabinoid Res.** 2016 Dec 1;1(1):262-271. doi: 10.1089/can.2016.0020. PMID: 28861498; PMCID: PMC5549281. Acesso em: 29 jul. 2023.

WEBSTER GRB, SARNA LP. Cannabinoid extraction method. **Official Gazette of the United States Patent and Trademark Office Patents.** 2002; vol. 1250, issue 2: Patent number 6403126. Acesso em: 18 jan. 2023.

WIANOWSKA, D., Dawidowicz, A.L. & Kowalczyk, M. Transformations of Tetrahydrocannabinol, tetrahydrocannabinolic acid and cannabinol during their extraction from *Cannabis sativa* L.. **J Anal Chem** 70, 920–925 (2015). Disponível em: <<https://doi.org/10.1134/S1061934815080183>>. Acesso em: 13 set. 2022.

YAMAORI S, Kushihara M, Yamamoto I, Watanabe K. Characterization of major phytocannabinoids, cannabidiol and cannabinol, as isoform-selective and potent inhibitors of human CYP1 enzymes. **Biochem Pharmacol.** 2010 Jun 1;79(11):1691-8. doi: 10.1016/j.bcp.2010.01.028. Epub 2010 Feb 1. PMID: 20117100. Acesso em: 29 jul. 2023.