

Maconha além do estigma: Desmistificando os usos da *Cannabis sativa*



<https://doi.org/10.56238/sevened2023.007-029>

Diogo Dibo do Nascimento

Grau de formação mais alto: Doutor em Ciências Farmacêuticas

Instituição acadêmica: Instituto de Tecnologia em Fármacos / Fiocruz

RESUMO

A *Cannabis sativa*, comumente conhecida como maconha, carrega há muito tempo um estigma cultural e social. No entanto, é imprescindível explorar além de preconceitos arraigados e desmistificar os usos dessa planta, principalmente em seu papel medicinal. A comunidade científica tem se dedicado a desvendar as propriedades terapêuticas da Cannabis, revelando um vasto potencial para o tratamento de diversas condições médicas. Longe de ser apenas uma substância recreativa, a *Cannabis* possui compostos ativos como THC (tetrahydrocannabinol) e CBD (canabidiol), que têm demonstrado efeitos medicinais significativos. O CBD, em particular, tem se destacado por suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e ansiolíticas, oferecendo uma alternativa natural para condições como dor crônica, ansiedade e até epilepsia refratária em

crianças. Além disso, a cannabis tem mostrado aplicações promissoras no tratamento de doenças neurológicas, como a esclerose múltipla, proporcionando alívio dos sintomas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Desmistificar esses usos vai além da mera aceitação; envolve reconhecer o potencial terapêutico da planta e explorar maneiras éticas e responsáveis de incorporá-la às opções de tratamento médico. No entanto, é crucial abordar essas questões com cautela, considerando o contexto legal e ético em torno do uso da *Cannabis*. A regulação adequada é essencial para garantir o acesso seguro e controlado a esses tratamentos, prevenindo abusos e garantindo que os benefícios terapêuticos sejam maximizados. Em última análise, desmistificar os usos da *Cannabis sativa* está abrindo as portas para uma conversa mais informada e equilibrada sobre seu papel na medicina moderna. A pesquisa e a educação contínuas são fundamentais para dissipar mitos e permitir que a sociedade aproveite plenamente os benefícios potenciais dessa planta, contribuindo para a evolução do cenário médico e uma abordagem mais abrangente e inclusiva da saúde.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*, Terapêutica, Estigma.

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO DE USO E DIFUSÃO DA ESPÉCIE BOTÂNICA

Cannabis sativa L. (Figura 1) é uma espécie herbácea importante, cultivada principalmente na Ásia Central (Índia e China) desde os tempos antigos (Russo et al., 2008). *C. sativa* tem sido usado como fonte de fibras, alimentos, óleo e medicina, bem como para fins recreativos e religiosos ao longo dos séculos (Piluzza et al., 2013).



Figura 1. *Cannabis sativa* L.



Fonte: Google imagens

Historicamente, a Ásia Central e o Sudeste Asiático têm sido propostos como regiões potenciais para a origem natural e/ou domesticação primária de *C. sativa* (Stevens et al., 2016). Além disso, *C. sativa* acompanhou o progresso das primeiras sociedades humanas nas mudanças ocorridas após a época glacial do Pleistoceno. A evidência arqueológica mais antiga do uso de *C. sativa* foi encontrada em sítios paleolíticos tchecos, onde essa espécie era usada na produção de cestas trançadas sofisticadas. (Adovasio et al., 1996). Além disso, várias evidências neolíticas encontradas em Taiwan sugerem que *C. sativa* foi usado há 12.000 anos para vários propósitos diferentes (Li, 1973) e desempenhou um papel significativo na fabricação de cordas e tecidos. Na verdade, tem sido referida como a mais antiga planta de fibras cultivadas conhecida (Cherney e Small, 2016), e até hoje é usada como constituinte de redes de pesca (Savo et al., 2013).

C. sativa também foi reconhecida como uma planta sagrada por várias religiões ao longo dos séculos. Na verdade, os textos sagrados das culturas asiáticas referem-se a ela como uma planta com virtudes sagradas e consideram-na parte de rituais religiosos. Na Índia e no Tibete, as tradições do hinduísmo e do budismo tântrico usaram flores e resinas de *C. sativa* para facilitar a meditação e comunicação com os espíritos (Touwn, 1981).

Segundo alguns autores, a palavra *Cannabis* estava presente em línguas semíticas como o hebraico e aparece várias vezes ao longo do Antigo Testamento. Na verdade, em algumas passagens de Êxodo, Isaías, Jeremias e Ezequiel, o uso de *C. sativa* como incenso e óleo sagrado é citado (Heilig, 2011).



O uso médico de *C. sativa* remonta a cerca de 5000 anos atrás, quando o imperador Chen Nung, rei e “pai” da agricultura chinesa, elaborou a primeira farmacopeia chinesa. De acordo com esse texto antigo, *C. sativa* era prescrita para fadiga, reumatismo e malária. Além disso, os médicos chineses usavam as sementes de *C. sativa* principalmente para seus óleos vegetais e proteínas (Heilig, 2011).

Além disso, o uso de *C. sativa* como medicamento é amplamente relatado em tabuletas de argila assírias e em papiros egípcios datados de cerca de 3000 anos atrás. *C. sativa* também era bem conhecida entre os antigos gregos e romanos. O historiador Heródoto (cerca de 400 a.C.) mencionou seu uso e Diodorus Siculus (cerca de 60 a.C.) relatou que as antigas mulheres egípcias usavam *C. sativa* para reduzir a dor e melhorar seu humor. Além disso, o historiador romano Plínio, o Velho, relatou o uso de raízes de *C. sativa* para aliviar a dor (Ryz et al., 2017). No mesmo período, Pedacius Dioscorides, um médico grego, classificou diferentes plantas, incluindo *C. sativa*, e descreveu seus benefícios úteis. Um médico romano, Galeno, considerado muito influente na Idade Antiga e Média, também escreveu algumas notas sobre *C. sativa*. Em particular, ele descreveu uma prática, difundida entre os aristocratas romanos, de concluir seu almoço com uma sobremesa à base de cannabis (Butrica, 2002).

As várias formas de *C. sativa* eram conhecidas na Europa medieval. Em particular, os italianos começaram o primeiro cultivo em grande escala e comercialização da planta na área do Mediterrâneo. Por outro lado, *C. sativa* não era conhecida nas Américas até a chegada e estabelecimento dos primeiros colonos europeus.

O mito do Oriente que permeou o século XIX também trouxe consigo o desenvolvimento de clubes privados de consumidores de haxixe. Em 1830, o médico francês Jacques Joseph Moreau estudou os efeitos da *C. sativa* nas doenças mentais. Ele pensava que o uso voluptuoso de *C. sativa* poderia gerar sensações comuns às alucinações e delírios em indivíduos psicóticos. Na medicina inglesa do século XIX, *C. sativa* foi introduzida como analgésico, antiinflamatório, antiemético e anticonvulsivante (Allen, 2013).

Apesar dos benefícios descritos acima, *C. sativa* foi fortemente proibida no século XX devido aos seus notáveis efeitos psicoativos e foi removida da Farmacopéia Britânica em 1932 e incluída como uma substância proibida para uso terapêutico na Lei do Parlamento do Reino Unido, Ato de regulamentação do uso indevido de drogas em 1971. Em 1937, a produção, posse ou comércio foi proibida nos EUA por pela lei federal "The Marihuana Tax Act" (Bonnie e Whitebread, 1974).

De fato, as variedades botânicas modernas de *C. sativa* utilizadas principalmente para a fabricação de redes de peixe (Savo et al., 2013), cordas, tecidos e até papel têm uma baixa quantidade de D9-THC. Pelo contrário, o teor de D9-THC na planta usado tanto como medicamento como droga recreativa é muito maior do que em *C. sativa* cultivado para fibras. Esta é a razão pela qual, hoje, o cultivo e o uso de *C. sativa* com alto teor de D9-THC são ilegais/proibidos na maioria dos países, sendo permitido apenas para pesquisa e fins médicos (Tang et al., 2016).



2 FAMÍLIA BOTÂNICA

A espécie *C. sativa* pertence à família das *Cannabaceae*, que é amplamente distribuída no mundo, ocorrendo em diferentes ecossistemas, incluindo zonas tropicais a temperadas de todos os continentes, com exceção da Antártica. A família *Cannabaceae* está inserida na ordem Rosales estando representada por 10 gêneros e mais de 110 espécies, com ampla diversidade morfológica. Representantes da família podem ser ervas, lianas, arbustos ou árvores com folhas simples ou digitadas, geralmente alternas. Características florais que circunscrevem *Cannabaceae* incluem flores unissexuadas, não vistosas, com estames antetépalos e filetes livres, discretamente adnatos às tépalas. A família inclui espécies de importância econômica, como o cânhamo (*Cannabis sativa* L.) e o lúpulo (*Humulus lupulus* L.) (Viana, 2018).

3 PARTE USADA

As variedades de *Cannabis* que são pobres em canabinóides psicoativos são usadas para a produção de fibras. Para fins medicinais é utilizada a resina produzida e que se acumula nos tricomas glandulares que cobrem densamente as superfícies das inflorescências femininas (pistílos) e, em menor grau, a folhagem de plantas machos e fêmeas (Hanus, 2016).

Figura 2. Uso de *Cannabis sativa* para produção de fibras.



Fonte: Google imagens



Figura 3. Destaque dos tricomas glandulares que cobrem densamente as superfícies das inflorescências femininas *Cannabis sativa*, de onde pode ser extraída a resina utilizada com fins medicinais.



Fonte: Google imagens

4 NOMES COMUNS

A *C. sativa* é conhecida pelo nome de "cânhamo da Índia". Outros nomes atribuídos aos produtos da *Cannabis* são marijuana, hashish, charas, bhang, ganja e sinsemila. Hashish (haxixe) e charas são os nomes dados à resina seca extraída das flores de plantas fêmeas, que apresenta a maior porcentagem de compostos psicoativos (de 10 a 20%). Os termos ganja e sinsemila são utilizados para definir o material seco encontrado no topo das plantas fêmeas, contendo cerca de 5 a 8% de compostos psicoativos. Bhang e marijuana são preparações com menor conteúdo (2 a 5%) de substâncias psicoativas extraídas do restante da planta. O termo maconha é utilizado no Brasil para os preparados da *Cannabis sativa* (Honorio, 2006)

5 ESPÉCIES BOTÂNICAS

De acordo com o site *The Plant List* em novembro de 2020 são reconhecidas 32 sinonímias para a espécie *Cannabis sativa* L. conforme descrito no quadro 1:



Quadro 1. Sinonímias de *Cannabis sativa* L.

<i>Cannabis americana</i> Pharm. ex Wehmer
<i>Cannabis chinensis</i> Delile
<i>Cannabis erratica</i> Siev.
<i>Cannabis foetens</i> Gilib.
<i>Cannabis generalis</i> E.H.L.Krause
<i>Cannabis gigantea</i> Crevost
<i>Cannabis indica</i> Lam.
<i>Cannabis indica</i> f. <i>afghanica</i> (Vavilov) Vavilov
<i>Cannabis indica</i> var. <i>kafiristanica</i> Vavilov
<i>Cannabis intersita</i> Soják
<i>Cannabis kafiristanica</i> (Vavilov) Chrtek
<i>Cannabis lupulus</i> Scop.
<i>Cannabis macrosperma</i> Stokes
<i>Cannabis ruderalis</i> Janisch.
<i>Cannabis sativa</i> f. <i>afghanica</i> Vavilov
<i>Cannabis sativa</i> f. <i>chinensis</i> (Delile) A.DC.
<i>Cannabis sativa</i> var. <i>gigantea</i> (Delile ex Vilm.) Alef.
<i>Cannabis sativa</i> var. <i>indica</i> (Lam.) Wehmer
<i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>indica</i> (Lam.) E.Small & Cronquist
<i>Cannabis sativa</i> var. <i>indica</i> (Lam.) E. Small & Cronquist
<i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>intersita</i> (Soják) Soják
<i>Cannabis sativa</i> var. <i>kafiristanica</i> (Vavilov) E.Small & Cronquist
<i>Cannabis sativa</i> var. <i>kif</i> A.DC.
<i>Cannabis sativa</i> var. <i>macrosperma</i> (Stokes) Asch. & Graebn.
<i>Cannabis sativa</i> var. <i>monoica</i> Hol.
<i>Cannabis sativa</i> f. <i>pedemontana</i> A.DC.
<i>Cannabis sativa</i> var. <i>praecox</i> Serebr.
<i>Cannabis sativa</i> var. <i>ruderalis</i> Janisch.
<i>Cannabis sativa</i> var. <i>ruderalis</i> (Janisch.) S.Z.Liou
<i>Cannabis sativa</i> var. <i>sativa</i>
<i>Cannabis sativa</i> var. <i>spontanea</i> Vavilov
<i>Cannabis sativa</i> var. <i>vulgaris</i> Alef. [Invalid]

Fonte: *The Plant List*, 2020

6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

Cannabis sativa L. é uma espécie altamente variável que foi distribuída mundialmente por humanos. A planta é fonte de droga recreativa popular e é proibida por lei em muitas partes do mundo. Existem esquemas de licenciamento em alguns países para permitir o cultivo de *Cannabis* com baixo teor de THC para fins agrônômicos.

Alguns autores dividem *C. sativa* em duas subespécies, *sativa* e *indica*, com base em propriedades intoxicantes, e cada uma com uma variedade domesticada e selvagem. No contexto de melhoramento de plantas medicinais, o táxon *indica* geralmente se refere a plantas medicinais asiáticas, especialmente com características proeminentes nas cepas do Afeganistão, de folíolos largos,



hábito compacto e maturação precoce. Estas são cepas que têm sido tradicionalmente utilizadas na produção de resina (haxixe). O taxon *sativa* é usado para se referir a uma coleção de cepas com folhas estreitas da Colômbia, Tailândia, África do Sul e México e geralmente usado para produzir folhas ou inflorescência de maconha (Gilmore; Peakall; Robertson, 2007).

7 DESCRIÇÃO

C. sativa é uma planta dióica, com hastes erguidas, que, dependendo das condições ambientais e da variedade genética, podem chegar até 5 m (Farag e Kayser, 2017). As folhas, geralmente compostas de cinco a sete folhetos, são lineares-lanceoladas, afunilando em ambas as extremidades e as margens acentuadamente serradas. As flores macho não apresentam pétalas, pânico axilares ou terminais e têm cinco anteros. As flores fêmeas germinam com um único periandro ovulado aderido. Uma única fruta pequena, lisa, cinza-azulada-clara é produzida por flor e propagada por aves.

Além disso, *C. sativa* é rica em tricomas, protuberâncias glandulares epidérmicas que cobrem as folhas, brácteas e caules da planta (Huchelmann et al., 2017). Esses tricomas glandulares contêm fitocanabinóides, responsáveis pela defesa e interação com herbívoros e pragas, e terpenóides, que geram o cheiro típico da *C. sativa* (Andre et al., 2016). A forma da planta varia de acordo com o clima e variedade. Cresce mais comumente como uma erva persistente na borda dos campos cultivados em terra com alto teor de nitrogênio (Raman, 1998). Após 8-12 dias, as sementes *C. sativa* germinam e se divide, abre e expõe a raiz e dois cotilos embrionários circulares saem. Durante seu crescimento, a planta requer um nível moderado de umidade ambiental e do solo e uma boa intensidade de luz. *C. sativa* cresce verticalmente e produz folhas continuamente novas principalmente em fase pré-floração, com a produção de novos ramos e nódulos. Essas fases duram cerca de 6-22 semanas e precisam de pouca luz (Raman, 1998).

Figura 4. A esquerda, ilustração botânica representativa de *Cannabis sativa*. Ao centro, imagem da inflorescência masculina. A direita, imagem da inflorescência feminina.



Fonte: Google imagens



8 CONSTITUINTES QUÍMICOS

Atualmente, 538 compostos naturais foram identificados de *C. sativa*. Destes, mais de 100 são identificados como fitocanabinóides, devido à estrutura química compartilhada. Do ponto de vista químico, os fitocanabinóides têm uma estrutura lipídica apresentando alquilresorcinol e frações de monoterpene em suas moléculas (Hanus et al., 2016). Além disso, estão presentes principalmente na resina secretada pelos tricomas das plantas femininas, enquanto as folhas masculinas de *C. sativa* têm poucos tricomas glandulares que podem produzir pequenas quantidades de moléculas psicoativas. Os fitocanabinóides são classificados como canabinóides neutros (sem grupo carboxila) e ácidos canabinóides (com grupo carboxila) (Hanus et al., 2016). Em *C. sativa*, os canabinóides são biossintetizados e acumulados como ácidos canabinóides e, subsequentemente, descarboxilados em suas formas neutras. Em particular, a alquilação de ácido olivetólico com geranyl-pirofosfato por uma preniltransferase produz ácido canabigerólico (CBGA). Graças à ação das enzimas canabinóides sintase, CBGA gera ácido canabidiólico (CBDA), ácido canabicromênico (CBCA) e ácido Δ -9-tetrahydrocannabinólico (D9-THCA) (Sirikantaramas e Taura, 2017).

Os fitocanabinóides podem ser divididos em 10 subclasses, conforme relatado por vários autores (Hanus et al., 2016, Sirikantaramas e Taura, 2017). Alguns destes são discutidos abaixo.

Canabigerol (CBG): Esses fitocanabinóides possuem uma estrutura química heterogênea e não produzem ação psicoativa mediada pelo receptor CB1 (Izzo et al., 2009). Por outro lado, parece que um extrato de *C. sativa* com alta concentração de CBG, sem D9-THC, aumenta o consumo alimentar em ratos (Brierley et al., 2017). Os compostos do tipo CBG apresentam uma inibição fraca dos receptores de serotonina 5HT1A e se ligam ao receptor de mentol TRPM8 bloqueando sua ação nos neurônios sensoriais (Borrelli et al., 2014, Cascio et al., 2010). Além disso, o CBG é um agonista do receptor adrenérgico α -2 capaz de inibir a liberação de catecolaminas com efeitos de sedação, relaxamento muscular e analgesia (Cascio et al., 2010). Além disso, o CBG diminui as contrações induzidas pela acetilcolina na bexiga humana, e essa ação não é afetada pelos antagonistas do receptor CB1 ou CB2 (Pagano et al., 2015). Recentemente, Smeriglio e colaboradores relataram que extratos de *C. sativa*, com CBD / CBDA ou CBG / CBGA, inibem a atividade da aldose redutase e podem ser úteis na prevenção e terapia de complicações diabéticas (Smeriglio et al., 2018).

Canabicromeno (CBC): Do ponto de vista estrutural, o CBC é um dos fitocanabinóides mais estáveis; na verdade, foi detectado em amostras centenárias de *C. sativa* (Russo et al., 2008). A quantidade de CBC está estritamente associada ao D9-THC, sugerindo uma relação química entre a oxidase envolvida na geração de CBC e D9-THC do CBG (Izzo et al., 2009). Teores mais elevados de CBC foram encontrados no estágio vegetativo de *C. sativa* em comparação com seu estágio reprodutivo. Além disso, os compostos do tipo CBC não apresentam qualquer psicoatividade mediada por CB1, embora o CBC seja um potente ativador de um canal potencial de receptor transiente, o



TRPA1, em processos inflamatórios (De Petrocellis et al., 2008). Em particular, o CBC parece reduzir os níveis de óxido nítrico, IL - 10 e interferon γ em macrófagos peritoneais ativados por LPS, conforme relatado pelo Dr. Romano e colegas (Romano et al., 2013). Então, a ação do hemograma completo pode limitar os efeitos do NO e ter um efeito curativo na doença inflamatória intestinal. Em particular, o CBC pode influenciar positivamente a viabilidade da população de células-tronco positivas para Nestina na diferenciação de NSPCs por meio da regulação positiva da fosforilação de ERK mediada pelo receptor de adenosina A1 (Shinjyo e Di Marzo, 2013).

Tipo de canabidiol (CBD): o ácido canabidiólico (CBDA) e o CBD são os fitocanabinóides mais abundantes nas espécies de *Cannabis* para uso têxtil (Hanus et al., 2016, Izzo et al., 2009). Apesar da semelhança estrutural entre o CBD e o D9-THC, o CBD tem um baixo agonismo para os receptores canabinóides; em particular, é considerado como um modulador alostérico negativo dos receptores CB1 e CB2 (Pertwee, 2008, Casajuana Köguel et al., 2018). No entanto, o CBD pode ser eletrofilicamente ciclizado em D9-THC em um ambiente ácido. Isso também poderia explicar a produção de D9-THC em cigarros de tabaco (suspensões de água ácidas) quando adicionado com CBD. As evidências atuais mostraram que o CBD exerce efeitos farmacológicos por meio de alvos moleculares específicos, como receptores de adenosina, receptores de glicina, receptores opióides, receptores de serotonina, receptores acoplados à proteína G não endocanabinoide, receptores nicotínicos de acetilcolina, receptores ativados por proliferadores (Ibeas Bih et al., 2015). Além disso, o CBD apresenta propriedades anticonvulsivantes, antiespasmódicas, ansiolíticas, antináuseas, antirreumatóide e neuroprotetoras (Pertwee, 2008). Recentemente, foi demonstrado que o CBD é um agonista inverso para receptores órfãos acoplados à proteína G, como GPR3, GPR6 e GPR12, sugerindo novos usos terapêuticos do CBD para doença de Alzheimer, doença de Parkinson, câncer e infertilidade (Laun et al, 2018).

Tetrahydrocannabinol: Trans- Δ -9-tetrahydrocannabinol (D9-THC) é o principal composto da *C. sativa* com principais efeitos psicoativos (Pertwee, 2008). Os principais precursores do D9-THC, sem ação psicotrópica, são os ácidos D9-THC A e B. Vários estereoisômeros D9-THC, produtos de degradação ou gerados enzimaticamente por produtos, ocorrem como constituintes minoritários dessa classe. Na verdade, o D9-THC na *C. sativa* ou extraído e purificado quimicamente é instável, apresenta-se como uma goma amorfa que muda rapidamente para marrom (Hanus et al., 2016). A degradação do D9-THC é principalmente oxidativa, uma vez que foi estimada em cerca de 10% do produto puro, mas o CBN, principal metabólito final, foi significativamente menor. Portanto, *C. sativa* possui outras vias metabólicas para a degradação do D9-THC conforme a hipótese (Hanus et al., 2016, Andre et al., 2016). Dentre os metabólitos mais estáveis, vale citar o Δ -8-tetra-hidrocanabinol, derivado de uma isomerização ácida do D9-THC com deslocamento da dupla ligação endocíclica (Hanus et al., 2016). Além disso, do di-hidrocanabinol, intermediário D9-THC, poderia derivar o tri-



hidrocanabinol, identificado no pólen da cannabis. Outros isômeros D9-THC também foram identificados, como cis- Δ -9-tetrahydrocanabinol, talvez um artefato químico, Δ -6a- e Δ -10a-tetrahydrocanabinol, desconhecidos como produtos naturais, mas sintetizados por aromatização oxidativa de D9-THC (Hanus et al., 2016). Do ponto de vista farmacológico, o D9-THC é um agonista parcial de ambos os receptores canabinóides: CB1, um modulador dos efeitos psicoativos, e CB2, um modulador dos efeitos imunológicos e antiinflamatórios (Pertwee, 2008). Os efeitos psicoativos do D9-THC incluem ansiedade, paranóia, alterações perceptivas e déficits cognitivos. Todos esses efeitos mediados por CB1 são causados pela perturbação da neurotransmissão GABA / glutamatérgica e liberação de dopamina e, acima de tudo, são geralmente agudos, transitórios e autolimitados (Pertwee, 2008). Além disso, uma baixa toxicidade aguda de D9-THC em modelos murinos também foi observada. Por fim, após a administração de D9-THC, hipo locomoção, hipotermia, catalepsia, analgesia e aumento da ingestão alimentar foram relatados (Pertwee, 2008).

A Δ -9-tetrahydrocanabivarina (D9-THCV) é outro composto do tipo THC, principalmente identificado no haxixe de *C. sativa* do Paquistão (Tayyab e Shahwar, 2015). Esta molécula é considerada um antagonista do receptor CB1 (Dennis et al., 2008), pois em baixas doses (<3 mg / kg) antagoniza os efeitos do D9-THC por atuar na ingestão de alimentos em camundongos. Pelo contrário, em doses mais altas (10 mg / kg) o D9-THCV mostra um perfil agonista (Pertwee, 2008). Além disso, o D9-THCV pode ativar os receptores CB2 (Bolognini et al., 2010) e inibir a produção de óxido nítrico estimulada por LPS em macrófagos (Romano et al., 2016).

Canabiciclol (CBL): Uma mistura racêmica de fitocanabinóides que ocorre durante o armazenamento das partes de *C. sativa* na presença de luz, mas com propriedades biológicas ainda desconhecidas (Hanus et al., 2016).

Canabinol (CBN): a concentração de CBN nos produtos de *C. sativa* depende da idade e das condições de armazenamento. CBN é altamente estável em relação à degradação oxidativa. Além disso, muitos derivados da degradação do CBN são os mesmos obtidos pela aromatização oxidativa espontânea de D9-THC em *C. sativa*. Uma baixa afinidade de CBN para receptores CB1 e CB2 foi observada (Hanus et al., 2016).

Mais de 200 terpenóides, responsáveis pela fragrância de *C. sativa*, foram identificados na flor, folhas da planta, e podem representar 10% do conteúdo dos tricomas (Booth et al., 2017). Limoneno, mirceno e pineno são os mais comuns e altamente voláteis. Eles são repelentes a insetos e atuam como anti-alimentos para animais que pastam. A mistura de diferentes terpenóides e ácidos fitocanabinóides mostra uma estratégia defensiva mecanoquímica sinérgica contra muitos predadores (Farag e Kayser, 2017).

A produção de terpenóides muda com as condições ambientais específicas. De fato, conforme observado para os fitocanabinóides, os terpenóides são produzidos como um mecanismo de defesa: a



quantidade de terpenóides aumenta com a exposição à luz (condição estressante para a planta), mas diminui com a fertilidade do solo (Frag e Kayser, 2017). Os terpenóides são moléculas lipofílicas que interagem com as membranas celulares dos animais, a nível cerebral e periférico (Russo, 2011). Em particular, um teste de cheiro em camundongos expostos a terpenóides por 1 h, demonstrou efeitos profundos no comportamento de camundongos, sugerindo um efeito potencial no cérebro (Russo, 2011).

O D-limoneno, comum em limões e outras essências cítricas, é um terpenóide bastante distribuído na natureza, mas pouco investigado em *C. sativa*. A estrutura molecular deste terpenóide mostra fortes propriedades de eliminação de radicais livres (Bai et al., 2016). Além disso, foi relatada a atividade ansiolítica de D-limoneno mediada por serotonina e dopamina no córtex pré-frontal e região do hipocampo de camundongos (Yun, 2014). Além disso, o ácido perílico, um metabólito hepático imediato do limoneno, mostra efeitos anti-estresse no cérebro do rato (D'Alessio et al., 2014). As investigações subsequentes destacaram vários efeitos no apoptose das células do câncer de mama (Jia et al., 2013). Além disso, a eficácia do limoneno contra o refluxo gastroesofágico resultou em um pedido de patente (Wilkins, 1999).

O beta-mirceno é um terpenóide difundido em *C. sativa*, com atividades cerebrais proeminentes. Em particular, o mirceno apresenta um perfil analgésico em modelos de camundongos (de Cássia da Silveira et al., 2017). É adicionado às preparações à base de *Humulus lupulus* com reconhecidos efeitos sedativos (Russo, 2011, de Cássia da Silveira et al., 2017). Além disso, o mirceno atua como relaxante muscular em camundongos e tem demonstrado atividade antiinflamatória via prostaglandina E-2 (Russo, 2011). Esses dados sugerem que o mirceno, junto com alguns fitocanabinóides, contribui para os efeitos sedativos e antiinflamatórios de *C. sativa*.

O alfa-pineno é um monoterpeneo bicíclico, aparece em coníferas e outras inúmeras plantas da natureza, com função repelente de insetos. O pineno demonstrou ter efeitos antiinflamatórios e antibacterianos broncodilatadores em vários modelos experimentais (Kim et al., 2015). Além disso, esse monoterpeneo parece ser um inibidor da acetilcolinesterase. Essa característica poderia neutralizar déficits de memória de curto prazo induzidos por D9-THC (Owokotomo et al., 2015).

O D-linalol é um álcool monoterpeneo com atividade ansiolítica e sedativa (Souto-Maior et al., 2011). Linalool também mostra efeitos anestésicos locais comparáveis aos da procaína e do mentol. Na verdade, foi capaz de produzir analgesia de placa quente em camundongos após a administração de um antagonista de adenosina (Tsuchiya, 2017). O linalool possui atividades anticonvulsivantes, antiglutamatérgicas e antinociceptivas em altas doses em camundongos (Souto-Maior et al., 2017). Além disso, o linalol pode afetar vários componentes da transmissão glutamatérgica, conforme relatado anteriormente (Elisabetsky et al., 1995).



O beta-cariofileno é o sesquiterpenóide predominante encontrado em *C. sativa* e em outras plantas, como *Carum nigrum*, *Syzygium aromaticum*, *Humulus lupulus*, *Ocimum gratissimum*, *Ocimum micranthum*, *Origanum vulgare*, *Piper nigrum* (Russo, 2011). A capacidade evolutiva do cariofileno se deve à sua capacidade de atrair insetos predadores, como crisopídeos, ao mesmo tempo que inibe insetos herbívoros (Russo, 2011). Ele mostra atividades antiinflamatórias e antimaláricas e foi alegado no passado para tratar úlceras duodenais no Reino Unido com um extrato de cannabis. A seletividade total do agonista no receptor CB2 é a maior revelação em relação ao cariofileno (Fidyt et al., 2016). De fato, alguns autores demonstraram que este terpenóide produz atividades antiinflamatórias e analgésicas na dose de 5 mg / kg em camundongos do tipo selvagem, mas não em camundongos knockout para CB2 (Russo, 2011, Fidyt et al., 2016, Klauke et al., 2014). O cariofileno oferece uma grande promessa como composto terapêutico.

O óxido de cariofileno é um óxido sesquiterpenóide com antifúngico e inseticida / antialimentação na defesa das plantas (Yang et al., 1999). Além disso, esta molécula também demonstra propriedades anti-agregação plaquetária in vitro. Por último, o óxido de cariofileno é o componente responsável pela identificação da cannabis por cães farejadores (Opdyke, 1983).

O fitol é um diterpeno, presente nos extratos de *C. sativa* como produto da degradação da clorofila e do tocoferol. Enzimas degradativas de GABA inibidas por fitol aumentam sua expressão, contribuindo para os efeitos relaxantes de *C. sativa* (Bang et al., 2002).

9 ANÁLISES FÍSICAS E QUÍMICAS

Vários métodos cromatográficos para a análise de canabinóides de ocorrência natural são relatados na literatura. Embora métodos simples baseados em HPLC-UV ou HPLC-UV-PDA sejam comuns na análise de canabinóides, HPLC-MS, HPLC-MS / MS, UPLC (ou UHPLC) -UV-PDA, UPLC (ou UHPLC) -MS e UPLC (ou UHPLC) -MS / MS, também são usados com frequência. Os métodos UPLC e UHPLC vem se mostrando superiores aos métodos convencionais de HPLC. (Nahar, 2019)

A Farmacopeia Alemã já contém monografia para “Flores de *Cannabis*” (*Cannabis flos*) e em 2020 foi publicada nessa mesma farmacopeia a monografia intitulada "Extrato de *Cannabis* Padronizado (*Cannabis extractum normatum*)". Segundo essa monografia o extrato de *Cannabis* é "o extrato produzido e ajustado a partir de pontas de florescência inteiras ou fragmentadas, fluorescentes e secas das plantas femininas de *Cannabis sativa* L. (*Cannabaceae*)". Esse extrato deve apresentar teor de Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) de 1% a 25% (m / m) e sem limite máximo de Canabidiol (CBD), porém é permitido para ambos as substâncias a faixa de 90 a 110% do teor nominal indicado no rótulo (ECA ACADEMY, 2019; ECA ACADEMY, 2020).



A quantificação dos marcadores químicos é realizada por HPLC. A identificação é realizada por cromatografia em camada fina de alto desempenho. O teor máximo de água permitido é de 0,5% (ECA ACADEMY, 2019).

Ainda de acordo com a Farmacopeia Alemã, o extrato padronizado de *Cannabis* deve ser preparado por um processo de extração apropriado, preferencialmente extração de CO₂. O extrato obtido é refinado, se necessário, e ajustado ao teor declarado com um excipiente inerte, de preferência com triglicerídeos de cadeia média. Os ácidos canabinóides são descarboxilados durante a preparação do extrato ou durante a secagem do medicamento fitoterápico. O extrato deve ser armazenado bem fechado, protegido da luz e entre 2 e 8 ° C. A etiqueta deve indicar o teor de THC e CBD (ECA ACADEMY, 2019; ECA ACADEMY, 2020).

A Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.) está atualmente trabalhando em uma Monografia sobre *Cannabis*, no entanto, alguns desafios específicos (por exemplo, inclusão de preparações, disponibilidade de amostra) ainda estão em discussão (ECA ACADEMY, 2020)

10 FARMACOLOGIA

A N-araquidonoiletanolamina (AEA) e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG) são os principais ligantes endocanabinóides presentes no reino animal (McPartland, 2004). AEA e 2-AG são produzidos a partir de fosfolípidios da membrana celular, que contêm araquidonato, e são imediatamente liberados. A amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e a monoacilglicerol lipase (MAGL) são enzimas de degradação da AEA e 2-AG, respectivamente, que por meio de sua hidrólise regulam o tônus canabinóide. Os dois principais receptores endocanabinóides são o receptor canabinóide tipo 1 (CB1) e o receptor canabinóide tipo 2 (CB2) (Mechoulam et al., 1998).

O sistema endocanabinoide (ECS) aparece nos animais mais primitivo com uma rede nervosa e em mamíferos, pássaros, anfíbios, peixes e vários equinodermos e moluscos (Salzet et al., 2000). No entanto, a presença de ECS não foi identificada em todos os invertebrados terrestres. Poucos estudos relataram receptores e / ou enzimas canabinóides em insetos. Sabe-se, no entanto, que *C. sativa* é capaz de evocar mudanças neurológicas e comportamentais em insetos, como resultado, os agrônomos utilizam seus extratos como repelentes de insetos (McPartland et al., 2001).

Em mamíferos, o ECS exerce um efeito neuromodulador significativo (Mechoulam et al., 1998). Camundongos com uma deleção direcionada de receptores CB1 exibem respostas nociceptivas alteradas, hipomobilidade extrema e mortalidade significativamente aumentada (Zimmer et al., 1999).

O cérebro humano contém níveis muito altos de receptores canabinóides, cerca de 10 vezes maiores do que os receptores opióides (Sim et al., 1996). Em particular, os receptores CB1 são amplamente expressos no hipocampo, gânglios basais, amígdala, áreas corticais e cerebelo, todas as regiões que estão envolvidas no humor, funções cognitivas e controle motor (Tsou et al., 1998).



Expressões inferiores foram encontradas em outras áreas do cérebro, por exemplo, no tronco cerebral, onde estão localizados os centros reguladores da respiração e da função cardíaca (Akerman et al., 2013). Os receptores CB1 também foram localizados em áreas periféricas, como intestino, fígado, tecido adiposo e células imunológicas (Jourdan et al., 2010). A expressão cerebral dos receptores CB2 em condição fisiológica é muito menor em comparação com os receptores CB1; no entanto, durante a inflamação, os níveis de receptores CB2 aumentam drasticamente na microglia e em outras células da glia (Savonenko et al., 2015). (Thompson et al., 2003). Nas últimas décadas, um grande número de compostos canabinoides capazes de modular os receptores CB1, CB2 e o metabolismo dos endocanabinoides, AEA e 2-AG, foram desenvolvidos e caracterizados (Rampa et al., 2012, Giacoppo et al., 2014).

O uso de diferentes preparações de *C. sativa* (naturais e sintéticas) está associado a estratégias terapêuticas para muitas doenças. Certamente, devido à presença difusa do ECS no cérebro e na periferia, sua ativação ou inibição regula diversos fenômenos fisiopatológicos (Mastinu et al., 2018).

ECS está envolvido em vários distúrbios, incluindo patologias metabólicas e neuroinflamatórias. Especialmente, no cérebro, os canabinoides modulam a fome / saciedade e a neuroinflamação e, na periferia, estão envolvidos nas reações metabólicas periféricas do fígado, gordura, músculos e resposta anti-inflamatória nas células sanguíneas (Mastinu et al., 2018).

11 EFEITO COLATERAL, CONTRA-INDICAÇÃO, REAÇÃO ADVERSA E PRECAUÇÃO

O uso de canabinoides está associado a um risco aumentado de eventos adversos de curto prazo, como astenia, problemas de equilíbrio, confusão, tontura, desorientação, diarreia, euforia, sonolência, boca seca, fadiga, alucinação, náusea, sonolência, vômito (Lim et al., 2017) e ansiedade (Whiting et al., 2015). Muitos dos efeitos adversos de *C. sativa* estão associados a dependência e ao uso recreativo. Tais efeitos dependem da dose e da via de administração e estão ilustrados na figura abaixo.



Figura 5. Escala de efeitos do uso recreativo de *Cannabis sativa*

Sóbrio	Alegre	Chapado	Chapadasso	Super Chapado	Fora de si					
										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	8	9
Completamente normal. Você se sente como antes. Talvez fique assim por um momento enquanto os efeitos não atingem você.	Você pode dizer que está começando a ser afetado mentalmente. As coisas parecem mais interessantes, cores ficam intensas e sensação de fome.	Você está no que a maioria fala 'viajar'. Você começa viajar, se sente relaxado, mas com um mistério no ar.	Os efeitos da maconha começam a te atingir fisicamente. Pequena lentidão no corpo, dificuldade para focar objetos. Talvez fique desorientado ou cansado. Pode ocorrer algumas alucinações. Percepção do mundo é diferente	Efeitos extremos fisicamente e psicologicamente. Difícil manter controle dos dois. Curvas de alegria percorrem seu corpo periodicamente. Alucinações com olhos abertos/fechados. Texturas mais fortes, as coisas ficam mais claras e brilhantes.	Em outro universo. O processo de qualquer coisa fica muito lento. Sem lógica, talvez se sinta fora do seu corpo. Alucinações ocorrem em toda sua volta, com detalhes. Também na audição.					

Fonte: Google imagens

12 FORMULAÇÕES

No Brasil podem ser encontrados diversos óleos de extração artesanal de *C. sativa*, produzidos individualmente ou nas associações de pacientes, com autorização judicial. Tais produtos são conceitualmente fitoterápicos, mas encontram dificuldade para registro por não se ter uma padronização da produção e, portanto, o controle de qualidade, que garanta constância de eficácia e segurança (CANNABIS & SAÚDE, 2020).

Em países onde o uso medicinal de derivados *Cannabis* já é regularizado há mais tempo, encontram-se diversas formulações, em geral na forma de óleos de CBD, THC e os chamados *full spectrum*. Além das apresentações em fitoterápicos e de planta medicinal, também se encontram no mercado internacional fitofármacos, que também são considerados medicamentos da biodiversidade vegetal, mas se diferenciam dos fitoterápicos por serem substâncias purificadas e isoladas a partir de matéria-prima vegetal com estrutura química definida (CANNABIS & SAÚDE, 2020).

As importações de produtos medicinais derivados de *Cannabis*, como o canabidiol, são autorizadas de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 335/2020. Para a solicitação dessa autorização é necessário acessar a página de serviços do Governo Federal e preencher o formulário eletrônico para solicitar autorização para importação excepcional de canabidiol (ANVISA, 2020).



Figura 6. Apresentações diversas de produtos derivados de *Cannabis* disponíveis no mercado



Fonte: Google imagens

Em dezembro de 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou a criação de uma nova categoria de produtos derivados de *Cannabis*. A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 327, de 9 de dezembro de 2019 entrou em vigor no dia 10 de março de 2020. Esse regulamento prevê que o comércio será feito exclusivamente mediante receita médica de controle especial. As regras variam de acordo com a concentração de tetra-hidrocanabinol (THC). Nas formulações com concentração de THC de até 0,2%, o produto deverá ser prescrito por meio de receituário tipo B, com numeração fornecida pela Vigilância Sanitária local e renovação de receita em até 60 dias (ANVISA, 2019).

Já os produtos com concentrações de THC superiores a 0,2% só poderão ser prescritos a pacientes terminais ou que tenham esgotado as alternativas terapêuticas de tratamento. Nesse caso, o receituário para prescrição será do tipo A, com validade de 30 dias, fornecido pela Vigilância Sanitária local, padrão semelhante ao da morfina, por exemplo (ANVISA, 2019).

No final de abril de 2020, a Anvisa aprovou a primeira autorização para uma empresa brasileira produzir um produto derivado de *Cannabis*. Trata-se de uma solução oral de canabidiol fabricada pela paranaense Prati-Donaduzzi. De acordo com a autorização divulgada no Diário Oficial da União (D.O.U.), o produto é um fitofármaco, com concentração de THC de até 0,2% e, portanto, deverá ser prescrito por meio de receituário tipo B. A autorização, conforme solicitação da empresa, é para produção no Brasil do produto à base de canabidiol (CRF-TO, 2020).

A indicação e a forma de uso dos produtos à base de *Cannabis* são de responsabilidade do médico assistente, sendo que os pacientes devem ser informados sobre o uso dos produtos em questão. As informações fornecidas devem contemplar: os riscos à saúde envolvidos; a condição regulatória do produto quanto à comprovação de segurança e eficácia, informando que o produto de *Cannabis* não é medicamento; os possíveis efeitos adversos, tomando como exemplo, mas não se restringindo a isso,



a sedação e o comprometimento cognitivo, que podem impactar no trabalho, no ato de dirigir e operar máquinas ou em outras atividades que impliquem riscos para si ou terceiros; e os cuidados na utilização. Além disso, o paciente ou, na sua impossibilidade, o seu representante legal deve assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) sobre a utilização do produto de *Cannabis* (CRF-TO, 2020).

Figura 7. Primeiro produto derivado de *Cannabis* registrado no Brasil



Fonte: Google imagens



REFERÊNCIAS

ADOVASIO, James M.; SOFFER, Olga; KLÍMA, Bohuslav. Upper Palaeolithic fibre technology: interlaced woven finds from pavlov i, czech republic, c. 26,000 years ago. *Antiquity*, [S.L.], v. 70, n. 269, p. 526-534, set. 1996. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0003598x0008368x>.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada 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*. Publicado em 11/12/2019; Edição 239; Seção 1; Página 194.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 335, de 24 de janeiro de 2020. Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. *Diário Oficial da União*. Publicado em 27/01/2020; Edição 18; Seção 1; Página 54.

ALLEN, Daniel N.; WOODS, Steven Paul. *Neuropsychological aspects of substance use disorders: Evidence-based perspectives*. Oxford University Press, 2013.

ANDRE, Christelle M.; HAUSMAN, Jean-Francois; GUERRIERO, Gea. Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in plant science*, v. 7, p. 19, 2016.

BONNIE, Richard J.; WHITEBREAD, Charles H. *The marijuana conviction: A history of marijuana prohibition in the United States*. Charlottesville, VA: University Press of Virginia, 1974.

BUTRICA, James L.. The Medical Use of Cannabis Among the Greeks and Romans. *Journal Of Cannabis Therapeutics*, [S.L.], v. 2, n. 2, p. 51-70, jun. 2002. Informa UK Limited. http://dx.doi.org/10.1300/j175v02n02_04.

CANNABIS & SAÚDE. O que são fitoterápicos, fitofármacos e sintéticos de Cannabis? Disponível em: <https://www.cannabisesaude.com.br/o-que-sao-fitoterapicos-fitofarmacos-e-sinteticos-de-cannabis/>. 28 jul. 2020.

CHERNEY, Jerome; SMALL, Ernest. Industrial Hemp in North America: production, politics and potential. *Agronomy*, [S.L.], v. 6, n. 4, p. 58-58, 12 nov. 2016. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/agronomy6040058>

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DE TOCANTINS. FITOTERÁPICO: Anvisa autoriza primeiro produto à base de Cannabis. Disponível em: <http://crfto.org.br/fitoterapico-anvisa-autoriza-primeiro-produto-a-base-de-cannabis/>. 22 abr. 2020.

ECA ACADEMY. German Pharmacopoeia Draft Monograph for Cannabis Extracts. Disponível em: <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/german-pharmacopoeia-draft-monograph-for-cannabis-extracts>. 12 jun. 2019.

ECA ACADEMY. German Pharmacopoeia Monograph for Cannabis Extracts. Disponível em: <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/german-pharmacopoeia-monograph-for-cannabis-extracts>. 8 abr. 2020.



FACHNER, Jörg. An Ethno-Methodological Approach to Cannabis and Music Perception, with EEG Brain Mapping in a Naturalistic Setting. *Anthropology Of Consciousness*, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 78-103, set. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1525/ac.2006.17.2.78>

FARAG, Sayed; KAYSER, Oliver. The cannabis plant: botanical aspects. In: *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. Academic Press, 2017. p. 3-12.

GILMORE, Simon; PEAKALL, Rod; ROBERTSON, James. Organelle DNA haplotypes reflect crop-use characteristics and geographic origins of *Cannabis sativa*. *Forensic Science International*, [S.L.], v. 172, n. 2-3, p. 179-190, out. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2006.10.025>.

HANUŠ, Lumír Ondřej et al. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Natural product reports*, v. 33, n. 12, p. 1357-1392, 2016.

HEILIG, Steve. *The Pot Book: A Complete Guide to Cannabis, Its Role in Medicine, Politics, Science, and Culture*. 2011.

HONORIO, Káthia Maria; ARROIO, Agnaldo; SILVA, Albérico Borges Ferreira da. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Quím. Nova, São Paulo*, v. 29, n. 2, p. 318-325, Apr. 2006.

HUCHELMANN, Alexandre; BOUTRY, Marc; HACHEZ, Charles. Plant glandular trichomes: natural cell factories of high biotechnological interest. *Plant physiology*, v. 175, n. 1, p. 6-22, 2017.

LI, Hui-Lin. An archaeological and historical account of cannabis in China. *Economic Botany*, [S.L.], v. 28, n. 4, p. 437-448, out. 1973. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02862859>

NAHAR, Lutfun; ONDER, Alev; SARKER, Satyajit D.. A review on the recent advances in HPLC, UHPLC and UPLC analyses of naturally occurring cannabinoids (2010–2019). *Phytochemical Analysis*, [S.L.], v. 31, n. 4, p. 413-457, 17 dez. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/pca.2906>.

PILUZZA, G.; DELOGU, G.; CABRAS, A.; MARCEDDU, S.; BULLITTA, S.. Differentiation between fiber and drug types of hemp (*Cannabis sativa* L.) from a collection of wild and domesticated accessions. *Genetic Resources And Crop Evolution*, [S.L.], v. 60, n. 8, p. 2331-2342, 1 ago. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10722-013-0001-5>.

RAMAN, Amala. The cannabis plant: botany, cultivation and processing for use. *The Genus Cannabis*, p. 29, 1998.

RUSSO, Ethan B.; JIANG, Hong-En; LI, Xiao; SUTTON, Alan; CARBONI, Andrea; BIANCO, Francesca del; MANDOLINO, Giuseppe; POTTER, David J.; ZHAO, You-Xing; BERA, Subir. Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. *Journal Of Experimental Botany*, [S.L.], v. 59, n. 15, p. 4171-4182, nov. 2008. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jxb/ern260>.

RYZ, Natasha R.; REMILLARD, David J.; RUSSO, Ethan B.. Cannabis Roots: a traditional therapy with future potential for treating inflammation and pain. *Cannabis And Cannabinoid Research*, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 210-216, jan. 2017. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/can.2017.0028>.

SAVO, Valentina; LAROCCA, Arianna; CANEVA, Giulia; RAPALLO, Fabio; CORNARA, Laura. Plants used in artisanal fisheries on the Western Mediterranean coasts of Italy. *Journal Of Ethnobiology*



And Ethnomedicine, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 9-9, 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1746-4269-9-9>

SIRIKANTARAMAS, Supaart; TAURA, Futoshi. Cannabinoids: biosynthesis and biotechnological applications. In: *Cannabis sativa L.-Botany and Biotechnology*. Springer, Cham, 2017. p. 183-206.

STEVENS, Chris J; MURPHY, Charlene; ROBERTS, Rebecca; LUCAS, Leilani; SILVA, Fabio; FULLER, Dorian Q. Between China and South Asia: a middle asian corridor of crop dispersal and agricultural innovation in the bronze age. *The Holocene*, [S.L.], v. 26, n. 10, p. 1541-1555, 28 jul. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0959683616650268>.

TANG, Kailei et al. Comparing hemp (*Cannabis sativa L.*) cultivars for dual-purpose production under contrasting environments. *Industrial Crops and Products*, v. 87, p. 33-44, 2016.

THE PLANT LIST. *Cannabis sativa L.*. Disponível em: <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=Cannabis+sativa>. Acesso em: 30 nov. 2020.

TOUW, Mia. The Religious and Medicinal Uses of Cannabis in China, India and Tibet. *Journal Of Psychoactive Drugs*, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 23-34, jan. 1981. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/02791072.1981.10471447>

VIANA, Pedro Lage; GIL, André dos Santos Bragança. Flora das cangas da Serra dos Carajás, Pará, Brasil: Cannabaceae. *Rodriguésia*, Rio de Janeiro, v. 69, n. 1, p. 49-51, Mar. 2018. <https://doi.org/10.1590/2175-7860201869105>.