

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
BACHARELADO EM BIOTECNOLOGIA

MATHEUS SANTOS ROZENO DE DEUS

USOS POTENCIAIS DA *Cannabis Sativa L.*
E SEUS PRINCIPAIS CANABINOIDES NO BRASIL

SÃO CARLOS
2024

MATHEUS SANTOS ROZENO DE DEUS

**USOS POTENCIAIS DA *Cannabis Sativa L.*
E SEUS PRINCIPAIS CANABINOIDES NO BRASIL**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos para a
obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia
pela Universidade Federal de São Carlos.**

Orientador: Profa. Dra. Andrea Fuentes

Coorientador: Prof. Dr. Edson Rodrigues Filho

SÃO CARLOS

2024

À minha família, pelo apoio incondicional e
por acreditarem em mim nos momentos mais desafiadores.
Aos meus amigos e colegas, pela constante troca de ideias e incentivo ao longo desta jornada.
Aos meus orientadores e professores, por ensinar o valor do rigor acadêmico.
E, especialmente, a todos os pacientes e ativistas que enfrentam preconceitos e barreiras em
busca de tratamentos mais justos e eficazes. Que este trabalho contribua, ainda que
modestamente, para disseminar o conhecimento e a quebra de tabus sobre a cannabis.

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste trabalho não seria possível sem o apoio e a colaboração de muitas pessoas e instituições, às quais gostaria de expressar minha profunda gratidão. Primeiramente, agradeço à minha família, por seu amor incondicional, paciência e incentivo. Vocês foram a base que me sustentou nos momentos de dificuldade e a força que me motivou a seguir em frente.

Aos meus amigos e colegas, pelo companheirismo, pelas discussões enriquecedoras e pelo constante incentivo. A troca de ideias e o apoio de vocês foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Edson Rodrigues Filho e Profa. Dr. Andrea Fuentes, por sua sabedoria e paciência. Obrigado por acreditar no meu potencial e por me guiar com rigor acadêmico e compreensão.

Agradeço também às instituições e grupos de pesquisa que proporcionaram elementos necessários para a realização deste estudo. A empresa Bcure, onde pude fazer o estágio curricular, a associação de pacientes medicinais de cannabis BCY, e em especial à Natalia Ferreira da iniciativa Fankukies por disponibilizar conhecimento, materiais e o acesso às informações fundamentais para o desenvolvimento do trabalho.

Não posso deixar de agradecer aos pacientes, ativistas e profissionais que compartilharam suas experiências e conhecimentos sobre a cannabis. Sua coragem e determinação em enfrentar preconceitos e lutar por tratamentos mais justos foram uma fonte de inspiração para mim.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho. Cada gesto de apoio e cada palavra de incentivo foram essenciais para a conclusão deste projeto.

A todos, o meu sincero obrigado.

RESUMO

A *Cannabis Sativa L.* é uma planta herbácea da família Cannabaceae, cultivada há milênios para diversas finalidades. Desde os primeiros registros de seu uso na fabricação de papel na China, a planta tem sido utilizada para fins têxteis, medicinais, ritualísticos e recreativos. A fim de compreender seu potencial terapêutico se faz necessário o entendimento de alguns aspectos fundamentais, como estrutura morfológica da planta, as diferentes variedades e os diversos compostos bioativos, incluindo o *efeito entourage* e o sistema endocanabinóide. No Brasil, o debate sobre os potenciais usos da cannabis tem crescido, principalmente em relação aos canabinoides, os quais estão o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), por exemplo, que oferecem aplicações terapêuticas promissoras. A proibição e o estigma em torno da maconha, resultantes de políticas restritivas do século XX, limitaram a pesquisa científica e o desenvolvimento de produtos terapêuticos. No entanto, o avanço das evidências científicas em todo o mundo têm impulsionado mudanças nas perspectivas regulatórias para o uso terapêutico da cannabis no Brasil. Além dos usos tradicionais e terapêuticos, a cannabis também apresenta usos não convencionais (construção civil, têxtil, fitorremediação, agricultura, biomateriais, produtos alimentícios...), ampliando seu potencial de aplicação e contribuindo para uma revisão das políticas públicas e da regulamentação no país. A planta é uma rica fonte de compostos bioativos que podem ser explorados para o desenvolvimento de novos fármacos e produtos terapêuticos, utilizando técnicas avançadas de biotecnologia para a extração, modificação e síntese de canabinoides. Ademais, a cannabis apresenta aplicações promissoras em áreas como a biorremediação, onde pode ser utilizada para descontaminar solos e ambientes poluídos, aproveitando sua capacidade de absorver metais pesados e toxinas. A exploração biotecnológica da cannabis no Brasil, aliada ao avanço científico e à regulamentação adequada, tem o potencial de impulsionar inovações no setor farmacêutico e agrícola, promovendo o desenvolvimento sustentável e econômico.

Palavras chave: Cannabis, canabinoides, THC, CBD, biorremediação, uso terapêutico, maconha.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG - 2-araquidonilglicerol

AEA - Anandamida

AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CBC - Canabicromeno

CBD - Canabidiol

CBDA - Ácido canabigerólico

CBG - Canabigerol

CBN - Canabinol

DNA - Ácido desoxirribonucleico

FAAH - Amidohidrolase de ácidos graxos

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

MAGL - Monoacilglicerol lipase

RDC- Resolução da Diretoria Colegiada

THC - Tetrahydrocanabinol

THCA - Ácido tetrahydrocanabinólico

ONU - Organização das Nações Unidas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Livro “Fumo de negro”: a criminalização da maconha no pós-abolição - Luísa Saad.....	11
Figura 2 - Estrutura morfológica da cannabis.....	16
Figura 3 - Tricomas glandulares da cannabis em diferentes níveis de maturação.....	17
Figura 4 - Planta fêmea de cannabis com pistilos em destaque.....	17
Figura 5 - Planta macho de cannabis com sacos de pólen em destaque.....	18
Figura 6 - Ilustração e representação das variedades principais: Sativa, Indica e Ruderalis.....	19
Figura 7 - Ilustração da diversidade de plantas híbridas e suas principais variedades.....	20
Figura 8 - Esquema reacional de formação dos principais canabinoides e seus precursores... 22	
Figura 9 - Principais terpenos e flavonoides presentes na maconha.....	24
Figura 10 - Esquematização do efeito entourage e seus principais componentes.....	25
Figura 11 - Esquematização do sistema endocanabinóide e localização dos principais receptores e interações com canabinoides.....	27
Figura 12 - Representação intermembrana dos receptores CB1 e CB2.....	28
Figura 13 - Representação de diferentes métodos de consumo de canabinóides: óleo sublingual, sabonete líquido, óleo de massagem, balm labial e balm corporal.....	33
Figura 14 - Esquematização de projeto de lei perpassando cultivo até distribuição dos medicamentos.....	36
Figura 15 - Utilização da planta e suas partes e aplicações industriais.....	39
Figura 16 - Ilustração com fala de Nego Bispo a respeito de pertencimento e uso da maconha.....	48

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVOS.....	14
3 MÉTODOS.....	15
4 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
4.1 Cannabis Sativa L.....	16
4.1.1 Estrutura morfológica da planta.....	16
4.1.2 Variedades de Cannabis.....	19
4.2 Canabinoides.....	22
4.2.1 Outros Compostos Bioativos da Planta.....	24
4.2.2 Efeito Entourage.....	25
4.2.3 Sistema endocanabinóide.....	26
4.2.4 Toxicidade.....	31
4.3 Aplicações da Cannabis.....	32
4.3.1 Uso Tradicional.....	32
4.3.2 Uso Terapêutico.....	33
4.3.2.1 Desenvolvimento de Produtos Terapêuticos.....	36
4.3.3 Usos Não Convencionais da Cannabis.....	38
4.4 Perspectiva regulatória e burocrática para o uso terapêutico no Brasil.....	41
5 DISCUSSÃO.....	45
6 CONCLUSÃO.....	48
REFERÊNCIAS.....	50

1 INTRODUÇÃO

Cannabis Sativa L. é uma planta pertencente à família Cannabaceae e ao gênero *Cannabis*. Detentora de versatilidade significativa, que historicamente tem sido associada à produção de fibras e sementes, além de frequentemente cultivada por suas propriedades psicoativas e medicinais (ANDRÉ et al., 2016; FORDJOUR et al., 2022). A planta popularmente é conhecida como maconha, além de vários outros nomes, a exemplo de diamba, liamba, fumo de angola, ganja, pito do pango, erva de santa maria, canábis, cânhamo dentre outros, variando de acordo com a região e cultura (KRUGER; KRUGER, 2022).

As diferentes variedades e cultivares, possuem classificações botânicas baseadas em características morfológicas, químicas e genéticas, ajudando a entender melhor os perfis de compostos bioativos específicos de cada variedade (DE MEIJER; VAN DER KAMP; VAN EEUWIJK, 1992). Essa diferenciação é crucial não apenas para fins científicos e acadêmicos, mas também para a indústria e regulamentação, garantindo que os produtos derivados da cannabis sejam identificados corretamente e utilizados de maneira segura e eficaz.

O uso terapêutico é documentado em antigas civilizações chinesas e indianas, onde era empregada para tratar uma variedade de condições, desde dores crônicas até distúrbios gastrointestinais (RUSSO, 2007). Com o passar do tempo, e o surgimento de políticas proibicionistas no século XX, o uso da cannabis foi gradualmente estigmatizado e criminalizado ao redor do mundo, incluindo o Brasil (BOOTH, 2004). Entretanto, a percepção pública e científica sobre a cannabis tem mudado significativamente, impulsionada por, dentre outros fatores, novas pesquisas que destacam seu potencial terapêutico (RUSSO, 2011).

O potencial medicinal da cannabis é vasto e promissor, principalmente no que tange os canabinoides, compostos ativos da planta, como o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). Tais compostos possuem propriedades terapêuticas que podem ser eficazes no tratamento de diversas condições médicas (PISANTI et al., 2017). Avanços nesse segmento têm gerado um movimento crescente de pacientes e profissionais da saúde que defendem uma regulamentação mais ampla e acessível, para o uso da cannabis como uma alternativa segura e eficaz a tratamentos convencionais (BRADFORD et al., 2016).

No Brasil, a regulamentação do uso medicinal da cannabis avança de forma constante, mas um tanto quanto morosa. A legislação brasileira ainda é bastante restritiva e burocrática, tornando oneroso o acesso dos pacientes aos tratamentos à base de canabinóides. A ANVISA

tem dado passos importantes na regulamentação do uso medicinal, mas muitos obstáculos persistem, incluindo a resistência cultural e o estigma social associado à cannabis, além de desafios econômicos e logísticos relacionados à produção e distribuição dos produtos medicinais em ampla escala (BRASIL, 2024).

No século XX, a proibição e estigmatização emergiram como consequências diretas de movimentos políticos, econômicos e sociais que levaram à sua criminalização em escala global. Nos Estados Unidos, a campanha contra a cannabis ganhou força nos anos 1930, que utilizou narrativas racistas e sensacionalistas para associar a planta a comportamentos violentos e imorais, especialmente entre minorias étnicas (KILMER et al., 2010; BONNIE & WHITEBREAD, 1974).

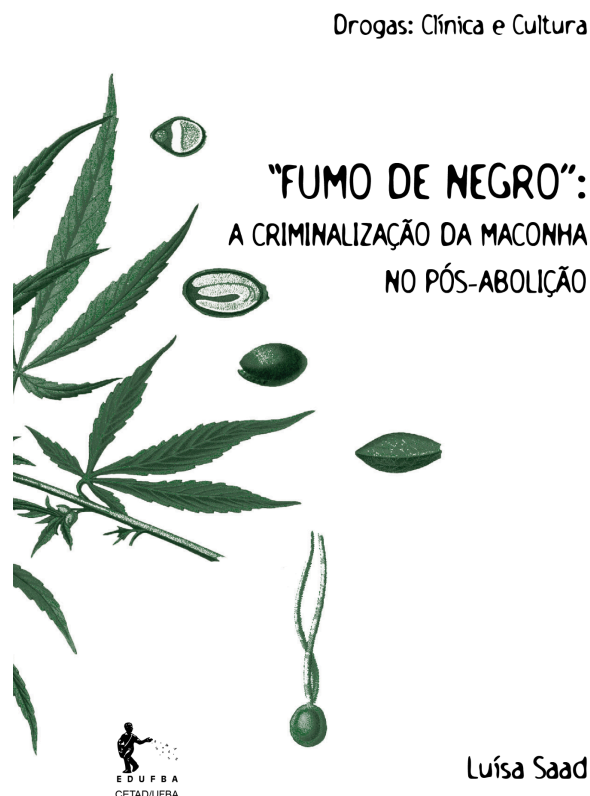
Internacionalmente, a influência dos Estados Unidos através de tratados e convenções, como a Convenção Única sobre Entorpecentes de 1961 da ONU, classificou a cannabis como uma substância controlada de forma rígida. Esta criminalização foi acompanhada por um forte estigma social que associou o uso da cannabis à delinquência, marginalidade e falta de produtividade (ROOM, 2014; BEWLEY-TAYLOR & JELSMA, 2012).

No contexto do Brasil, a guerra contra as drogas teve impactos desproporcionais sobre comunidades marginalizadas, especialmente negras e pobres, exacerbando desigualdades sociais e perpetuando estigmas. Tal encarceramento em massa de indivíduos falhou em controlar o uso e comércio ilegal de drogas. O estudo da proibição e estigmatização da cannabis no Brasil não apenas revela as complexas interações entre política, sociedade e ciência, mas também aponta para novas direções de pesquisa e políticas públicas que busquem equidade e justiça social (NASCIMENTO et al., 2020; DINIZ & CARNEIRO, 2016).

O Código Penal de 1830 foi a primeira legislação a criminalizar o uso do pito do pango, impulsionada por preconceitos raciais e o temor de sua associação com práticas culturais dos escravizados. Essa lei estabeleceu as bases para as políticas de controle da cannabis, que evoluíram em repressão contínua ao longo dos séculos, refletindo questões de controle social e racial presentes no Brasil colonial e pós-colonial. A proibição do pito do pango, junto com diversas medidas legislativas visavam reprimir o uso recreativo da planta, vinculando-o a práticas sociais consideradas indesejáveis e à criminalidade. O termo pito do pango referia-se ao cigarro de maconha, enquanto o crime de vadiagem permitia a prisão de

indivíduos considerados desocupados ou envolvidos em atividades ilícitas, tendo em mente o contexto pós-abolicionista. Essas políticas, influenciadas por preconceitos raciais e sociais, contribuíram para a estigmatização do uso da cannabis e a perpetuação de desigualdades (VARGAS & GOMES, 2017; CARNEIRO, 2017).

Figura 1 - Livro “Fumo de negro”: a criminalização da maconha no pós-abolição - Luísa Saad



Disponível em:

<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcT7qBcZskt6Gvrfcgy19NBflzx6scATk0DWXQ&s>

A limitação no avanço da pesquisa científica sobre os potenciais benefícios terapêuticos da cannabis, impactou significativamente o panorama atual da pesquisa brasileira. Nos últimos anos, movimentos sociais e científicos têm lutado pela revisão dessas políticas, argumentando pela necessidade de uma abordagem mais humana, baseada em evidências e voltada para a saúde pública (GUIMARÃES et al., 2018).

O argumento principal deste trabalho é que, apesar dos desafios regulatórios e sociais, a maconha possui um potencial transformador significativo na medicina moderna, especialmente no tratamento de condições que são refratárias aos tratamentos tradicionais. Os diferentes canabinoides presentes na planta possuem propriedades únicas que podem ser exploradas para desenvolver novos medicamentos e terapias (HANCU et al., 2024). Portanto, é crucial que o Brasil adote uma abordagem mais progressista e baseada em evidências científicas para regulamentar e facilitar o uso medicinal da cannabis.

2 OBJETIVOS

O objetivo é fornecer uma compreensão da importância da disseminação do conhecimento sobre o potencial terapêutico da cannabis, identificar os principais canabinóides, e o panorama regulatório e social enfrentado no Brasil, visando a quebra de paradigmas a respeito do tema. Espera-se que este trabalho de conclusão contribua para um debate mais informado e equilibrado sobre os usos da cannabis, alcançando pacientes e profissionais da saúde e todos que poderiam se beneficiar dessa planta.

3 MÉTODOS

Para a revisão bibliográfica sobre cannabis, os métodos adotados incluíram a pesquisa em diversas bibliotecas digitais e acervos científicos especializados. Foram selecionadas as plataformas Google Scholar, PubMed, Science Direct e Scielo, utilizando os idiomas português e inglês para abranger a maior quantidade de estudos relevantes. Algumas palavras-chave utilizadas foram *cannabis*, *cannabinoids*, *medicinal use*, *therapeutic applications*, *hemp*, *regulatory aspects*, *social impact*, *economic impact*.

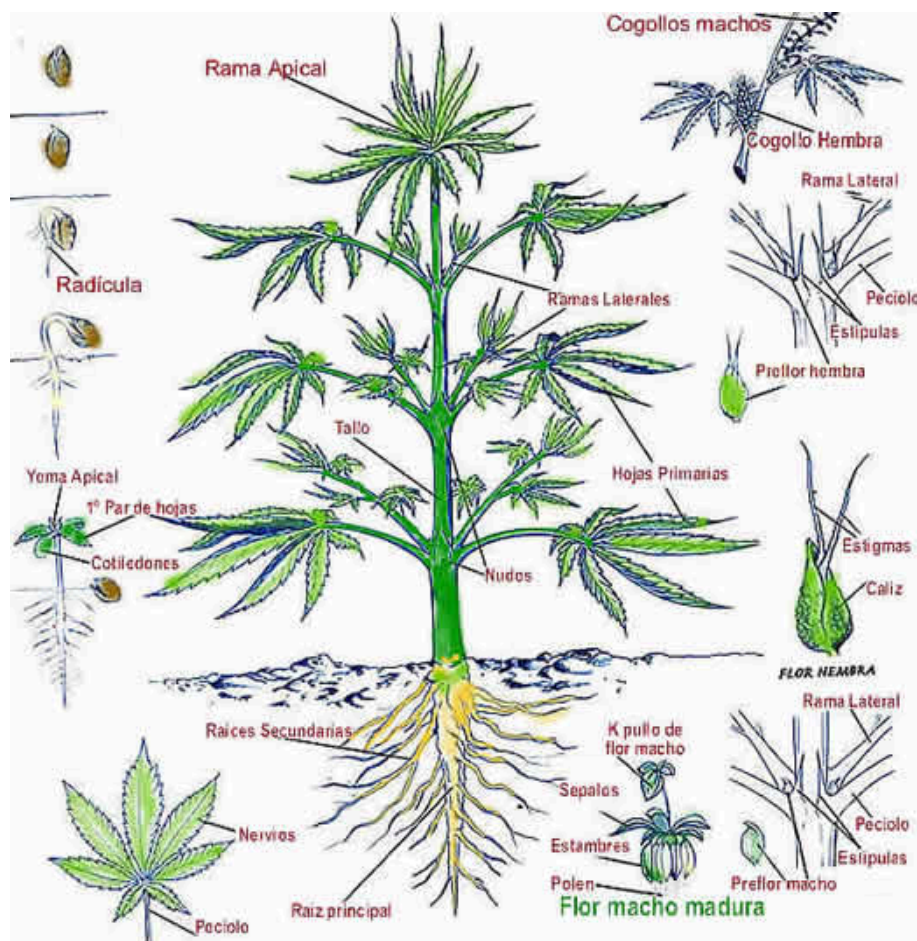
4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 *Cannabis Sativa L.*

4.1.1 Estrutura morfológica da planta

A planta de cannabis, pertencente à família *Cannabaceae*, é composta por raízes, caule, folhas, flores e sementes, cada uma desempenhando um papel crucial em seu ciclo de vida e produção de compostos bioativos (MORIMOTO et al., 1997). As raízes são responsáveis pela ancoragem no solo e absorção de nutrientes e água, enquanto o caule, de natureza herbácea ou lenhosa, proporciona suporte estrutural e transporte de seiva. As folhas, geralmente palmadas e compostas, realizam a fotossíntese, fundamental para a produção de energia. As flores masculinas produzem pólen necessário para a fertilização, embora na produção comercial de cannabis seja comum a utilização de plantas femininas não fertilizadas para maximizar a produção de flores ricas em canabinoides (ANDRÉ et al., 2016).

Figura 2 - Estrutura morfológica da cannabis.



Disponível em: <https://manifestocannabis.blogspot.com/2011/03/morfologia-da-cannabis.html>

As inflorescências femininas, são as principais produtoras de tricomas glandulares, que secretam canabinoides, além de terpenos e flavonoides. Os tricomas são estruturas microscópicas que se formam na superfície das flores, desempenhando um papel crucial na produção e armazenamento de compostos bioativos. Eles são glândulas que secretam resinas ricas que conferem aroma, sabor e propriedades terapêuticas à planta. Existem diferentes tipos de tricomas, cada um variando em tamanho, coloração e estrutura, mas todos contribuindo para a defesa da planta contra herbívoros e condições ambientais adversas. A concentração e qualidade dos tricomas são fatores determinantes na potência e perfil químico dos produtos derivados da cannabis (ANDRÉ et al., 2016; JIN et al., 2020).

Figura 3 - Tricomas glandulares da cannabis em diferentes níveis de maturação.



Disponível em: <https://remederi.com/blog/tricomas-o-que-sao/>

Figura 4 - Planta fêmea de cannabis com pistilos em destaque.



Disponível em: <https://kamah.com.br/wp-content/uploads/2022/11/image-1-1024x683.png>

Figura 5 - Planta macho de cannabis com sacos de pólen em destaque.

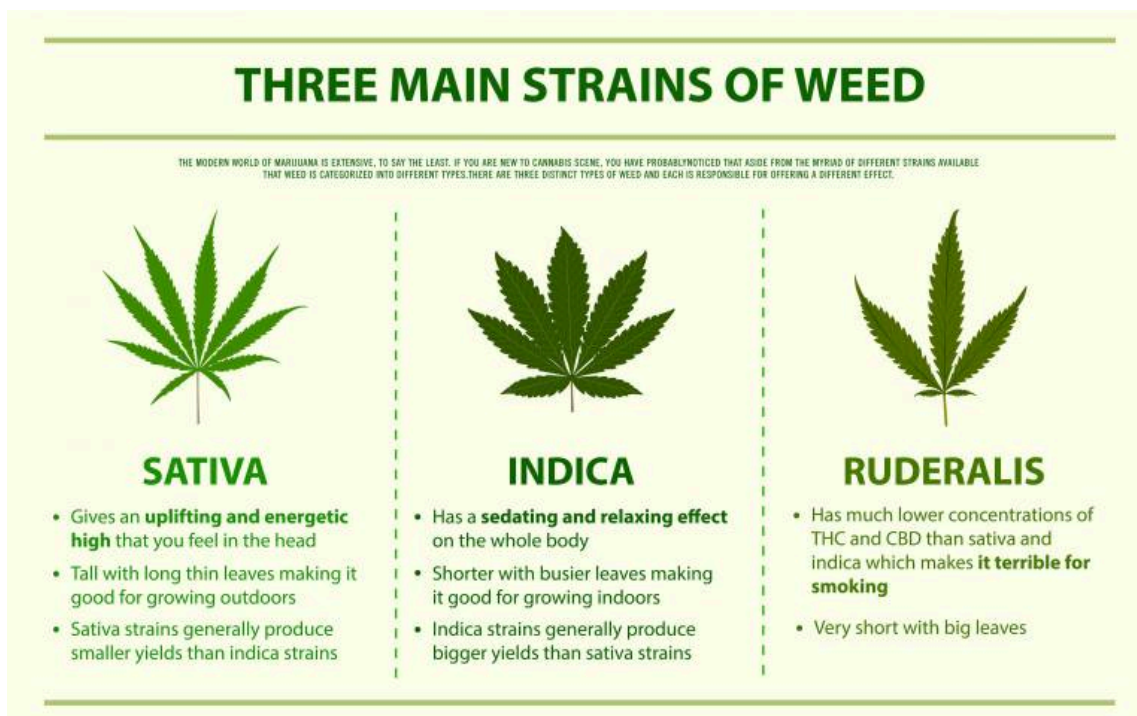


Disponível em: <https://kamah.com.br/wp-content/uploads/2022/11/image-1024x683.png>

4.1.2 Variedades de Cannabis

O estudo das variedades de cannabis é fundamental para compreender as características genéticas, morfológicas e químicas que definem cada tipo de planta. Existem três principais variedades de cannabis: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*, cada uma com características distintas que influenciam seu uso medicinal, industrial e recreativo (SMALL; CRONQUIST, 1976). A *Cannabis sativa* é conhecida por suas alturas maiores, folhas finas e alongadas, e é frequentemente associada a efeitos mais energizantes e cerebrais devido ao seu perfil de compostos bioativos, principalmente canabinoides, terpenos e flavonoides. Por outro lado, a *Cannabis indica* tende a ser mais baixa e compacta, com folhas mais largas e densas, e é frequentemente valorizada por seus efeitos sedativos e relaxantes, sendo utilizada no tratamento de condições como insônia e dor crônica. A *Cannabis ruderalis* é menos conhecida e geralmente mais baixa, originária de regiões com climas extremos como a Sibéria, e é valorizada por sua resistência e capacidade de auto-florescentes (CLARKE; MERLIN, 2013).

Figura 6 - Ilustração e representação das variedades principais: Sativa, Indica e Ruderalis.



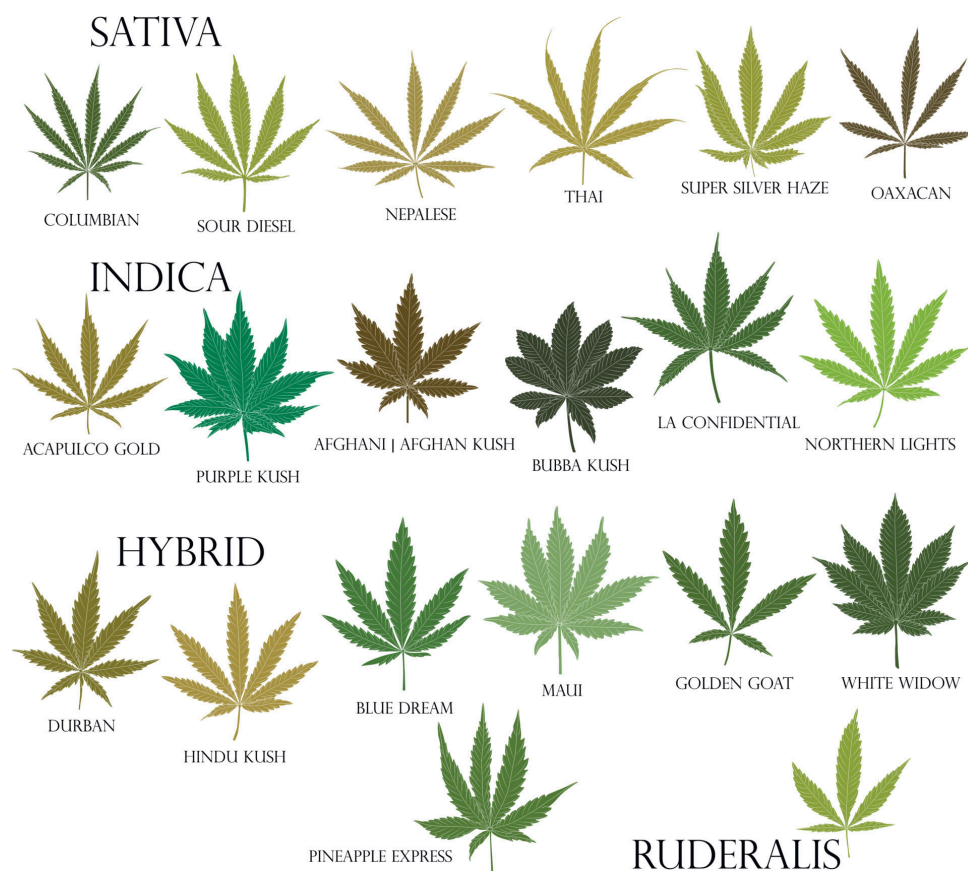
Disponível

em:

<https://www.thehealingclinics.com/wp-content/uploads/2021/02/indica-vs-sativa.jpg>

Apesar da distinção dessas variedades principais, o cruzamento e a seleção genética têm levado ao desenvolvimento de uma vasta gama de cepas híbridas, cada uma com características únicas de aroma, sabor e efeitos medicinais, sendo cada vez mais incomum encontrar variedades sem múltiplos cruzamentos (SAWLER et al., 2015).

Figura 7 - Ilustração da diversidade de plantas híbridas e suas principais variedades.



Disponível

em:

<https://static.vecteezy.com/ti/vetor-gratis/p3/8382756-tipos-de-erva-sativa-indica-hibrido-e-ruderalis-cannabis-folhas-em-preto-contorno-para-uso-em-medicina-e-cosmetologia-vetor.jpg>

O uso de ferramentas biotecnológicas, a exemplo sequenciamento têm, permitindo a análise detalhada do genoma da planta para entender sua variabilidade genética, evolução e potencial biotecnológico. Utilizando técnicas de sequenciamento de DNA, é possível mapear o genoma de cada variedades, identificando genes específicos responsáveis pela produção de canabinoides, terpenos e outros compostos bioativos (LYNCH et al., 2016).

A sua amplitude de variedades, devido a sucessivas seleções artificiais balizadas pelos interesses diversificados, a exemplo de uma planta mais robusta em fibras ou com um perfil de canabinoides específico. Para além da categorização das diferentes variedades de cannabis, tal ferramenta facilita o desenvolvimento de novas cepas com perfis químicos desejados para aplicações medicinais, industriais e recreativas.

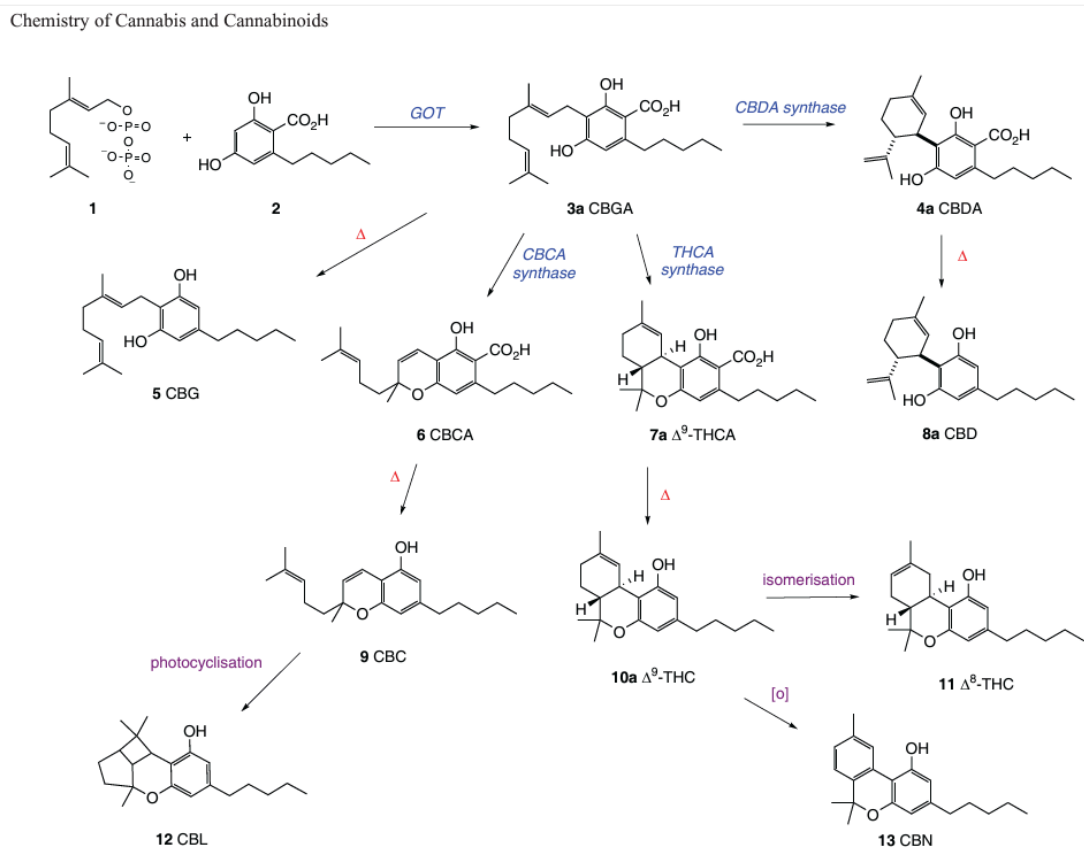
O sequenciamento genético permite estudos comparativos entre diferentes genótipos de cannabis, elucidando as relações filogenéticas e fornecendo insights sobre a adaptação da planta a diferentes ambientes e condições de cultivo (SMITH; JONES, 2020). Com o avanço da tecnologia de sequenciamento de próxima geração (NGS), tornou-se possível realizar análises genômicas em larga escala de maneira mais rápida e econômica, ampliando as fronteiras da pesquisa científica na área da cannabis (BROWN; GREEN, 2019).

4.2 Canabinoides

Os canabinoides são uma classe diversa de compostos químicos encontrados na planta de cannabis, e em menor escala em outras plantas, a exemplo do cacau, jambu, pimenta preta, cada um com estruturas moleculares distintas que lhes conferem variadas propriedades farmacológicas (GERTSCH et al, 2010).

A formação dos principais canabinoides é um processo bioquímico complexo que começa com a biossíntese de precursores nas células glandulares da planta, e a literatura científica tem investigado minuciosamente os mecanismos subjacentes a esse processo. Os canabinoides se originam da reação entre ácido olivetólico e geranyl difosfato, catalisada pela enzima geranyl pirofosfato geranyltransferase, resultando na formação do ácido canabigerólico (CBGA), que é o precursor chave para todos os canabinoides principais, incluindo o tetraidrocannabinol (THC), o canabidiol (CBD), e o canabicromeno (CBC). Subsequentemente, as enzimas específicas, como a THC sintase, CBD sintase, e CBC sintase, convertem o CBGA nos respectivos canabinoides ácidos: THCA, CBDA e CBCA (TAURA et al., 2017; FELLERMEIER e ZENK, 2018). Essas formas ácidas, ao serem expostas ao calor ou à luz, passam por um processo de descarboxilação, que resulta na formação dos canabinoides neutros mais conhecidos, como o THC e o CBD.

Figura 8 - Esquema reacional de formação dos principais canabinoides e seus precursores.



Adaptado de: <https://www.publish.csiro.au/ch/pdf/CH21006>

A influência de fatores ambientais e genéticos na expressão dessas enzimas, sugere que a composição final de canabinoides na planta é fortemente influenciada tanto pelo genótipo quanto pelas condições de cultivo, como a luz, temperatura e nutrientes (GAGNE et al., 2020). Além disso, a manipulação genética para otimização de variedades pode alterar a produção de canabinoides, permitindo o desenvolvimento de plantas com perfis específicos de canabinoides para diferentes aplicações terapêuticas. A compreensão detalhada desses processos é crucial, não apenas para o desenvolvimento de produtos medicinais padronizados, mas também para a exploração de novas aplicações farmacológicas e industriais dos canabinoides, ressaltando a necessidade contínua de pesquisas que investiguem os mecanismos enzimáticos e genéticos envolvidos na formação desses compostos (RUSSO, 2019).

Entre os canabinoides mais conhecidos estão o tetrahydrocannabinol e o canabidiol. O THC é o principal componente psicoativo da cannabis, altamente relacionado com processos de analgesia. O CBD, por outro lado, não é psicoativo, é capaz de proporcionar uma ampla gama de efeitos terapêuticos, incluindo propriedades ansiolíticas, antiepiléticas e neuroprotetoras (DI MARZO et al, 2004).

Além de THC e CBD, a planta de cannabis contém mais de cem outros canabinoides, sendo os mais explorados comercialmente, o canabigerol e o canabinol. O CBG, por exemplo, é um precursor químico de outros canabinoides, incluindo THC e CBD. Estudos sugerem que o CBG tem propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias e neuroprotetoras, tornando-o um composto promissor para futuras pesquisas médicas (BORRELLI et al., 2013). O CBN é formado pela degradação oxidativa do THC e tem sido associado a efeitos sedativos, o que pode ser benéfico para o tratamento de insônia e distúrbios do sono (CHAGAS et al., 2014).

4.2.1 Outros Compostos Bioativos da Planta

Paralelamente aos canabinoides, os terpenos são outra classe importante de compostos bioativos presentes na cannabis. São responsáveis pelo aroma característico da planta e também desempenham funções terapêuticas significativas. Terpenos como mirceno, limoneno, pineno, linalol e cariofileno têm sido amplamente estudados por suas propriedades medicinais. O mirceno, por exemplo, possui efeitos sedativos e analgésicos, enquanto o limoneno é conhecido por suas propriedades ansiolíticas e antidepressivas. O pineno pode melhorar a função respiratória e tem efeitos anti-inflamatórios, o linalol é utilizado por suas propriedades ansiolíticas e anticonvulsivantes, e o cariofileno tem efeitos anti-inflamatórios e pode atuar como um canabinóide ao interagir com os receptores CB2 (BARON, 2018).

Figura 9 - Principais terpenos e flavonoides presentes na maconha.

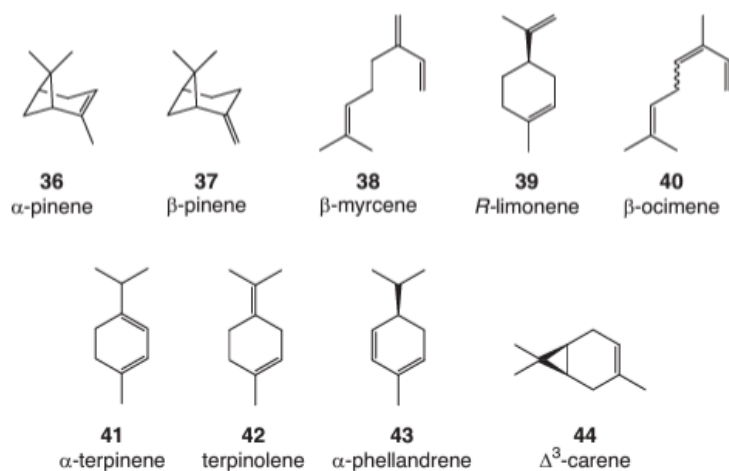


Fig. 5. Some monoterpenes commonly found in cannabis.

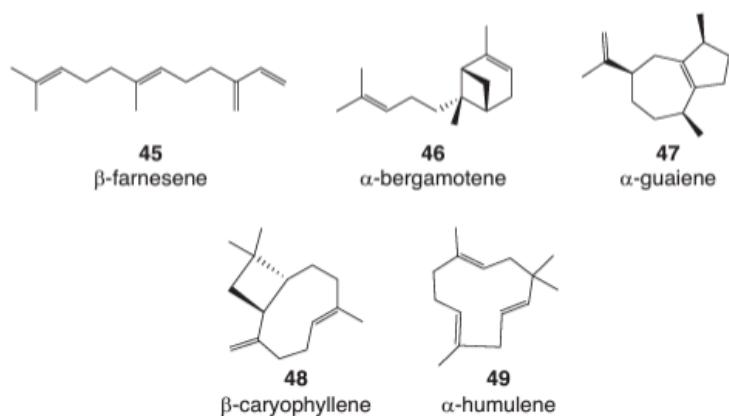


Fig. 6. Some sesquiterpenes commonly found in cannabis.

Adaptado de: <https://www.publish.csiro.au/ch/pdf/CH21006>

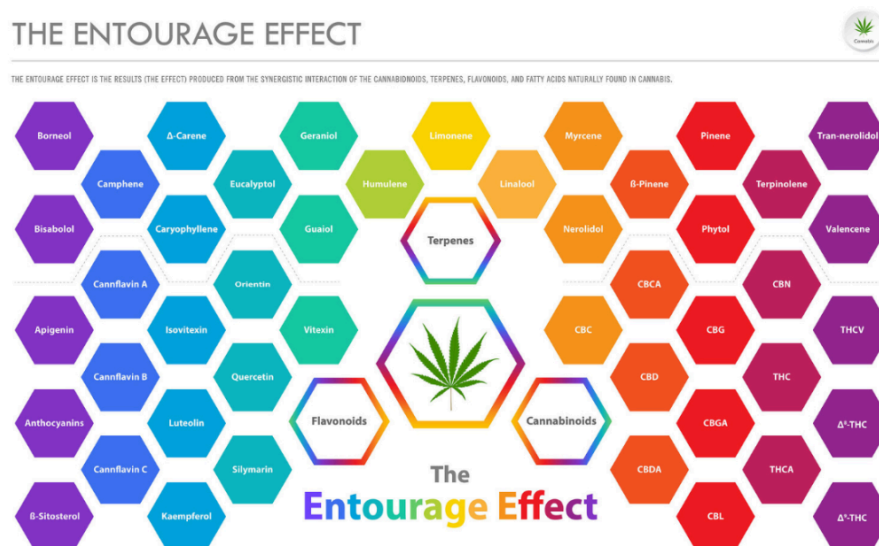
4.2.2 Efeito Entourage

Cada canabinóide possui características únicas que podem potencializar ou modular os efeitos dos canabinoides principais através do fenômeno conhecido como "efeito entourage". Entender a estrutura e função dos canabinoides é fundamental para o desenvolvimento de terapias baseadas em cannabis, permitindo a formulação de tratamentos mais eficazes e personalizados que exploram plenamente o potencial medicinal desta planta versátil (BLASCO-BENITO et al., 2018).

A interação entre os canabinoides, terpenos e flavonoides, sugere que esses compostos trabalham sinergicamente para produzir efeitos terapêuticos mais eficazes do que quando

usados isoladamente. Essa sinergia pode resultar em tratamentos mais personalizados e eficazes para uma variedade de condições médicas (MCPARTLAND; RUSSO, 2011) ref mais atualizada. Tal efeito sinérgico é denominado efeito comitiva ou entourage, sugere que a ação dos canabinoides é potencializada e atua de forma conjunta com outros componentes da planta a exemplo dos terpenos e flavonoides. O impacto terapêutico da planta como um todo, tende a ser mais eficaz do que os componentes isolados. Os benefícios potenciais estão principalmente relacionados ao alívio da dor, efeitos antiinflamatórios e modulação de efeitos psicoativos dos canabinoides (RUSSO, 2011).

Figura 10 - Esquematização do efeito entourage e seus principais componentes.



Disponível

em:

<https://tegrapharma.com/efeito-entourage-ciencia-busca-entender-interacao-de-canabinoides-terpenos-e-flavonoides/>

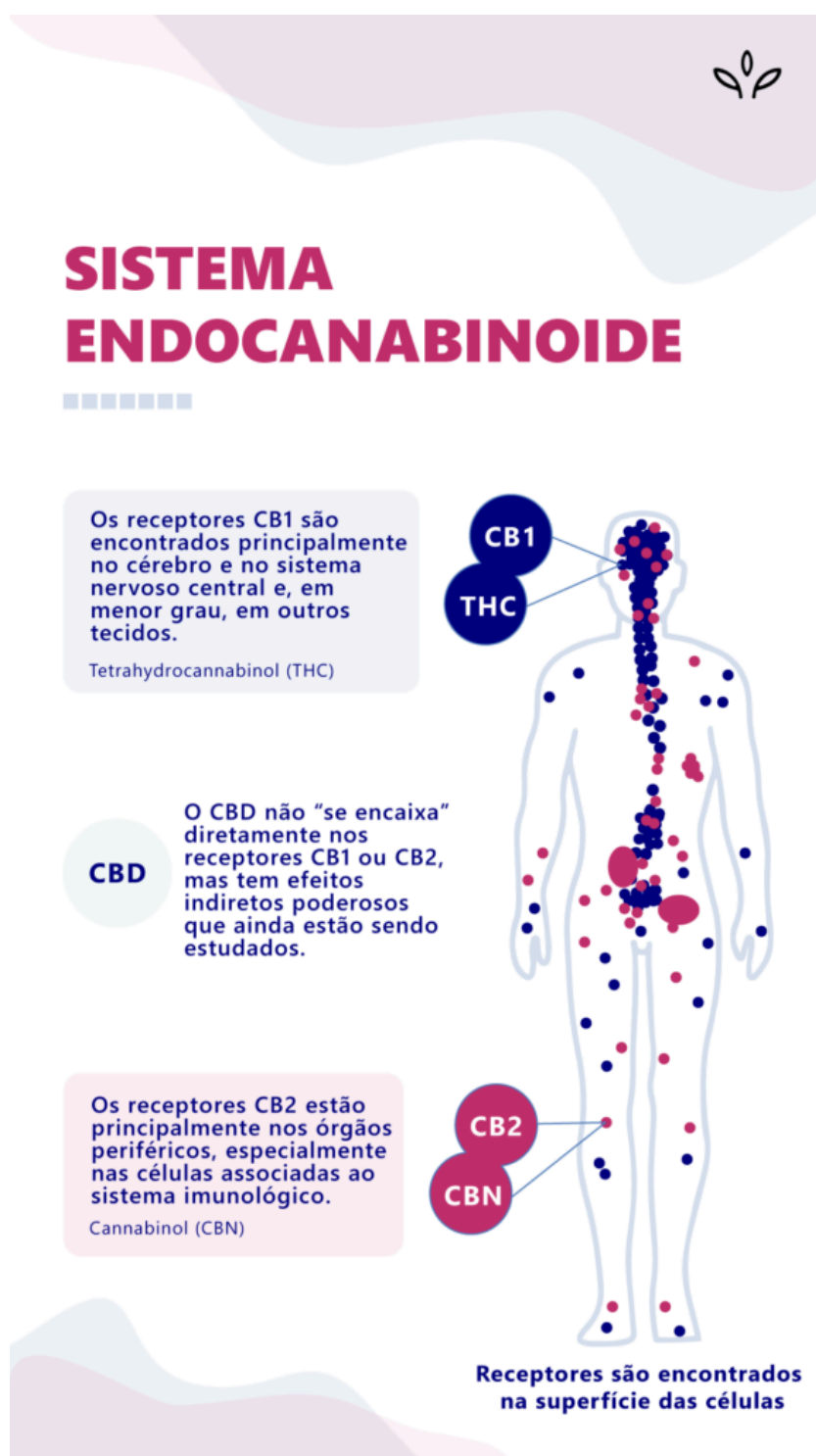
4.2.3 Sistema endocanabinóide

O sistema endocanabinóide é composto por receptores canabinoides e enzimas responsáveis pela sua síntese e degradação. Esses componentes atuam de maneira conjunta, e de forma complexa, em diversos processos fisiológicos, incluindo a regulação da dor, do apetite, do humor, da memória e da resposta imunológica (LU & MACKIE, 2016). A descoberta do sistema endocanabinóide representou um marco crucial na biologia e na

medicina, revelando um complexo sistema de sinalização presente no corpo humano (DI MARZO & PISCITELLI, 2015).

É composto por três componentes principais: os próprios canabinoides endógenos (ou endocanabinoides), os receptores canabinoides localizados nas membranas das células e as enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinoides (MECHOULAM & PARKER, 2013).

Figura 11 - Esquemática do sistema endocanabinóide e localização dos principais receptores e interações com canabinoides.



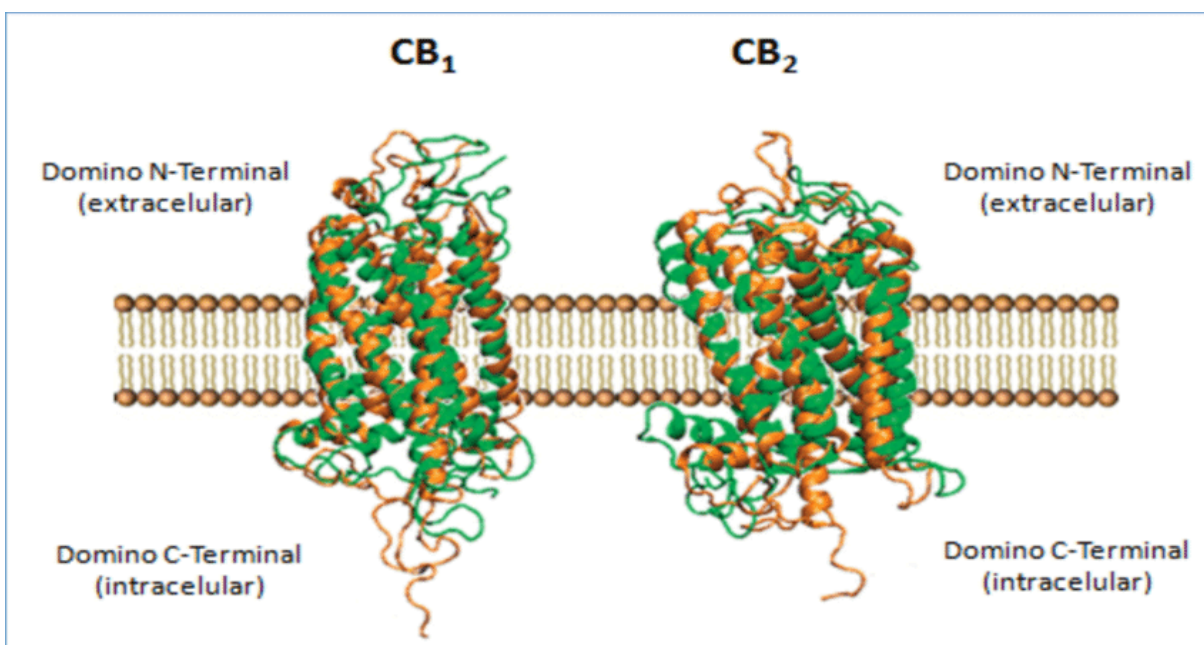
Disponível

em:

<https://kayamind.com/wp-content/uploads/2021/03/sistema-endocanabinoide-diagrama-576x1024.png.webp>

Os receptores CB₁ e CB₂ são os principais receptores que fazem parte do sistema endocanabinoide foram descobertos nos anos 1980 e 1990, e desencadearam um intenso interesse científico, destacando-se pela sua distribuição ampla no sistema nervoso central e periférico, bem como em órgãos e tecidos periféricos. Os receptores CB₁ estão localizados predominantemente no sistema nervoso central, especialmente em áreas relacionadas à regulação da dor, memória, apetite e humor. Já os receptores CB₂ são encontrados principalmente em células do sistema imunológico e em tecidos periféricos, sendo associados à modulação da inflamação e da resposta imune. A compreensão contínua deste sistema complexo abre caminho para novos tratamentos e abordagens terapêuticas baseadas em modulação precisa dos canabinoides endógenos e exógenos, promovendo potencialmente benefícios significativos para a saúde humana (HOWLETT, 2005).

Figura 12 - Representação intermembrana dos receptores CB₁ e CB₂.



Disponível

em:

<https://www.researchgate.net/profile/Ana-Torres-Suarez/publication/274637225/figure/fig6/AS:440566266765318@1482050591792/Figura-7---Estructura-de-los-receptores-CB1-y-CB2.png>

Os endocanabinoides mais estudados são a anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG), que são sintetizados sob demanda em resposta a estímulos celulares específicos (DEVANE et al., 1992). Os receptores canabinoides principais são o

CB1, encontrado principalmente no sistema nervoso central, e o CB2, predominante no sistema imunológico e em células periféricas. A ativação desses receptores pelos endocanabinoides ou pelos canabinoides exógenos, como os encontrados na cannabis, desencadeia uma série de respostas celulares e moleculares que regulam funções como a modulação da dor, inflamação, apetite, humor, memória e função imunológica (ATWOOD & MACKIE, 2010). As enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinoides, como a FAAH (amidohidrolase de ácidos graxos) e a MAGL (monoacilglicerol lipase), controlam os níveis desses compostos no organismo, garantindo uma regulação precisa e equilibrada das funções fisiológicas (CRAVATT et al., 1996).

Este sistema desempenha um papel crucial na homeostase e na adaptação do organismo a estímulos internos e externos, sendo alvo de intensa pesquisa científica devido ao seu potencial terapêutico em diversas condições médicas. Os efeitos dos canabinoides no organismo humano se dão através da interação com o sistema endocanabinóide. A ativação dos receptores CB1 pelo tetrahydrocannabinol, por exemplo, resulta em uma série de efeitos, incluindo a sensação de euforia. Já os receptores CB2 são encontrados principalmente no sistema imunológico e em células periféricas, onde estão envolvidos na regulação da resposta imunológica e da inflamação. O canabidiol, por sua vez, interage com ambos os tipos de receptores, modulando a atividade dos endocanabinoides e outros sistemas de neurotransmissão, como os receptores de serotonina e vaniloide (DI MARZO & PETROCELLIS, 2006; HOWLETT et al., 2002).

Além dos receptores canabinoides, os canabinoides exógenos também influenciam a liberação de neurotransmissores, a expressão de genes e a função celular, contribuindo para uma ampla gama de efeitos terapêuticos potenciais (CHEMIN et al, 2001). Compreender o sistema endocanabinóide é fundamental não apenas para explorar as aplicações medicinais da cannabis, mas também para desenvolver novos tratamentos que visem modular sua atividade de maneira segura e eficaz (PERTWEE, 2006; DI MARZO & PISCITELLI, 2015).

4.2.4 Toxicidade

A toxicidade dos extratos e constituintes da *Cannabis sativa* é um tema amplamente debatido na literatura científica, com diversas revisões abordando as implicações toxicológicas associadas ao uso terapêutico e recreativo da planta. Estudos recentes, sugerem que, embora os canabinoides como o CBD apresentem um perfil de segurança relativamente alto, o THC pode induzir efeitos adversos, especialmente em doses elevadas, incluindo ansiedade, paranoia, e comprometimento cognitivo (FOGAÇA et al., 2021). Este último é particularmente preocupante em populações vulneráveis, como adolescentes e indivíduos com predisposição a transtornos psiquiátricos (RUSSO, 2019).

A toxicidade hepática e a interação com outros medicamentos são outras áreas críticas destacadas na literatura, que discutem os potenciais riscos de interações medicamentosas que podem amplificar ou atenuar os efeitos dos canabinoides (CARLINI, 2020). Ademais, revisões enfatizam a importância de um rigoroso controle de qualidade e padronização dos extratos de cannabis para minimizar a presença de contaminantes, como metais pesados e solventes residuais, que podem contribuir significativamente para a toxicidade geral dos produtos (MECHOULAM et al., 2020).

Tais análises são para explorar as nuances da toxicidade dose-dependente e os efeitos adversos associados à administração crônica e aguda. Embora o canabidiol possua um perfil de segurança superior em comparação com outros canabinoides, há evidências de que doses extremamente altas podem provocar alterações hepáticas e gastrointestinais em alguns pacientes, particularmente aqueles com comorbidades preexistentes (DOS SANTOS et al., 2022). Este achado é corroborado por estudos clínicos com pacientes epiléticos, houve incidência de elevação enzimática hepática, exigindo monitoramento contínuo (DEVINSKY et al., 2018).

Por outro lado, o THC apresenta um risco mais elevado de toxicidade neuropsiquiátrica, especialmente em doses acima das terapêuticas recomendadas. Os efeitos incluem alterações cognitivas, psicose induzida e aumento da ansiedade, o que limita seu uso terapêutico sem supervisão médica rigorosa (CURRAN et al., 2016).

A importância da avaliação toxicológica em diferentes formas de administração, observando que a vaporização e o uso oral de extratos de cannabis podem levar a perfis de toxicidade distintos, devido à variabilidade na biodisponibilidade dos canabinoides (GARCIA et al., 2021). A necessidade de desenvolver protocolos padronizados para avaliar a toxicidade específica de produtos à base de cannabis, sugere que a heterogeneidade dos

estudos atuais dificulta a criação de diretrizes de segurança universais (IFFLAND & GROTENHERMEN, 2017).

4.3 Aplicações da Cannabis

4.3.1 Uso Tradicional

O uso tradicional da cannabis em civilizações antigas revela uma rica e variada história que remonta a milhares de anos, evidenciando o valor medicinal e ritualístico dessa planta em diversas culturas. Na China, registros datam de 2737 a.C, quando o imperador Shen Nong, conhecido como o Pai da Medicina Chinesa, documentou a utilização da planta no tratamento de doenças reumáticas e malária. Na Índia, a planta era referida como "bhang" e tinha um papel central tanto na medicina ayurvédica quanto em práticas espirituais e religiosas, sendo mencionada em textos sagrados, onde era valorizada por suas propriedades curativas e pela capacidade de induzir estados de transe. No antigo Egito, a cannabis era utilizada para aliviar inflamações e tratar glaucoma, enquanto na Grécia e Roma antigas, médicos como Galeno e Dioscórides relataram seu uso para combater a dor, insônia e até para facilitar partos (NETO et al., 2023).

Essas e outras civilizações não apenas reconheciam as propriedades terapêuticas da cannabis, mas também integravam seu uso ao cotidiano, utilizando-a como uma erva versátil e potente (PEREIRA et al., 2021). Esta herança histórica é fundamental para compreender a resiliência da cannabis como um recurso medicinal através dos séculos, mesmo diante de períodos de repressão e estigmatização, oferecendo uma perspectiva rica e fundamentada para a reemergência do interesse terapêutico no século XXI (ADAMS et al., 2021).

A diferenciação tênue entre o uso recreativo e medicinal da cannabis reside principalmente nos objetivos e contextos de consumo, apesar de ambos os usos compartilharem frequentemente os mesmos compostos ativos (SMITH et al., 2023). O uso medicinal da cannabis é direcionado para tratar ou aliviar sintomas de condições específicas, a exemplo da dor crônica, epilepsia, ansiedade e esclerose múltipla, sendo geralmente prescrito por um profissional de saúde e utilizado de acordo com um regime terapêutico rigoroso. Em contraste, o uso recreativo visa principalmente os efeitos psicoativos e eufóricos proporcionados pelo THC, com o consumo ocorrendo em contextos sociais ou pessoais sem a supervisão médica (HUTTON et al., 2023).

No entanto, a linha entre os dois pode ser tênue, pois muitos usuários recreativos relatam benefícios terapêuticos, e alguns pacientes medicinais podem usar a cannabis em situações sociais. Além disso, a legalização e regulamentação variam amplamente entre diferentes jurisdições, impactando a disponibilidade, qualidade e formas de consumo para ambos os usos. A compreensão dessa diferenciação tênue é essencial para a formulação de políticas públicas, desenvolvimento de produtos e educação dos consumidores, garantindo que os benefícios da cannabis sejam maximizados enquanto os riscos são minimizados (HAUG et al., 2017).

4.3.2 Uso Terapêutico

A reemergência do interesse terapêutico pela cannabis no século XXI representa uma transformação significativa nas atitudes e políticas globais, impulsionada por avanços científicos, ativismo social, mudanças legislativas e interesses econômicos (TAVARES & CARLINI, 2015).

Pesquisas científicas rigorosas começaram a desvendar os mecanismos de ação dos principais canabinoides, como o tetrahydrocannabinol e o canabidiol, que interagem com o sistema endocanabinoide do corpo humano, regulando uma variedade de funções fisiológicas, incluindo a homeostase. Este novo entendimento científico, aliado à pressão de grupos de pacientes e defensores da cannabis medicinal, levou a mudanças legislativas em vários países e estados (PERTWEE, 2006; DI MARZO & PETROCELLIS, 2006).

Por exemplo, em 2010, estados norte-americanos como Califórnia e Colorado legalizaram o uso medicinal e recreativo da cannabis, enquanto países como Canadá e Uruguai adotaram políticas nacionais de legalização (PACULA & SMART, 2017; CAULKINS & SEVIGNY, 2019).

De forma concomitante, o desenvolvimento de novos produtos medicinais derivados da planta, como óleos, extratos, cápsulas supositórias, extrações, sprays nasais, produtos tópicos, gomas infundadas, dentre outros oferecem alternativas terapêuticas mais seguras e eficazes. Tal interesse, portanto, não reflete somente uma reavaliação crítica do valor medicinal da planta, mas também aponta para um futuro onde a maconha pode desempenhar

um papel central na medicina, proporcionando novos tratamentos e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (ANDRÉ et al., 2016; PISANTI et al., 2017).

Figura 13 - Representação de diferentes métodos de consumo de canabinóides: óleo sublingual, sabonete líquido, óleo de massagem, balm labial e balm corporal.



Disponível

em:

<https://bcureco.com/wp-content/uploads/2022/08/bcure-product-line-mobile.jpg>

As evidências científicas do uso medicinal da cannabis têm crescido substancialmente, respaldando seu potencial terapêutico em diversas condições médicas. Estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que os canabinoides possuem propriedades terapêuticas que podem ser eficazes no tratamento de uma ampla gama de doenças. Por exemplo, no tratamento da epilepsia refratária, o CBD tem mostrado ser promissor na redução da

frequência de crises em pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais. Além disso, para pacientes com dor crônica, tanto o THC quanto o CBD têm sido estudados por seus efeitos analgésicos, ajudando a melhorar a qualidade de vida e reduzir a dependência de analgésicos opióides (BARON, 2018).

Em condições inflamatórias como a artrite reumatoide, os canabinoides têm sido investigados por suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, potencialmente diminuindo a progressão da doença e aliviando os sintomas. Estudos pré-clínicos também sugerem que a cannabis pode ter aplicação no manejo de distúrbios neuropsiquiátricos, como ansiedade, depressão e transtorno de estresse pós-traumático, embora mais pesquisas clínicas sejam necessárias para confirmar esses benefícios em humanos (KINSEY & WILKERSON, 2008).

A acumulação de evidências científicas sobre o uso medicinal da cannabis tem levado a uma revisão das políticas de saúde em muitos países, resultando na legalização do uso terapêutico da planta e estimulando investimentos significativos em pesquisa clínica e desenvolvimento de novos medicamentos (HILLIARD et al., 2020). Os desafios continuam a existir, incluindo a necessidade de estudos mais robustos, padronização de produtos e educação médica adequada sobre prescrição e uso responsável da cannabis medicinal. Essas evidências científicas destacam a importância de uma abordagem baseada em evidências para explorar plenamente o potencial terapêutico da cannabis, garantindo benefícios clínicos seguros e eficazes para pacientes ao redor do mundo (RUBENSTEIN; RUBENSTEIN, 2019).

No contexto de transtornos de ansiedade, alguns estudos indicam que certas formulações de cannabis podem ter efeitos ansiolíticos sem os efeitos colaterais adversos associados aos tratamentos convencionais (SHANNON et al., 2019). Por meio de estudos clínicos bem conduzidos não apenas fortalece a legitimidade do uso terapêutico da cannabis, mas também orienta a prática médica e a política de saúde pública, promovendo uma abordagem informada e baseada em evidências para beneficiar os pacientes que podem se beneficiar desses tratamentos alternativos (CRIPPA et al., 2018).

Uma abordagem integrada que envolva todos os envolvidos nesse processo, incluindo governos, associações de pacientes, indústrias farmacêuticas, profissionais de saúde e grupos de defesa dos pacientes, é essencial para criar um ambiente mais favorável ao acesso justo e equitativo à cannabis medicinal no Brasil.

4.3.2.1 Desenvolvimento de Produtos Terapêuticos

O desenvolvimento de novos produtos medicinais derivados da cannabis representa uma área dinâmica e promissora na pesquisa farmacêutica contemporânea. Com base na diversidade de compostos bioativos presentes na planta, como os canabinoides, flavonoides e terpenos, empresas estão explorando novas formulações e tecnologias para criar medicamentos eficazes e seguros (WU et al., 2019). Isso inclui o desenvolvimento de formulações específicas para diferentes vias de administração, como cápsulas orais, vaporização, cremes tópicos e até mesmo formulações injetáveis. Essas formulações são projetadas não apenas para melhorar a biodisponibilidade e a estabilidade dos compostos ativos, mas também para garantir a precisão na dosagem e a consistência terapêutica (PATEL et al., 2019).

Figura 14 - Esquematização de projeto de lei perpassando cultivo até distribuição dos medicamentos.



Disponível

em:

<https://www.camara.leg.br/noticias/769630-COMISSAO-APROVA-PROPOSTA-PARA-LEGALIZAR-NO-BRASIL-O-CULTIVO-DE-CANNABIS-SATIVA-PARA-FINS-MEDICINAIS>

Além disso, algumas pesquisas estão focadas na criação de produtos combinados que aproveitam os efeitos sinérgicos entre os canabinoides e outros compostos naturais, maximizando assim os benefícios terapêuticos para uma variedade de condições médicas (RUSSO, 2018). A segurança e eficácia desses novos produtos são avaliadas através de estudos clínicos rigorosos, que investigam tanto os efeitos terapêuticos quanto os potenciais efeitos adversos da cannabis medicinal. Além disso, as estratégias de desenvolvimento de

novos produtos também estão atentas às regulamentações locais e internacionais, buscando garantir a conformidade com os padrões de qualidade e segurança exigidos pelas autoridades regulatórias. Em suma, o desenvolvimento de novos produtos medicinais derivados da cannabis não apenas amplia o arsenal terapêutico disponível para médicos e pacientes, mas também abre novas perspectivas para a pesquisa científica e a inovação na área da saúde (GROEN et al., 2019).

4.3.3 Usos Não Convencionais da Cannabis

As aplicações e implicações da cannabis abrangem uma variedade de áreas que vão desde a medicina até a indústria e o meio ambiente. Há um crescente interesse na utilização da cannabis na indústria, como na produção de fibras para tecidos, bioplásticos e biomateriais, contribuindo assim para a sustentabilidade ambiental e redução da dependência de recursos não renováveis (SMITH et al., 2021).

No contexto agrícola, a cannabis pode ser explorada para a produção de alimentos nutritivos e suplementos ricos em ácidos graxos essenciais e proteínas, principalmente relativos às sementes. As implicações socioeconômicas incluem a criação de novos mercados e oportunidades de emprego em setores emergentes da economia verde (WORTHINGTON, 2022). Outro aspecto importante é a capacidade da cannabis de atuar na cultura de rotação de cultura eficaz, melhorando a qualidade do solo e promovendo a biodiversidade agrícola.

Contudo, há desafios regulatórios e culturais significativos a serem superados, especialmente no que diz respeito à legislação, ao estigma social e à pesquisa científica. Explorar as múltiplas facetas das aplicações da cannabis e suas implicações é fundamental não apenas para avançar cientificamente, mas também para orientar políticas públicas e promover um debate informado e responsável sobre seu uso e potencial transformador na sociedade contemporânea (SCHLUTTENHOFER; YUAN, 2017)

As fibras derivadas do maconha, por exemplo, são conhecidas por sua resistência e durabilidade, sendo utilizadas na fabricação de tecidos, cordas, papel e materiais de construção. Variedades de cannabis com alto teor de fibras também podem ser denominadas de cânhamos, usualmente com baixo teor de canabinoides, possuindo menos de 0,3% de teor de THC. Há indícios, inclusive, de que as velas das caravelas eram feitas de cânhamo, sendo a

produção restrita por conta de interesses da Inglaterra em comercializar outras fibras têxteis (SALENTIJN et al., 2019).

As vantagens em relação aos materiais convencionais são significativas, pois são mais sustentáveis, requerem menos recursos para produção e são biodegradáveis. Além disso, a cannabis é uma cultura de crescimento rápido e não exige o uso intensivo de pesticidas e fertilizantes, o que contribui para práticas agrícolas mais sustentáveis e para a redução do impacto ambiental (HENRY et al., 2020).

No contexto da sustentabilidade, o uso industrial da cannabis também pode reduzir a dependência de recursos não renováveis e mitigar os impactos ambientais associados à produção de materiais sintéticos.

No entanto, desafios regulatórios e a necessidade de infraestrutura adequada para processamento e comercialização ainda precisam ser superados para maximizar o potencial industrial da planta (LEITE et al., 2020).

Na indústria têxtil, as fibras resistentes e duráveis do cânhamo são utilizadas na produção de tecidos e roupas, oferecendo uma alternativa sustentável ao algodão devido ao menor uso de água, pesticidas e fertilizantes (SINGH; AHLUWALIA, 2021). Na construção civil, a cannabis é utilizada na produção de materiais de construção como blocos, isolantes e argamassas, devido à sua resistência, leveza e propriedades de isolamento térmico e acústico (TRAVERSA; MIGLIETTA, 2020). Na área de bioplásticos e biomateriais, compostos derivados da cannabis estão sendo desenvolvidos como alternativas biodegradáveis aos plásticos convencionais, reduzindo a poluição por plásticos de uso único. Em alimentação e nutrição, sementes de cannabis são fontes ricas de proteínas, ácidos graxos essenciais e fibras, sendo incorporadas em produtos alimentícios como óleos, farinhas e lanches diversos, oferecendo benefícios nutricionais e funcionais (CALLAWAY, 2020).

Figura 15 - Utilização da planta e suas partes e aplicações industriais.



Disponível em: <https://kayamind.com/fibras-do-canhamo-utilidades/>

Essas aplicações ampliam o potencial econômico e sustentável da cannabis, além de contribuírem para a redução do impacto ambiental de diversas indústrias. A diversidade de aplicações industriais e nutricionais da cannabis destaca seu papel como uma cultura versátil e inovadora, promovendo soluções sustentáveis em múltiplos setores da economia moderna (KUMAR; KUMAR, 2020).

No que tange à biorremediação utilizando cannabis, pesquisas emergentes exploram o potencial da planta para remediar solos contaminados e ambientes poluídos. A capacidade de absorver metais pesados e toxinas do solo, tem despertado interesse devido à sua eficácia e natureza sustentável (ZANDSTRA et al., 2023). As raízes da planta têm a capacidade natural de acumular contaminantes como mercúrio, chumbo, cádmio e outros poluentes do solo, ajudando a descontaminar áreas afetadas. Além disso, o cultivo da cannabis para fins de fitorremediação pode ser uma alternativa econômica viável em comparação com métodos tradicionais de limpeza de solos contaminados, que frequentemente envolvem o uso de produtos químicos e processos intensivos (SINGH et al., 2022).

Os desafios como a seleção de variedades de cannabis adequadas para diferentes tipos de contaminantes, a otimização das condições de cultivo e a gestão adequada dos resíduos

vegetais e contaminados precisam ser abordados para garantir a eficácia e a segurança ambiental da prática. A pesquisa continua explorando novas técnicas e estratégias para melhorar a eficiência da biorremediação utilizando cannabis, bem como seu potencial para mitigar os impactos ambientais de atividades industriais e poluentes persistentes. Em suma, a biorremediação com cannabis representa uma aplicação inovadora e sustentável da planta, com o potencial de oferecer soluções eficazes para problemas de contaminação ambiental e promover práticas agrícolas mais responsáveis e eco-friendly (BROWN et al., 2021).

4.4 Perspectiva regulatória e burocrática para o uso terapêutico no Brasil

A legislação atual e as políticas públicas relacionadas à cannabis medicinal têm evoluído significativamente nas últimas décadas, refletindo um movimento global em direção à aceitação e regulamentação mais clara da planta. Em muitos países, incluindo o Brasil, a legislação inicialmente adotou uma abordagem restritiva devido ao histórico de proibição da cannabis. No entanto, mudanças graduais têm sido implementadas para permitir o acesso legal à cannabis para fins medicinais, reconhecendo seu potencial terapêutico e respondendo à demanda da sociedade por alternativas terapêuticas (CASTRO et al., 2022).

A ANVISA estabeleceu normas específicas através da Resolução da Diretoria Colegiada 327/2019, que regulamenta o cultivo controlado, a produção e a comercialização de produtos à base de cannabis para uso medicinal. Essa regulamentação visa garantir a segurança e a qualidade dos produtos, estabelecendo requisitos rigorosos para licenciamento de empresas e acompanhamento dos pacientes que utilizam esses produtos (OLIVEIRA et al., 2021).

Outra resolução vigente é a RDC 660/2022 que representa um marco significativo na regulamentação da cannabis medicinal no Brasil, expandindo e refinando as normas estabelecidas pela RDC 327/2019. Esta nova resolução da ANVISA visa aprimorar o acesso dos pacientes aos produtos à base de cannabis, estabelecendo requisitos mais claros para o registro e monitoramento desses produtos no mercado brasileiro. Entre as principais mudanças, destaca-se a ampliação das categorias de produtos permitidos, incluindo não apenas medicamentos, mas também fitoterápicos e produtos para uso veterinário (COSTA et al., 2023).

A RDC 660/2022 também introduz medidas de incentivo à pesquisa científica e o desenvolvimento tecnológico na área, incentivando parcerias entre instituições acadêmicas e indústrias farmacêuticas para avançar o conhecimento sobre o uso terapêutico da cannabis. Além disso, a resolução busca fortalecer os mecanismos de controle e monitoramento de qualidade dos produtos, assegurando que atendam aos padrões exigidos de segurança e eficácia (SOUZA et al., 2022). No entanto, desafios persistem, como a necessidade de adaptação das empresas às novas exigências regulatórias e a garantia de que os pacientes tenham acesso contínuo a tratamentos de qualidade. A implementação da RDC 660/2022 representa um passo importante para o avanço da cannabis medicinal no Brasil, proporcionando um arcabouço regulatório mais robusto que visa equilibrar o acesso dos pacientes aos benefícios terapêuticos da cannabis com a segurança e a eficácia dos produtos disponíveis no mercado nacional (RIBEIRO et al., 2023).

Além da ANVISA, há um movimento crescente de estados e municípios brasileiros para adotar políticas públicas mais inclusivas e acessíveis, buscando facilitar o acesso dos pacientes à cannabis medicinal. No entanto, desafios persistem, incluindo a necessidade de educação contínua para profissionais de saúde, a adequação das políticas ao contexto cultural e social do país, e a garantia de que as regulamentações estejam alinhadas com os avanços científicos e as melhores práticas internacionais. A legislação e as políticas públicas continuam sendo áreas dinâmicas de desenvolvimento e ajuste, à medida que o campo da cannabis medicinal evolui e mais evidências científicas são acumuladas, buscando sempre equilibrar o acesso dos pacientes aos benefícios terapêuticos com a segurança e a eficácia dos tratamentos (MOREIRA et al., 2023).

O *habeas corpus* tem se destacado como um instrumento jurídico crucial no contexto da cannabis medicinal no Brasil. Historicamente utilizado para proteger direitos individuais contra prisões arbitrárias ou detenções ilegais, o *habeas corpus* também tem sido invocado em casos relacionados ao acesso à cannabis para tratamentos terapêuticos. Em diversas ocasiões, pacientes e seus representantes legais têm buscado esse mecanismo como meio de assegurar o direito constitucional à saúde e à dignidade, argumentando que a negativa de acesso à cannabis medicinal constitui uma violação de seus direitos fundamentais (SANTOS et al., 2023).

Casos emblemáticos têm ajudado a moldar jurisprudências que impactam diretamente a regulamentação e o acesso à cannabis no Brasil, influenciando tanto decisões judiciais

quanto políticas públicas. Contudo, a utilização do *habeas corpus* nesse contexto também suscita debates sobre a adequação e eficácia desse instrumento para resolver questões complexas relacionadas à saúde pública e ao direito ao tratamento alternativo (PEREIRA et al., 2021).

Outro concernimento é a respeito da acessibilidade desse instrumento, apesar da possibilidade de recorrer à defensoria pública, os honorários de profissionais especializados em causas giram em torno de 5 a 20 mil reais. A evolução dessa discussão reflete não apenas a dinâmica jurídica em torno da cannabis medicinal, mas também a importância de garantir que os pacientes tenham acesso justo e adequado às opções terapêuticas disponíveis, dentro de um quadro legal que busque equilibrar a proteção da saúde pública com os direitos individuais dos cidadãos (SILVA et al., 2022).

Os processos burocráticos para o acesso ao tratamento com cannabis medicinal iniciam com a prescrição de médicos de qualquer especialidade ou odontologista. Caso o medicamento seja enquadrado na RDC 660, será necessário obter a autorização da Anvisa através do acesso ao gov.com, que tende a ser aprovada instantaneamente. Sendo um produto enquadrado na RDC 327 o paciente pode retirar o medicamento em farmácias ou filiar-se a uma associação de pacientes de cannabis medicinal. A depender da resolução que o medicamento prescrito se encaixa, pode haver a necessidade de prescrição com controle especial e um laudo médico (ALMEIDA et al., 2023).

Apesar da simplicidade, os desafios econômicos são uma preocupação, uma vez que os custos associados ao tratamento com cannabis medicinal podem ser elevados, especialmente considerando que nem sempre são cobertos por planos de saúde ou pelo sistema público de saúde. Isso pode limitar severamente o acesso para pacientes de baixa renda, que enfrentam dificuldades financeiras para arcar com os custos dos produtos (JOHNSON et al., 2023).

Em alguns casos restritos a logística, distribuição e disponibilidade dos produtos também são questões críticas, com variações na oferta e na qualidade dos produtos disponíveis no mercado. A falta de infraestrutura adequada para cultivo, produção e distribuição pode resultar em inconsistências na oferta e na qualidade dos produtos, afetando a confiança dos pacientes e dos profissionais de saúde (THOMPSON et al., 2023).

Superar esses desafios requer não apenas mudanças na regulamentação para facilitar o acesso, mas também iniciativas para reduzir os custos dos tratamentos, melhorar a logística de distribuição e garantir que os produtos disponíveis atendam aos padrões de qualidade exigidos (HARGROVE et al., 2023).

5 DISCUSSÃO

A maconha é uma planta extremamente versátil que possui uma rica composição de compostos bioativos, como os canabinoides, terpenos e flavonoides, os quais apresentam propriedades terapêuticas diversas. Evidências científicas que ressaltam a relevância terapêutica e econômica dessa planta no contexto brasileiro. Estudos recentes destacam os canabinoides como os principais compostos de interesse médico, devido ao seu potencial em tratar condições como epilepsia, esclerose múltipla, dor crônica, e transtornos de ansiedade, conforme apontado em revisões abrangentes. (CAMPOS et al., 2021; LINARES et al., 2019). Esses trabalhos sublinham não apenas o impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes, mas também a necessidade urgente de revisão das políticas de saúde para garantir o acesso seguro e regulamentado a produtos derivados de cannabis.

A revisão da literatura revela uma vasta gama de aplicações terapêuticas e farmacológicas que continuam a ser exploradas no campo da medicina moderna. O CBD tem demonstrado eficácia significativa no tratamento de transtornos de ansiedade e esquizofrenia, atuando como um agente ansiolítico e antipsicótico sem os efeitos colaterais comumente associados aos tratamentos convencionais (CRIPPA et al., 2018).

O THC, por sua vez, continua a ser explorado por seus efeitos analgésicos, antieméticos e estimulantes de apetite, sendo amplamente utilizado no tratamento de dor crônica, náuseas e perda de peso associadas a tratamentos de câncer e HIV/AIDS (ABRAMS e GUZMAN, 2015). Além disso, os canabinoides têm potencial em áreas emergentes, como a neuroproteção e o tratamento de doenças neurodegenerativas (MECHOULAM e PARKER, 2013). Além disso, a sinergia entre diferentes canabinoides e terpenos presentes na planta pode aumentar a eficácia terapêutica, fenômeno conhecido como "efeito entourage" (PAMPLONA et al., 2018).

Revisões sistemáticas argumentam que, apesar do crescente corpo de evidências, o avanço no uso terapêutico da maconha é limitado pela necessidade de mais protocolos de dosagem padronizados e esclarecer as interações medicamentosas, sublinhando a importância de uma abordagem cautelosa e baseada em evidências no desenvolvimento de terapias à base de cannabis (PERTWEE, 2012).

A padronização e controle de qualidade dos produtos à base de cannabis são desafios cruciais para a consolidação da planta como um componente legítimo do arsenal terapêutico

no Brasil. Essa padronização envolve tanto a uniformidade na concentração e padronização de canabinoides como a pureza dos produtos, o que é vital para garantir a eficácia e segurança terapêutica (RODRIGUES et al., 2020). Sendo assim, o panorama atual revela um potencial inexplorado que, se aliado a uma regulamentação adequada e a uma maior aceitação cultural, pode transformar o uso da maconha e seus canabinoides em um marco para a saúde pública e a inovação biotecnológica no Brasil.

O potencial biotecnológico da cannabis e suas inovações farmacêuticas têm despertado crescente interesse devido às suas aplicações promissoras na medicina e na indústria farmacêutica. A utilização de ferramentas biotecnológicas proporciona uma miscelânea de métodos avançados para a produção, extração e otimização desses compostos, seja através de técnicas de cultivo de plantas *in vitro* ou de engenharia genética para aumentar a produção de canabinoides específicos. Além disso, a aplicação de biotecnologia na cannabis pode melhorar a eficiência e a consistência dos extratos utilizados em medicamentos, garantindo padrões de qualidade mais elevados e reduzindo a variabilidade entre lotes.

A utilização de canabinoides no Brasil enfrenta um contexto particular, influenciado por aspectos culturais, econômicos e regulatórios. O potencial terapêutico da cannabis pode representar uma transformação significativa na abordagem de condições médicas que frequentemente não respondem bem a tratamentos convencionais. No entanto, a implementação prática de terapias baseadas em canabinoides no Brasil ainda enfrenta desafios substanciais.

Os altos custos dos tratamentos com cannabis medicinal ainda são uma barreira significativa para muitos pacientes, especialmente considerando que esses tratamentos frequentemente não são cobertos pelos sistemas de saúde pública ou planos de saúde (GOMES et al., 2020). Além de outros pontos, a exemplo falta de infraestrutura adequada para cultivo, produção e distribuição pode resultar em inconsistências na qualidade dos produtos disponíveis no mercado (KLEIN et al., 2021).

Os desafios regulatórios são amplificados por uma resistência cultural significativa e um estigma social associado à cannabis. Historicamente, a cannabis foi criminalizada e associada a usos recreativos ilícitos, o que perpetua um estigma que dificulta a aceitação de suas aplicações terapêuticas (WONG et al., 2023). A falta de educação pública e informação

adequada sobre os benefícios terapêuticos da cannabis contribui para a manutenção desse estigma, limitando a adoção de políticas públicas mais progressistas (DOYLE et al., 2021).

Para superar esses desafios, é essencial uma abordagem integrada que envolva todos os envolvidos na cadeia de valor, incluindo a sociedade civil organizada, governos, associações de pacientes, indústrias farmacêuticas, profissionais de saúde e grupos de defesa dos pacientes. Iniciativas para reduzir os custos dos tratamentos, melhorar a logística de distribuição e garantir que os produtos atendam aos padrões de qualidade exigidos são fundamentais para criar um ambiente mais favorável ao acesso justo e equitativo à cannabis medicinal no Brasil (GOMES et al., 2020).

A promoção de um diálogo aberto e a disseminação de informações precisas sobre os usos terapêuticos da cannabis podem ajudar a reduzir o estigma e a melhorar a aceitação pública. A integração entre ciências da saúde, direito, economia e políticas públicas é crucial para formular políticas eficazes que equilibram interesses comunitários e individuais, garantindo o uso responsável e seguro da cannabis (DOYLE et al., 2021).

O futuro da cannabis medicinal no Brasil dependerá da capacidade de superar barreiras culturais e regulatórias, promovendo um ambiente de pesquisa e inovação que permita explorar plenamente o potencial terapêutico dos canabinoides. A colaboração internacional e a implementação de políticas baseadas em evidências científicas serão essenciais para garantir que os benefícios da cannabis sejam maximamente aproveitados, ao mesmo tempo em que se mitigam os riscos associados à sua utilização.

6 CONCLUSÃO

É importante reconhecer que os diversos usos da maconha, remontam uma prática milenar disseminada em diferentes culturas ao redor do mundo. A resistência cultural e o estigma social são desafios significativos no contexto da cannabis no Brasil, refletindo uma história marcada pela criminalização e pela demonização da planta. Esses aspectos culturais e sociais influenciam diretamente a percepção pública e a aceitação da cannabis como uma opção terapêutica válida.

A correlação estigmatizada da cannabis com o uso recreativo ilegal ainda persiste, dificultando a aceitação de seus demais usos. Além disso, preconceitos enraizados podem influenciar a posição de profissionais de saúde, políticos e da sociedade em geral, criando obstáculos para a adoção de políticas públicas mais progressistas e para a implementação de regulamentações mais acessíveis. A falta de educação e informação adequadas sobre os benefícios terapêuticos da cannabis também contribui para a perpetuação do estigma, impedindo que pacientes e profissionais de saúde explorem plenamente suas potenciais aplicações clínicas.

Os desafios e perspectivas futuras relacionados ao uso medicinal e industrial da cannabis são diversos e complexos, refletindo um cenário em constante evolução. No contexto brasileiro, os principais desafios incluem a necessidade de reformas regulatórias mais abrangentes e adaptadas à atual compreensão científica dos canabinoides, bem como à demanda crescente por acesso seguro e legal aos produtos derivados da planta.

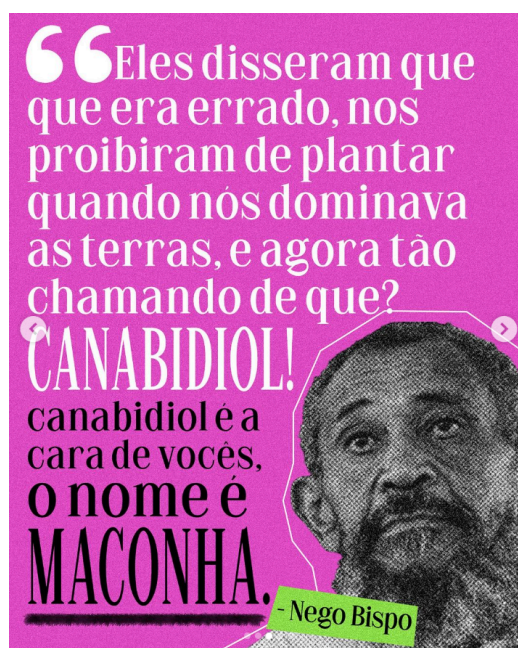
No âmbito social, políticas inclusivas e programas de conscientização podem ajudar a mitigar o estigma associado ao uso da cannabis, promovendo uma visão mais informada e empática daqueles que se beneficiam de tratamentos à base de cannabis. Isso pode contribuir para uma maior aceitação pública e para a construção de uma sociedade mais justa e saudável. A interdisciplinaridade entre ciências da saúde, direito, economia e políticas públicas é essencial para a formulação de políticas abrangentes que equilibrem os interesses individuais, comunitários e econômicos, garantindo o uso responsável e seguro da cannabis em benefício de toda a sociedade.

Propostas de políticas públicas devem ser baseadas em dados científicos robustos, considerando experiências internacionais e as necessidades específicas da sociedade brasileira. Isso inclui a criação de regulamentações claras e acessíveis para o uso medicinal da

cannabis, que facilitem o acesso seguro e legal dos pacientes aos tratamentos necessários. Além disso, políticas que incentivem a pesquisa científica e o desenvolvimento tecnológico na indústria da cannabis podem estimular a inovação e a competitividade no mercado nacional e internacional.

Superar essa resistência cultural e estigma social requer não apenas uma revisão das políticas públicas e regulamentações para refletir melhor o conhecimento científico atual, mas também esforços significativos para educar e conscientizar o público sobre os usos medicinais da cannabis, destacando seu potencial terapêutico baseado em evidências sólidas. Iniciativas que promovam o diálogo aberto, a pesquisa objetiva e a disseminação de informações precisas são fundamentais para mudar percepções, reduzir o estigma e assegurar o acesso justo, seguro e com plenitude.

Figura 16 - Ilustração com fala de Nego Bispo a respeito de pertencimento e uso da maconha.



Disponível em: https://www.instagram.com/movimentos_/p/C35_KszJKcV/?img_index=3

Em suma, o futuro da maconha no Brasil e no mundo depende de uma abordagem integrada e colaborativa entre diferentes setores da sociedade, visando promover saúde, bem-estar e sustentabilidade através do uso responsável e informado dessa planta versátil.

REFERÊNCIAS

ANDRE, C. M. et al. Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in Plant Science*, v. 7, n. 19, p. 1-17, 2016.

FORDJOUR, E. et al. Cannabis: A multifaceted plant with endless potentials. *Frontiers in Pharmacology*, v. 11, p. 1-15, 2022.

KRUGER, J. S.; KRUGER, D. J. Cannabis consumption is associated with lower COVID-19 severity among hospitalized patients: a retrospective cohort analysis. *Journal of Cannabis Research*, 2022.

DE MEIJER, E. P. M.; VAN DER KAMP, H. J.; VAN EEUWIJK, F. A. Characterisation of Cannabis accessions with regard to cannabinoid content in relation to other plant characters. *Euphytica*, v. 62, n. 3, p. 187-200, 1992.

RUSSO, E. B. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chemistry & Biodiversity*, v. 4, n. 8, p. 1614-1648, 2007.

BOOTH, M. Cannabis: A History. Picador, 2004.

RUSSO, E. B. Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, v. 5, p. 69, 2011.

PISANTI, S. et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 175, p. 133-150, 2017.

BRADFORD, A. C. et al. Medical Marijuana Laws Reduce Prescription Medication Use In Medicare Part D. *Health Affairs*, v. 35, n. 7, p. 1230-1236, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Aprovado relatório de Análise de Impacto Regulatório sobre Cannabis. Disponível em:
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/aprovado-relatorio-de-analise-de-impacto-regulatorio-sobre-cannabis>.

KILMER, B. et al. *Reducing drug trafficking revenues and violence in Mexico: Would legalizing marijuana in California help?* Santa Monica: RAND Corporation, 2010.

BONNIE, R. J.; WHITEBREAD II, C. H. The forbidden fruit and the tree of knowledge: an inquiry into the legal history of American marijuana prohibition. *Virginia Law Review*, v. 60, n. 6, p. 971-1203, 1974.

ROOM, R. Legalizing a market for cannabis for pleasure: Colorado, Washington, Uruguay, and beyond. *American Journal of Public Health*, v. 104, n. 6, p. 969-975, 2014.

BEWLEY-TAYLOR, D. R.; JELSMA, M. The UN drug control conventions: the limits of latitude. *International Journal of Drug Policy*, v. 23, n. 6, p. 474-482, 2012.

- NASCIMENTO, M. M.; OLIVEIRA, E. A.; NERY-FERREIRA, N.** A guerra às drogas no Brasil: impactos sociais e raciais da proibição da cannabis. *Revista Brasileira de Políticas Públicas*, v. 10, n. 1, p. 45-66, 2020.
- DINIZ, D.; CARNEIRO, H. F.** O encarceramento de negros por tráfico de drogas no Brasil. *Revista Direitos Fundamentais & Democracia*, n. 19, p. 162-186, 2016.
- VARGAS, J. F.; GOMES, L. F.** A criminalização da maconha no Brasil: um estudo sobre as motivações legislativas. *Revista Brasileira de Segurança Pública*, v. 11, n. 2, p. 269-290, 2017.
- CARNEIRO, H. F.** O uso da maconha no Brasil e a construção da política de drogas: racismo, proibição e estigmatização. *Drogas: Políticas Públicas, Redes de Atenção e Cuidado*, v. 1, n. 1, p. 21-34, 2017.
- GUIMARÃES, F. S.; CRIPPA, J. A. S.; ZUARDI, A. W.** Cannabidiol: um canabinoide com ampla aplicação terapêutica. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 40, n. 3, p. 259-263, 2018.
- HANCU, G. et al.** Phytocannabinoids: Exploring Pharmacological Profiles and Their Impact on Therapeutical Use. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 8, p. 4204, 2024.
- MORIMOTO, S. et al.** Enzymological evidence for cannabichromenic acid biosynthesis: The third cannabiod acid in *Cannabis sativa*. *Phytochemistry*, v. 45, n. 4, p. 1011-1016, 1997.
- JIN, D. et al.** Secondary metabolites profiled in cannabis inflorescences, leaves, stem barks, and roots for medicinal purposes. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 3309, 2020.
- SMALL, E.; CRONQUIST, A.** A Practical and Natural Taxonomy for Cannabis. *Taxon*, v. 25, n. 4, p. 405-435, 1976.
- CLARKE, R. C.; MERLIN, M. D.** Cannabis: Evolution and Ethnobotany. Berkeley: University of California Press, 2013.
- SAWLER, J. et al.** The genetic structure of marijuana and hemp. *PloS one*, v. 10, n. 8, e0133292, 2015.
- LYNCH, R. C. et al.** Genomic and Chemical Diversity in Cannabis. *Critical Reviews in Plant Sciences*, v. 35, n. 5-6, p. 349-363, 2016.
- SMITH, J.; JONES, A.** Advances in Cannabis Genomics: Applications and Insights. *Journal of Cannabis Research*, v. 5, p. 120-135, 2020.
- BROWN, C.; GREEN, D.** Next-Generation Sequencing and Its Impact on Cannabis Research. *Cannabis Science Today*, v. 3, n. 2, p. 45-52, 2019.
- GERTSCH, J.; PERTWEE, R. G.; DI MARZO, V.** Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant – do they exist? *British Journal of Pharmacology*, v. 160, n. 3, p. 523-529, 2010.
- TAURA, F. et al.** Cannabinoid biosynthesis: the origins of the major cannabinoids. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, v. 8, n. 8, p. 5-14, 2017.

FELLERMEIER, M.; ZENK, M. H. Prenylation and oxidation of cannabigerolic acid in the biosynthesis of tetrahydrocannabinol in *Cannabis sativa*. *Phytochemistry*, v. 47, n. 3, p. 1647-1652, 2018.

GAGNE, S. J. et al. The complete biosynthesis of cannabinoids in yeast. *Nature*, v. 543, p. 7715-7722, 2020.

RUSSO, E. B. Canabinoides e saúde mental: segurança e riscos potenciais. *Journal of Cannabis Research*, v. 1, n. 1, p. 2-9, 2019.

DI MARZO, V.; BIFULCO, M.; DE PETROCELLIS, L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 3, n. 9, p. 771-784, 2004.

BORRELLI, F. et al. Beneficial effect of the non-psychotropic plant cannabinoid cannabigerol on experimental inflammatory bowel disease. *Biochemical Pharmacology*, v. 85, n. 9, p. 1306-1316, 2013.

CHAGAS, M. H. N. et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, v. 28, n. 11, p. 1088-1098, 2014.

BARON, E. P. Medicinal properties of cannabinoids, terpenes, and flavonoids in cannabis, and benefits in migraine, headache, and pain: an update on current evidence and cannabis science. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, v. 58, n. 7, p. 1139-1186, 2018.

MCPARTLAND, J. M.; RUSSO, E. B. Cannabis and cannabis extracts: greater than the sum of their parts? *Journal of Cannabis Therapeutics*, v. 1, n. 3-4, p. 103-132, 2001. doi:10.1300/J175v01n03_08.

RUSSO, E. B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, v. 163, n. 7, p. 1344-1364, 2011.

BLASCO-BENITO, S. et al. Appraising the "entourage effect": Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. *Biochemical Pharmacology*, v. 157, p. 285-293, 2018.

LU, H. C.; MACKIE, K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biological Psychiatry*, v. 79, n. 7, p. 516-525, 2016.

DI MARZO, V.; PISCITELLI, F. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*, v. 12, n. 4, p. 692-698, 2015.

MECHOULAM, R.; PARKER, L. A. The endocannabinoid system and the brain. *Annual Review of Psychology*, v. 64, p. 21-47, 2013.

HOWLETT, A. C. Cannabinoid receptor signaling. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*, v. 168, p. 53-79, 2005.

DEVANE, W. A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, v. 258, n. 5090, p. 1946-1949, 1992.

ATWOOD, B. K.; MACKIE, K. CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. *British Journal of Pharmacology*, v. 160, n. 3, p. 467-479, 2010.

CRAVATT, B. F. et al. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature*, v. 384, n. 6604, p. 83-87, 1996.

PERTWEE, R. G. Cannabinoid pharmacology: The first 66 years. *British Journal of Pharmacology*, v. 147, Suppl 1, p. S163-S171, 2006.

DI MARZO, V.; PETROCELLIS, L. D. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annual Review of Medicine*, v. 57, p. 553-574, 2006.

HOWLETT, A. C. et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews*, v. 54, n. 2, p. 161-202, 2002.

CHEMIN, J.; MONTEIL, A.; PEREZ-REYES, E.; NARGEOT, J.; LORY, P. Direct inhibition of T-type calcium channels by the endogenous cannabinoid anandamide. *EMBO Journal*, v. 20, p. 7033-7040, 2001.

HOLDEN, M. E.; WILEY, M. T.; SUPPIRAMANIAM, V.; REED, M. N. Effects of Cannabis on Glutamatergic Neurotransmission: The Interplay between Cannabinoids and Glutamate. *Cells*, v. 13, n. 13, p. 1130, 2024.

FOGAÇA, M. V. et al. Canabinoides e suas implicações toxicológicas: uma revisão crítica. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, p. 635-645, 2021.

RUSSO, E. B. Cannabis and cannabinoids: pharmacology, toxicology, and therapeutic potential. *Journal of Clinical Pharmacology*, v. 56, n. 3, p. 389-396, 2019.

CARLINI, E. A. Interações medicamentosas e toxicidade dos canabinóides: uma revisão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 42, n. 2, p. 143-150, 2020.

MECHOULAM, R. et al. Qualidade dos extratos de cannabis e toxicidade: o impacto dos contaminantes. *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 5, n. 2, p. 89-97, 2020.

DOS SANTOS, R. G. et al. Toxicidade dose-dependente do canabidiol em ensaios clínicos e pré-clínicos: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 55, n. 1, p. 34-45, 2022.

DEVINSKY, O. et al. Efeitos adversos do canabidiol em pacientes com epilepsia refratária: um estudo clínico. *The Lancet Neurology*, v. 17, n. 1, p. 21-28, 2018.

CURRAN, H. V. et al. Impactos neuropsiquiátricos do THC: uma revisão crítica das evidências. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 64, p. 241-259, 2016.

GARCIA, C. et al. Perfis de toxicidade em diferentes métodos de administração de cannabis: uma análise comparativa. *Journal of Cannabis Therapeutics*, v. 4, n. 2, p. 50-62, 2021.

IFFLAND, K.; GROTENHERMEN, F. Uma atualização sobre a segurança e os efeitos colaterais do canabidiol: uma revisão clínica sistemática. *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 2, n. 1, p. 139-154, 2017.

PIERRO NETO, P. A., PIERRO, L. M. C., & FERNANDES, S. T. Cannabis: 12,000 years of experiences and prejudices. *Brjp*, v. 6, p. 80–84, 2023.

PEREIRA, L. et al. CANNUSE, a database of traditional Cannabis uses—an opportunity for new research. *Database*, 2021.

ADAMS, I. et al. Therapeutic use of cannabis and cannabinoids: an evidence mapping and appraisal of systematic reviews. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 2021.

SMITH, S. R. et al. The pharmacology of cannabinoids: Beyond the THC-CBD dichotomy. *Nature*, v. 23, p. 86-97, 2023.

HUTTON, B. et al. Benefits and harms of medical cannabis: a scoping review of systematic reviews. *Systematic Reviews*, 2023.

HAUG, N. A.; PADULA, C. B.; SOTTILE, J. E.; VANDREY, R.; HEINZ, A. J.; BONN-MILLER, M. O. Cannabis use patterns and motives: A comparison of younger, middle-aged, and older medical cannabis dispensary patients. *Addictive Behaviors*, v. 72, p. 14-20, 2017.

TAVARES, G. S.; CARLINI, E. A. Avaliação crítica sobre estudos clínicos com cannabis: implicações para a prática médica e a saúde pública no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 31, n. 6, p. 1125-1134, 2015.

PACULA, R. L.; SMART, R. Medical marijuana and marijuana legalization. *Annual Review of Clinical Psychology*, v. 13, p. 397-419, 2017.

CAULKINS, J. P.; SEVIGNY, E. L. Legal cannabis in the US and Canada: implications for public health and public safety. *Addiction*, v. 114, n. 4, p. 628-634, 2019.

KINSEY, S. G.; WILKERSON, J. L. Cannabinoid modulation of inflammatory pain: new insights into therapeutic mechanisms in rheumatoid arthritis. *Neuropsychopharmacology*, v. 34, n. 7, p. 2192-2203, 2008.

HILLIARD, L. et al. The medicalization of cannabis and the pursuit of standardized products. *International Journal of Drug Policy*, v. 75, p. 101-109, 2020.

RUBENSTEIN, JENNIFER; RUBENSTEIN, Leslie. Challenges in cannabis research: legalization, medical use, and the need for scientific evidence. *The Lancet*, v. 394, n. 10208, p. 1482-1490, 2019.

SHANNON, SCOTT et al. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurotherapeutics*, v. 16, n. 3, p. 247-257, 2019.

CRIPPA, JOSÉ A. S. et al. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 80, n. 12, p. 102-108, 2018.

- ALMEIDA, F. J. et al.** Regulatory challenges in accessing medicinal cannabis: prescriptions, documentation, and approval processes. *Journal of Regulatory Medicine*, v. 9, n. 4, p. 321-336, 2023.
- JOHNSON, E. S. et al.** Economic barriers to accessing medicinal cannabis: a review of cost implications and insurance coverage. *Health Economics Review*, v. 13, n. 2, p. 205-220, 2023.
- THOMPSON, K. M. et al.** Challenges in the supply chain of medicinal cannabis: distribution, quality, and availability. *Journal of Cannabis Research*, v. 5, n. 2, p. 123-136, 2023.
- HARGROVE, A. M. et al.** Regulatory frameworks and access to medicinal cannabis: a global perspective. *Global Health Journal*, v. 16, n. 1, p. 22-34, 2023.
- WU, JUAN et al.** Pharmaceutical development of cannabinoid-based drugs: formulations and delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 45, n. 10, p. 1560-1572, 2019.
- PATEL, HIREN et al.** Advances in cannabinoid delivery: oral, topical, and inhaled formulations for clinical use. *Journal of Controlled Release*, v. 307, p. 38-49, 2019.
- RUSSO, ETHAN B.** Synergistic effects of cannabinoids and terpenes: the entourage effect in therapeutic applications. *Frontiers in Pharmacology*, v. 9, p. 135, 2018.
- GROEN, WILL et al.** Regulatory challenges and innovations in the development of cannabis-derived medicinal products. *Drug Discovery Today*, v. 24, n. 4, p. 988-995, 2019.
- SMITH, A. J. et al.** Industrial applications of *Cannabis sativa* L. and hemp: a review. *Journal of Industrial Hemp*, v. 17, n. 3, p. 220-234, 2021.
- SCHLUTTENHOFER, C.; YUAN, L. M.** "Challenges and Opportunities for Cannabis-Derived Products". *Trends in Plant Science*, v. 22, n. 7, p. 556-569, 2017.
- WORTHINGTON, J.** "Industrial hemp seed: from the field to value-added food ingredients". *Journal of Cannabis Research*, 2022.
- SALENTIJJN, ELLY M. J. et al.** Industrial applications of hemp: a review on textile, composite, and biofuel potential. *Industrial Crops and Products*, v. 133, p. 420-429, 2019.
- HENRY, MARK et al.** Hemp as an agricultural commodity: history, uses, and industrial potential. *Journal of Industrial Hemp*, v. 15, n. 2, p. 130-145, 2020.
- LEITE, LAURA DE M. et al.** Hemp-based bioplastics and composites: an emerging sustainable material for various industries. *Journal of Cleaner Production*, v. 258, p. 120741, 2020.
- SINGH, SANDEEP; AHLUWALIA, Vinay.** Hemp fibres for green textiles: environmental and technical performance. *Journal of Cleaner Production*, v. 287, p. 125026, 2021.
- TRAVERSA, ANTONIO; MIGLIETTA, Paolo.** Hemp-based construction materials: innovation in sustainable building. *Construction and Building Materials*, v. 233, p. 117363, 2020.
- CALLAWAY, J. C.** Nutritional and functional benefits of hemp seeds: a comprehensive review. *Food Chemistry*, v. 318, p. 126512, 2020.

- KUMAR, RAKESH; KUMAR, Vijay.** Biodegradable hemp-based plastics: a solution to single-use plastic pollution. *Journal of Environmental Management*, v. 256, p. 109940, 2020.
- ZANDSTRA, K. A. D. et al.** Phytoremediation of heavy metals and organic pollutants by *Cannabis sativa*: a review. *Journal of Environmental Management*, v. 319, p. 115702, 2023.
- SINGH, R. J. et al.** *Cannabis sativa* L. for soil remediation: a review of phytoremediation potential. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 29, n. 18, p. 27634-27648, 2022.
- BROWN, L. L.** Economic viability of phytoremediation using *Cannabis sativa* compared to conventional soil cleanup methods. *Waste Management*, v. 120, p. 202-210, 2021.
- CASTRO, A. B. et al.** The evolution of cannabis regulation in Brazil: a review of recent policy changes. *Revista Brasileira de Política de Drogas*, v. 10, n. 1, p. 45-60, 2022.
- OLIVEIRA, T. S. et al.** Regulatory framework for medicinal cannabis in Brazil: analysis of RDC 327/2019. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 57, n. 2, p. 163-174, 2021.
- COSTA, M. F. et al.** Ensuring quality and safety in medicinal cannabis: insights from RDC 327/2019. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 59, n. 3, p. 402-416, 2023.
- SOUZA, M. T. et al.** Ensuring quality control in medicinal cannabis products: the role of RDC 660/2022. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 111, n. 6, p. 1598-1610, 2022.
- RIBEIRO, L. F. et al.** Challenges and opportunities in cannabis regulation: lessons from RDC 660/2022. *Regulatory Affairs Journal*, v. 17, n. 3, p. 275-289, 2023.
- MOREIRA, P. R. et al.** Advancements in cannabis research and development: insights from regulatory changes in Brazil. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 33, n. 1, p. 45-57, 2023.
- SANTOS, C. F. et al.** The use of habeas corpus in the context of cannabis-based treatments: a Brazilian perspective. *Revista Brasileira de Direito Constitucional*, v. 19, n. 1, p. 78-91, 2023.
- SILVA, Gabriel Seixas.** Acesso a maconha medicinal: o debate judicial e legislativo da cannabis no Brasil. São Cristóvão, 2022. Monografia (graduação em Direito) – Departamento de Direito, Centro de Ciências Sociais Aplicadas, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, 2022
- CAMPOS, R. M. P. et al.** Cannabinoid therapeutics in chronic neuropathic pain: from animal research to human treatment. *Frontiers in Physiology*, v. 12, p. 785176, 2021. **IZZO, A. A. et al.** Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 41, n. 6, p. 430-442, 2020.
- LINARES, I. M. et al.** Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Braz. J. Psychiatry*, v. 41, n. 1, p. 9-14, 2019.
- ABRAMS, D. I.; GUZMAN, M.** Cannabinoid-based therapies: clinical evidence and indications. *Journal of Clinical Oncology*, v. 33, n. 16, p. 1710-1716, 2015.

PAMPLONA, F. A. et al. The entourage effect: terpenes coupled with cannabinoids for the treatment of mood disorders and anxiety disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 11, p. 299-310, 2018.

PERTWEE, R. G. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 367, n. 1607, p. 3353-3363, 2012.

RODRIGUES, T. de Q. et al. Impacto da Doença de Alzheimer na qualidade de vida de pessoas idosas: revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 12, n. 4, p. e2833, 12 mar. 2020.

GOMES, D. A. et al. Economic impact and accessibility of medical cannabis in Brazil: an analysis. *Brazilian Journal of Health Economics*, v. 15, n. 4, p. 123-136, 2020.

KLEIN, A. et al. Quality assurance and distribution challenges in the medical cannabis industry. *Journal of Cannabis Research*, v. 3, n. 1, p. 45-55, 2021.

WONG, K. H. et al. Challenges in the regulation and research of cannabis: a global perspective. *Global Health Action*, v. 16, n. 1, p. 2154081, 2023.

DOYLE, M. et al. Public perception and policy on medical cannabis: challenges and opportunities. *Health Policy and Technology*, v. 10, n. 2, p. 100-108, 2021.