



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
FACULDADE DE CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS – Campus de Araraquara

Victor Drago Nygard Petersen

Obtenção de concentrados de tricomas de *Cannabis sativa* L. por ação mecânica com água e gelo e caracterização do perfil de canabinoides por HPLC-PDA/UV

Araraquara, SP

2026

Victor Drago Nygard Petersen

Obtenção de concentrados de tricomas de *Cannabis sativa* L. por ação mecânica com água e gelo e caracterização do perfil de canabinoides por HPLC-PDA/UV

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutico Bioquímico.

Orientador: Prof. Dr. André Gonzaga dos Santos

Coorientador: Me. Júlio Gabriel Sanches de Camargo

Araraquara, SP

2026

P484o	Petersen, Victor Drago Nygard Obtenção de concentrados de tricomas de Cannabis sativa L. por ação mecânica com água e gelo e caracterização do perfil de canabinoides por HPLC-PDA/UV / Victor Drago Nygard Petersen. -- Araraquara, 2026 46 p. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Farmácia-Bioquímica) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara Orientador: André Gonzaga dos Santos Coorientador: Júlio Gabriel Sanches de Camargo 1. Cannabis sativa L. 2. inflorescências. 3. Ice. 4. Bubble Hash. 5. canabinoides. I. Título.
-------	---

Victor Drago Nygard Petersen

Obtenção de concentrados de tricomas de Cannabis sativa L. por ação mecânica com água e gelo e caracterização do perfil de canabinoides por HPLC-PDA/UV

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araraquara, para obtenção do título de Bacharel em Farmácia – Bioquímica.

Data da defesa: 27/06/2026

Banca Examinadora:

Prof. Dr. André Gonzaga dos Santos
UNESP - Universidade Estadual Paulista (UNESP) - Campus de Araraquara

Me. Sven Zalewski
Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Me. Caio Humberto Perego
Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Dr. Kelly Chrystina Pestana Biava
Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Dr. Flavio Alexandre Carvalho
Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Dedico este trabalho a todos os curiosos que arriscam aventurar-se pelas matas do
conhecimento e da sabedoria.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço aos meus orixás, por sempre me guiarem pela longa trilha acadêmica, a qual seguirei até minha última contração sistólica, além de me fazerem consciente da alquimia presente em nossa vida enquanto parte dessa complexa interação de átomos e partículas.

Aos meus pais, agradeço por sempre me darem suporte quanto às minhas escolhas, por serem parte essencial em minha formação como indivíduo pensante.

Agradeço ao Prof. Dr. André Gonzaga dos Santos, pela oportunidade de estudar aquilo que me foi objeto de inspiração para a vida, o saber da cura ancestral e do poder da medicina fitoterápica originária.

Ao Me. Júlio Gabriel Sanches de Camargo agradeço a paciência, parceria e dedicação para que esse trabalho adquirisse um importante papel científico nessa nova fase de pesquisas sobre o haxixe.

Por fim, agradeço a tudo e todos que contribuíram em minha jornada, pois ninguém faz nada sozinho. Asé!

RESUMO

Cannabis sativa tem sido amplamente estudada devido ao potencial farmacológico de seus fitocanabinoides, produzidos principalmente nos tricomas secretores. Este trabalho avaliou o rendimento e o perfil de canabinoides de concentrados de tricomas obtidos por separação mecânica das inflorescências utilizando água e gelo em malhas de 73 μm e 110 μm , ao longo de quatro coletas sequenciais. Observou-se redução progressiva já esperada do rendimento entre as 4 coletas sequenciais, com maior variabilidade na malha de 110 μm , enquanto a de 73 μm apresentou maior consistência e rendimento de tricomas secretores, contudo, as coletas finais contribuíram significativamente para o rendimento global da técnica. As variações foram atribuídas a fatores como grau de secagem, condições operacionais e heterogeneidade do material vegetal.

A análise por HPLC-PDA/UV identificou CBDA, CBN, THC e THCA, e sugere-se a presença de CBGA. As frações de 73 μm apresentaram maiores áreas de pico de THCA, indicando maior concentração de princípios ativos e maior pureza do extrato. Conclui-se que frações com menor tamanho de poro proporcionam maior eficiência na concentração de canabinoides e melhor reprodutibilidade, enquanto as malhas mais grossas, que apresentam maior variabilidade e contaminação, são importantes para a retenção de contaminantes nas malhas subsequentes.

Palavras-chave: *Cannabis sativa* L; inflorescências; ice; *Bubble Hash*; canabinoides.

ABSTRACT

Cannabis sativa has been extensively studied due to the pharmacological potential of its phytocannabinoids, which are produced primarily in secretory trichomes. This study evaluated the yield and cannabinoid profile of trichome concentrates obtained by mechanical separation of inflorescences using ice water extraction with 73 μm and 110 μm mesh screens over four sequential collections. A progressive reduction in yield was observed across the four sequential collections, as expected, with greater variability in the 110 μm mesh fraction, whereas the 73 μm fraction showed greater consistency and a higher yield of secretory trichomes. Nevertheless, the later collections contributed significantly to the overall yield of the technique. These variations were attributed to factors such as the degree of drying, operational conditions, and the heterogeneity of the plant material.

HPLC-PDA/UV analysis identified CBDA, CBN, THC, and THCA, and suggested the presence of CBGA. The 73 μm fractions exhibited larger THCA peak areas, indicating a higher concentration of active compounds and greater extract purity. It was concluded that fractions with smaller pore sizes provide greater efficiency in cannabinoid concentration and better reproducibility, whereas coarser meshes, despite showing greater variability and contamination, play an important role in retaining contaminants and preventing their transfer to subsequent mesh fractions.

Keywords: *Cannabis sativa* L.; inflorescences; extraction; water; ice-o-lator; Wield.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Folha de <i>Cannabis sativa</i> L. Fonte: Diário Medicinal; Acesso em: 24/04/2026.	23
Figura 2 – Imagem da inflorescência feminina de <i>C. sativa</i> . Registrado pelo autor	23
Figura 3 – Imagens de tricomas secretores de <i>C. sativa</i> . Fonte: Greenpower; Acesso em: 24/04/2026.26.....	24
Figura 4 – Rendimento percentual das amostras nas malhas de 73 e 110 μm . Fonte: Elaborado pelo Autor (2026)	29
Figura 5 – Rendimento percentual das coletas nas malhas de 73 e 110 μm em relação ao rendimento total de cada amostra. Fonte: Elaborado pelo Autor (2026).....	29
Figura 6 – Cromatograma da mistura de padrões de canabinoides (CBDA, CBG, CBD, CBN, THC e THCA). Análises por HPLC-PDA/UV em coluna NST® (C18, 250 x 4,6 mm, 5 μm) a 35 °C; fase móvel: (A) água 0,1 % ácido fórmico e (B) acetonitrila: 0 min 70% B, 15 min 90% B, 30 min 90% B; vazão de 1,0 mL/min; detecção em 210 nm; volume de injeção 20 μL .	31
Figura 7 – Cromatograma do concentrado de tricomas da malha de 73 μm da Amostra I. Análises por HPLC-PDA/UV em coluna NST® (C18, 250 x 4,6 mm, 5 μm) a 35 °C; fase móvel: (A) água 0,1 % ácido fórmico e (B) acetonitrila: 0 min 70% B, 15 min 90% B, 30 min 90% B; vazão de 1,0 mL/min; detecção em 210 nm; volume de injeção 20 μL	32
Figura 8 – Cromatograma do concentrado de tricomas da malha de 73 μm da Amostra II. Análises por HPLC-PDA/UV em coluna NST® (C18, 250 x 4,6 mm, 5 μm) a 35 °C; fase móvel: (A) água 0,1 % ácido fórmico e (B) acetonitrila: 0 min 70% B, 15 min 90% B, 30 min 90% B; vazão de 1,0 mL/min; detecção em 210 nm; volume de injeção 20 μL	33
Figura 9 – Cromatograma do concentrado de tricomas da malha de 110 μm da Amostra I. Análises por HPLC-PDA/UV em coluna NST® (C18, 250 x 4,6 mm, 5 μm) a 35 °C; fase móvel: (A) água 0,1 % ácido fórmico e (B) acetonitrila: 0 min 70% B, 15 min 90% B, 30 min 90% B; vazão de 1,0 mL/min; detecção em 210 nm; volume de injeção 20 μL	34
Figura 10 – Cromatograma do concentrado de tricomas da malha de 110 μm da Amostra II. Análises por HPLC-PDA/UV em coluna NST® (C18, 250 x 4,6 mm, 5 μm) a 35 °C; fase móvel: (A) água 0,1 % ácido fórmico e (B) acetonitrila: 0 min 70% B, 15 min 90% B, 30 min 90% B; vazão de 1,0 mL/min; detecção em 210 nm; volume de injeção 20 μL	35
Figura 11 – Espectro no UV (190-400 nm) do concentrado de tricomas obtido na análise das amostras (Figura 6) por HPLC-PDA/UV. tR = 9,9 min (CBDA); 10,3 min (CBGA); 14,2 min (CBN); 16,4 min (THC); 18,8 min (THCA).....	36

Figura 12 – Espectro de absorbância (Abs; Linha cinza) no UV do padrão de CBGA (200-550 nm); Fonte: (Birenboim <i>et al.</i> , 2022).....	37
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Rendimento da extração de canabinoides por ação mecânica em água de baixa temperatura	28
Tabela 2 – Quantificação dos canabinoides por HPLC- PDA/UV	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ACN	Acetonitrila
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DV	Droga Vegetal
HPLC	Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência
UNESP	Universidade Estadual Paulista
CBD	Canabidiol
THC	Tetrahydrocannabinol
STF	Supremo Tribunal Federal
DP	Desvio Padrão
DPR	Desvio Padrão Relativo
CBGA	Ácido Canabigerólico
CBG	Canabigerol
THCA	Ácido Tetrahydrocannabinólico
CBN	Canabinol

SUMÁRIO

1. Introdução	13
2. Objetivos	17
3. Revisão da Literatura	17
4. Materiais e Métodos.....	24
5. Resultados e Discussão.	27
6. Conclusão.....	38
Referências.....	39

1. INTRODUÇÃO

Cannabis sativa L. está na família Cannabaceae, popularmente conhecida como maconha, diamba, ganja e diversas outras variações a depender da região. É uma planta medicinal, alimento, contém óleos fixos além de fibra resistente à água, e sua origem é asiática. O alto teor de canabinoides, flavonoides e terpenos está presente em suas inflorescências, os quais possuem diversas atividades farmacológicas, incluindo propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e neuroprotetoras (Chaachouay *et al.*, 2023; Chacon *et al.*, 2022).

É uma planta anual, predominantemente dioica, ramificada, herbácea, com 0,2 a 6,0 m de altura. Estudos ontogênicos recentes descrevem que a planta exibe uma morfogênese foliar organizada, na qual a complexidade das folhas aumenta progressivamente até atingir um ápice de nove folíolos no sexto nó, seguida de uma redução na complexidade conforme a planta transita para a fase reprodutiva (Hesami *et al.*, 2023).

As inflorescências femininas (pistiladas) são cobertas por tricomas secretores glandulares e intensamente pilosas, cada flor possui bractéolas verdes e pequenas, as quais cobrem o ovário com dois pistilos que emergem da parte superior. A densidade e a maturação desses tricomas são diretamente influenciadas pela idade da planta e por fatores abióticos como luz, temperatura e fotoperíodo (Punja *et al.*, 2023; Hesami *et al.*, 2023). Com mais de 565 compostos identificados atualmente, a planta apresenta uma fitoquímica complexa, da qual 135 são fitocanabinoides (Chaachouay *et al.*, 2023). Além do CBD e do Δ^9 -THC, pesquisas recentes destacam a importância dos terpenos secundários (como borneol e fitol), que atuam em sinergia com os canabinoides no chamado "efeito *entourage*" (Chacon *et al.*, 2022; Serafimovska *et al.*, 2021). Alertam-se, contudo, que processos de purificação excessiva para isolar o THC podem remover esses terpenos essenciais, comprometendo a eficácia terapêutica total do extrato (Serafimovska *et al.*, 2021).

Historicamente, a *C. sativa* é uma das plantas mais antigas e importantes para o desenvolvimento da humanidade, com relatos de seu uso datados de milhares de anos e registros de cultivo para fibras na China desde 4.000 a.C.. Seu uso medicinal foi citado na farmacopeia chinesa pelo Imperador Shen Nung em 2.700 a.C., enquanto na tradição indiana é reverenciada como uma erva sagrada associada à divindade Shiva (Zuardi, 2006; Ribeiro, 2024). Chegou ao Brasil e às Américas através dos colonizadores e, fundamentalmente, pela diáspora africana no século XVI, sendo introduzida como um elemento de resistência cultural e medicinal sob nomes como "fumo de negro" (Silva, 2025; Saad, 2018). Atualmente, o resgate dessa memória e a democratização do acesso ao tratamento são promovidos por associações de pacientes e instituições como o Museu Brasileiro da Cannabis (Silva, 2025). A partir da década de 1980, as pesquisas científicas intensificaram-se, com destaque para os estudos sobre o potencial terapêutico do CBD. Esse avanço foi precedido por um marco fundamental na química da *C.*

sativa, a elucidação da estrutura do Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), embora o canabinol (CBN) já fosse conhecido anteriormente. A partir desse desenvolvimento, nas décadas subsequentes, o pesquisador brasileiro Elisaldo Luiz de Araújo Carlini (1930–2020), professor da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), conduziu ensaios clínicos pioneiros com pacientes portadores de epilepsia refratária, contribuindo significativamente para o avanço do conhecimento sobre o uso medicinal da planta e fortalecendo o movimento internacional em defesa de sua flexibilização (Cunha; Carlini, 1980; Robinson, 1999; Russo *et al.*, 2005; Pisanti *et al.*, 2017).

No âmbito do uso medicinal de canabinoides isolados e extratos de *Cannabis sativa*, as aplicações terapêuticas fundamentam-se na interação direta com os receptores CB1 e CB2 do sistema endocanabinoide (SEC), o qual atua como um regulador homeostático central no organismo humano (Silva, 2025; Chacon *et al.*, 2022). Conforme destacam Serafimovska *et al.* (2021) e Silva (2025), evidências clínicas consolidadas sustentam o uso desses compostos no manejo da epilepsia refratária, dor crônica e esclerose múltipla (Serafimovska *et al.*, 2021; Silva, 2025; Zuardi, 2006). Adicionalmente, estudos recentes de Sepulveda *et al.* (2022) reforçam a eficácia de combinações entre CBD e THC para a redução significativa da dor neuropática (Sepulveda *et al.*, 2022).

Propriedades terapêuticas adicionais, como ações neuroprotetoras, ansiolíticas e antidepressivas, além de potenciais benefícios no tratamento de transtornos do espectro autista e doenças neurodegenerativas, têm sido amplamente documentadas em estudos pré-clínicos e observacionais (Chaachouay *et al.*, 2023; Chacon *et al.*, 2022). O óleo essencial da planta, caracterizado por sua riqueza em terpenos, desempenha uma função vital no chamado "efeito *entourage*" (Chacon *et al.*, 2022; Serafimovska *et al.*, 2021). Segundo as pesquisas de Chacon *et al.* (2022) e LaVigne *et al.* (2021), tanto os terpenos majoritários quanto os terpenos secundários (como borneol, cânfora e fitol) exibem atividades antioxidantes, analgésicas e anti-inflamatórias, operando em sinergia com os canabinoides para potencializar os resultados clínicos e mitigar efeitos colaterais (Chacon *et al.*, 2022; LaVigne *et al.*, 2021).

Complementando a complexidade fitoquímica, os flavonoides (como as canflavinas) e outros compostos fenólicos (parte dos mais de 565 constituintes bioativos identificados na espécie) demonstram propriedades antitumorais e antiparasitárias promissoras em modelos *in vitro* e *in vivo* (Chaachouay *et al.*, 2023). Como ressaltado por Chaachouay *et al.* (2023), essa diversidade de moléculas não canabinoides abre caminhos fundamentais para a descoberta de novas frentes farmacológicas destinadas ao benefício da saúde humana (Chaachouay *et al.*, 2023). A partir da década de 2010, foi observado no Brasil um aumento de movimentos sociais formados por pacientes e familiares que passaram a organizar associações civis em defesa do uso terapêutico da *C. sativa*. Essas entidades não apenas promoveram o cultivo e a produção

artesanal de fitoterápicos para seus associados, como também desempenharam funções de acolhimento, informação, capacitação e suporte jurídico. A mobilização resultou em decisões judiciais favoráveis, concedendo autorizações para o autocultivo e para a importação de medicamentos (produtos de cannabis segundo a ANVISA), fundamentadas no direito constitucional à saúde e na omissão do Estado em garantir acesso adequado a tratamentos (De Quadros; Silva, 2022; Rodrigues, 2022).

Para que o potencial terapêutico da *C. sativa* seja plenamente explorado, com a obtenção de extratos capazes de preservar a complexa gama de metabólitos secundários que compõem seu fitocomplexo, é fundamental o rigoroso cumprimento das Boas Práticas Agrícolas e de Coleta (GACP) e das Boas Práticas de Fabricação (GMP), bem como a implementação de ensaios de controle de qualidade ao longo de toda a cadeia produtiva (WHO, 2003; EMA, 2017; ANVISA, 2019). Esse controle deve abranger desde a seleção genética e adequação às condições climáticas, passando pelo cultivo, manejo, colheita e secagem, até etapas posteriores como moagem, descarboxilação, extração, purificação e formulação, fatores que influenciam diretamente a composição química e a qualidade final do produto (UNODC, 2009; Aizpurua-Olaizola *et al.*, 2016; Potter, 2009). Além disso, a manutenção do fitocomplexo e suas interações sinérgicas reforça a necessidade de padronização e controle rigoroso dos processos, conforme descrito na literatura sobre canabinoides e efeito *entourage* (Hanus *et al.*, 2016; Russo, 2011; Citti *et al.*, 2019).

Existem diversos métodos para obtenção de extratos de *C. sativa*, os quais podem ser classificados em processos com e sem o uso de solventes (Azmir *et al.*, 2013). Nos métodos que utilizam solventes, são empregados compostos como etanol, hexano e butano para a extração dos metabólitos de interesse (Romano; Hazekamp, 2016; UNODC, 2009). Entretanto, o uso de solventes orgânicos, especialmente hidrocarbonetos, apresenta limitações sob a perspectiva da Química Verde, além de implicar em desafios relacionados à segurança, custo operacional, necessidade de equipamentos específicos e qualificação técnica dos operadores (Anastas; Warner, 1998; Lenardão *et al.*, 2003; Small, 2017; Hazekamp, 2018). Metodologias extrativas baseadas no uso de solventes constituem abordagens amplamente empregadas na obtenção de compostos bioativos de matrizes vegetais, podendo apresentar elevada eficiência e seletividade dependendo do sistema empregado (Azmir *et al.*, 2013; Romano; Hazekamp, 2016). Contudo, tais processos não são intrinsecamente incompatíveis com os princípios da Química Verde, uma vez que a sustentabilidade do método está diretamente relacionada à escolha do solvente, às condições operacionais e ao gerenciamento do processo (Anastas; Warner, 1998; Capello; Fischer; Hungerbuhler, 2007).

Nesse contexto, destaca-se a distinção entre solventes convencionais potencialmente

mais tóxicos, como hidrocarbonetos (por exemplo, hexano e butano), e solventes considerados mais alinhados à Química Verde, como etanol, água e dióxido de carbono em estado supercrítico, os quais apresentam menor toxicidade, maior segurança operacional e melhor perfil ambiental (Capello; Fischer; H ungerbuhler., 2007; Clark; Deswarte, 2015). Assim, metodologias extrativas que empregam solventes “verdes” têm sido apontadas como alternativas promissoras para aplicações em larga escala, especialmente no contexto da bioeconomia, por aliarem eficiência de extração, segurança e redução de impacto ambiental (Anastas; Warner, 1998; Lenardão *et al.*, 2003; Clark; Deswarte, 2015).

O segundo grupo compreende metodologias que não utilizam solventes químicos ou orgânicos na sua etapa primária de extração, sendo classificadas como “solventless”. Nesse conjunto, destaca-se a extração por prensagem térmica (rosin), um processo mecânico que aplica calor e pressão sobre os tricomas da biomassa vegetal para expelir o óleo resinoso. O rosin é tecnicamente situado entre as técnicas modernas e eficientes para a obtenção de compostos bioativos, representando uma alternativa segura para a produção de extratos de alta qualidade sem o risco de contaminação por hidrocarbonetos (Al Ubeed *et al.*, 2022; Lazarjani *et al.*, 2021). Devido à ausência total de resíduos, essa metodologia é amplamente percebida no cenário terapêutico como uma forma de obter um "medicamento natural, limpo e puro" (Lamy *et al.*, 2018). Além da segurança química, estudos de estabilidade indicam que a prensagem permite uma alta retenção de terpenos, preservando o perfil fitoquímico original da planta de forma mais eficaz do que métodos que exigem destilação térmica agressiva (GESLabs, 2022; López-Olmos *et al.*, 2022).

O peneiramento seco por agitação mecânica, com ou sem gelo seco (dry sift ou dry ice) (Small, 2017; Potter, 2009), e a extração em água gelada (ice water extraction ou ice-o-lator/ Bubble Hash) (UNODC, 2009; Small, 2017). Esses métodos são amplamente difundidos em contextos artesanais e tradicionais, principalmente devido à sua simplicidade operacional e baixo custo (Clarke; Merlin, 2013; Small, 2017), e apresentam convergência com princípios da Química Verde, como a redução do uso de solventes orgânicos, menor geração de resíduos e maior segurança operacional (Anastas; Warner, 1998; Lenardão *et al.*, 2003).

Com exceção da prensagem (rosin), esses processos promovem principalmente a separação mecânica dos tricomas glandulares, e não a extração direta do seu conteúdo intracelular (óleo-resina rica em canabinoides e terpenos) (Happyana; Kayser, 2013). Dessa forma, podem requerer etapas adicionais de processamento caso o objetivo seja a obtenção de extratos líquidos ou purificados. Ainda assim, a concentração prévia dos tricomas permite a obtenção de materiais mais ricos em metabólitos bioativos e pode reduzir significativamente o uso de solventes em etapas subsequentes, quando comparado à extração direta das inflorescências (Romano; Hazekamp, 2016).

Segundo a EMBRAPA (2022), o universo da Bioeconomia é assunto de grande destaque atualmente. Diversos países já se organizaram em torno de estratégias nacionais alinhadas à Bioeconomia, com o objetivo de conectar atores e instituições em torno de ações comuns que alinham o direcionamento de parcerias acelerando o desenvolvimento dessa nova economia, beneficiando as sociedades locais e globais.

A EMBRAPA (2022, p. 13) afirma que:

A Bioeconomia é vista como uma oportunidade para enfrentar os grandes desafios relacionados ao aumento de população e, consequentemente, à maior demanda por alimentos; à escassez de recursos naturais, sobretudo os de matriz fóssil, e às crescentes preocupações com os impactos adversos das mudanças climáticas. É também uma oportunidade para a agricultura brasileira explorar todo o seu potencial de multifuncionalidade e a sua grande capacidade de produção sustentável de alimentos, fibras e energias. Ou seja, é um caminho para a promoção do desenvolvimento econômico, social, com preservação do meio ambiente e agregação de valor para a agricultura.

A prática da Bioeconomia nos processos de extração se dá principalmente através dos princípios da Química Verde. Segundo Lenardão *et al.* (2003), os produtos ou processos da Química Verde podem ser divididos em três grandes categorias: (i) a utilização de fontes renováveis ou recicladas de matéria-prima; (ii) o aumento da eficiência energética, com redução do consumo de energia para a obtenção da mesma ou maior quantidade de produto; e (iii) a minimização ou eliminação do uso de substâncias persistentes, bioacumulativas e tóxicas. Esses princípios estão diretamente alinhados com os fundamentos estabelecidos para o desenvolvimento de processos químicos mais sustentáveis e ambientalmente seguros, sendo amplamente discutidos na literatura como base para a inovação em processos industriais e na bioeconomia (Anastas; Warner, 1998; Clark; Deswarte, 2015).

No Brasil, desde 2019 a Associação Terapêutica Cannabis Medicinal Flor da Vida (Franca-SP) atua produzindo e distribuindo o óleo de cannabis (fitoterápico) para milhares de pacientes. A relação entre a associação e o Grupo Cannabis Medicinal da FCF-Unesp (Convênio de Cooperação Científica n. 2100.0947/2023) estabeleceu-se em 2022, através de visitas técnicas, assessorias, reuniões, auxílio na implementação de Boas Práticas de Fabricação, otimização/implementação de processos e ensaios de Controle de Qualidade. Atualmente, o único método de extração implementado pela Flor da Vida é a extração alcoólica.

Este estudo tem como finalidade de avaliar o processo de concentração de tricomas por ação mecânica com água e gelo pelo seu rendimento, por meio da comparação do rendimento entre coletas, perfil químico e teor de canabinoides entre diferentes amostras por cromatografia líquida de alta eficiência de concentrados de tricomas secretores.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o processo de concentração de tricomas secretores por ação mecânica com água das inflorescências de *C. sativa* (*Bubble Hash*; *Ice-o-lator*) como matéria-prima para a obtenção de extratos para a produção de medicamentos fitoterápicos.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DESCRIÇÃO HISTÓRICA

Há diversas fontes na literatura que abordam os principais aspectos relacionados à *Cannabis sativa*, incluindo sua origem e ampla versatilidade de utilização (têxtil, medicinal e alimentícia). Trata-se de uma espécie conhecida e empregada por diversas civilizações milenares, o que, aliado ao avanço das pesquisas científicas e às novas aplicações terapêuticas e industriais, tem contribuído para sua crescente relevância e destaque em diferentes áreas acadêmicas a nível mundial (Russo, 2007; Clarke; Merlin, 2013).

Segundo Valentí Rull (2022), o continente asiático, especialmente a região do Vale do Himalaia, é considerado o local mais provável de origem de *Cannabis sativa*. Evidências arqueobotânicas e filogeográficas corroboram essa hipótese, apontando a Ásia Central como centro de domesticação inicial da espécie (Clarke & Merlin, 2013; McPartland *et al.*, 2018). Os registros históricos mais antigos indicam o uso milenar da planta em diversas civilizações, incluindo a chinesa, hindu e mesopotâmica, tanto para a obtenção de fibras têxteis quanto para fins medicinais (Li, 1974; Russo, 2007; Zuardi, 2006). Entre as aplicações terapêuticas descritas em textos clássicos e compêndios etnobotânicos, destacam-se o tratamento de constipação, cólicas menstruais, enxaquecas, gota, inflamações, insônia, malária, nevralgias e reumatismo (Russo, 2007; Zuardi, 2006).

De acordo com Riddle (1985), o registro mais antigo de utilização medicinal de *Cannabis sativa* encontra-se na farmacopeia chinesa atribuída ao imperador Shen-Nung, datada de aproximadamente 2700 a.C., na qual já se descreviam preparações como o “pó-de-cânhamo”, associado à melhora da concentração mental. Ao longo da história, diferentes civilizações incorporaram a planta em seus sistemas terapêuticos, evidenciando sua relevância médica desde períodos remotos (Russo, 2007).

No mundo árabe, especialmente a partir do século IX, há relatos consistentes do uso do óleo de sementes de *C. sativa* para diversas finalidades terapêuticas, incluindo propriedades analgésicas, antiepilépticas e anti-inflamatórias, além de aplicações em distúrbios ginecológicos e dermatológicos (Clarke; Merlin, 2016). Em paralelo, entre gregos e romanos, embora o uso medicinal também estivesse presente, o cultivo da planta esteve majoritariamente

voltado à obtenção de fibras de alta resistência, utilizadas na produção de cordas, tecidos e outros artefatos (Russo; Grotenhermen, 2014). Nesse contexto, destaca-se ainda a obra *De Materia Medica*, na qual Dioscórides descreve o uso de sementes frescas da planta para o tratamento de dores auriculares (Knörzer, 2000).

Evidências arqueológicas sugerem que a interação entre humanos e *Cannabis sativa* pode remontar a períodos anteriores às primeiras civilizações organizadas, possivelmente há cerca de 35 mil anos, com registros associados à Ásia Central, região frequentemente apontada como centro de origem da espécie (Bonini *et al.*, 2018). Esse histórico reforça sua ampla versatilidade de uso ao longo do tempo.

A introdução de *C. sativa* no continente americano ocorreu no contexto da colonização europeia, especialmente durante o período das Grandes Navegações, quando o cultivo do cânhamo foi incentivado para atender à demanda por fibras destinadas à produção de cordas, tecidos e velas utilizadas na navegação marítima (Rull, 2022).

Apesar dessa longa tradição de usos múltiplos, a partir do início do século XX a planta passou a ser alvo de políticas proibicionistas em diversos países, o que restringiu sua utilização e impactou negativamente o avanço das pesquisas científicas. Esse processo foi fortemente influenciado por diretrizes internacionais, com destaque para o papel dos Estados Unidos na consolidação desse modelo repressivo (Carlini, 2006; Oliveira, 2014).

Um marco científico relevante ocorreu em 1963, quando o químico búlgaro Raphael Mechoulam (1930-2023) isolou e determinou a estrutura do canabidiol (CBD), seguido pela elucidação estrutural do tetrahydrocannabinol (THC) em 1964. Reconhecido como o mais relevante na história da investigação da cannabis, Mechoulam contribuiu decisivamente para a identificação de novos canabinoides e para a consolidação de estudos farmacológicos subsequentes (Gaoni; Mechoulam, 1964; *The Scientist*, 2015; Revista Fórum, 2023).

A partir da década de 1980, as pesquisas científicas intensificaram-se, com destaque para os estudos sobre o potencial terapêutico do CBD. Nesse período, o pesquisador brasileiro Elisaldo Luiz de Araújo Carlini (1930-2020), professor da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), desenvolveu ensaios pré-clínicos pioneiros com pacientes portadores de epilepsia refratária, fortalecendo o movimento internacional em defesa da flexibilização do uso medicinal da planta (Cunha; Carlini 1980; Robinson, 1999; Russo *et al.*, 2005; Pisanti *et al.*, 2017).

No final da década de 1980, foi identificado em camundongos o primeiro receptor canabinoide, seguido, nos anos 1990, pela descoberta de substâncias endocanabinoides em cérebros de suínos, como a anandamida, o que culminou na caracterização do sistema endocanabinoide (SEC) em vertebrados, abrindo novas perspectivas terapêuticas (Devane *et al.*, 1992).

Somente nas últimas décadas observou-se a adoção de políticas de descriminalização e

de regulamentação do uso medicinal e, em alguns casos, recreativo, de *C. sativa*. No entanto, a legalização integral ainda é restrita a poucos países. Na maior parte do mundo, a flexibilização contempla apenas o uso medicinal, regulado de acordo com critérios como a variedade da planta e a composição química predominante. Em contrapartida, permanecem inúmeros países que mantêm a proibição absoluta de qualquer utilização (Baros, 2023).

No Brasil, a partir da década de 2010, movimentos sociais formados por pacientes e familiares passaram a organizar associações civis em defesa do uso medicinal da *C. sativa*. Essas entidades não apenas promoveram o cultivo e a produção artesanal de fitoterápicos para seus associados, como também desempenharam funções de atenção em saúde, acolhimento, informação, capacitação e suporte jurídico. A mobilização resultou em decisões judiciais favoráveis, concedendo autorizações para o autocultivo e para a importação de medicamentos, fundamentadas no direito constitucional à saúde e na omissão do Estado em garantir acesso adequado a tratamentos (De Quadros; Silva, 2022; Rodrigues, 2022).

Em 2017, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o registro do primeiro e único medicamento à base de *C. sativa* no Brasil, o Mevatyl[®], na forma de spray oral, indicado para o tratamento da espasticidade em pacientes adultos com esclerose múltipla refratária a outras terapias. O medicamento já se encontrava autorizado em 28 países sob o nome Sativex[®]. No Brasil, o produto foi classificado como medicamento específico, com prescrição mediante notificação de receita A (Brasil, 2018).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a regulamentação vigente sobre a fabricação, importação, comercialização, dispensação mediante prescrição médica, monitoramento e fiscalização de produtos derivados de *C. sativa*. para fins medicinais está estabelecida pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 1.015/2026. Essa norma define os parâmetros técnicos e regulatórios que orientam a disponibilização desses produtos no território nacional (Brasil, 2026).

Conforme a RDC nº 1.015/2026, é permitida a utilização de produtos e derivados de *C. sativa* desde que a formulação seja predominantemente composta por canabidiol (CBD) e contenha, no máximo, 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC). Excepcionalmente, admite-se o uso de concentrações superiores de THC quando o paciente apresentar condições clínicas graves ou refratárias, para as quais não existem alternativas terapêuticas eficazes (Brasil, 2026).

No contexto jurídico brasileiro, em 2024 o Supremo Tribunal Federal (STF) concluiu julgamento iniciado em 2009 e formou maioria pela tese de que o porte de *C. sativa* não deve ser automaticamente considerado crime, estabelecendo parâmetros quantitativos para diferenciar o usuário do traficante (Brasil, 2024).

Atualmente, *C. sativa* destaca-se por sua ampla gama de aplicações em diversos setores produtivos e científicos. Entre suas principais utilizações contemporâneas estão a produção de

insumos farmacêuticos e medicamentos, o emprego alimentício, a fabricação de fibras têxteis, a geração de bioenergia, a utilização na construção civil e o uso adulto controlado. Essa versatilidade confere à planta um elevado potencial de exploração industrial, abrangendo desde segmentos tradicionais até setores emergentes de alta tecnologia, além de aplicações voltadas diretamente ao consumo humano (European Commission, 2005).

Segundo Rehman *et al.* (2013), diversas dessas aplicações estão alinhadas aos princípios da Economia Verde e da Bioeconomia, ao promoverem a substituição de matérias-primas sintéticas derivadas do petróleo por alternativas de origem vegetal. Além disso, conforme Karche (2019), a *C. sativa* apresenta notável capacidade de sequestro de carbono atmosférico durante seu ciclo de desenvolvimento, contribuindo para a mitigação das emissões de gases de efeito estufa.

Os estudos de Kraszkiewicz *et al.* (2019) e Farinon *et al.* (2020) destacam o papel da planta na fitorremediação de solos contaminados, uma vez que suas raízes demonstram elevada eficiência na absorção e estabilização de resíduos tóxicos e metais pesados, favorecendo a recuperação ambiental de áreas degradadas. Jami *et al.* (2022) e Golia *et al.* (2023) reforçam que tais propriedades tornam *C. sativa* uma alternativa sustentável em sistemas agroindustriais e em estratégias de manejo ecológico.

Dessa forma, observa-se que *C. sativa* dialoga diretamente com os princípios contemporâneos de sustentabilidade, representando uma espécie de relevância estratégica não apenas no campo farmacêutico, mas também na promoção de modelos produtivos ambientalmente responsáveis e economicamente viáveis.

3.2 DESCRIÇÃO BOTÂNICA

Cannabis sativa L. é uma espécie pertencente à classe Magnoliopsida, subclasse Hamamelidae, ordem Urticales e família Cannabaceae (AHP, 2014). De acordo com a classificação botânica mais amplamente aceita, *C. sativa* é considerada uma planta monotípica, ou seja, composta por uma única espécie que apresenta ampla diversidade de biotipos. Essa variabilidade resulta dos cruzamentos entre variedades selvagens, os quais geram descendentes híbridos férteis e uma expressiva diversidade genotípica e morfológica (Rull, 2022).

A classificação taxonômica do gênero *Cannabis* ainda é objeto de debate na literatura, especialmente devido à sobreposição entre nomenclaturas científicas e populares, bem como às divergências quanto à delimitação em nível de espécie, subespécie e variedade (McPartland, 2018; Rull, 2022). Historicamente, Carl Linnaeus foi o primeiro a descrever *Cannabis sativa* L., caracterizando-a como uma planta ramificada, de folhas estreitas e amplamente utilizada para a produção de fibras e sementes. Posteriormente, Jean-Baptiste Lamarck (1744–1829) propôs a distinção de *Cannabis indica* Lam., associando-a a plantas de menor porte, folhas mais

largas e maior potencial psicoativo, enquanto Dmitri Janischevsky (1875–1944) descreveu *Cannabis ruderalis* como uma forma de pequeno porte, pouco ramificada e com baixa atividade psicoativa (McPartland, 2018).

Entretanto, abordagens contemporâneas tendem a simplificar essa classificação, considerando a existência de uma única espécie subdividida em subespécies e linhagens que se adaptaram a diferentes climas e usos socioculturais ao longo de milênios (Silva, 2025; McPartland; Small, 2020). Essa diferenciação é geralmente atribuída a processos de isolamento geográfico em refúgios glaciais, que favoreceram as variações morfológicas e genéticas observadas na dicotomia entre as linhagens sativa e indica (McPartland; Small, 2020).

Estudos genômicos recentes, como o de Kovalchuk *et al.* (2020), corroboram a complexidade dessa classificação ao mapear a proximidade genética da planta com seus parentes próximos. Adicionalmente, pesquisas de Watts *et al.* (2021) revelam que, embora as amostras rotuladas comercialmente como "Sativa" ou "Indica" possam ser indistinguíveis de uma perspectiva genômica global, elas apresentam variações críticas em genes de terpeno sintases (CsTPS). Essas variações genéticas específicas são as responsáveis por ditar os perfis de terpenos e as características aromáticas que definem a classificação prática utilizada por produtores e consumidores atualmente (Watts *et al.*, 2021; Chacon *et al.*, 2022).

Nesse contexto, as variedades modernas apresentam ampla diversidade de biotipos e quimiotipos, cujas características frequentemente não se alinham às classificações tradicionais. Evidências oriundas de estudos filogenéticos, arqueológicos não sustentam mais de forma consistente o modelo de três espécies distintas, reforçando a hipótese de uma única espécie com elevada variabilidade genética (Bonini *et al.*, 2018; McPartland; Small, 2020).

Essa diversidade é resultado de um longo histórico de domesticação, cruzamentos e disseminação global da planta, que favoreceu a formação de híbridos férteis e contribuiu para a complexidade de sua classificação taxonômica (Rull, 2022). Além disso, fatores externos, como as políticas proibicionistas adotadas ao longo dos séculos XX e XXI, também impactaram negativamente o avanço das pesquisas e a aplicação de ferramentas modernas de análise genética (Gray *et al.*, 2016).

Cannabis sativa é uma planta herbácea ou arbustiva, de ciclo anual, classificada como dioica, que possui inflorescências masculinas e femininas em indivíduos distintos. Entretanto, podem ocorrer casos de hermafroditismo, resultantes de fatores genéticos ou de estresse ambiental, o que motivou alguns autores a adotarem uma classificação mono-específica, referindo-se à capacidade da planta de expressar ambos os órgãos reprodutores (Şenkal *et al.*, 2023; Malabadi *et al.*, 2023).

Morfologicamente, *C. sativa* apresenta altura variável de 0,2 a 6 metros, caule

ramificado e raiz pivotante. As folhas são digitadas, com 3 a 13 folíolos lanceolados e margens serrilhadas, variando entre 0,5 e 15 cm de comprimento. A coloração da face adaxial é verde-escura, geralmente coberta por tricomas não secretores, enquanto a face abaxial tende ao verde esbranquiçado, podendo apresentar tricomas secretores em baixa quantidade. O pecíolo, de 2 a 7 cm, varia entre o verde e o arroxeadado (Hesami; Jones, 2023).

As folhas de *Cannabis sativa* (Figura 1) são compostas, palmadas, geralmente com cinco a nove folíolos lanceolados, de margens serrilhadas e ápice acuminado. Apresentam disposição oposta nas fases iniciais de desenvolvimento e alternada nas fases mais avançadas, com coloração variando do verde claro ao verde escuro. Assim como as inflorescências, as folhas também podem apresentar tricomas glandulares, especialmente nas regiões mais próximas às flores, contribuindo para a produção de metabólitos secundários (AHP, 2014; Clarke; Merlin, 2013).

Figura 1 - Folha de *C. sativa*.



Fonte: Drago (2026)

A inflorescência masculina apresenta coloração verde-amarelada, em forma de panícula, com pedicelo de 2 a 4 mm, sépalas imbricadas e ausência de pétalas, além de anteras oblongas e tricomas secretores. Já a inflorescência feminina (Figura 2) é densa, pilosa e recoberta por tricomas secretores (Figura 3), podendo exibir diferentes colorações — verde, roxa, vermelha ou mosqueada. É composta por brácteas foliáceas e bractéolas cônicas que envolvem completamente o ovário, de onde emergem dois pistilos lineares e longos. O fruto é um aquênio solitário, de coloração variando entre marrom-esverdeada e cinza, com endosperma

carnoso e oleoso, frequentemente confundido com a semente (AHP, 2014).

Figura 2 - Imagem da inflorescência feminina de *C. sativa*.



Fonte: Drago (2026)

No que tange à morfologia microscópica da *C. sativa*, os tricomas glandulares (Figura 3) são as estruturas epidérmicas fundamentais, atuando como "biofábricas" especializadas na biossíntese e armazenamento de fitocanabinoides e terpenos. De acordo com López-Olmos *et al.* (2022), essas glândulas possuem uma aparência cristalina e funcionam como um mecanismo de defesa contra estressores ambientais, como ventos, crescimento fúngico e radiação luminosa, além de deter predadores através do sabor amargo e odor intenso dos metabólitos armazenados.

Estudos ontogênicos detalhados por Hesami, Pepe e Jones (2023) descrevem que o desenvolvimento dos tricomas é um processo dinâmico e sincronizado. Durante a fase de floração (especificamente entre a 2ª e a 8ª semana), ocorre um aumento progressivo e simultâneo tanto no comprimento da haste (stalk) quanto no diâmetro da cabeça glandular. Esta evolução física é acompanhada por uma mudança cromática distinta na resina, que transita de um estado transparente ou translúcido inicial para uma aparência opaca (branco leitoso) e, finalmente, atinge um tom âmbar (marrom), sinalizando a maturação química dos compostos ativos.

Quanto à distribuição e densidade, as pesquisas de Punja, Sutton e Kim (2023) e Hesami *et al.* (2023) observaram que a densidade dos tricomas é significativamente influenciada pela idade da planta e pelo genótipo. Notavelmente, as superfícies abaxiais das brácteas (face inferior)

apresentam uma densidade de tricomas superior às superfícies adaxiais, o que pode ser atribuído a adaptações genéticas ou às condições microambientais específicas de cada face da folha. Adicionalmente, Livingston *et al.* (2020) ressaltam que as alterações morfológicas durante a maturação floral são acompanhadas por mudanças profundas no conteúdo metabólico, confirmando que o tamanho e a integridade da cabeça do tricoma são indicadores críticos da potência e qualidade do material vegetal para extração.

Em métodos de extração mecânica, como a produção de bubble hash, os tricomas são isolados utilizando bolsas de filtragem (bubble bags) com micragens que variam de 25 a 220 micrômetros (μm) (Serafimovska *et al.*, 2021; Al Ubeed *et al.*, 2022). Adicionalmente, as estruturas glandulares que passam por processos de pulverização criogênica são frequentemente transferidas para sacos de filtro com diâmetro de poro de 220 μm , garantindo a pureza do extrato final (López-Olmos *et al.*, 2022; GESLabs, 2022).

Figura 3 - Imagens de tricomas glandulares de *C. sativa*.



Fonte: Greenpower; Acesso em: 24/04/2026

A introdução do sistema Ice-O-Lator (Bubble Hash) em 1998 é amplamente reconhecida como um marco na história moderna da Cannabis, visto que Mila Jansen foi a pioneira em converter técnicas de extração manuais e sem padronização em métodos industriais reproduzíveis e comercialmente viáveis. Embora o termo “bubble hash” tenha sido popularizado posteriormente por outras figuras do setor, como Marcus Richardson, o desenvolvimento do sistema de bolsas de filtragem graduadas que possibilita a obtenção desse concentrado de alta pureza é creditado à Jansen.

Esta inovação tecnológica fomentou a criação do chamado “neder hash”, um haxixe de qualidade superior produzido integralmente nos Países Baixos, o que permitiu ao mercado europeu reduzir a dependência histórica de resinas importadas de regiões produtoras tradicionais. O impacto dessa metodologia foi tão profundo que o Ice-O-Lator se tornou o padrão tecnológico global para a extração em água e gelo, fundamentado no princípio de que o resfriamento torna os

tricomas quebradiços o suficiente para se desprenderem da biomassa vegetal.

Buscando o refinamento dos processos, Jansen desenvolveu posteriormente o Bubbleator, uma versão motorizada que automatiza a agitação necessária no sistema de água e gelo. Este avanço permite a manutenção da integridade química de fitocanabinoides e terpenos, ao mesmo tempo em que otimiza a produção e reduz a necessidade de intervenção manual direta. Através dessas contribuições, Jansen não apenas democratizou o acesso a extrações puras e solventless (livres de solventes), mas também consolidou sua posição como a “Rainha do Hash” e mentora de uma nova geração de profissionais especializados em concentrados.

4. Materiais e métodos

Os experimentos foram realizados na Associação Terapêutica Cannabis Medicinal Flor da Vida (Franca-SP, Brasil) com a qual a Unesp, por meio da Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Campus de Araraquara, possui um Convênio de Cooperação Científica (n. 2100.0947 publicado em DOU Poder Executivo - Seção I sexta-feira, 17 de março de 2023). A associação desenvolve suas atividades sob autorização judicial e seu estatuto prevê a parceria com instituições de pesquisa para a realização de pesquisas, conforme preconiza o seu estatuto social em seu artigo 3º § IV - “Celebrar convênios e parcerias com entidades públicas e privadas, nacionais ou estrangeiras, visando o uso medicinal da cannabis; e XVIII - Desenvolver estudos e/ou pesquisas com a finalidade de pôr em prática os itens acima relacionados”.

4.1 Materiais e equipamentos

Extração mecânica por água em baixa temperatura (Materiais):

Meio extrativo: Água e de gelo em cubos.

Telas de Filtração: Telas de nylon. Porosidades: 220 μm , 110 μm , 73 μm .

Tela de Secagem: Tela de nylon 22 μm

Baldes: 3 unidades de 18L

Balança: Gehaka AG200

Aagitador: Ika RW 20

Dessecador: Em plástico com manômetro e sílica gel.

Droga Vegetal: 200 g de inflorescências secas de *Cannabis sativa* L.

Análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)

Tubo: Tubo para centrífuga 15 mL

Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência 2: Waters® HPLC 600 Controller; desgaseificador DG2, controladora 600 Controller, controladora de temperatura e forno TCM, Detector UV 2487.

Filtro para seringa: Exacta® nylon porosidade 0,22 μm diâmetro 13 mm

Ultrassom: SolidSteel® SSBuc 10L 40 Khz; WLKS® WK-968 42Khz

Solventes e reagentes:

Aditivos da fase móvel: ácido acético P.A Impex®

Água deionizada: GEHAKA®, obtida em sistema purificador de água, modelo DG 300.

Água ultrapura: Merck Millipore®, obtida em modelo Direct® – Q 3 UV.

Padrões analíticos: Cayman Chemical® ácido canabidiólico (CBDA), canabidiol (CBD), canabinol (CBN), Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC); Supelco® ácido Δ^9 - tetrahydrocannabinólico A (THCA-A); Agilent® canabigerol (CBG).

4.2 Preparo do material vegetal

As inflorescências secas de *C. sativa* que foram utilizadas são da variedade comercial chamada “White Widow”, cujas sementes foram obtidas da empresa Super Sativa *Seed Club*, uma planta do tipo medicamento, com faixa de teor de THC informado pela empresa entre 16 - 21 % e teor de CBD < 1%). O cultivo foi realizado a partir de clones obtidos pelo método de estaquia pela Associação Terapêutica Cannabis Medicinal Flor da Vida (Franca-SP, Brasil), localizada nas coordenadas 20°29’38,3 S e 47°23’51,6 W. As inflorescências foram aparadas (*trimming*) para remoção dos dois terços finais das brácteas (com menor quantidade de tricomas secretores) e secas ao ar livre em local coberto e sombreado e, em seguida, armazenadas embaladas em saco plástico em ambiente refrigerado à 17° C. Após secagem, o material vegetal foi armazenado em freezer por 24 horas para congelamento antes do processo de extração. Foi realizada uma fragmentação grosseira com o auxílio de tesouras e técnicas manuais.

4.3 Método de concentração de tricomas por ação mecânica em água de baixa temperatura

O processo de concentração dos tricomas foi realizado em triplicata através da agitação mecânica das inflorescências com água e gelo, o qual foi baseado em métodos desenvolvidos pelo doutorando e coorientador Júlio Gabriel Sanches de Camargo (trabalho não publicado). Para o processo foram utilizados 200 g de droga vegetal (DV), 8 L de água e 2,6 kg de gelo em cubos nos 2 baldes de 18 L (Um para extração e outro para a filtração) e telas de filtração de 220 μm , 110 μm , 77 μm .

Primeiramente, com a DV já fragmentada e congelada, a amostra foi intumescida por 10 min em água com gelo em um balde de 18 L, com temperatura < 2°C. O agitador foi acoplado ao sistema com sua pá submersa até metade do balde de 18 L, seu valor de rotações por minuto foi elevado aos poucos até em torno de 1400 rpm, com formação de vórtice. A agitação ocorreu

por 15 minutos e a primeira coleta com todas as malhas foi realizada, repetiu-se o processo 4 vezes, totalizando 1 hora de agitação.

As amostras de cada coleta foram levadas para secagem em dessecador com sílica gel em baixa pressão até peso constante, a sílica foi trocada conforme a necessidade.

4.4 Determinação da perda por dessecação – método gravimétrico

A quantidade de água nas inflorescências foi determinada em triplicata através da Perda por Dessecação (5.2.9.1) - Método gravimétrico da Farmacopeia Brasileira 7ª edição (Brasil, 2024). Foi pesado, em balança analítica, 1,0 g da amostra, e a amostra foi colocada em estufa até peso constante. Considerou-se peso constante quando a diferença entre duas pesagens sucessivas foi inferior ou igual a 0,25% da massa inicial da amostra. Ao final do procedimento, o teor de água foi calculado e expresso em porcentagem (%), em relação à droga vegetal, descontando a umidade previamente determinada.

4.5 Método analítico por HPLC-UV

4.5.1 Preparo de amostra para análises cromatográficas

Os concentrados de tricomas foram homogeneizados baseando-se no procedimento descrito por Frenchy Cannoli. Foi utilizado um plástico de poliéster, uma garrafa de vidro com água quente. O material foi colocado entre folhas de poliéster e foram realizando movimentos de compressão com a garrafa sobre o concentrado envolto do plástico, homogeneizando todo o concentrado de tricomas (FrenchyCannoli, 2019).

Após a homogeneização, foram pesados 50 mg dos concentrados de tricomas em um Tubo para centrífuga de 15 mL ; em seguida, foram adicionadas 5 mL de etanol P.A. e foi realizada a extração por sonicação durante 15 minutos. Foi centrifugado por 5 minutos a 3000 rpm, foi recolhido o sobrenadante em béquer de 40 mL e reservado. Repetiu-se o procedimento com a mesma amostra do extrato. Ao final, os 10 mL recolhidos foram filtrados em filtro de papel para um balão volumétrico de 25 mL e em seguida o balão foi completado com acetonitrila P.A. Em seguida, 1 mL da solução foi filtrada em filtro de membrana 0,22µm em um *vial* de 2 mL para HPLC.

4.5.2 Análise cromatográfica

As análises cromatográficas foram realizadas por HPLC-PDA/UV com coluna de modo reverso NST C18 (250 mm x 4,6 mm, 5 µm) e pré-coluna Phenomex® (C18 4 x 3,0 mm, 5 µm), com volume de injeção de 20 µL e a fase móvel composta por: (A) água 0,1 % ácido fórmico e (B) acetonitrila: 0 min 70 % B, 15 min 90 % B, 30 min 90 % B, com vazão de 1,0 mL/min. A detecção foi de 190 nm a 400 nm (monitorados em 210, 225 e 270 nm). Temperatura do forno

de coluna de 35 °C. (Zalewski, 2024)

4.6 Análise estatística

Os dados obtidos nas análises cromatográficas, incluindo áreas de pico e rendimentos, foram submetidos a tratamento estatístico. O desvio padrão (DP) foi calculado para avaliar a dispersão dos resultados em torno da média aritmética. O desvio padrão relativo (DPR) foi determinado e expresso em porcentagem. Para a comparação entre conjuntos de dados, foi aplicado o teste t de Student, adotando-se nível de confiança de 95% ($p < 0,05$). Os cálculos estatísticos foram realizados utilizando o software Microsoft Excel®.

5. Resultados e Discussão

5.1 Rendimento da extração de canabinoides por ação mecânica em água de baixa temperatura

Para os cálculos de rendimento, foi considerado o teor de 14% de água residual, determinado em estufa pelo método gravimétrico da Farmacopeia Brasileira 7ª edição (Brasil, 2024), resultando na massa em base seca de aproximadamente 172 g para a DV utilizada. O limite estabelecido na Farmacopeia Brasileira 7ª edição é de 12% para inflorescências femininas e secas *in natura*. O material foi utilizado para a concentração dos tricomas, logo o limite não se aplica.

Após passagem pela malha de 220 μm foram recolhidas amostras em malhas de 110 μm e 73 μm , a fim de verificar o rendimento do concentrado de tricomas em malhas com diferentes tamanhos de poro e observar as diferenças de rendimento e do perfil cromatográfico de cada malha.

As coletas do concentrado de tricomas foram divididas em 4 etapas (a cada 15 minutos após agitação) com a finalidade de verificar o rendimento do concentrado de tricomas de cada coleta durante o processo. Os dados foram expressos na Tabela 1.

Tabela 1. - Rendimento da extração mecânica de tricomas a partir de inflorescências de *C. sativa* por ação mecânica em água de baixa temperatura.

Amostra	Rendimento das coletas 110 μm	Rendimento das coletas 73 μm	Rendimento em massa na malha 110 μm (%)	Rendimento em massa na malha 73 μm (%)	Rendimento total em massa 73 + 110 μm (%)
I - Coleta 1	2,406 g	6,940 g			
I - Coleta 2	1,735 g	6,643 g	5,353 g	18,818 g	24,171 g
I - Coleta 3	0,737 g	3,317 g	(3,11 %)	(10,94 %)	(14,05 %)
I - Coleta 4	0,475 g	1,917 g			
II - Coleta 1	3,964 g	8,389 g			
II - Coleta 2	2,511 g	5,787 g	8,00 g	19,520 g	27,52 g
II - Coleta 3	1,181 g	4,121 g	(4,65 %)	(11,35 %)	(16,00 %)
II - Coleta 4	0,342 g	1,222 g			
III - Coleta 1	1,494 g	6,301 g			
III - Coleta 2	1,984 g	8,273 g	4,730 g	20,312 g	25,042 g
III - Coleta 3	0,751 g	3,625 g	(2,75 %)	(11,81 %)	(14,56 %)
III - Coleta 4	0,499 g	2,112 g			
MÉDIA			6,027 g (3,50 %)	19,551 g (11,36 %)	25,577 g (14,87 %)
DP	-	-	1,736	0,747	1,737
DPR	-	-	28,800%	3,823%	6,793%

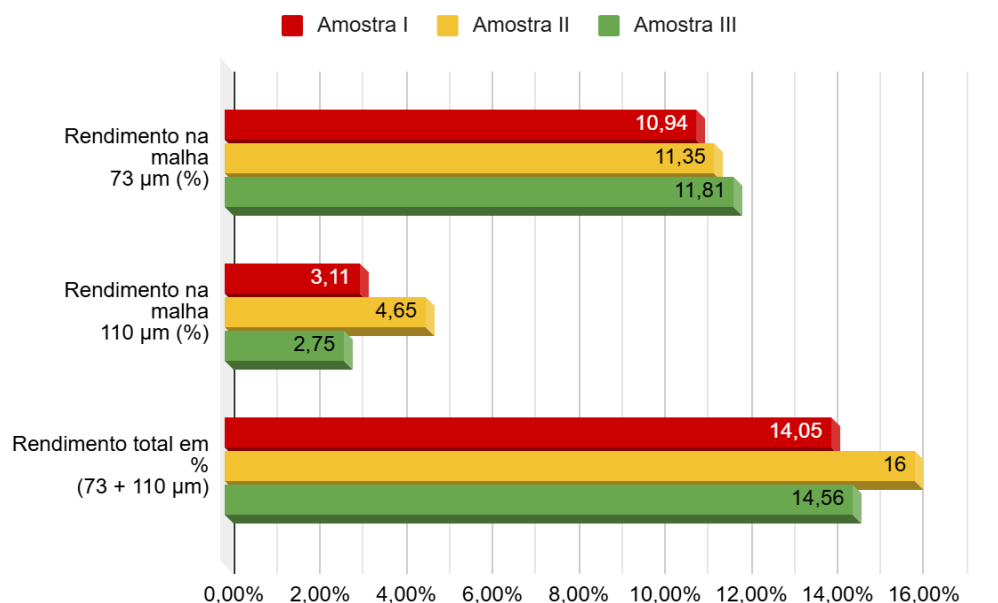
Fonte: Elaborado pelo Autor (2026).

Nota: O valor usado para o cálculo do rendimento foi 172 g, base seca.

Comparando os valores dos resultados expressos no desvio padrão (DP) foi observado uma alta variação entre os rendimentos da amostra de malha 110 μm . Já nos resultados para malha 73 μm e total de rendimento obtivemos um DP mais consistente.

A variação observada nos resultados pode estar associada a fatores experimentais inerentes ao processo, como diferenças nas condições de secagem entre as amostras. Considerando que as coletas foram realizadas em dias distintos, é possível que tenham ocorrido variações no tempo e nas condições ambientais de secagem, o que pode influenciar o teor residual de umidade dos concentrados de tricomas. Embora todas as amostras tenham sido submetidas ao mesmo procedimento experimental, pequenas variações nesse parâmetro podem ter contribuído para as diferenças observadas nos rendimentos. Ainda assim, tais variações são compatíveis com a natureza do processo e não comprometem a interpretação geral dos resultados, sendo importantes para contextualizar a variabilidade experimental.

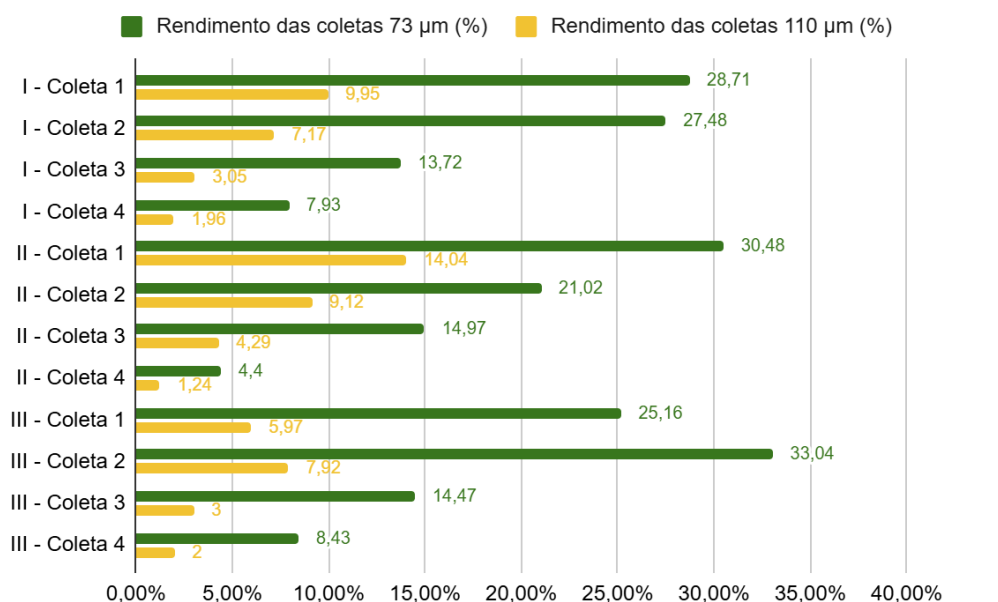
Figura 4 – Rendimento percentual das amostras (Vermelho, Amarelo e Verde) nas malhas de 73 e 110 μm .



Fonte: Drago (2026).

Os rendimentos apresentaram uma diminuição a cada coleta subsequente. Os dados foram representados na figura 5.

Figura 5 – Rendimento percentual das coletas nas malhas de 73 e 110 μm em relação ao rendimento total de cada amostra.



Fonte: Drago (2026).

Entre as coletas 2 e 3 observou-se a maior redução percentual no rendimento, o que poderia sugerir a desnecessidade das coletas subsequentes. Contudo, a contribuição acumulada das coletas 3 e 4 permanece considerável para o rendimento total da extração, sobretudo quando considerada em termos absolutos (massa obtida, em gramas) e em cenários de aumento da

quantidade de DV empregada no processo extrativo. Para as coletas 3 e 4 de cada amostra temos as seguintes porcentagens globais ($110 + 73 \mu\text{m}$) obtidas: Amostra I, 26,66%; Amostra II, 24,9%; Amostra III, 27,9%.

Na coleta 2 da Amostra III, temos um aumento percentual e em massa se comparada as demais coletas das demais amostras. Uma das possíveis hipóteses para esse comportamento é a alteração das variáveis no momento dessa coleta durante a extração como a quantidade de gelo, temperatura da água, processo mais eficiente de escoamento e lavagem do material nas malhas. Porém, mesmo com esse aumento na coleta temos uma equiparidade se comparado o rendimento total da extração conforme expresso na figura 4.

Na Amostra II, observou-se um aumento no rendimento total e apenas na malha de $110 \mu\text{m}$ em comparação às demais amostras. Isso se deve ao fato de que a malha de $110 \mu\text{m}$ está mais próxima da malha de $220 \mu\text{m}$, que tem como função a retenção de material vegetal. A partir disso, a malha de $110 \mu\text{m}$ está mais sujeita a contaminações oriundas da própria droga vegetal, como brácteas, pistilos e bases de pistilo, durante as coletas subsequentes. A malha de $220 \mu\text{m}$, em condições ideais, atua como barreira primária à passagem de contaminantes sólidos; contudo, variações no tamanho de partícula, na integridade do material vegetal ou na dinâmica do processo podem ter favorecido a sua transposição, contribuindo, assim, para um aumento aparente no rendimento da fração coletada. Corroborando com a hipótese, temos a fração de $73 \mu\text{m}$ com rendimento aproximado das demais amostras.

5.2 Análise por HPLC-PDA/UV dos extratos de inflorescências de *C. sativa*

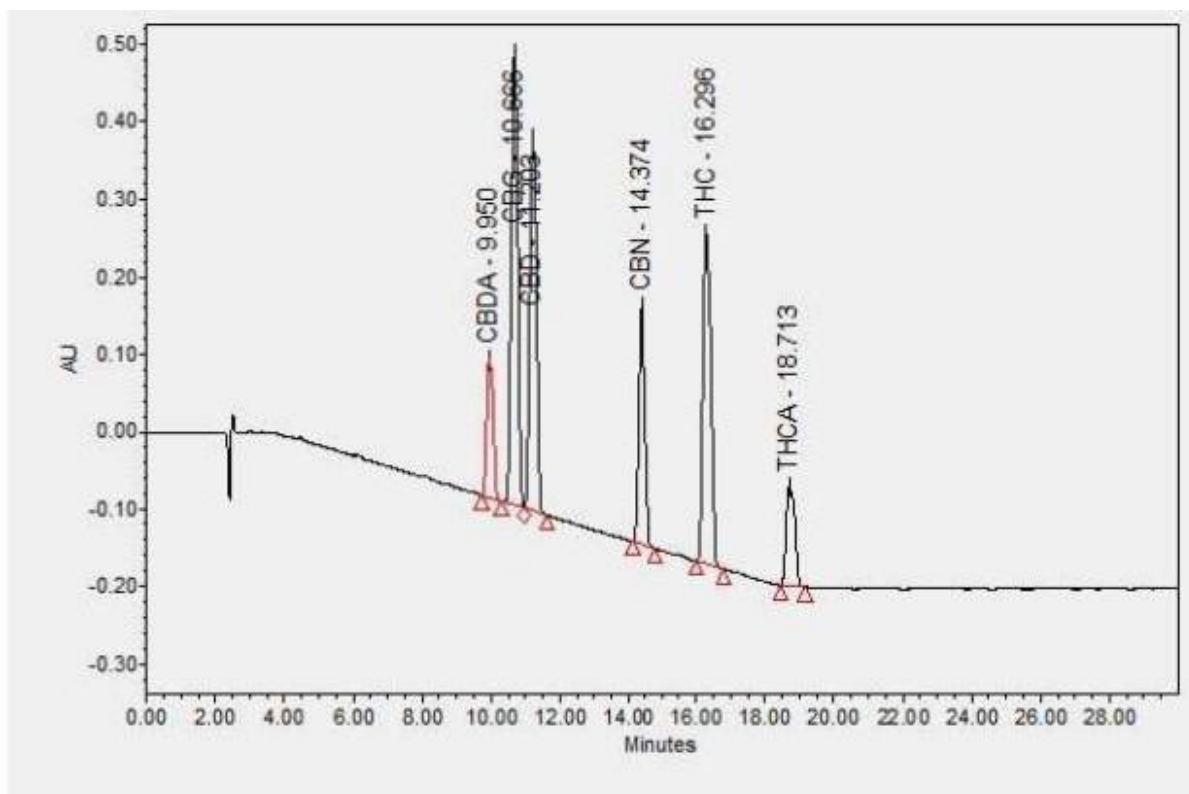
Os concentrados de tricomas foram analisados por HPLC-PDA/UV em triplicata para identificação e comparação do perfil de fitocanabinoides, com a finalidade de verificar/comparar variações no teor de canabinoides nas diferentes malhas.

A identificação dos fitocanabinoides foi realizada através da comparação do tempo de retenção com padrões comerciais dos fitocanabinoides de interesse, CBD, Δ^9 -THC, Ácido Canabidiólico (CBDA), Ácido Tetrahydrocannabinólico (THCA), Canabinol (CBN) e Canabigerol (CBG).

A mistura de padrões de canabinoides com concentração de $40 \mu\text{g/mL}$ apresentou uma ordem de eluição e tempos de retenção (t_R) de: CBDA 9,95 min, CBG 10,67 min, CBD 11,20 min, CBN 14,38 min, THC 16,30 min e THCA 18,71 min, visível no cromatograma da Figura 6 (Zalewski, 2024).

Figura 6. Cromatograma da mistura de padrões de canabinoides (CBDA, CBG, CBD, CBN, THC e THCA). Análises por HPLC-PDA/UV em coluna NST® (C18, 250 x 4,6 mm, $5 \mu\text{m}$) a 35°C ; fase móvel:

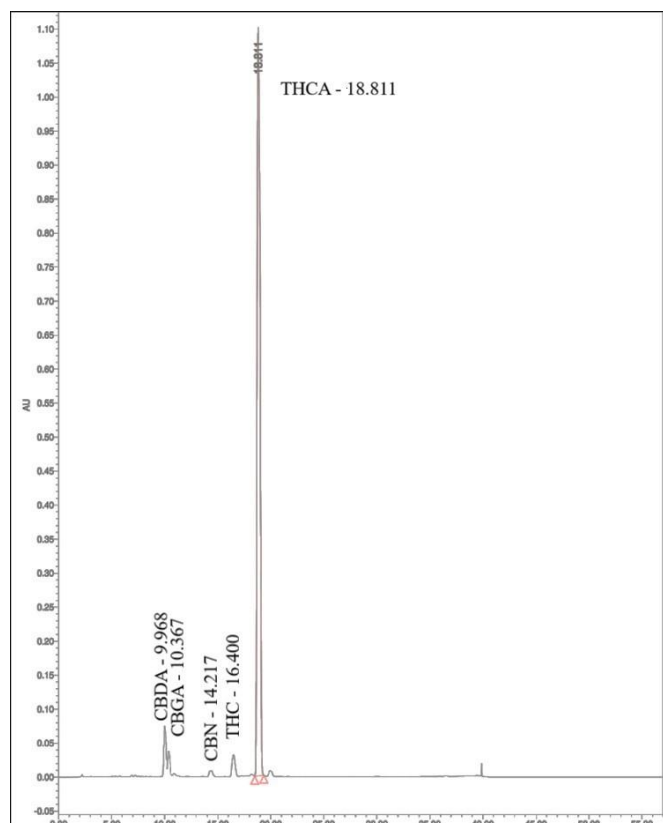
(A) água 0,1 % ácido fórmico e (B) acetonitrila: 0 min 70% B, 15 min 90% B, 30 min 90% B; vazão de 1,0 mL/min; detecção em 210 nm; volume de injeção 20 μ L.



Fonte: (Zalewski, 2024)

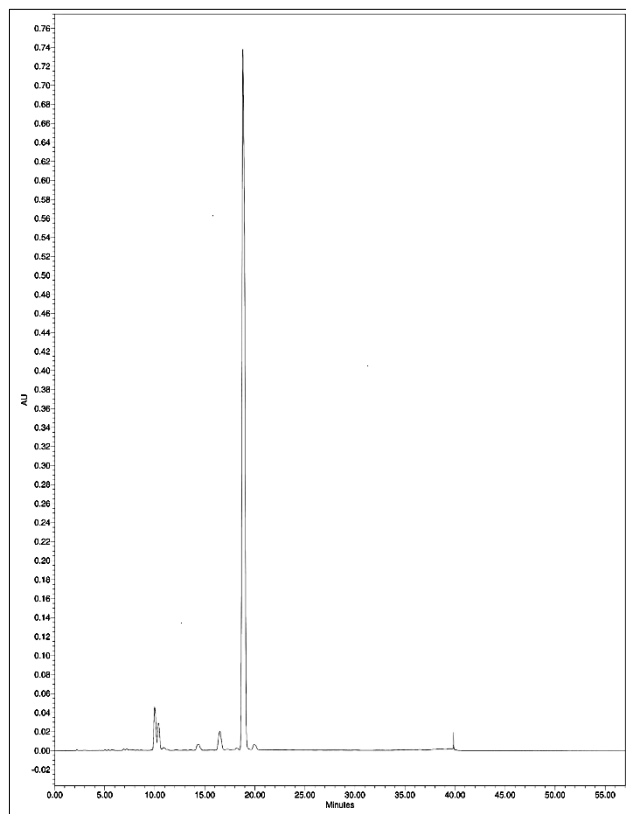
Os concentrados de tricomas das malhas de 73 μ m e 110 μ m das duas amostras (I e II) foram analisados e obtiveram os seguintes perfis cromatográficos, apresentados nas Figuras 7 a 10.

Figura 7. Cromatograma do concentrado de tricomas da malha de 73 μm da Amostra I. Análises por HPLC-PDA/UV em coluna NST® (C18, 250 x 4,6 mm, 5 μm) a 35 °C; fase móvel: (A) água 0,1 % ácido fórmico e (B) acetonitrila: 0 min 70% B, 15 min 90% B, 30 min 90% B; vazão de 1,0 mL/min; detecção em 210 nm; volume de injeção 20 μL .



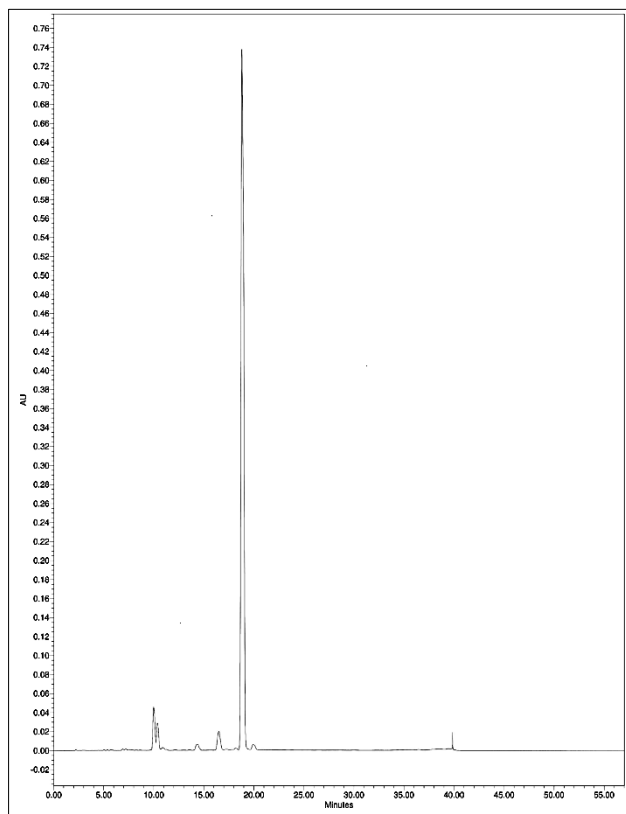
Fonte: Drago (2026).

Figura 8. Cromatograma do concentrado de tricomas da malha de 73 μm da Amostra II. Análises por HPLC-PDA/UV em coluna NST® (C18, 250 x 4,6 mm, 5 μm) a 35 °C; fase móvel: (A) água 0,1 % ácido fórmico e (B) acetonitrila: 0 min 70% B, 15 min 90% B, 30 min 90% B; vazão de 1,0 mL/min; detecção em 210 nm; volume de injeção 20 μL .



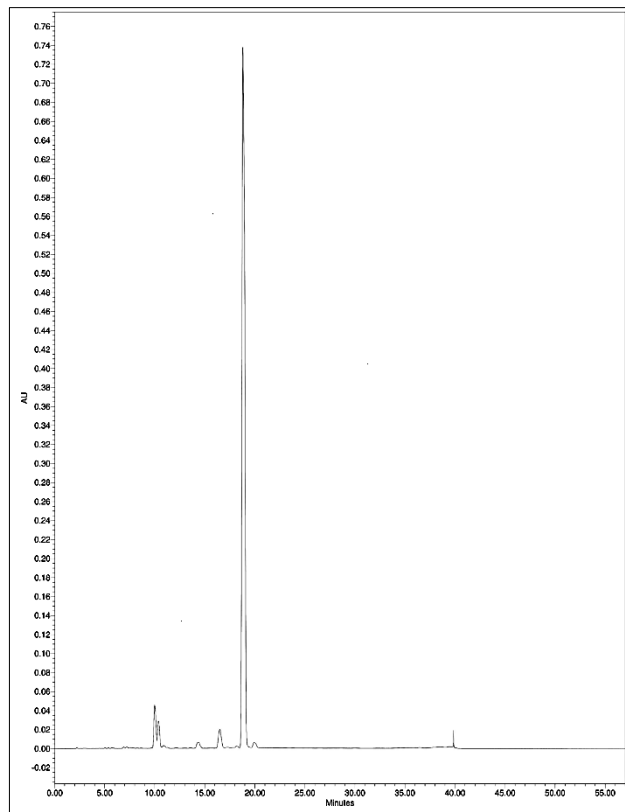
Fonte: Drago (2026).

Figura 9. Cromatograma do concentrado de tricomas da malha de 110 μm da Amostra I. Análises por HPLC-PDA/UV em coluna NST® (C18, 250 x 4,6 mm, 5 μm) a 35 °C; fase móvel: (A) água 0,1 % ácido fórmico e (B) acetonitrila: 0 min 70% B, 15 min 90% B, 30 min 90% B; vazão de 1,0 mL/min; detecção em 210 nm; volume de injeção 20 μL .



Fonte: Drago (2026).

Figura 10. Cromatograma do concentrado de tricomas da malha de 110 μm da Amostra II. Análises por HPLC-PDA/UV em coluna NST® (C18, 250 x 4,6 mm, 5 μm) a 35 °C; fase móvel: (A) água 0,1 % ácido fórmico e (B) acetonitrila: 0 min 70% B, 15 min 90% B, 30 min 90% B; vazão de 1,0 mL/min; detecção em 210 nm; volume de injeção 20 μL .



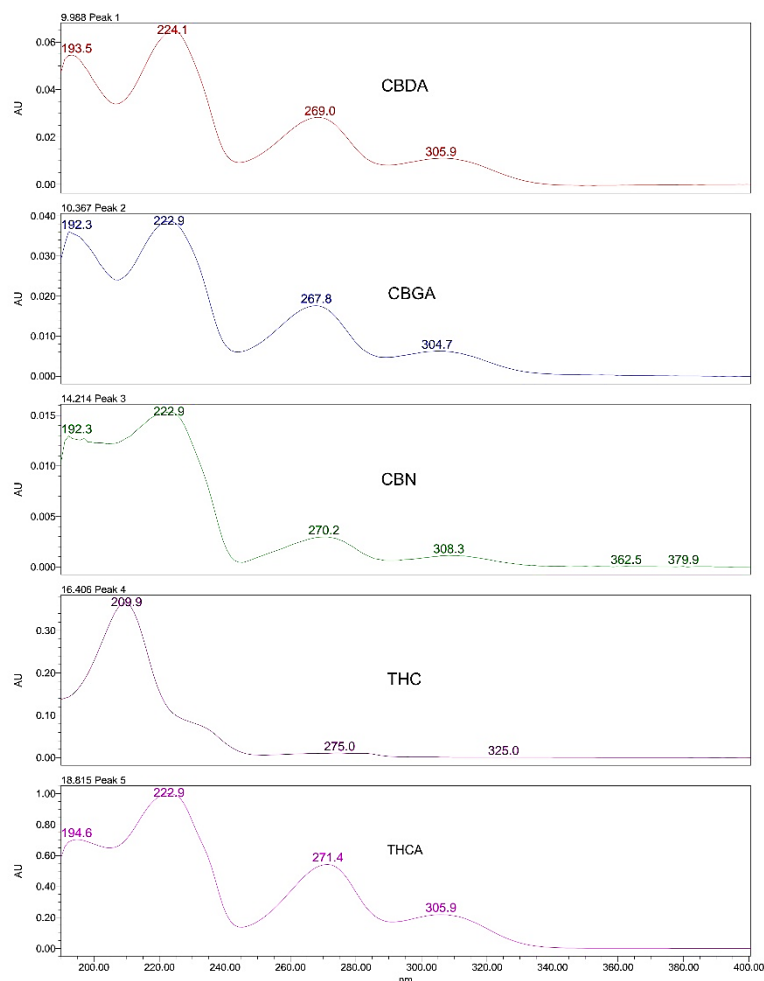
Fonte: Drago (2026).

Comparando os tempos de retenção (t_R) das corridas cromatográficas e os espectros no UV dos extratos com os espectros dos padrões foram identificados em todas as amostras os fitocanabinoides CBDA, Ácido Canabigerólico (CBGA), CBN, THC e THCA em diferentes proporções. Os extratos possuem majoritariamente THCA, seguido de THC.

Os espectros de absorção PDA/UV de cada fitocanabinoide estão representados pela figura 9.

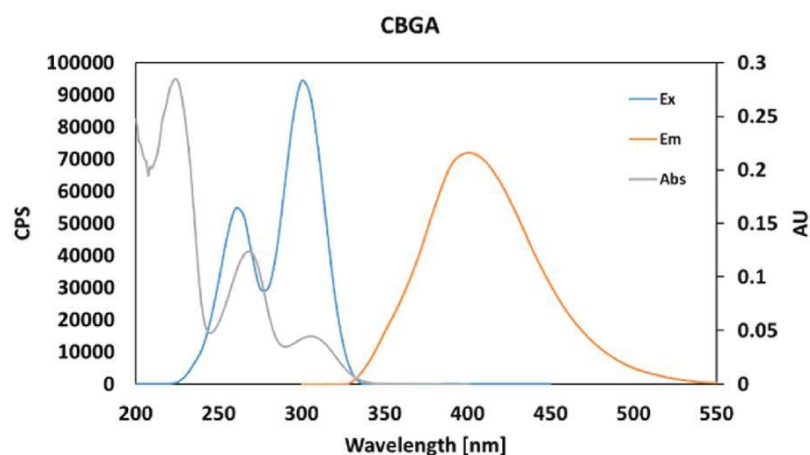
A identificação do CBGA foi sugerida a partir da comparação do espectro no UV obtido do pico com t_R de 10,37 min (Figura 11) em comparação ao descrito por Matan Birenboim (2022) (Figura 12).

Figura 11. Espectro no UV (190-400 nm) do concentrado de tricomas obtido na análise das amostras (Figuras 7 a 10) por HPLC-PDA/UV. $t_R = 9,9$ min (CBDA); 10,3 min (CBGA); 14,2 min (CBN); 16,4 min (THC); 18,8 min (THCA).



Fonte: Drago (2026).

Figura 12. Espectro de absorvância (Abs; Linha cinza) no UV do padrão de CBGA (200-550 nm);



Fonte: Birenboim *et al.*, (2022)

A detecção de pequenas quantidades de canabinol (CBN) na amostra de Bubble Hash demonstra a ocorrência de processos de degradação oxidativa e térmica do tetraidrocanabinol (THC). Esse resultado está em concordância com a literatura técnica, que define o CBN como o principal produto oxidante do THC, formado quando este é exposto a fatores ambientais como

oxigênio, luz e temperaturas elevadas durante as fases de extração, secagem ou armazenamento (Carvalho *et al.*, 2020).

Na análise de extratos e resinas, o CBN atua como o principal marcador analítico de degradação, sendo essencial para o controle de qualidade ao sinalizar se a técnica de descarboxilação foi excessiva ou se as condições de conservação resultaram em perda de potência farmacológica (Carvalho *et al.*, 2020; Zalewski *et al.*, 2025). Estudos de estabilidade reforçam que o THC é particularmente suscetível à degradação térmica e fotossensível, sendo que formas ácidas como o THCA podem ser totalmente convertidas em THC e, posteriormente, em CBN em poucos meses sob condições inadequadas (Rastely, 2023).

Comparando os valores das áreas dos picos o THCA (comprimento de onda em 210 nm) de cada amostra temos que esse fitocanabinoide é o de maior concentração entre os demais. A tabela 2 apresenta os valores médios das áreas dos picos do THCA das amostras I e II nas malhas de 73 e 110 μm .

Tabela 2. – Valores das áreas dos picos do THCA das amostras I e II nas malhas de 73 e 110 μm .

Amostra	Valores da Área do pico em 110 μm	Valores da Área do pico em 73 μm	Média dos Valores da Área do pico em 110 μm	Média dos Valores da Área do pico em 73 μm
I	27.987.928	31.389.540	27.987.927	31.359.541
	27.255.301	31.447.979		
	28.720.552	31.241.104		
II	17.789.321	23.078.661	18.493.963	22.065.489
	19.654.987	21.302.649		
	18.037.581	21.815.157		
DP – Amostra I	732.625	106.650	-	-
DP – Amostra II	1.013.109	914.086		
DPR – Amostra I	2,617 %	0,340 %		
DPR – Amostra II	5,478 %	4,142 %		

Fonte: Drago (2026).

A análise dos resultados obtidos demonstra que o THCA foi o fitocanabinoide presente em maior concentração em todas as amostras avaliadas, conforme evidenciado pelas áreas dos picos cromatográficos. Esse resultado está em concordância com o esperado para essa variedade genética, que descreve o ácido tetrahydrocannabinólico como o principal canabinoide presente em inflorescências frescas de *C. sativa*, sendo seu produto de descarboxilação (THC) formado principalmente após aquecimento do material vegetal (Upton *et al.*, 2014; Aizpurua-Olaizola *et al.*, 2016).

A análise dos valores de área de pico obtidos em triplicata para cada amostra indicou diferenças estatisticamente significativas entre os resultados ($p < 0,05$), evidenciando a variabilidade estatística entre as amostras analisadas.

Ao comparar os diferentes concentrados obtidos em distintas malhas, verificou-se que as frações de 73 μm apresentaram maiores áreas de pico de THCA em relação às frações de 110 μm , para ambas as amostras. Essa diferença foi confirmada por análise estatística, evidenciando-se

como significativa ($p < 0,05$).

Esse comportamento era esperado, uma vez que partículas menores tendem a concentrar maior proporção de cabeças de tricomas, estruturas responsáveis pela biossíntese e armazenamento de canabinoides. Estudos morfológicos indicam que os tricomas capitados, que são os principais reservatórios de resina, possuem dimensões compatíveis com a faixa da malha estudada, sendo mais eficientemente isolados em malhas mais finas (Happyana *et al.*, 2013; Livingston *et al.*, 2020). Dessa forma, a maior concentração de THCA observada nas frações de 73 μm pode ser atribuída à maior pureza em tricomas e menor presença de fragmentos não glandular.

Além disso, verificou-se que a Amostra I apresentou valores superiores de área de pico em comparação à Amostra II, independentemente do tamanho de partícula. Essa diferença pode ser explicada por fatores intrínsecos ao material vegetal, grau de maturação dos tricomas e o momento da colheita e condições de cultivo e do espécime, visto que por ser realizado com uma grande quantidade de amostra foram utilizadas plantas diferentes e alturas diferentes dos caules das inflorescências, que podem receber mais ou menos luz durante a floração. A literatura demonstra que o conteúdo de canabinoides pode variar significativamente em função desses parâmetros, influenciando diretamente a densidade de tricomas e a capacidade biossintética da planta e a homogeneidade da amostra (Potter, 2009; Aizpurua-Olaizola *et al.*, 2016; Happyana; Kayser, 2017).

A utilização do método Bubble Hash apresenta vantagens significativas sob a ótica da Química Verde, por ser uma estratégia de extração mecânica que utiliza apenas água e gelo como agentes extratores. Esse processo elimina a necessidade de solventes orgânicos voláteis e potencialmente tóxicos, como o metanol ou n-hexano, reduzindo o impacto ambiental e garantindo a segurança operacional (Carvalho *et al.*, 2020). Além de ser um método de baixo custo, ele é altamente seletivo para as glândulas de resina (tricomas), onde se concentram os fitocannabinoides, o que resulta em um extrato de elevada pureza (Silva *et al.*, 2026). Diferente de métodos que utilizam solventes e calor, o Bubble Hash minimiza a coextração de impurezas da matriz vegetal, como clorofila, ceras e gorduras, preservando o perfil original da planta e evitando a degradação acelerada dos compostos ativos (Silva *et al.*, 2026). Portanto, a escolha dessa técnica assegura um produto final livre de resíduos químicos nocivos e alinhado aos requisitos de sustentabilidade e qualidade farmacêutica (Farias, 2026).

6 Conclusão

Os resultados demonstram que o processo de extração apresentou variabilidade dependente da malha, sendo a de 110 μm a mais heterogênea apresentando maior desvio padrão, enquanto a fração de 73 μm e o rendimento total mostraram maior consistência. Essa variabilidade está provavelmente associada a fatores experimentais, como diferenças no grau

de secagem entre as amostras, além da variabilidade intrínseca da matriz vegetal, seleção do material de amostragem e a variação da própria técnica de concentração de tricomas.

Observou-se uma redução progressiva do rendimento ao longo das coletas, com a maior queda entre a segunda e a terceira. As coletas subsequentes (3 e 4) são essenciais para o rendimento total, especialmente em termos absolutos, o que justifica sua coleta no processo, sobretudo em escalas maiores de extração.

A análise por HPLC-PDA/UV confirmou a presença dos principais fitocanabinoides, com predominância de THCA em todas as amostras, em concordância com o perfil esperado para inflorescências de *Cannabis sativa*. As frações de 73 μm apresentaram maiores concentrações de THCA, indicando maior pureza em tricomas glandulares.

De forma geral, os dados indicam que frações coletadas em malhas de malhas mais finas (73 μm) proporcionam extratos mais ricos em canabinoides e com maior reprodutibilidade, enquanto frações mais grossas estão mais suscetíveis a variabilidade e contaminação, mas contribuem para que o material coletado nas malhas inferiores não seja contaminado. Além disso, o controle rigoroso das variáveis de processo e da padronização do material vegetal e do extrato é fundamental para garantir maior qualidade.

REFERÊNCIAS

AL UBEED, H. M. S. *et al.* Potential applications of hemp (*Cannabis sativa* L.) extracts and their phytochemicals as functional ingredients in food and medicinal supplements: A narrative review. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 57, n. 12, p. 7542–7555, 2022.

A AL UBEED, H. M. S. *et al.* A comprehensive review on the techniques for extraction of bioactive compounds from medicinal cannabis. **Molecules**, v. 27, n. 3, 0604, 2022.

AMERICAN HERBAL PHARMACOPOEIA. ***Cannabis inflorescence monograph***. Scotts Valley: AHP, 2014.

AIZPURUA-OLAIZOLA, O. *et al.* Evolution of the cannabinoid and terpene content during the growth of *Cannabis sativa* plants from different chemotypes. **Journal of Natural Products, Washington**, v. 79, n. 2, p. 324–331, 2016.

ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. ***Green chemistry: theory and practice***. New York: Oxford University Press, 1998.

AZMIR, J. *et al.* Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: a review. **Journal of Food Engineering**, Amsterdam, v. 117, n. 4, p. 426–436, 2013.

BIRENBOIM, M. *et al.* Quantitative and qualitative spectroscopic parameters determination of major cannabinoids. **Journal of Luminescence**, v. 252, p. 119387, 2022.

BONINI, S. A. *et al.* *Cannabis sativa*: a comprehensive ethnopharmacological review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 227, p. 300–315, 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta Pública nº 1.233, de 15 de fevereiro de 2024**. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/consultas-publicas>. Acesso em: 5 abr. 2026.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 327, de 11 de dezembro de 2019. **Diário Oficial da União**: Brasília, DF, 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 1.015, de 2 de fevereiro de 2026. **Diário Oficial da União**: Brasília, DF, 2026.

CARVALHO, V. M. *et al.* Quantificação de canabinoides em extratos medicinais de Cannabis por cromatografia líquida de alta eficiência. **Química Nova**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 90-97, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170457>. Acesso em: 24 jun. 2026

CHAACHOUAY, Nouredine *et al.* Cannabis sativa L.: A review on traditional uses, botany, phytochemistry, and pharmacological aspects. **Traditional and Integrative Medicine**, v. 8, n. 1, p. 97-116, 2023

CAPELLO, C.; FISCHER, U.; HUNGERBÜHLER, K. What is a green solvent? **Green Chemistry, Cambridge**, v. 9, n. 9, p. 927–934, 2007.

CARLINI, E. A. A história da maconha no Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, p. 314–317, 2006.

CHACON, Francisco T. *et al.* Secondary terpenes in Cannabis sativa L.: Synthesis and synergy. **Biomedicines**, v. 10, n. 12, 3142, 2022

CITTI, M. *et al.* Analysis of cannabinoids in commercial cannabis products. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Amsterdam**, v. 175, p. 112752, 2019.

CLARKE, R. C.; MERLIN, M. D. **Cannabis: evolution and ethnobotany**. Berkeley: University of California Press, 2013.

CUNHA, J. M. *et al.* Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. **Pharmacology**, v. 21, n. 3, p. 175–185, 1980.

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.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **EudraLex – Volume 4: Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines**. Editora: European Commission. Brussels, 2017.

FARIAS, C. R. **Otimização do processo de extração de canabinoides a partir do resíduo de cooperativa produtora de óleo de Cannabis**. 2026. 129 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2026.

FARINON, B. *et al.* The seed of industrial hemp (*Cannabis sativa* L.): nutritional quality and potential functionality. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 1935, 2020.

GAONI, Y.; MECHOULAM, R. Isolation and structure of an active constituent of hashish. **Journal of the American Chemical Society**, v. 86, n. 8, p. 1646–1647, 1964.

GESLABS. **Terpene retention from freeze-dried trichomes to live and decarboxylated rosin products**. Technical Report, 2022.

HANUŠ, L. O. *et al.* Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Natural Product Reports*, v. 33, n. 12, p. 1357–1392, 2016.

HENRIQUES, A. Degradação de canabinoides, metabolismo e mecanismos de conversão de canabidiol (CBD) em tetrahidrocanabinol (THC) com parâmetros energéticos. *Journal of Cannabis Research*, [s. l.], v. 7, art. 11, 2025. Disponível em: <https://jcannabisresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42238-024-00239-7>. Acesso em: 24 jun. 2026

HAPPYANA, N.; KAYSER, O. Monitoring metabolite profiles of cannabis extracts using LC-MS. *Journal of Natural Products*, Washington, v. 76, n. 3, p. 435–442, 2013.

HESAMI, Mohsen; PEPE, Marco; JONES, Andrew Maxwell Phineas. Morphological characterization of *Cannabis sativa* L. throughout its complete life cycle. *Plants*, v. 12, n. 20, 3646, 2023

ISIDORE, E.; KARIM, H.; IOANNOU, I. Extraction of phenolic compounds and terpenes from *Cannabis sativa* by-products. *Antioxidants*, v. 10, n. 6, p. 942, 2021.

JANSEN, Mila. How i became the hash queen. Paris: Mama Editions, 2018

KOVALCHUK, I. *et al.* The genomics of cannabis and its close relatives. *Annual Review of Plant Biology*, v. 71, p. 713–739, 2020.

LAMY, F. R. *et al.* ‘You got to love rosin: Solventless dabs, pure, clean, natural medicine.’ Exploring Twitter data on emerging trends in Rosin Tech marijuana concentrates. *Drug and Alcohol Dependence*, v. 183, p. 248–252, 2018.

LAVIGNE, Justin E. *et al.* Cannabis sativa terpenes are cannabimimetic and selectively enhance cannabinoid activity. *Scientific Reports*, v. 11, 8232, 2021.

LAZARJANI, M. P. *et al.* Processing and extraction methods of medicinal cannabis: a narrative review. *Journal of Cannabis Research*, v. 3, n. 32, 2021.

LENARDÃO, E. J. *et al.* Green chemistry: os 12 princípios da química verde. *Química Nova*, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 123–129, 2003.

LI, H. L. An archaeological and historical account of cannabis in China. *Economic Botany*, 1974.

LIVINGSTON, S. J. *et al.* Cannabis glandular trichomes alter morphology and metabolite content during flower maturation. *The Plant Journal*, v. 101, n. 1, p. 37–56, 2020.

LÓPEZ-OLMOS, C. *et al.* Comprehensive comparison of industrial cannabinoid extraction techniques: Evaluation of the most relevant patents and studies at pilot scale. *Frontiers in Natural Products*, v. 1, 1043147, 2022.

MCPARTLAND, J. M. Cannabis systematics at the levels of family, genus, and species. *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 3, n. 1, p. 203–212, 2018.

MCPARTLAND, J. M.; SMALL, E. A classification of high-THC cannabis. *PhytoKeys*, v. 144, p. 81, 2020.

PAMPLONA, Fabricio A. *et al.* Potential clinical benefits of CBD-Rich cannabis extracts over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: observational data meta-analysis. **Frontiers in Neurology**, v. 9, 759, 2018.

PISANTI, S. *et al.* Cannabidiol: state of the art and new challenges. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 175, p. 133–150, 2017.

POTTER, D. J. *The propagation, characterisation and optimisation of Cannabis sativa L. as a phytopharmaceutical*. 2009. Tese (Doutorado) – King's College London, Londres, 2009.

PUNJA, Z. K.; SUTTON, D. B.; KIM, T. Glandular trichome development, morphology, and maturation are influenced by plant age and genotype in high THC-containing cannabis (*Cannabis sativa* L.) inflorescences. **Journal of Cannabis Research**, v. 5, n. 12, 2023

RADWAN, M. M. *et al.* Cannabinoids, phenolics, terpenes and alkaloids of cannabis. **Molecules**, v. 26, n. 9, p. 2774, 2021.

RASTELY, N. B. C. **Estudo da estabilidade de fitocanabinoides em extratos medicinais de cannabis sativa L, em diferentes condições de armazenamento**. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biotecnologia) – Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2023. Disponível em: <https://dspace.unila.edu.br/handle/123456789/7646>. Acesso em: 24 jun. 2026

RIBEIRO, Sidarta. **Flores do bem**. São Paulo: Companhia das Letras, 2024

ROMANO, L. L.; HAZEKAMP, A. Cannabis oil: chemical evaluation. **Cannabis and cannabinoid Research**, v. 1, n. 1, p. 30–43, 2016.

RULL, V. Origin and diffusion of cannabis. **Perspectives in plant Ecology**, v. 55, p. 125670, 2022.

RUSSO, E. B. History of cannabis and its preparations. **Chemistry & Biodiversity**, v. 4, n. 8, p. 1614–1648, 2007.

SAAD, Luísa. **Fumo de negro: um estudo sobre a criminalização da maconha no contexto da pós-abolição**. Salvador: EDUFBA, 2018.

SEPULVEDA, D. E. *et al.* Cannabigerol (CBG) Attenuates Mechanical Hypersensitivity Elicited by Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. **European Journal of Pain**, v. 26, p. 1950-1966, 2022.

SILVA, M. S. L. *et al.* Extraction and purification of major phytocannabinoids (Δ^9 -THC and CBD) in *Cannabis sativa* grown in northeastern Brazil. **Scientific Electronic Archives**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 1-10, 2026.

SILVA, Wanderson Carlos Firmino da. Museu Brasileiro da Cannabis. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar**, v. 6, n. 8, e686724, 2025

SMALL, E. **Cannabis: a complete guide**. Boca Raton: CRC Press, 2017.

SERAFIMOVSKA, Tijana *et al.* Determination of terpenoid profile in dry cannabis flowers and extracts obtained from different cannabis varieties. **Journal of Pharmaceutical Research International**, v. 33, n. 53B, p. 214-228, 2021

UNODC – UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. **Recommended**

methods for the identification and analysis of cannabis. New York: United Nations, 2009.

WATTS, S. *et al.* Cannabis labelling is associated with genetic variation in terpene synthase genes. **Nature Plants**, v. 7, p. 1330–1334, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines on good agricultural and collection practices.** Editora: World Health Organization. Geneva, 2003.

ZALEWSKI, Sven. **Efeitos do processo de descarboxilação de canabinoides nas inflorescências de Cannabis sativa L. sobre flavonoides e terpenos voláteis.** 2024. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2024.

ZALEWSKI, S. *et al.* **Método de monitoramento da descarboxilação de canabinoides em extratos de Cannabis sativa L. na Associação Terapêutica Cannabis Medicinal Flor da Vida.** Revista Brasileira de Cannabis (RBCann), [s. l.], v. 1, n. 1, 2025. Disponível em: <https://revistacannabis.med.br/sbec/article/view/114>. Acesso em: 24 jun. 2026

ZUARDI, A. W. History of cannabis as a medicine: a review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s. l.], v. 28, n. 2, 2006. Disponível em: scielo.br. Acesso em: 23 abr. 2026.