



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Melina Arruda de Souza

**Avaliação dos processos de produção caseira de extratos de
Cannabis sativa L. para fins medicinais**

Araraquara – SP

2022

Melina Arruda de Souza

**Avaliação dos processos de produção caseira de extratos de
Cannabis sativa L. para fins medicinais**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia-Bioquímica, junto ao Conselho de Curso de Bacharelado em Farmácia-Bioquímica, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Orientador: Prof. Dr. André Gonzaga dos Santos
Coorientador: Dr. Flávio Alexandre Carvalho

Araraquara – SP
2022

S492a Souza, Melina Arruda de.
Avaliação dos processos de produção caseira de extratos de *Cannabis sativa* L. para fins medicinais / Melina Arruda de Souza. – Araraquara: [S.n.], 2022.
43 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Cursos (Graduação – Farmácia Bioquímica) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Orientador: André Gonzaga dos Santos.
Coorientador: Flávio Alexandre Carvalho.

1. *Cannabis sativa*. 2. Métodos de Extração. 3. Extrato. 4. Óleo de cannabis. 5. Fitocanabinoides. I. Santos, André Gonzaga dos, orient. II. Carvalho, Flávio Alexandre, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, o professor André, pelos anos de aulas e ensinamentos e por abraçar a minha ideia com tanta paciência, permitindo que o trabalho acontecesse naturalmente e com muita sinergia com o meu desenvolvimento profissional.

À minha família, que me apoiou durante anos longe de casa. À minha mãe, por ser inspiração e colo e despertar em mim o amor e curiosidade pelas plantas. Ao meu pai, por ser o maior torcedor do meu sucesso, que sempre incentivou minhas decisões mesmo que fossem contrárias às dele, permitindo uma infinidade de ensinamentos. À minha irmã Barbara, por ter insistido tanto comigo para escrever sobre esse tema, fazendo com que eu descobrisse uma verdadeira paixão. À minha irmã Helena, por escutar todos os temas que estive obcecada em estudar e provar como realmente educação é a chave para a redução de danos.

À minha amiga Luisa, pelos anos de amizade dividindo o mesmo teto, que foram essenciais para a minha formação, ela foi minha família em Araraquara.

Às minhas amigas de sala, pela parceria nas tardes na biblioteca e noites no Bar do Meio, me graduar com elas foi um privilégio.

Ao Universo pela sequência de encontros e desencontros que me guiaram até aqui, até agora.

“Se tem muita pressão
Não desenvolve a semente
É a mesma coisa com a gente
Que é pra ser gentil
Como flor é pra florir
Mas sem água, sol e tempo
Que botão vai se abrir?” - Emicida

RESUMO

A terapia com cannabis medicinal é recomendada para várias patologias como transtorno do espectro autista, doenças inflamatórias, neuralgias, ansiedade, entre outras. Entretanto, o alto custo dos medicamentos importados e produtos de cannabis nacionais regulamentados pela ANVISA torna o acesso ao tratamento muito restrito. Uma alternativa de acesso é o auto cultivo, proibido por lei, sob ação judicial, e a extração caseira do óleo medicinal pelos pacientes que possuem um habeas corpus. Em muitos casos, os diferentes processos, desde a colheita até a extração, não são os ideais na perspectiva de uma cadeia produtiva de fitoterápicos. As técnicas, facilmente encontradas em blogs, cartilhas e sites, utilizam diferentes processamentos da matéria-prima vegetal e condições de extração, tornando necessário verificar se essas condizem com procedimentos considerados minimamente adequados para obtenção de um extrato eficaz e seguro. Foram descritas técnicas de secagem lenta, em estufa e por microondas, descarboxilação em forno e banho-maria e extrações com e sem solventes. O objetivo deste trabalho foi avaliar os processos caseiros de obtenção de extratos de cannabis, apontando possíveis pontos críticos pós colheita nestes procedimentos caseiros, incluindo a secagem, descarboxilação, extração, purificação da solução extrativa e secagem do extrato, com base na literatura técnico-científica e a identificação da possibilidade de reprodução a nível doméstico de alguns métodos.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*. Métodos de Extração. Extrato. Óleo de cannabis. Fitocanabinoides.

ABSTRACT

Medical cannabis therapy is recommended for many pathologies such as autism spectrum disorder, inflammatory diseases, neuralgias, anxiety, and others. However, importing cannabis products, nationally regulated by ANVISA, is expensive and makes the access to treatment very restricted. An alternative access is growing cannabis at home, which is prohibited by law under lawsuit, and extracting the medicinal oil with materials available at home. The different processes from harvesting to extracting at home can be not the ideal from the point of view of a production chain of herbal medicines. Different techniques of processing cannabis are easily accessible on blogs, brochures and websites, and as they use different processing procedures, it is important to verify how the processing methods are effective and safe. Slow drying techniques, in an oven and by microwave, decarboxylation in an oven and water bath and extractions with and without solvents have been described. Therefore, the objective of this work is to evaluate the homemade processes of obtaining cannabis extracts based on the technical-scientific literature, pointing out possible critical points in these post harvest methods, including drying, decarboxylation, extraction, purification of the extractive solution.

Keywords: *Cannabis sativa*. Extraction Methods. Extract. Cannabis oil. Phytocannabinoids.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Conversão natural de fitocanabinoides	17
Figura 2: Endocanabinoides: anandamina e 2-araquidonoilglicerol	18
Figura 3: Canabinoides sintéticos	18
Figura 4: Tricoma secretor de inflorescência de <i>C. sativa</i> .	21
Figura 5: Secagem lenta de cannabis em armário	22
Figura 6: Método de secagem em esteira	23
Figura 6: Extração a seco por dichavador trifásico	33
Figura 8: Tela de extração	33
Figura 9: Extrato obtido pelo método bubble hash, ainda molhado, sendo retirado da peneira utilizada (bubblebag).	34

LISTA DE TERMOS E ABREVIATURAS

CBC: canabicromeno

CBCA: ácido canabicromeno

CBD: canabidiol

CBDA: ácido canabidiólico

CBG: cannabigerol

CBGA: ácido canabigerólico

CBN: canabinol

CBNA: ácido canabinólico

Curar: deixar a matéria vegetal em repouso para que os processos de descarboxilação e maturação pós colheita ocorram naturalmente e se tenha uma melhor qualidade no extrato

THC: tetraidrocanabinol

THCA: ácido tetraidrocanabinólico

Trimar: ato de podar as as brácteas laterais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVO	19
3. MÉTODOS	20
4. DESENVOLVIMENTO	20
4.1. Secagem e Armazenamento	21
4.2. Descarboxilação	24
4.3. Métodos de extração	26
4.3.1. Métodos passíveis de utilização caseira: maceração e extração sem solventes	27
4.4. Métodos industriais: destilação, extração assistida por ultrassom, fluido supercrítico	35
5. CONCLUSÕES	37
REFERÊNCIAS	39

1. INTRODUÇÃO

O uso terapêutico da *Cannabis sativa* L. consta desde 2.700 a.C. no Pen-Tsao Kang-Mu, primeiro livro chinês sobre agricultura e plantas medicinais, um livro que reúne conhecimentos medicinais de diversas ervas e destaca o uso da planta para dores reumáticas, constipação, transtornos do período menstrual e até no tratamento de malária (ZUARDI, 2005). No Brasil, sua ação farmacológica é descrita nos compêndios médicos e catálogos desde 1888 para o tratamento de asma, catarro, desconfortos intestinais e insônia – como calmante, sedativo e hipnótico. Porém, por questões políticas, econômicas, preconceitos sociais, raciais e religiosos a proibição da planta teve início em 1932 e se consolidou em 1968, no auge da ditadura militar (BARROS, 2011), ocasionando na diminuição de publicações de pesquisas e avanços medicinais. Atualmente, houve a retomada do uso terapêutico mesmo o Brasil sendo um país proibicionista, mas agora em um novo cenário: existem mais estudos e tecnologia que comprovam a eficiência do tratamento com cannabis para mais enfermidades.

Após a identificação do Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), em 1964, por Gaoni e Mechoulam, em Israel, mais estudos passaram a ser publicados, como é o caso das mais de 40 pesquisas realizadas pelo brasileiro Elisaldo Carlini e seu grupo. O estudo pioneiro do pesquisador brasileiro, “Administração crônica de canabidiol a voluntários saudáveis e pacientes epiléticos”, de 1980, com foco no CBD como ferramenta de controle de crises convulsivas é de extrema relevância para comunidade científica. Atualmente, mais de 500 compostos, sendo 125 canabinoides, já foram identificados em *C. sativa*, incluindo flavonoides, terpenos e canabinoides (como o canabidiol CBD), sendo os últimos considerados mais relevantes pela sua elevada atividade biológica atuando no sistema endocanabinoide (SAJEDEH RABIPOUR, 2022). Dessa forma, mais pacientes passam a buscar acesso a tratamento à base de cannabis à legislação brasileira que, ainda assim, avança lentamente em relação à aceitação da relevância medicinal da planta.

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17, de 06 de maio 2015, que determinou que pessoas físicas podiam realizar a importação, em caráter excepcional, de produto à base de canabidiol (CBD) em associação com outros canabinoides, para consumo próprio, foi o primeiro passo para o possível acesso

aos produtos derivados da planta. A RDC ainda determinou que a importação poderia ser feita pelo próprio paciente que necessitava do produto, pelo responsável legal do paciente, ou por intermediação de hospital, unidade governamental ligada à área da saúde, operadoras de planos de saúde ou entidade civil representativa de pacientes legalmente constituída (BRASIL, 2015). Atualmente, a importação é regulada pela Resolução - RDC ANVISA Nº 660, de 30 de março de 2022 (BRASIL, 2022).

Em 14 de junho de 2015, o CBD é retirado da lista de substâncias proibidas e incluído na lista de substâncias controladas C1 da Portaria/SVS nº 344 de 12 de maio de 1998, e em dezembro do ano seguinte, medicamentos registrados derivados da *C. sativa*, com concentração máxima de 30 mg de THC por mL e 30 mg de CBD por mL foram incluídos na lista A3 da mesma portaria (PENHA, 2019). Esses medicamentos importados são de alto custo e o PL nº 5158 de 2019 (BRASIL, 2019), que pretende alterar a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990¹ e obrigar o Sistema Único de Saúde (SUS) a fornecer medicamentos que contenham o canabidiol como único princípio ativo ainda está em tramitação, dessa forma, o acesso ao tratamento fica restrito à população de alto poder aquisitivo (BRASIL, 1990).

Também de alto custo, mas sem a necessidade de importação pelo paciente, existem produtos disponíveis em farmácias fabricados por indústrias brasileiras com insumo importado, e a dispensação necessita de prescrição médica, como dispõe a RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019 sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais. No capítulo III, artigo 18 é descrito que para fins da fabricação e comercialização de produto de Cannabis, em território nacional, a empresa deve importar o insumo farmacêutico nas formas de derivado vegetal, fitofármaco, a granel, ou produto industrializado (BRASIL, 2019).

Como alternativa, existe a possibilidade de requisição de autorização da União para plantio e colheita dos vegetais da *C. sativa*, para uso exclusivamente, medicinal ou científico, como determina o parágrafo único do artigo 2º da Lei Federal

¹ A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências

n. 11.343 de 23 de agosto de 2006, por indivíduo ou associação. Assim, os pacientes podem obter o óleo de cannabis de forma mais acessível através do auto cultivo ou de associações de pacientes e familiares. No cenário brasileiro atual, mais habeas corpus estão sendo concedidos pelo Judiciário e em junho de 2022 a Sexta Turma do STJ permitiu o plantio de maconha medicinal para um grupo de três pessoas. O auto cultivo foi defendido pelo subprocurador-geral da República José Elaeres Marques:

Não obstante a possibilidade de importar e conseguir o produto via associações, o preço ainda se revela fator determinante e impeditivo para a continuidade do tratamento em vários casos. Em razão disso, diversas famílias, em busca de uma alternativa viável, têm trilhado o caminho do Judiciário, postulando por meio de *habeas corpus* salvo conduto para cultivar e extrair em casa o extrato medicinal de cannabis sem o risco de serem presas e frequentando também cursos de cultivo e oficinas de extração promovidos pelas associações (informação verbal)²

O paciente para não se enquadrar na Lei de Drogas nº 11.343/2006 deve impetrar *Habeas Corpus* (HC). Em 2016, o primeiro HC foi impetrado exitosamente para auto cultivo e, desde então, o caminho para o HC individual é um pouco mais aberto. É indicada a contratação de um advogado e a reunião de documentos que comprovem a necessidade do tratamento, como laudo e prescrição médica. Conforme relatado por Castilho (2021) em seu artigo, os pontos principais do HC individual para auto cultivo:

A fundamentação para conquistar o pedido de *Habeas Corpus* é a imprescindibilidade do tratamento, aliada à dificuldade ao acesso à terapia, seja pela ausência de condições financeiras para adquirir os medicamentos importados, seja pela dificuldade em obter o custeio pelo SUS, o que leva o paciente a realizar o auto cultivo. Tal situação, tendo em vista a atual política de drogas, enseja a impetração de *habeas corpus* para garantir que o paciente não seja privado de sua liberdade, e que não tenha suas plantas apreendidas e não sofra interrupção no tratamento, tendo em vista o exercício regular de um direito, estado de necessidade e inexigibilidade de conduta diversa (CASTILHO, 2021, p. 26)

As associações de cannabis desempenham grande papel no cenário atual brasileiro, visto que além de oferecer acesso a classe média e atender um número razoável de cotas sócio-econômicas ao tratamento, ainda disseminam conhecimento

² Informação fornecida pelo subprocurador-geral da República José Elaeres Marques em sessão realizada pela Sexta Turma do Superior Tribunal de Justiça (STJ) na data de 14 de junho de 2022.

sobre a planta e lutam por mais regulamentações justas e inclusivas. Em entrevista para o Prohibition Partners (2021), Emílio Figueiredo ressalta:

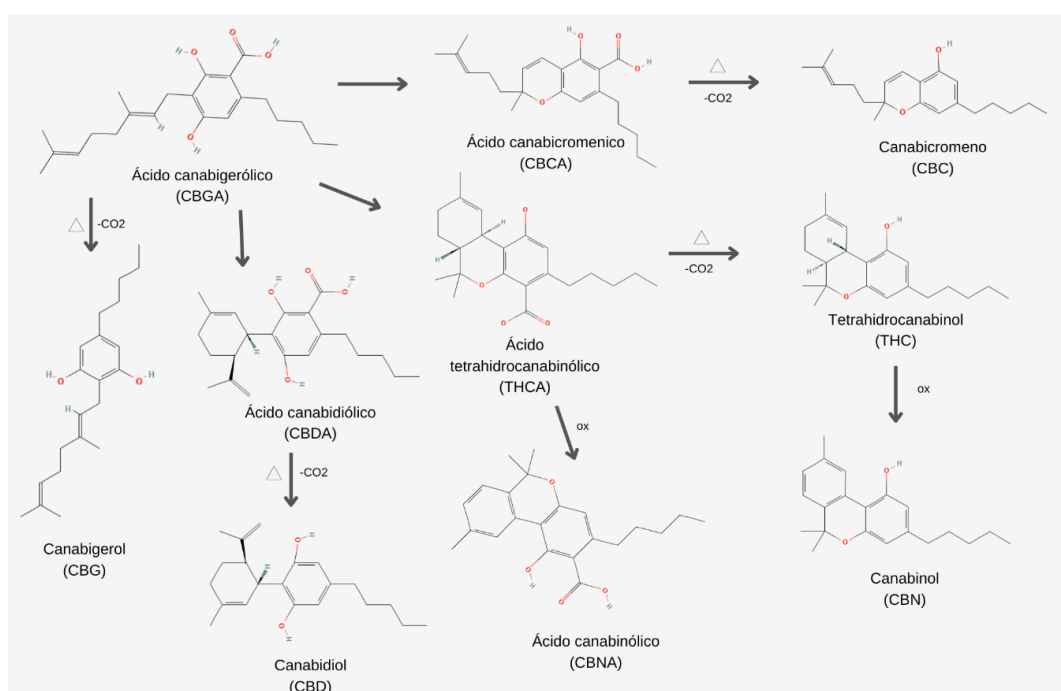
No Brasil, as associações e cultivos domésticos realizados pelos próprios pacientes continuam garantindo o acesso à cannabis medicinal e incomodando empresas que tentam, com patentes e perseguições, se estabelecer no mercado. (...) O papel das associações é se organizar em rede e atender pessoas que usam cannabis como ferramenta terapêutica, em muitos casos atendendo à demanda de acesso à cannabis medicinal e lutar por direitos coletivamente (FIGUEIREDO, 2021, [Entrevista cedida a] Hector Gomes de Sousa; George Brown. Prohibition Partners)

C. sativa. foi uma das primeiras plantas a ser cultivada e domesticada, tendo registros da utilização da sua fibra desde 4000 a.C. na China (ZUARDI, 2005). Desta forma foi possível que ao longo da história fossem selecionadas variedades específicas dependendo do produto desejado. Ao longo dos anos, por consequências de seleção natural e por interesses científicos e comerciais, variedades foram e ainda são hibridizadas e retro cruzadas, propagando novas variedades para características desejáveis, chegando a mais de 2.300 cultivares diferentes. Com isso, alguns pesquisadores agora classificam as variedades de cannabis de acordo com suas concentrações relativas de canabinoides ou quimiotipos para THC, CBD e cannabigerol (CBG), com implicações para a eficácia do tratamento (AIZPURUA-OLAIZOLA, 2016).

Trata-se de espécie dioica, de ciclo anual e pertence à família Cannabaceae. As inflorescências da planta feminina, quando não polinizadas, concentram muitos tricomas secretores epidérmicos, estruturas especializadas responsáveis pela proteção da planta e síntese, armazenamento e liberação de alguns metabólitos secundários, no caso, canabinoides (terpeno-fenois), flavonoides e monoterpenos/sesquiterpenos. Os tricomas são apêndices epidérmicos, de 50 a 300 µm, que possuem uma célula basal inserida na epiderme da planta, um pedúnculo e uma cabeça com células de secretoras especializadas. Acima da cabeça, há uma cavidade não celular onde os metabólitos, os quais formam um óleo-resina lipossolúvel, são secretados e acumulados (SMALL, 2015). Por causa do aspecto resinoso dos bioativos da planta, seu extrato é chamado de óleo. As características químicas e morfológicas da *C. sativa* estão relacionadas com vários fatores, como tipo de solo, temperatura, fotoperíodo, umidade, nutrientes, técnicas de cultivo e, também a genética (CHOUVY, 2019). Os canabinoides podem ser agrupados em três categorias: endocanabinoides, fitocanabinoides e canabinoides sintéticos

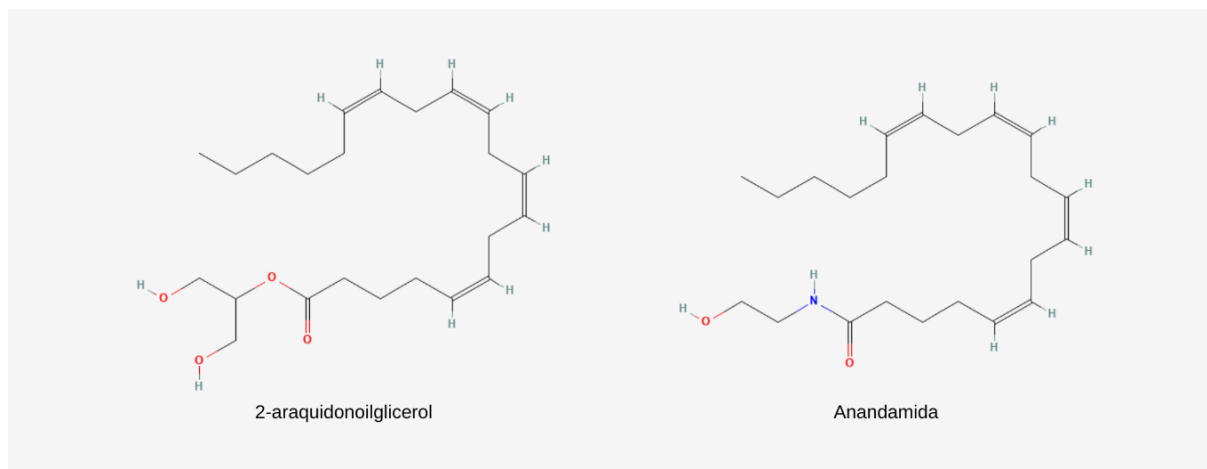
(MAURYA; VELMURUGAN, 2018). Os endocanabinoides, produzidos por quase todos os organismos do reino Animalia, são lipídios endógenos que interagem com receptores canabinoides localizados no sistema nervoso central e periférico e modulam diversas funções, como níveis e atividade de outros neurotransmissores, atuação do sistema imunológico, modulação da inflamação e da dor (MAURYA; VELMURUGAN, 2018). Os fitocanabinoides são metabólitos secundários terpeno-fenólicos produzidos por *C. sativa* e outras espécies vegetais (WANG, 2016; YAMAORI ET AL, 2010). Os canabinoides sintéticos são compostos, cuja afinidade de ligação em receptores canabinoides parecida com a de fitocanabinoides e endocanabinoides, mas seu uso têm sido advertido por conta de efeitos tóxicos desconhecidos e potencial de abuso (SHEVYRIN; MORZHERIN, 2015). Na Figura 1, foram representados os fitocanabinóides mais utilizados na medicina atualmente e suas conversões. Nas Figuras 2 e 3 é possível comparar os endocanabinoides anandamina e 2-araquidonoilglicerol e os canabinoides sintéticos dronabinol, nabilona e HU-210. Os canabinoides sintéticos podem até ter seu valor medicinal, mas são considerados perigosos e proibidos por diversas agências de saúde (AUDREI ALVES, 2012).

Figura 1: Conversão natural de fitocanabinoides



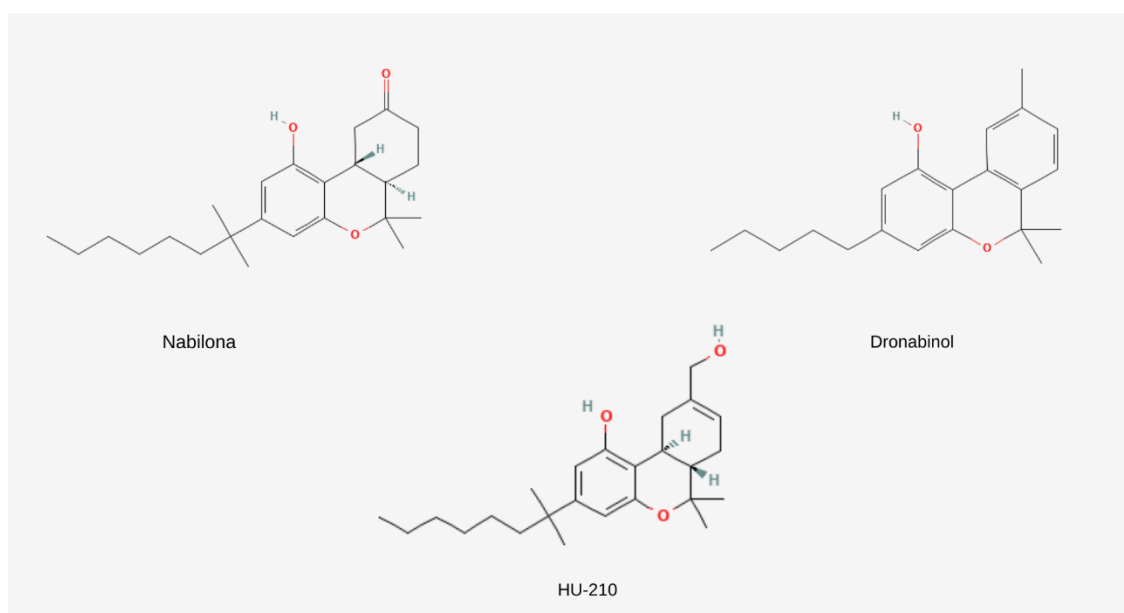
Fonte: PubChem

Figura 2: Endocanabinoides: anandamina e 2-araquidonoilglicerol



Fonte: PubChem

Figura 3: Canabinoides sintéticos



Fonte: PubChem

Os diversos metabólitos secundários com potencial terapêutico presentes na maconha e a tecnologia/ conhecimento científico para extração disponível nos dias de hoje, possibilitam produzir diversos produtos. Existem as formulações (também chamadas de óleos) com apenas um canabinoide isolado (CBD), com todos os terpenos e canabinoides mas sem THC (espectro amplo) e os de espectro completo,

que buscam englobar todas as características químicas presentes na variedade selecionada, incluindo o THC. Esse último é o mais fácil de reproduzir em métodos mais simples, justamente pela não disponibilidade de instrumentos laboratoriais para análise, separação e purificação. É conhecido que os canabinoides e terpenos usados de maneira combinada podem trazer resultados diferentes às terapias, e até mais positivos, como descrito pela primeira vez por Ben-Shabat (1998). O potencial sinérgico entre os metabólitos pode aliviar possíveis efeitos adversos, assim como agregar mais efeitos terapêuticos, é chamado de efeito comitiva ou *entourage*. O conjunto das substâncias originadas do metabolismo primário e/ou secundário, responsável pelos efeitos biológicos de uma planta medicinal ou de suas preparações, é um fitocomplexo, e é bem conhecido na fitoterapia o potencial sinérgico de um fitocomplexo.

Os diferentes métodos de extração estão diretamente relacionados à composição do óleo medicinal (DE VITA, 2020), tornando de extrema importância a avaliação do método a ser usado. Extratos fitoterápicos podem ser obtidos de diversas formas, com ou sem solventes, com auxílio de equipamentos ou não, mas idealmente visando custo-benefício, segurança e qualidade, considerando aspectos químicos e botânicos do vegetal. Levando em consideração a realidade da legislação brasileira para o acesso à terapia canábica, e a relevância do tema, este trabalho faz uma revisão sobre os métodos de extração descritos na literatura científica, blogs, cartilhas e sites (passíveis de reprodução caseira) buscando comparar os métodos científicos com os caseiros e contribuir com as pesquisas da área para democratização do acesso à cannabis medicinal.

2. OBJETIVO

Avaliar os processos artesanais de obtenção de extratos de *Cannabis sativa* L. com base na literatura técnico-científica, apontando possíveis pontos críticos nesses procedimentos, considerando a secagem das inflorescências, descarboxilação, extração, purificação da solução extrativa e secagem do extrato (quando necessário).

3. MÉTODOS

Na produção deste trabalho, foram realizadas pesquisas de publicações científicas em bancos de dados como *Google Scholar*, PubMed, Scielo, *SciFinder* e *ScienceDirect*. Além de bancos de dados, realizamos pesquisas visando publicações não científicas via Google e YouTube durante o mês de junho de 2021 e outubro de 2022. As palavras chaves utilizadas nas buscas foram as seguintes: cannabis, extração, métodos de extração, extrato, óleo de cannabis, óleo de maconha, maconha. Os termos foram buscados em português e inglês. Foram usados também os termos “*hash oil*” e “*solventless hash oil*”. A pesquisa focou em estudos que discutem métodos de extração passíveis de replicação, em alguma escala, em ambientes não industriais.

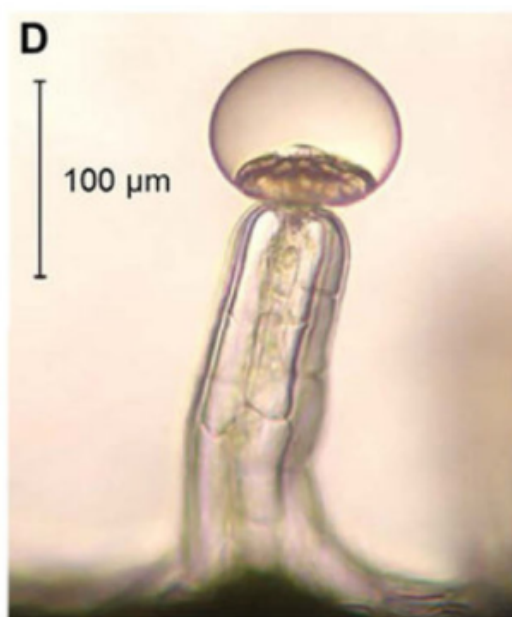
4. DESENVOLVIMENTO

Extrações são processos químicos e/ou físicos de separação de uma ou mais substâncias de uma matriz. Os produtos obtidos por esses processos em materiais vegetais normalmente são misturas complexas de metabólitos, no estado líquido, semissólido ou pó seco e os procedimentos padronizados visam extrair as substâncias com ação farmacológica e eliminar substâncias tóxicas. O extrato obtido após padronização, pode ser utilizado como fitoterápico, na forma de tinturas ou extratos fluidos ou ainda processado para ser incorporado em formulações como comprimidos e cápsulas (TIWARI, 2011). As técnicas de extração utilizadas em plantas incluem maceração, infusão, percolação, digestão, decocção, extração contínua a quente (Soxhlet), hidrodestilação e arraste à vapor d'água, extração assistida por micro-ondas, extração por ultrassom (sonicação) e extração por fluido supercrítico.

Na Figura 4, é possível observar um tricoma secretor (DESAULNIERS BROUSSEAU, 2021). Os tricomas tectores são encontrados em caules, folhas, pecíolos, estípulas e brácteas da planta e têm como função principal proteger os tecidos vegetais contra agentes bióticos e abióticos. Os tricomas secretores são as principais estruturas para produção e armazenamento de canabinoides e terpenos (LIVINGSTON, 2020). Para extração e produção de produtos medicinais os tricomas secretores são fundamentais, pois ocorrem no momento auge de maturação da

inflorescência da planta feminina e possuem riqueza de metabólitos secundários (HAPPYANA, 2013).

Figura 4: Tricoma secretor de inflorescência de *C. sativa*.



Fonte:(DESAULNIERS BROUSSEAU, 2021).

Os parâmetros básicos que influenciam a qualidade de um extrato incluem a genética da planta, o método de cultivo, estágio de desenvolvimento da planta na colheita, parte da planta usada, método de secagem e descarboxilação, solvente usado para extração, procedimento de extração e armazenamento (TIWARI, 2011).

Dessa maneira, os métodos de processamento descritos em literaturas científicas, blogs, cartilhas e sites, passíveis de replicação, foram selecionados e serão descritos detalhadamente conforme ordem de execução na cadeia produtiva.

4.1. Secagem e Armazenamento

A secagem tem o objetivo de eliminar água das partes das plantas, pois evita reações de hidrólise, assim como o crescimento microbiano (fungos e bactérias), sendo aceitável um teor máximo geral de 14% (m/m) de umidade residual para evitar o crescimento de microrganismos. A contaminação microbiológica pode ser evitada e minimizada com um processo de secagem eficiente, além de prevenir degradação

de compostos por oxidação ou ação da luz, como bem descrito por (FAIRBAIRN, 1976).

Diferentes técnicas de secagem têm sido usadas para preservar a cannabis. O método mais utilizado, presente na maioria dos resultados de pesquisa, é o da secagem lenta, e é bem passível de reprodução caseira, como representado na Figura 5. Ele consiste em pendurar os galhos com as inflorescências de cabeça para baixo em varal ao ar livre ou caixa com desumidificador, por 6 dias, ou até que os galhos menores estejam facilmente quebráveis. A temperatura deve ser mantida entre 18 e 21 °C e a umidade relativa não deve ultrapassar de 55 %. As inflorescências podem estar “trimadas” (com as brácteas laterais podadas) ou não.

Figura 5: Secagem lenta de cannabis em armário



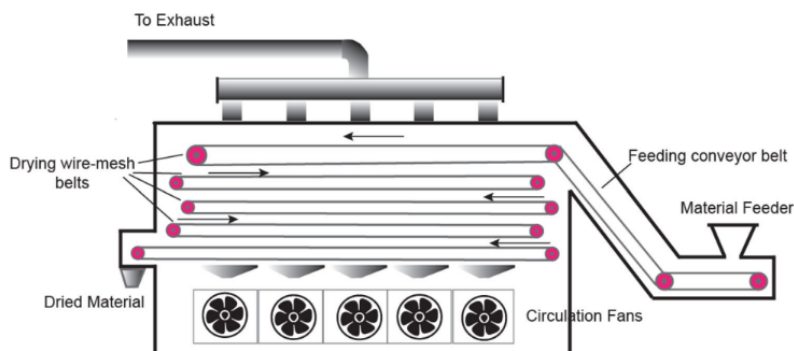
Fonte: Cartilha SinSemilla

Segundo a cartilha do blog espanhol Sinsemilla (2020) a maneira ideal de identificar em casa se o material vegetal está perfeitamente seco é dobrando um galho e verificando se faz barulho e quebra-se facilmente, ao invés de dobrar-se. Segundo o autor, o ideal é a matéria não estar seca por completo e sim entre 5 e 10 % de umidade para que os compostos voláteis sejam preservados e que os tricomas não ressequem, o que pode prejudicar o extrato.

Na indústria da cannabis, a planta pode ser seca também em um secador de esteira, como outras matérias vegetais, onde o movimento das esteiras garante uma secagem uniforme da planta e a temperatura e o fluxo de ar podem ser ajustados de acordo com a necessidade. Na Figura 6, vemos a mecânica da secagem em esteira.

A secagem em estufa com ou sem circulação de ar é comumente usada devido à sua facilidade de operação e baixo custo.

Figura 6: Método de secagem em esteira.



(CHALLA; MISRA; MARTYNENKO, 2021)

A secagem em microondas é uma alternativa nova e rápida, mas atende especialmente a indústria. No método, utilizam-se micro-ondas de alta frequência (300 MHz a 300 GHz) que penetram o tecido vegetal e geram calor interno, criando uma pressão de vapor dentro do material vegetal, forçando a umidade para a superfície. Esse método possui muitas vantagens, como velocidade de operação (10 min), eficiência no uso de energia, baixos custos adicionais e alta qualidade, porém não preserva tão bem compostos voláteis (CHALLA, 2020).

A matéria vegetal também pode ser desidratada em liofilizador. As baixas temperaturas preservam os compostos voláteis e outros canabinoides. Normalmente o processo leva de 10 a 15 h e requer o congelamento do material vegetal previamente, o que aumenta o tempo de secagem, além de ser uma técnica de alto custo (CHALLA; MISRA; MARTYNENKO, 2020).

Segundo a monografia das inflorescências de Cannabis da American Herbal Pharmacopoeia, o valor máximo da perda por dessecação da droga vegetal deve ser 10% (m/m). O material oriundo da secagem caseira não é avaliado por ensaios como perda por dessecação e pode conter teores de umidade elevados que podem acarretar problemas de qualidade do material vegetal, se armazenado até a extração. Os processos de secagem podem também gerar degradação de componentes bioativos, incluindo os canabinoides, flavonoides e terpenos, além de terem dificuldades em termos de reprodutibilidade e padronização. Idealmente, a

cannabis deve ser armazenada em recipientes herméticos, ao abrigo da luz e em ambientes frescos.

4.2. Descarboxilação

Fatores ligados às condições de armazenamento de cannabis pós-colheita, como atividade microbiana, umidade, temperatura do ambiente e exposição à luz, afetam a qualidade e a concentração de canabinoides da matéria vegetal, mesmo que após a colheita a biossíntese de metabólitos pare (BACKER, 2019). Estudos de armazenamento, demonstram que o CBD não é propenso à degradação oxidativa e é estável ao longo do tempo, mas o THCA é convertido mais rapidamente a THC com a presença de oxigênio e aumento da temperatura (WANG, 2016; GRAFSTROM, 2019). Especificamente, as concentrações de THC aumentam acentuadamente de 1,5 % a 2,1 %, 12,2 % e 12,7 % quando material foi seco a 50 °C, 100 °C e 150 °C, respectivamente (TASCHWER; SCHMID, 2015). Outro exemplo de mudança no perfil do material vegetal é a presença de canabinol (CBN), que não está presente na matéria vegetal fresca, mas ocorre na degradação do THC durante o armazenamento prolongado, principalmente mais de 24h, e em temperaturas acima de 50 °C (TASCHWER; SCHMID, 2015; WANG, 2016). Em ambiente protegido da luz e da troca de ar, é possível “curar” a matéria vegetal, para que o extrato vegetal contenha os compostos voláteis e seja promovida a descarboxilação controlada de THCA em THC (MCPARTLAND; MCKERNAN, 2017). Em estudo de 2021, foi constatado que o processo de descarboxilação pode converter 61 % do CBDA presente na amostra em CBD (MICALIZZI, 2021).

Como na matéria vegetal, os canabinoides existem sob a forma ácida, ou seja, possuem um ácido carboxílico ligado ao anel aromático da estrutura, a *C. sativa* não apresenta, em grandes quantidades, em sua forma natural e fresca o Δ^9 -THC, CBD, CBG, CBC, entre outros, mas sim seus precursores como o ácido carboxílico como o Δ^9 -ácido tetrahydrocannabinóico (Δ^9 -THCA), ácido canabidiólico (CBDA), ácido canabigerólico (CBGA), ácido canabicroménico (CBCA). A descarboxilação é necessária para converter moléculas precursoras, como THCA, CBDA, CBCA e CBGA, nos compostos farmacologicamente ativos THC, CBD, canabicromeno (CBC) e CBG e CBN (TASCHWER; SCHMID, 2015; WANG, 2016). A descarboxilação das formas ácidas dos fitocannabinoides é um processo não

enzimático e espontâneo produzido pelo calor, luz e presença de oxigênio (WANG, 2016).

Os principais fitocanabinoides utilizados clinicamente atualmente são o THC, CBD, CBG e CBN. Selecionar quais canabinoides estão presentes no extrato é fundamental para atender cada necessidade terapêutica, e por isso a etapa de descarboxilação é essencial. Por exemplo, o THCA pode exercer efeitos imunomoduladores, anti-inflamatórios, neuroprotetores e antineoplásicos, e não apresenta características psicoativas, já o THC consegue suprimir a atividade locomotora, diminuir a temperatura corporal, induzir catalepsia, possui propriedades analgésicas, imunomoduladoras e anti-inflamatórias e apresenta efeito psicoativo (KCM Verhoeckx, 2006). O CBD é principalmente usado para alívio da dor, casos de epilepsia, ansiedade e até mal de Alzheimer; já o CBDA apresenta principalmente efeitos anti-inflamatórios (BURSTEIN, 2015; WHITING, 2015). O CBG demonstra propriedades antibacterianas e anti neoplásicas (APPENDINO, 2008) e o CBN, o produto primário da degradação do THC, cujas concentrações aumentam após a colheita e durante o armazenamento, apresenta efeitos psicoativos menos potentes que o THC, causa sensação de torpor e leve sedação (WIANOWSKA, 2015). Sendo assim, é importante avaliar a necessidade ou não da descarboxilação, visando quais formas químicas são desejadas no extrato.

O processo de descarboxilação pode ser feito em um espaço de tempo e temperatura relativamente flexíveis, normalmente realizado em estufas de secagem. Combinando tempo e temperatura, estima-se que os limites são de 90°C e 140°C e 5 a 60 min (PERROTIN-BRUNEL, 2011).

Em replicações caseiras, os métodos mais utilizados são aquecimento da matéria vegetal em forno a gás e/ou elétrico, fritadeiras elétricas e até micro-ondas, ou nos processos de extração como a infusão e percolação, mas não é possível avaliar quanti e qualitativamente esses processos de fato. Em vídeo para o seu canal do YouTube, a produtora de conteúdo canábico, Lilica 420, apresenta que as condições ideais para a descarboxilação seriam entre 80 °C e 120 °C por até 60 min e que o material vegetal deve estar protegido com papel alumínio ou frasco de vidro quando aquecido em forno. Em publicação no seu blog, Cozinha 4e20, Caio Cezar apresenta a possibilidade de realizar o processo em micro-ondas, mas reforça que o método não é o ideal, pois não só degrada os terpenos e canabinoides, como “tosta” a inflorescência, deixando o produto da extração com sabor desagradável. Já Alice

Reis, educadora canábica e proprietária do blog Girls in Green, sugere outros métodos. Ao utilizar o aquecimento em forno, pré-aquecê-lo à 115°C e após distribuir a amostra em assadeira e cobri-la com papel manteiga, descarboxilar por 40 minutos, sempre verificando a coloração da matéria para não ocorrer tanta degradação de terpenos. Além dessa técnica, ela ainda descreve como descarboxilar sob banho-maria, onde a temperatura é mais baixa e o processo mais controlado: “Coloque a flor de cannabis em um saco de cozimento fervível, tipo ‘Ziploc’, e feche. Coloque em água no estágio inicial do fervimento, quando está com pequenas bolhinhas, (a 100°C) por 90 minutos. Certifique-se de que a água não ferva. Retire a bolsa da água e deixe esfriar antes de abrir.”

Os métodos até se justificam quando comparados com a literatura. Temperaturas um pouco mais baixas (100°C) por mais tempo são mais recomendadas do que temperaturas elevadas, para preservação dos metabólitos. Processos de descarboxilação acima de 130°C devem não devem ultrapassar 30 minutos. A descarboxilação pode ser feita em qualquer fase da produção do óleo medicinal, antes ou depois da extração. Geralmente, o tempo de descarboxilação no processo de produção é determinado pela metodologia de extração utilizada. Os canabinoides ácidos são mais polares do que neutros, sendo assim, em extrações com etanol por exemplo (solvente polar) a descarboxilação prévia não difere muito do resultado. Porém em extrações com solventes apolares, como CO₂ supercrítico é preferível descarboxilar o material antes da extração, assim a umidade restante no material vegetal é removida e aumenta a solubilidade dos canabinoides no solvente de extração (DANIEL A. REASON, MEGAN N. C. GRAINGER, AND JOSEPH R. LANE, 2022)

4.3. Métodos de extração

Os parâmetros básicos que influenciam a qualidade de um extrato incluem a genética da planta, o sistema de cultivo, o manejo, estágio de maturação da planta na colheita, parte da planta usada, processamento pós colheita, método de secagem e descarboxilação, solvente usado para extração, método de extração e armazenamento. A escolha do procedimento e dos solventes é influenciada pelo que se pretende com o extrato, objetivando o melhor extrato dentro de uma determinada

realidade, considerando tempo disponível para processamento, investimento monetário, condição da matéria-prima, nível de contaminantes e segurança (TIWARI, 2011).

Os métodos para extrair óleos da cannabis, com solventes, são baseados na polaridade do solvente e dos metabólitos secundários da planta, levando em consideração se a matéria prima apresenta mais canabinoides ácidos ou neutros. Existe também, a possibilidade de extração a seco e sem solventes, utilizando técnicas antigas de extração, mas consideradas tão eficazes quanto as extrações mais modernas. Os métodos consistem em fragilizar os tricomas glandulares da planta de modo que se desprendam da matéria vegetal podendo ser separados por métodos físicos (RABER, 2015).

4.3.1. Métodos passíveis de utilização caseira: maceração e extração sem solventes

A maceração é um método de extração que consiste em imergir a amostra vegetal em solventes orgânicos, por longo período e temperatura ambiente. O método pode ser mais eficiente por aumento da temperatura e/ou agitação, além da troca do solvente extrator em diferentes etapas (remaceração). No caso da cannabis, são utilizadas temperaturas um pouco mais elevadas, de 40 a 80 °C e 30 a 90 min, e as inflorescências são moídas antes da extração (MONTON, 2019).

Por não apresentar riscos de inflamabilidade ou intoxicação, a extração por maceração combinada à escolha de óleos vegetais como solventes extratores é uma das mais limpas e fáceis que existem. O produto resultante é um óleo transportador (tipicamente azeite ou óleo de coco) saturado com canabinoides que pode ser usado diretamente na sua forma concentrada ou para preparo de formulações tópicas. O uso de óleos vegetais, como azeite de oliva e óleo de coco, como solventes nesse método é frequente, pois os terpenos são preservados e não ocorre evaporação sob aquecimento prolongado. Porém, essa mesma característica, pode dificultar a purificação de extratos e concentração de canabinoides no extrato, justamente por não se conseguir facilmente separar o óleo e dos metabólitos secundários (ROMANO; HAZEKAMP, 2013).

O método possui algumas variações. Em seu blog, Caio Cezar ensina a técnica utilizando 10 g de inflorescências descarboxiladas e 100 mL de azeite de oliva, por até duas horas de banho-maria. Já Alice do Girls In Green, relata uso de

500 mL de óleo de coco extravirgem e 25 g de matéria vegetal também descarboxilada. A maceração é aquecida em banho-maria por duas horas. Ambos filtraram o óleo em seguida.

As técnicas podem ser comparadas com o protocolo descrito em experimento de Romano e Hazekamp (2013) onde utilizando 10 g de matéria vegetal e 100 mL de azeite de oliva, sob aquecimento em banho maria por 120 min, a concentração final de canabinoides no extrato foi de 2,5 mg/mL.

Quando comparado a outros solventes, o extrato de azeite mostrou conter o maior número de terpenos, tornando-o um extrato bruto superior. O azeite de oliva é um solvente não inflamável de baixo custo, considerado atóxico quando utilizado topicamente ou oralmente. Outro ponto positivo é que os extratos à base de azeite mantêm a concentração de canabinoides por mais tempo do que os extratos à base de etanol, por exemplo. Uma desvantagem associada aos extratos de azeite, no entanto, é que extratos não podem ser concentrados por evaporação. Isso significa que volumes maiores de extratos oleosos precisam ser consumidos para ter os mesmos efeitos terapêuticos que outros extratos mais concentrados (ROMANO; HAZEKAMP, 2013). Além disso, estes extratos possuem baixa validade por estarem sujeitos a maior contaminação de microorganismos. Problemas comuns enfrentados durante a extração incluem decidir quando descarboxilar o material vegetal, determinar a melhor proporção de óleo para planta e garantir que o óleo seja totalmente removido do material vegetal residual. Quando descarboxilados, os canabinoides neutros dissolvem-se mais eficientemente em óleos do que os canabinoides ácidos. Portanto, o material vegetal deve ser descarboxilado antes de iniciar o processo de extração (BEADLE, 2019).

Além dos óleos vegetais, outros solventes podem ser usados nessa técnica. O etanol provou ser mais seguro e eficaz do que outros solventes orgânicos como *n*-hexano, acetona, metanol (ROMANO; HAZEKAMP, 2013). Da mesma forma, Brighenti (2017) concluiu que maceração dinâmica com etanol por 45 min em temperatura ambiente foi a melhor maneira de extrair canabinóides não psicoativos, especialmente as formas ácidas.

Para o blog Open In Green, Lilica 420 afirma, em 2021, que a maneira mais segura de realizar uma extração por maceração é utilizando o método a frio utilizando álcool de cereais (etanol) ou glicerina vegetal como solventes. No método ensinado na matéria, a proporção utilizada é de 10 g de maconha descarboxilada

para 300 mL de solvente e a mistura deve ser armazenada em frasco de vidro ou pote de conservas e o recipiente deve estar bem fechado. A solução extrativa deve ser armazenada em local fresco e escuro por cerca de 1 mês, com agitação ocasional. Para finalizar a extração, a solução extrativa deve ser filtrada (papel filtro) e está pronta para consumo.

Amplamente utilizado e facilmente encontrado em artigos, o método de maceração é descrito de algumas formas, e muitas vezes pode ser associado a outras técnicas. Bowen e outros (2021), descrevem o seguinte método: 7 g de material vegetal seco devem ser pesados e transferidos para garrafa de vidro de no mínimo 100 mL e ela deve ser totalmente coberta com papel alumínio para limitar a exposição à luz UV. Em seguida, recomenda-se adição de 75 mL do solvente de extração apropriado (etanol ou isopropanol grau alimentício) seguido de agitação (no agitador a 150 rpm ou manualmente), por 30 min em temperatura ambiente. Deixar a mistura decantar em frasco de fundo redondo de 250 mL tarado embrulhado em papel alumínio e submeter a mistura a filtração a vácuo (tamanho de poro de 25 μm) e lavar o material vegetal com alíquotas de 5 mL de solvente até que o líquido filtrado fique visivelmente claro. O filtrado deve ser então combinado com o decantado no frasco de fundo redondo e submetido a evaporação por pressão reduzida a 50 °C usando um evaporador rotativo. Quando os extratos ainda estiverem viscosos, transferi-los para frascos de cor âmbar de 40 mL e mantê-los a 135 °C por 40 min para descarboxilação. Em seguida resfriar até temperatura ambiente e diluir como de preferência. Nesse caso, trata-se de um método mais complexo e de difícil replicação em ambiente não laboratorial.

Outro exemplo de utilização dessa técnica, é descrita em estudo de Gallo et al. (2020), no qual após a secagem, 40 g de inflorescências moídas foram colocadas sob 1.100 mL de etanol 96 % (v/v) em recipiente de vidro hermeticamente fechado (em aplicação industrial, geralmente são usados recipientes de aço inoxidável) e mantido a uma temperatura constante de 20 °C. As inflorescências foram deixadas sob maceração por 24 h, agitando ocasionalmente para facilitar o processo. Posteriormente, a tintura foi filtrada, seca e descarboxilada. O resíduo seco obtido após a secagem da solução extrativa, contém o fitocomplexo que permanece após a remoção do solvente. A porcentagem de matéria seca é muito variável e depende de vários fatores, como a qualidade da amostra, método de extração e secagem. A amostra foi seca e descarboxilada a 80 °C em forno por 24 h, além disso,

temperaturas de 110 e 120 °C por 15, 16, 20 e 22 min também foram testadas, sendo a primeira condição descrita a mais adequada. A secagem do extrato bruto permite obter um produto de menor tamanho, concentrado, rico em substâncias ativas, que pode ser diluído em um veículo, de acordo com a concentração necessária para cada tratamento.

Um método de maceração bastante conhecido é o método de Rick Simpson Oil, RSO, técnica de extração desenvolvida pelo ativista e educador canábico Rick Simpson e publicada no livro Rick Simpson Oil - Nature's Answer for Cancer (2016). O autor norte americano, após sofrer um grave ferimento na cabeça em 1997 e não encontrar resultados positivos na medicina alopática tradicional, começou a estudar sobre a planta e fazer uso de extratos de cannabis produzidos por ele mesmo em casa. Rapidamente descobriu a cura para o seu acidente e notou aumento significativo na sua qualidade de vida. Em seu livro, é descrita a importância das Boas Práticas de Fabricação caseira, incluindo: definir passo a passo dos procedimentos de produção; seguir tais procedimentos minuciosamente a fim de evitar contaminações, misturas e erros; utilizar equipamentos e utensílios adequados e próprios para todo o processo (evitar utilizar os utensílios para outras finalidades); fazer a limpeza apropriada da área e dos equipamentos com álcool 70 % e papel adequado; proteger os produtos contra contaminação através de boas práticas de higiene diária como lavar as mãos; usar equipamentos de proteção individual como touca, máscara e luva.

Em seu método, inicialmente, toda a matéria vegetal seca é colocada em vasilhame de plástico e o etanol (ou álcool de cereais) (previamente resfriado a 0 °C) é adicionado até aproximadamente 2x o volume de toda matéria vegetal (1:10). Ainda com luvas, a mistura é agitada por 3 a 10 min dependendo da coloração da tintura. Seguindo Rick, a coloração é um bom indicador em relação à qualidade do extrato: o óleo verde dourado representa alta qualidade; o amarelo esverdeado, média qualidade; e verde limão média qualidade; verde escuro, verde oliva, verde bandeira são extratos de baixa qualidade, pois caracterizam o excesso de clorofila, que não é desejado no extrato, seguindo o autor. Posteriormente, utilizando um coador / peneira, a mistura é filtrada e o restante da matéria vegetal pode voltar ao vasilhame para mais uma lavagem, de no máximo 10 min (observando sempre a coloração da tintura). Ao final dessa nova mistura, é repetido o processo de filtragem. O álcool filtrado em ambas as lavagens pode ser misturado e filtrado no

máximo duas vezes em filtro de café. Por fim, deve ser realizada a purga do líquido resultante da filtragem, ou seja, evaporação do solvente do extrato, em banho-maria para evitar possíveis acidentes. O autor recomenda que se coloque água em uma panela alta, que não encoste no recipiente de vidro escolhido para manter o líquido. A temperatura deve ser monitorada para que a água do banho-maria não entre em ebulição. O álcool deve ser evaporado até que essa mistura atinja quase a mesma viscosidade de mel e esteja homogênea, de maneira que ao virar o recipiente para baixo o conteúdo não escorra. A ventilação do ambiente é fundamental, um ventilador deve estar posicionado de modo que o fluxo de ar seja direcionado a uma janela e circule no ambiente. Esse método é amplamente divulgado e é possível encontrar diversos vídeos e manuais na internet para reprodutibilidade caseira. Alguns autores, utilizam álcool isopropílico como solvente (JANINA K. BOWEN et al, 2021).

A utilização de etanol como solvente pode ter um ótimo custo-benefício, e sua característica polar solubiliza boa parte dos componentes solúveis em água da cannabis, o que pode resultar em um extrato de amplo espectro. O resultado ideal da extração de etanol é uma cera de coloração verde escuro, mais voltado para o âmbar espessa (com menor concentração de clorofila) com um perfil de canabinóides e terpenos de espectro completo, muitas vezes referido como extrato bruto ou full spectrum. O pós-processamento do óleo bruto depende do produto desejado. O extrato de etanol tem rendimento de 3 a 4 vezes maior do que o extrato de azeite, afirmam alguns autores (DE VITA, 2020). Porém, no protocolo descrito por Romano e Hazekamp, 2013, ao realizar a extração com etanol, utilizando 5 g de inflorescências e duas lavagens com 100 mL de solvente sob 20 min de agitação, a concentração constatada foi de 2,5 mg/ mL, assim como constatado na extração com azeite de oliva.

Os problemas mais comuns enfrentados na extração de etanol incluem a descarboxilação do material, a remoção do etanol da biomassa e a remoção do excesso de clorofila do extrato. A descarboxilação em processos industriais, é feita a vácuo para diminuir o ponto de ebulição do etanol para que o esse possa ser removido enquanto os compostos são ativados. Para combater a extração de clorofila e outras impurezas, o extrato é misturado com carvão e argila branqueadora e passa por um pequeno filtro. Isso pode diminuir a quantidade de canabinóides, mas aumentará sua concentração. Os processos de extração de etanol podem ser

ainda mais refinados quando extraídos em temperaturas baixas, o que diminuirá a presença de lipídios nos óleos brutos (BEADLE, 2019).

A cannabis também pode ser extraída por métodos sem solventes, por atrito físico. A extração a seco de fitocanabinoides é uma das técnicas mais antigas de extração e resultam em extratos de tanta qualidade ou até mais que os processos modernos. Consiste em fragilizar os tricomas glandulares da planta de modo que se desprendam da matéria vegetal. A ausência de solventes e baixa temperatura permitem que a maioria dos terpenos seja preservada, o que possibilita um extrato de espectro completo sem presença de contaminantes tóxicos (RABER, 2015).

Dentre os produtos de extrações sem solvente estão "charas", "kief", "rosin" e "bubble hash". A maioria é descrita mais frequentemente em blogs e vídeos e os extratos comumente são utilizados recreacionalmente. Porém, nada impede de que esse extrato seja diluído por doseamento em um veículo para uso oral, como o MCT (triglicerídeos de cadeia média do coco), azeite de oliva e outros (MONTIN, 2020).

Em artigo do blog Girls in Green (cannabis), Montin descreve um passo-a-passo de como aplicar esses métodos em casa, com poucos materiais. O "charas" é um dos métodos mais tradicionais de extração de haxixe originado na Índia e no Nepal. Ele é realizado com o atrito das mãos nas inflorescências, apenas. A extração deve ser iniciada com as mãos bem limpas, em seguida devem ser realizados movimentos circulares com a inflorescência nas palmas das mãos, com pouca pressão. A resina dos tricomas começará a ficar grudada nas palmas das mãos e então basta raspar o extrato das mãos. O processo pode ser repetido com quantas flores achar necessária a quantidade de extrato. O método tem rendimento baixo, mas custo zero de maquinário, praticamente.

Já o "kief", são os tricomas soltos e secos, peneirados em malha de micragem entre 55 e 110 μm . Os tricomas possuem tamanho entre 50 e 140 μm , podendo variar dependendo da variedade e do nível de maturação da planta. O blog Girls in Green (2020) recomenda que o processo seja feito com um dichavador trifásico (figura 7) ou sob telas de micragem pequena (figura 8), onde após a movimentação do aparelho com a matéria vegetal, fique depositado uma espécie de pó, o kief, que são as cabeças de tricomas soltas. Como o anterior, apresenta baixo rendimento e custo.

Figura 7: Extração a seco por dichavador trifásico



Fonte: Dr. Banz – Cannabis Lifestyle, 2021

Figura 8: Tela de extração



Fonte: site OverGrow

Ainda sem solventes, o extrato pode ser extraído por pressão e aquecimento, chamado de “rosin”. O processo pode ser feito com vários tipos de prensa caseira, e até mesmo chapinhas de cabelo. Se baseia em prensar a inflorescência, embrulhada em papel vegetal, sobre aquecimento até que a resina seja liberada dos tricomas e fique grudada no papel, podendo ser facilmente removida.

O método do bubble hash pode ser reproduzido com objetos do dia a dia, necessitando apenas da cannabis trimada (aparada), água gelada, recipiente de vidro, peneira simples e filtro de café. O primeiro passo é colocar a matéria em um recipiente de vidro com água e gelo e em seguida agitar por aproximadamente 3 min. Depois, deixe o pote de vidro descansar de 15 a 20 min e retire a matéria vegetal da superfície. Em seguida, basta filtrar a mistura restante pelo filtro de café e apertar delicadamente para remover o excesso de água. A massa úmida e fria resultante é o extrato concentrado, e basta deixá-lo secar (MONTIN, 2020). Essa etapa final da coleta do extrato, é exemplificada na figura 9.

Figura 9: Extrato obtido pelo método bubble hash, ainda molhado, sendo retirado da peneira utilizada (bubblebag).



Fonte: Grow Room, 2019

Murilo et al. (2020) descreveram o método de extração do Bubble Hash. Aproximadamente 60 g de inflorescência, previamente seca, foram transferidos em uma bubblebag (bolsa com malha pouco espaçada que funciona como peneira granulométrica para produção em pequena escala) e adicionado 1 kg de gelo seco. A mistura ficou em contato por 3 min, tempo suficiente para fragilizar os tricomas através de congelamento. Em seguida, foram separados por agitação mecânica em movimentos bidirecionais, utilizando a bubblebag como tamiz. Como padrão comparativo, foi pesado 1 kg de inflorescência triturada, que foi transferido para um béquer onde foram adicionados 3 L de álcool de cereais. Para otimizar a extração, foi utilizado um agitador com hélice por 50 min. Depois da extração, a solução foi filtrada em papel de filtro e levada para evaporador rotativo a 40 °C por 50 min e 200 mbar de pressão. A conclusão do experimento foi de que a extração por via seca utilizando a bubblebag reduz significativamente o tempo gasto em processo (8 min na extração a seco e 100 min para extração alcoólica), além de demandar poucos equipamentos de proteção individual e coletiva por não utilizar solventes. Quando os resultados de seletividade de extração são analisados, a extração utilizando a bubblebag apresentou 41,7% teor de canabinoides

Os métodos sem solventes descritos apresentam muitas vezes rendimentos menores do que outros métodos, mas são mais seguros, concentrados, sem resquícios de solventes e com menor gastos do que outros métodos de extração,

critérios que sempre devem ser levados em consideração no momento de escolha do método.

4.4. Métodos industriais: destilação, extração assistida por ultrassom, fluido supercrítico

Com a tecnologia disponível, o extrato de cannabis pode ser extraído de diversas formas na indústria a fim de maior rentabilidade e escalonamento do processo.

A extração por Soxhlet envolve tradicionalmente um frasco, uma câmara e um condensador. Durante a extração, o material vegetal é colocado em um cartucho (saco poroso feito de celulose ou um papel de filtro) antes de ser encaixado na câmara de extração. À medida que o solvente de extração aquece do fundo do frasco, o vapor sobe pela tubulação lateral e entra no condensador. O condensador garante que o vapor do solvente seja resfriado e goteje na câmara. Os metabólitos desejados se dissolvem no solvente. À medida que a câmara de extração se enche, ela é esvaziada por sifonagem do solvente no frasco tipo alambique (DE CASTRO; PRIEGO-CAPOTE, 2010). O tempo de extração normalmente varia de 6 a 24 h (DE OLIVEIRA, 2013). Extrações de cannabis usando o aparelho Soxhlet são utilizadas normalmente em processos de média escala e não tem fácil reprodutibilidade caseira, já que envolve materiais mais sofisticados.

Comparando diferentes tipos de solventes orgânicos para o procedimento, foi descoberto que o etanol exibiu os maiores rendimentos de canabinóides no extrato, utilizando esse método (LEWIS-BAKKER, 2019). Em estudo conduzido por Wianowska (2015), comparou-se o teor de extração de THCA e THC utilizando o método de extração Soxhlet, e foi constatado que processos de longa duração podem acentuar a via de degradação de THCA para THC e eventualmente para CBN, resultando em altos níveis de THC e CBN no extrato (WIANOWSKA, 2015). Por outro lado, a simplicidade da metodologia aliada à facilidade da otimização do sistema pode resultar em alto rendimento da amostra. Após o processo, o extrato é seco sob pressão reduzida e se obtém um concentrado de resina viscosa verde, que deve ser armazenada sob baixas temperaturas. Foi constatado que esse método apresenta entre 21 e 31 % de rendimento dependendo da variedade utilizada (LEWIS-BAKKER, 2019).

A extração assistida por ultrassom é um método rápido, simples e verde para extração de metabólitos bioativos de plantas. O método melhora o processo de extração aumentando a penetração do solvente nas células vegetais por cavitação, evitando a degradação do composto termo sensível, reduzindo significativamente o tempo de extração necessário em sistemas de extração tradicionais (VILKHU, 2008). O sistema consiste em um gerador de ultrassom e uma sonda que introduz ondas no solvente contendo o material vegetal para gerar distúrbios. Pode também ser utilizado um banho de ultrassom (sonicador). A repetição desse distúrbio causa ciclos de expansão e compressão nas moléculas do meio, levando à formação e colapso de bolhas de gás. Essa energia é convertida em energia térmica, e por pressão, aumenta a penetração do solvente na matriz da planta, resultando em uma maior transferência de massa dos analitos para o solvente. Estudos têm indicado que os coeficientes de taxa de extração são quatro vezes maiores na presença de ultrassom em comparação com sistemas sem ultrassom. A tecnologia de ultrassom é amplamente adotada na indústria de alimentos e indústria química por sua capacidade de influenciar a taxa de vários processos (CHEMAT, 2008). Fatores como teor de umidade de uma amostra, tamanho de partícula, grau de moagem, solvente, temperatura, pressão e tempo de sonicação devem ser considerados e manipulados para obter extrações eficientes (AZMIR, 2013).

O avanço das tecnologias abre espaço para discussões sobre impactos ambientais e técnicas mais sustentáveis de processamento. Solventes orgânicos podem tanto causar impactos ambientais quanto riscos de saúde e ambientais, bem como altos custos de produção. A extração por fluido supercrítico (SFE) é uma tecnologia verde emergente, que se baseia no conceito de aumento de temperatura e pressão até estado crítico (T_c e P_c), assim, a densidade do solvente aumenta drasticamente. Este é o parâmetro mais importante associado ao poder solvente (CUNHA, V.M.B, 2018). Como a manipulação da pressão e da temperatura ajusta a densidade e o poder do solvente, a SFE permite extrações seletivas (DE MELO, M.M.R, 2014). Um solvente muito utilizado na indústria é o CO_2 , que em estado supercrítico se comporta como um solvente apolar, podendo extrair canabinoides apolares. Além disso, sua temperatura e pressão críticas definidos a $31,06\text{ }^\circ\text{C}$ e $73,83\text{ bar}$ possibilitam a não degradação e dos metabólitos da cannabis. Os rendimentos para extração supercrítica são de $34,7\%$ em média (LAZARJANI, 2021).

Seguindo a pesquisa da Analytical Cannabis (portal de publicações de ciência canábica para cientistas, técnicos e profissionais das indústrias de cannabis, cânhamo e psicodélicos), a extração por etanol pode oferecer maior rendimento em comparação com sistemas de CO₂, porém a segunda utiliza gás inerte para o processamento que permite que o processador capture terpenos antes da extração para uso posterior.

5. CONCLUSÕES

Ainda que seja ilegal neste momento, o auto cultivo continua sendo uma opção de acesso ao óleo medicinal. É necessária educação e conscientização sobre como plantar, cuidar, extrair e armazenar o óleo medicinal da melhor forma possível, assim, cada paciente e família, tem mais opções para escolher o melhor método de extração para a sua realidade, avaliando tempo disponível para processamento, investimento monetário, segurança e matéria prima disponível.

A qualidade da matéria prima está diretamente relacionada à qualidade do extrato. Sendo assim, para evitar o crescimento microbiano, o ambiente de secagem em casa deve ser ventilado e a técnica de verificar a maleabilidade dos galhos, devem ser priorizados. Assim como, armazenamento em recipiente hermético e sob abrigo da luz.

As macerações com óleos vegetais são opções seguras e práticas de extração. Como preferencialmente, a matéria prima utilizada deve estar descarboxilada nesse método, a descarboxilação deve ser feita de maneira cautelosa para evitar degradação excessiva dos metabólitos, com temperaturas mais controladas (100°) por até 40 min. A produtora de conteúdo Lilica 420, apresenta como solução às elevadas temperaturas dos fornos, realizar o procedimento com a porta entreaberta por um pano. A proporção de óleo utilizado pode variar, podendo ser até 1:2, e o aquecimento em banho maria evita também uma possível perda de canabinoides e terpenos. A RSO também pode ser uma opção interessante, pois mesmo envolvendo mais materiais, resulta em um extrato bem concentrado. As extrações sem solventes, têm muito valor para produção caseira do óleo medicinal, por requererem poucos materiais e custos. Em alguns casos, por apresentarem rendimento menor, podem não suprir a necessidade terapêutica de alguns pacientes.

Mesmo que os métodos caseiros tenham de fato um paralelo com os validados e presentes na literatura, por enquanto não existe nenhuma fonte que de fato aferiu a efetividade real deles.

Com a descrição de cada método e suas diversas possibilidades, é possível apresentar escolhas para que o paciente realize o seu tratamento da melhor forma possível, tornando mais acessível, e quem sabe, possibilitando maior adesão ao tratamento, uma vez que o paciente se empodera do processo de produção do óleo medicinal, da plantação à extração e não se vê dependente de uma cadeia produtiva exploradora.

REFERÊNCIAS

ADDO, Philip Wiredu et al. Cannabis chemistry, post-harvest processing methods and secondary metabolite profiling: A review. **Industrial Crops and Products**, v. 170, p. 113743, 2021.

AIRBAIRN, J.; LIEBMANN, J.; ROWAN, M. **The Stability of Cannabis and Its Preparations on Storage**. J. Pharm. Pharmacol. 1976, 28, 1–7. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1976.tb04014.x.

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

APPENDINO, Giovanni et al. Antibacterial cannabinoids from Cannabis sativa: a structure– activity study. **Journal of natural products**, v. 71, n. 8, p. 1427-1430, 2008.

ASITA, A. Okorie et al. Evaluation of extracts of wild Cannabis sativa L. for genotoxicity and phytochemical composition. **Caryologia**, v. 74, n. 1, p. 135-150, 2021.

BACKER, Rachel et al. Closing the yield gap for cannabis: a meta-analysis of factors determining cannabis yield. **Frontiers in plant science**, p. 495, 2019.

BARROS, André; PERES, Marta. Proibição da maconha no Brasil e suas raízes históricas escravocratas. **Periferia**, v. 3, n. 2, 2011.

BEADLE, Alexander. Choosing Your Ideal Cannabis Extraction System. Analytical Cannabis. [s.l.]. 28 mar. 2019. Disponível em: <https://www.analyticalcannabis.com/articles/choosing-your-ideal-cannabis-extraction-system-311568>. Acesso em 03 ago. 2022

BEN-SHABAT, Shimon et al. **An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity**. European journal of pharmacology, v. 353, n. 1, p. 23-31, 1998.

BIOVERA. **Processos de extração de canabidiol medicinal**. S. l.: Biovera, 2020. Disponível em: <https://www.biovera.com.br/processos-de-extracao-de-canabidiol-da-cannabis-medical/>. Acesso em: 14 out. 2022.

BOWEN, Janina K. et al. The impact of extraction protocol on the chemical profile of cannabis extracts from a single cultivar. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2021.
BRUCKI, Sonia et al. Canabinoides e seu uso em neurologia–Academia Brasileira de Neurologia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 73, n. 4, p. 371-374, 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Formulário de Fitoterápicos**. 2ª ed. Farmacopeia Brasileira. Brasília, 2021.

BRASIL. **Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências, para obrigar o Sistema Único de Saúde a fornecer medicamentos que contenham o canabidiol como único princípio ativo. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1990/lei-8080-19-setembro-1990-365093-publicacaooriginal-1-pl.html>. Acesso em: 20 out. 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução Da Diretoria Colegiada – RDC N° 17, de 06 de maio de 2015

BRASIL. **Projeto de Lei nº 5158, de 2019**. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências, para obrigar o Sistema Único de Saúde a fornecer medicamentos que contenham o canabidiol como único princípio ativo. Disponível em: <https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/138890>. Acesso em: 20 out. 2022

BRASIL. **Resolução RDC nº 660**, de 30 de março de 2022. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 31 mar. 2022. Seção 1, p. 333

CARLINI, Elisaldo Araújo. A história da maconha no Brasil. **Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, Brasil, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/xGmGR6mBsCFjVMxtHjdsZpC/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 14 out. 2022.

CHALLA, Sai Kiran. **Drying kinetics and the effects of drying methods on quality (CBD, terpenes and color) of hemp (Cannabis sativa L.) buds**. 2021. Tese de Doutorado.

COMO FAZER | **Descarboxilar Maconha** - Cozinha Cannabica com Lilica.420. Direção: Lilica.420. S. I.: Lilica 420, 2021. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=PH1iZxdUb2c>. Acesso em: 14 out. 2022.

COMO FAZER | **Manteiga Cannabica** - Cozinha Cannabica com Lilica.420. Direção: Lilica.420. S. I.: Lilica 420, 2021. Disponível em: https://www.youtube.com/watch?v=hV8bA6I_Px4&t=3s. Acesso em: 14 out. 2022.

CUNHA, Vânia Maria Borges et al. Carbon dioxide use in high-pressure extraction processes. **Carbon Dioxide Chemistry, Capture and Oil Recovery; InTechOpen: London, UK**, p. 211-240, 2018.

DE MELO, M. M. R.; SILVESTRE, A. J. D.; SILVA, C. M. Supercritical fluid extraction of vegetable matrices: Applications, trends and future perspectives of a convincing green technology. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 92, p. 115-176, 2014.

DE VITA, Daniela et al. Comparison of different methods for the extraction of cannabinoids from cannabis. **Natural product research**, v. 34, n. 20, p. 2952-2958, 2020.

DR. BANZ. Cannabis Lifestyle, 2021. O Kief. Disponível em: <https://drbanz.com.br/2021/09/21/o-kief/>. Acesso em: 11 nov. 2022

EXTRAÇÃO sem solvente caseira para uso medicinal. Produção: Melt Labs. S. l.: S. n., 2021. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=zBISBJlvmRM>. Acesso em: 14 out. 2022.

FAIRBAIRN, J. W.; LIEBMANN, J. A.; ROWAN, M. G. The stability of cannabis and its preparations on storage. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 28, n. 1, p. 1-7, 1976.

FIGUEIREDO, Emilio. The Key Challenges Facing the Brazilian Cannabis Market. [Entrevista cedida a] Hector Gomes de Sousa; George Brown. Prohibition Partners, Londres. 26 mar. 2021. Disponível em: <https://prohibitionpartners.com/2021/03/26/the-key-challenges-facing-the-brazilian-cannabis-market/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

GALLO, Monica et al. Study of the kinetics of extraction process for the production of hemp inflorescences extracts by means of conventional maceration (CM) and rapid solid-liquid dynamic extraction (RSLDE). **Separations**, v. 7, n. 2, p. 20, 2020.

GIRLS IN GREEN. Girls in green, 2020. Como fazer o haxixe em casa: 5 técnicas para produzir hash e extrações. Disponível em: <https://girlsingreen.net/como-fazer-haxixe-em-casa/>. Acesso em: 11 nov. 2022

GROW ROOM. Grow room, 2019. Como fazer o haxixe Bubble Hash. Disponível em: <https://growroom.net/como-fazer-o-haxixe-bubble-hash/>. Acesso em: 11 nov. 2022

HAPPYANA, N.; KAYSER, O. Monitoring metabolites production and cannabinoids analysis in medicinal Cannabis trichomes during flowering period by 1H NMR-based metabolomics. **Planta Medica**, v. 79, n. 13, p. SL44, 2013.

HOW To Make Bubble Hash (Ice Water Cannabis Concentrate): Cannabasics #41. Produção: RuffHouse Studios. S. l.: RuffHouse Studios, 2017. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=hQ-2ooQuUkU>. Acesso em: 14 out. 2022.

HOW To Make Cannabis Oil at Home in 2021. Produção: Grobo. S. l.: Grobo, 2021. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=VZv4dRFCADI>. Acesso em: 14 out. 2022.

HOW to Make Cannabis Oil Safely w Ethanol. Produção: Grobo. S. l.: Grobo, 2021. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=0-crBcrokbU>. Acesso em: 14 out. 2022.

HOW to Make Hash Oil Using the Rick Simpson Method (RSO): Cannabasics #11. Produção: RuffHouse Studios. S. l.: RuffHouse Studios, 2016. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=Rm3o9lcsWfg>. Acesso em: 14 out. 2022.

HOW to Make HASH!. Produção: The Cannabis Experts. S. l.: The Cannabis Experts, 2020. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=mA-yve0gykl>. Acesso em: 14 out. 2022.

HOW to Make Hash. Produção: Cannabis Craftsmanship. S. l.: Leafly, 2016. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=aGm1Ssq9u2s>. Acesso em: 14 out. 2022.

LAZARJANI, Masoumeh Pourseyed et al. Processing and extraction methods of medicinal cannabis: A narrative review. **Journal of Cannabis Research**, v. 3, n. 1, p. 1-15, 2021.

MAKE DABS AT HOME! Easy Hair Straightener Rosin Tutorial. Produção: 760 Glass. S. l.: 760 Glass, 2019. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=G3Ao8QbpmEY>. Acesso em: 14 out. 2022. MAURYA, Nancy; VELMURUGAN, Bharath Kumar. Therapeutic applications of cannabinoids. **Chemico-biological interactions**, v. 293, p. 77-88, 2018.

MCPARTLAND, John M.; MCKERNAN, Kevin J. Contaminants of concern in cannabis: microbes, heavy metals and pesticides. In: **Cannabis sativa L.-Botany and Biotechnology**. Springer, Cham, 2017. p. 457-474.

MICALIZZI, Giuseppe et al. Cannabis Sativa L.: A comprehensive review on the analytical methodologies for cannabinoids and terpenes characterization. **Journal of Chromatography A**, v. 1637, p. 461864, 2021.

MONTIN, Thais. **Como fazer haxixe em casa:** 5 técnicas para produzir hash e extrações. S. l.: S. n., 2020. Disponível em: <https://girlsgreen.net/como-fazer-haxixe-em-casa/>. Acesso em: 14 out. 2022.

Nandakumara D. Sarma, Andrew Wayne, Mahmoud A. ElSohly, Paula N. Brown, Sytze Elzinga, Holly E. Johnson, Robin J. Marles, Jeremy E. Melanson, Ethan Russo, Lawrence Deyton, Christopher Hudalla, Gordon A. Vrdoljak, Joshua H. Wurzer, Ikhlas A. Khan, Nam-Cheol Kim, and Gabriel I. Giancaspro. **Cannabis Inflorescence for Medical Purposes: USP Considerations for Quality Attributes.** *Journal of Natural Products*, 2020 83 (4), 1334-1351. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b01200

PAMPLONA, Fabricio A. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis?. **Revista da biologia**, 2014.

PENHA, Etienne Muniz et al. **A regulamentação de medicamentos derivados da Cannabis sativa no Brasil.** *Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics*, v. 9, n. 1, p. 125-145, 2019.

PENHA, Etiene Muniz et al. A regulamentação de medicamentos derivados da Cannabis sativa no Brasil. **Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics**, v. 9, n. 1, p. 125-145, 2019.

PERROTIN-BRUNEL, Helene et al. Decarboxylation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol: Kinetics and molecular modeling. **Journal of Molecular Structure**, v. 987, n. 1-3, p. 67-73, 2011.

PUBCHEM. PubChem, 2002. Desenho de estrutura molecular. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 11 nov. 2022

RABIPOUR, Sajedeh; MAHMOOD, Evan Abdulkareem; AFSHARKHAS, Maryam; ABBASI, Vahideh. **A review on the cannabinoids impacts on psychiatric disorders**. Chemical Review and Letters, Eurasian Science Society (ESS), p. 1 - 7, 25 ago. 2022. Disponível em: http://www.chemrevlett.com/article_153886_19f1f12029f8ce2d02b28480ed36885f.pdf. Acesso em: 14 out. 2022.

Sai Kiran Reddy Challa, N. N. Misra & Alex Martynenko (2021) **Drying of cannabis—state of the practices and future needs**, Drying Technology, 39:14, 2055-2064, DOI: 10.1080/07373937.2020.1752230

SANTOS, Lara. **Associações de cannabis medicinal no Brasil**: conheça a Abrace, Apepi e muitas outras. S. l.: S. n., Setembro 2022. Disponível em: <https://kayamind.com/associacoes-de-cannabis-no-brasil/>. Acesso em: 14 out. 2022.

SANTOS, Lara. **Como virar paciente de cannabis medicinal no Brasil**. S. l.: S. n., Outubro 2022. Disponível em: <https://kayamind.com/paciente-cannabis-medicinal-no-brasil/>. Acesso em: 23 out. 2022.

SANTOS, Lara. **Manteiga de cannabis**: entenda os efeitos medicinais e como fazer. S. l.: S. n., Outubro 2022. Disponível em: <https://kayamind.com/manteiga-de-cannabis/>. Acesso em: 23 out. 2022.

SANTOS, Lara. **Produtos de cannabis medicinal a venda no Brasil**. S. l.: S. n., Outubro 2022. Disponível em: <https://kayamind.com/produtos-de-cannabis-medicinal-no-brasil/>. Acesso em: 23 out. 2022.

SB, Redação. **Afinal, o que é a tintura cannábica?**. S. l.: Blog Open Green, 29 set. 2021. Disponível em: <https://opengreen.com.br/afinal-o-que-e-a-tintura-cannabica/>. Acesso em: 14 out. 2022.

SIMPSON, Rick. Rick Simpson Oil - Nature's Answer for Cancer. Canadá. Simpson Ramadur, 2016. 199 p.

SINSEMILLA. Guia de Cultivo - Passo a Passo. In: SinSemilla, Blog. Sevilla, 2020. Disponível em:

https://www.academia.edu/4921429/Guia_de_Cultivo_Passo_a_Passo_SINSEMILLA. Acesso em: 11 nov. 2022

SMALL, Ernest. Evolution and classification of *Cannabis sativa* (marijuana, hemp) in relation to human utilization. **The botanical review**, v. 81, n. 3, p. 189-294, 2015.
TASCHWER, Magdalena; SCHMID, Martin G. Determination of the relative percentage distribution of THCA and Δ^9 -THC in herbal cannabis seized in Austria—Impact of different storage temperatures on stability. **Forensic science international**, v. 254, p. 167-171, 2015.

THE ULTIMATE Guide to Making Cannabis Oil. Produção: I am Cannabis. S. l.: I am Cannabis, 2018. Disponível em:
<https://www.youtube.com/watch?v=z58FiH87-6w>. Acesso em: 05 out. 2022.

TIWARI, P. et al. **Phytochemical screening and Extraction: A Review**. *Internationale Pharmaceutica Scientia*, v.1, n.1, p.98-106, 2011.
VERHOECKX, Kitty CM et al. Unheated *Cannabis sativa* extracts and its major compound THC-acid have potential immuno-modulating properties not mediated by CB1 and CB2 receptor coupled pathways. **International immunopharmacology**, v. 6, n. 4, p. 656-665, 2006.

ZUARDI, A. W., **História da cannabis como medicamento: uma revisão**. Department of Neurology, Psychiatry and Medical Psychology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brazil, 2005. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rbp/a/ZcwCkpVxkDVRdybmBGGd5NN/>. Acesso em: 14 out. 2022.

Daniel A. Reason, Megan N. C. Grainger, and Joseph R. Lane et al. **Optimization of the Decarboxylation of Cannabis for Commercial Applications Industrial & Engineering Chemistry Research** 2022 61 (23), 7823-7832 DOI: 10.1021/acs.iecr.2c00826

Elzinga, S., Fishedick, J., Podkolinski, R., and Raber, J. C. **Cannabinoids and terpenes as chemotaxonomic markers in cannabis** (2015) *Nat. Prod. Chem. Res.* 3:81. doi: 10.4172/2329-6836.1000181

Romano LL, Hazekamp A. **Cannabis oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine**. *Cannabinoids*. 2013;1(1):1–11.

Lazarjani, M.P., Young, O., Kebede, L. et al. **Processing and extraction methods of medicinal cannabis: a narrative review**. *J Cannabis Res* 3, 32 (2021).

Chouvy, P. A. (2019). **Cannabis cultivation in the world: heritages, trends and challenges**. *EchoGéo* 48, 1–20. doi: 10.4000/echogeo.17591.

Wang M, Wang YH, Avula B, Radwan MM, Wanas AS, van Antwerp J, Parcher JF, EISohly MA, Khan IA. **Decarboxylation Study of Acidic Cannabinoids: A Novel Approach Using Ultra-High-Performance Supercritical Fluid Chromatography/Photodiode Array-Mass Spectrometry**. *Cannabis Cannabinoid*

Res. 2016 Dec 1;1(1):262-271. doi: 10.1089/can.2016.0020. PMID: 28861498; PMCID: PMC5549281.

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

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

Alves, Audrei de Oliveira, Spaniol, Bárbara e Linden, Rafael. **Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes.** *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)* [online]. 2012, v. 39, n. 4 [Acessado 14 Janeiro 2023], pp. 142-148. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0101-60832012000400005>>. Epub 17 Ago 2012. ISSN 1806-938X.

Philip Wiredu Addo, Vincent Desaulniers Brousseau, Victorio Morello, Sarah MacPherson, Maxime Paris, Mark Lefsrud. **Cannabis chemistry, post-harvest processing methods and secondary metabolite profiling: A review.** *Industrial Crops and Products*, Volume 170, 2021, 113743, ISSN 0926-6690, <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113743>.

Livingston, S.J., Quilichini, T.D., Booth, J.K., Wong, D.C.J., Rensing, K.H., Laflamme-Yonkman, J., Castellarin, S.D., Bohlmann, J., Page, J.E. and Samuels, A.L. (2020), **Cannabis glandular trichomes alter morphology and metabolite content during flower maturation.** *Plant J*, 101: 37-56.
<https://doi.org/10.1111/tpj.14516>.

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. **Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis.** *JAMA.* 2015;313(24):2456–2473.
doi:10.1001/jama.2015.6358

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

MONTON, CHAOWALIT et al. **Optimal condition of cannabis maceration to obtain the high cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol content.** *Academia Brasileira de Ciências*, 2019, v. 91, n. 03 [Accessed 14 January 2023], e20190676. Available from: <<https://doi.org/10.1590/0001-3765201920190676>>. Epub 14 Oct 2019. ISSN 1678-2690. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201920190676>.

Virginia Brighenti, Federica Pellati, Marleen Steinbach, Davide Maran, Stefania Benvenuti, **Development of a new extraction technique and HPLC method for the analysis of non-psychoactive cannabinoids in fibre-type *Cannabis sativa* L. (hemp),** *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Volume

143,2017,Pages 228-236, ISSN
0731-7085,<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.05.049>.

M. D. Luque de Castro and F. Priego-Capote, **Soxhlet Extraction: Past and Present Panacea**, Journal of Chromatography A, Vol. 1217, No. 16, 2010, pp. 2388-2389. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2009.11.027>.

Luque de Castro, M.D. and Garcia-Ayuso, L.E. (1998) **Soxhlet Extraction of Solid Materials: An Outdated Technique with a Promising Innovative Future**. Analytica Chimica Acta, 369, 1-10. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-2670\(98\)00233-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-2670(98)00233-5).

Lewis-Bakker MM, Yang Y, Vyawahare R, Kotra LP. **Extractions of Medical Cannabis Cultivars and the Role of Decarboxylation in Optimal Receptor Responses**. Cannabis Cannabinoid Res. 2019 Sep 23;4(3):183-194. doi: 10.1089/can.2018.0067. PMID: 31559334; PMCID: PMC6757234.

Kamaljit Vilku, Raymond Mawson, Lloyd Simons, Darren Bates. **Applications and opportunities for ultrasound assisted extraction in the food industry — A review**, Innovative Food Science & Emerging Technologies, Volume 9, Issue 2, 2008, Pages 161-169, ISSN 1466-8564, <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2007.04.014>.

Muhammad Kamran Khan, Maryline Abert-Vian, Anne-Sylvie Fabiano-Tixier, Olivier Dangles, Farid Chemat, **Ultrasound-assisted extraction of polyphenols (flavanone glycosides) from orange (Citrus sinensis L.) peel**, Food Chemistry, Volume 119, Issue 2, 2010, Pages 851-858, ISSN 0308-8146, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.08.046>.

J. Azmir, I.S.M. Zaidul, M.M. Rahman, K.M. Sharif, A. Mohamed, F. Sahena, M.H.A. Jahurul, K. Ghafoor, N.A.N. Norulaini, A.K.M. Omar, **Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review**, Journal of Food Engineering, Volume 117, Issue 4, 2013, Pages 426-436, ISSN 0260-8774, <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.01.014>.