

COMO PREPARAR E USAR

Cannabis sativa L. e a produção do canabidiol

Caris dos Santos Viana - <https://orcid.org/0000-0001-7860-9965>

Universidade Federal de Viçosa (UFV)

Cannabis sativa Linnaeus (*C. sativa* L.) é uma planta anual, da família Cannabaceae, originária da Ásia Central, e uma das espécies domesticadas mais antigas do mundo, cultivada desde os trópicos até próximo do Círculo Polar Ártico (Long; Wagner; Demske; Leipe; Tarasov, 2017; Hurgobin et al, 2021), e uma das fontes vegetais mais antigas de alimentos (sementes), fibras têxteis (caule) e medicamentos (metabólitos secundários em óleos essenciais) (Anderson; Pearson; Kjellgren; Brym, 2021).

C. sativa é uma planta principalmente dióica, possui flores femininas e masculinas em plantas diferentes, e ocasionalmente monóica, com flores hermafroditas ou femininas e masculinas na mesma planta (Petit et al., 2020; Punja; Holmes, 2020; Romero; Peris; Vergara; Matus, 2020). Na fase vegetativa, as plantas possuem características semelhantes, dificultando a distinção entre masculinas e femininas, no entanto, os genótipos femininos têm tendência a florescer mais tardiamente, naturalmente no final do verão quando ocorre aumento da duração da noite, e geralmente são mais robustas que as masculinas, que são mais altas (Hesami et al., 2020) (Figura 1).

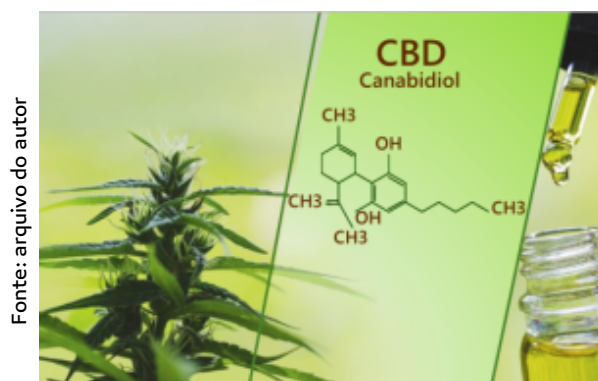
As flores femininas e masculinas são notavelmente distintas em suas estruturas. As flores masculinas são cobertas por sacos de pólen (Figura 1) e as flores femininas (Figura 1) são densamente formadas nas axilas superiores dos ramos, intercaladas com brácteas folhosas (Raman; Lata; Chandra; Khan; Elsohly., 2017). Nas flores e folhas femininas ocorre a biossíntese da maior parte de canabinóides (Meijer, 2014).

C. sativa é uma espécie quimicamente complexa baseada nos seus numerosos constituintes naturais, que contém uma classe única de compostos terpenofenólicos (canabinóides ou fitocannabinóides) (Chandra; Lata; Elsohly; Walker; Potter, 2017). Os canabinóides são metabólitos secundários produzidos em tricomas glandulares (Figura 1), sendo identificados mais de 120 (Braich; Baille; Jewell; Spangeberg; Cogan, 2019; Kovalchuk et al., 2020), de um total de total de 565 compostos identificados. O delta - 9 - tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) (Figura 2), formam uma proporção substancial do conteúdo global de canabinóides e são considerados canabinóides principais (Pagano et al., 2022; Zawatsky; Mills-Huffnagle; Augusto; Vrana; Nyland, 2024).

Figura 1 - Aspectos gerais da *Cannabis sativa* L.



Fonte: arquivo do autor



Fonte: arquivo do autor

Figura 2 - Fórmula molecular do Canabidiol

O THC é o principal constituinte responsável pelos efeitos psicoativos/intoxicante da planta, mas também dispõe de benefícios terapêuticos (Boggs; Nguyen; Morgenson; Taffe; Ranganathan, 2018; Gibson et al., 2024). O CBD, é um isômero do THC (Andre; Hausman; Guerreiro, 2016), encontrado comumente em formulações na forma de óleo, que é extraído da planta e misturado com óleo excipiente ou álcool, sendo então processado como cápsulas de gelatina, solução oral, spray bucal ou gotas sublinguais, usado terapêuticamente em uma série de doenças, como Alzheimer, glaucoma, lesão cerebral traumática e de medula espinhal, náuseas induzidas por quimioterapia, dor crônica, câncer, doença de Huntington, doença de Parkinson, epilepsia, espasticidade da esclerose múltipla, síndrome de Tourette, esclerose lateral amiotrófica, distúrbios do sono, transtorno de estresse pós-traumático e esquizofrenia (Assadpour et al., 2023) (Figura 2).

BIOSSÍNTESE DO CANABIDIOL

A biossíntese de canabidiol em plantas ocorre em órgãos especializados, são os tricomas glandulares com pedúnculo capitado, que consiste de duas partes: a glândula (cabeça) e o caule (Figura 1) (Hesami et al., 2020, Jin; Dai; Xie; Chen, 2020; Hurgobin et al., 2021).

Quase todas as partes aéreas das plantas de *C. sativa* são cobertas de tricomas, mas a maior densidade está em flores e folhas femininas não fertilizadas, por esse motivo, para a produção do CBD são recomendadas plantas exclusivamente femininas, pois as plantas masculinas produzem quantidades menores de CBD e podem polinizar as flores femininas que desviam recursos da produção de CBD para o desenvolvimento de sementes. A biossíntese de CBD pode ser influenciada por fatores bióticos ou abióticos. O fotoperíodo (horas de luz em um período de 24 horas) desempenha funções importantes na determinação da morfologia da planta e do perfil canabinóide (Magagnini Grassi; Kotiranta, 2018). A floração é estimulada em fotoperíodo de dias curtos, menores que 12 horas de luz por dia, assim como a densidade e o tamanho dos tricomas glandulares nas brácteas perigonais que envolvem o ovário durante o desenvolvimento da flor (Ahrens; Llewellyn; Zheng, 2024). Posteriormente, ocorre a transição da cor da resina dentro das cabeças glandulares em maturação dos tricomas, passando de seu estado inicial transparente ou translúcido para uma aparência opaca, branca leitosa (Figura 1), representando a maturação e transformação química de metabólitos secundários. Os estigmas das flores também mudam da cor amarelo esbranquiçado para marrom avermelhado à medida que as inflorescências amadurecem/senescem (Chandra; Lata; Elsohly; Walker; Potter, 2017).

As mudanças na coloração dos tricomas e do estigma das flores femininas determinam o momento de colheita da *C. sativa*, sendo ideal quando os tricomas estão de cor branco leitosos e os pistilos de cor laranja (Figura 1). As colheitas acontecem semanalmente, e as plantas são cortadas na base e suspensas para secar em um ambiente quente e desumidificado, ou liofilizadas em procedimentos mais tecnificados, as flores e brácteas são separadas e retiradas do caule, que é descartado. A extração pode ocorrer com o uso de solventes ou hidrodinâmica, em técnicas tradicionais como maceração ou técnicas modernas como extração com fluido supercrítico, assistida por microondas, ou por ultrassom (Lazarjani; Young; Kebede; Seyfoddin, 2021).

COMO AUMENTAR E MANTER A QUALIDADE NA PRODUÇÃO DO CANABIDIOL?

O cultivo em ambiente controlado de temperatura, umidade e por meio de iluminação artificial, com rigorosos protocolos, são recomendados para produção de fenótipos de *C. sativa* contendo os perfis de CBD desejados. Inclusive essa é a forma de cultivo obrigatória para plantas cujo CBD compõe o medicamento comercial indicado para epilepsia, o que garante a uniformidade, a constância de produção e a rastreabilidade de todos os detalhes de cultivo, que são rigorosamente documentados (Chandra; Lata; Elsohly; Walker; Potter, 2017).

Em cultivo de campo aberto ou cultivo protegido, principalmente em regiões mais quentes, pode-se inserir um sombrite na direção do sol poente ou cobrir a estrutura de ambiente protegido, para reduzir o período luminoso, com pelo menos 12 horas de escuro, induzindo a floração para a produção de CBD (Peterswald et al., 2023).

Outra forma de manter a qualidade na produção de CBD é com a propagação (ou micropropagação) por clones de plantas femininas quimiotípicas de CBD e de variedades autoflorescentes ou híbridas de *C. sativa* com *C. ruderalis* (floresce como resultado da idade, e não das condições de luz), que não são sensíveis à duração do dia e começam a florescer quando tem apenas aproximadamente 2 semanas de idade, independentemente da duração do dia (Malabadi et al., 2023; Stephen et al., 2023).

Referências Bibliográficas

AHRENS, A.; LLEWELLYN, D.; ZHENG, Y. Longer photoperiod substantially increases indoor-grown cannabis' yield and quality: a study of two high-THC cultivars grown under 12 h vs. 13 h days. **Plants**, v. 13, n. 3, p. 433, 01 fev. 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants13030433>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2223-7747/13/3/433>. Acesso em: 13 mai. 2024.

ANDERSON, S.L.; PEARSON, B.; KJELGREN, R.; BRYM, Z. Response of essential oil hemp (*Cannabis sativa* L.) growth, biomass, and cannabinoid profiles to varying fertigation rates. **PLoS One**, v. 16, n. 7, p. e0252985, 29 jul. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252985>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0252985>. Acesso em: 13 mai. 2024.

ANDRE, C. M.; HAUSMAN, J. F.; GUERRIERO, G. Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules. **Frontiers in Plant Science**, v. 7, p. , 04 fev. 2016. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26870049/>. Acesso em: 13 mai. 2024.

ASSADPOUR, E. et al. Cannabidiol-loaded nanocarriers and their therapeutic applications. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 16, n. 4, p. 487, 24 mar. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph16040487>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/4/487>. Acesso em: 13 mai. 2024.

BOGGS, D. L.; NGUYEN, J. D.; MORGENSON, D.; TAFTE, M.A.; RANGANATHAN, M. Clinical and preclinical evidence for functional interactions of cannabidiol and Δ 9-tetrahydrocannabinol. **Neuropsychopharmacology**, v. 43, p. 142–154, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2017.209>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/npp2017209>. Acesso em: 13 mai. 2024.

BRAICH, S.; BAILLIE, R.C.; JEWELL, L.S.; SPANGENBERG, G.C.; COGAN, N.O.I. Generation of a comprehensive transcriptome atlas and transcriptome dynamics in medicinal cannabis. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1-12, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37186-2>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-37186-2>. Acesso em: 13 mai. 2024.

CHANDRA, S.; LATA, H.; ELISOHLY, M. A.; WALKER, L. A.; POTTER, D. Cannabis cultivation: methodological issues for obtaining medical-grade product. **Epilepsy & Behavior**, v. 70, p. 302–312, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.029>. Disponível em: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(16\)30588-1/abstract](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(16)30588-1/abstract). Acesso em: 13 mai. 2024.

GIBSON, L. P. et al. Cannabinoid exposure and subjective effects of THC and CBD in edible cannabis products. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 9, n. 1, p. 320-334, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1089/can.2022.0020>. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/can.2022.0020>. Acesso em: 13 mai. 2024.

HESAMI, M. et al. Recent advances in cannabis biotechnology. **Industrial Crops and Products**, v. 158, p. 1–20, 15 dez. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.113026>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0926669020309432?via%3Dihub>. Acesso em: 13 mai. 2024.

HURGOBIN, B. et al. Recent advances in Cannabis sativa genomics research. **New Phytologist**, v. 230, n. 1, p.73-89, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/nph.17140>. Disponível em: <https://nph.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nph.17140>. Acesso em: 13 mai. 2024.

JIN, D.; DAI, K.; XIE, Z.; CHEN, J. Secondary metabolites profiled in cannabis inflorescences, leaves, stem barks, and roots for medicinal purposes. **Scientific Reports**, v. 10, p. 3309, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60172-6>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-60172-6>. Acesso em: 13 mai. 2024.

KOVALCHUK, I. et al. The genomics of cannabis and its close relatives. **Annual Review of Plant Biology**, v. 29, n. 71, p. 713-739, 10 mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-081519-040203>. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-arplant-081519-040203>. Acesso em: 13 mai. 2024.

LAZARJANI, M.P.; YOUNG, O.; KEBEDE, L.; SEYFODDIN, A. Processing and extraction methods of medicinal cannabis: a narrative review. **Journal of Cannabis Research**, v. 3, n. 1, p. 32, 19 jul. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00087-9>. Disponível em: <https://jcanabisresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42238-021-00087-9>. Acesso em: 13 mai. 2024.

LONG, T.; WAGNER, M.; DEMSKE, D.; LEIPE, C.; TARASOV, P. E. Cannabis in Eurasia: origin of human use and Bronze Age trans-continental connections. **Vegetation History and Archaeobotany**, v.26, p. 245–258, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00334-016-0579-6>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00334-016-0579-6>. Acesso em: 13 mai. 2024.

- MAGAGNINI, G.; GRASSI, G.; KOTIRANTA, S. The effect of light spectrum on the morphology and cannabinoid content of *Cannabis sativa* L. **Medical Cannabis and Cannabinoids**, v. 1, p. 19–27, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1159/000489030>. Disponível em: <https://karger.com/mca/article/1/1/19/189037/The-Effect-of-Light-Spectrum-on-the-Morphology-and>. Acesso em: 13 mai. 2024.
- MALABADI, R. B.; KOLKAR, K. P.; BRINDHA, C.; CHALANNAVAR, R. K.; ABDI, G.; BAIJNATH, H et al. *Cannabis sativa*: Autoflowering and Hybrid Strains. **International Journal of Innovation Scientific Research and Review**, v. 5, n. 7, p. 4874–4877, 2023. Disponível em: <https://journalijisr.com/issue/cannabis-sativa-auto-flowering-and-hybrid-strains>. Acesso em: 15 mai. 2024.
- MEIJER, E. The chemical phenotypes (chemotypes) of cannabis. In: PERTWEE, R. (Ed.). **Handbook of Cannabis**. Oxford: Oxford University Press, 2014. p. 89–110. DOI: <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199662685.003.0005>. Disponível em: <https://academic.oup.com/book/27329/chapter-abstract/197028220?redirectedFrom=fulltext&login=false>. Acesso em: 13 mai. 2024.
- PAGANO, C. et al. Cannabinoids: therapeutic use in clinical practice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 6, p. 3344, 19 mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23063344>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/6/3344>. Acesso em: 13 mai. 2024.
- PETERSWALD, T. J.; MIEOG, J. C.; AZMAN HALIMI, R.; MAGNER, N. J.; TREBILCO, A.; KRETZSCHMAR, T et al. Moving Away from 12:12; the Effect of Different Photoperiods on Biomass Yield and Cannabinoids in Medicinal Cannabis. **Plants**, v. 12, n. 5, p. 1061, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants12051061>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2223-7747/12/5/1061>. Acesso em: 17 mai. 2024.
- PETIT, E. M. J. et al. Trindade genetic variability of morphological, flowering, and biomass quality traits in hemp (*Cannabis sativa* L.). **Frontier in Plant Science**, v. 11, 19 fev. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00102>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/plant-science/articles/10.3389/fpls.2020.00102/full>. Acesso em: 13 mai. 2024.
- PUNJA, Z.K.; HOLMES, J. E. Hermaphroditism in marijuana (*Cannabis sativa* L.) inflorescences – impact on floral morphology, seed formation, progeny sex ratios, and genetic variation. **Frontier in Plant Science**, v. 11, n. 718, p. 1–20, 24 jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00718>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/plant-science/articles/10.3389/fpls.2020.00718/full>. Acesso em: 13 mai. 2024.
- RAMAN, V.; LATA, H.; CHANDRA, S.; KHAN, I.A.; ELSOHLY, M.A. Morpho-anatomy of marijuana (*Cannabis sativa* L.). In: CHANDRA, S.; LATA, H.; ELSOHLY, M. A. (Eds). **Cannabis sativa L.-botany and biotechnology**. Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2017. p. 123–136.
- ROMERO, P.; PERIS, A.; VERGARA, K.; MATUS, J. T. Comprehending and improving cannabis specialized metabolism in the systems biology era. **Plante Science**, v. 298, set. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2020.110571>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168945220301771?via%3Dihub>. Acesso em: 13 mai. 2024.
- STEPHEN, C.; ZAYAS, V. A.; GALIC, A.; BRIDGEN, M. P. Micropropagation of Hemp (*Cannabis sativa* L.). **HortScience**, v. 58, n. 3, p. 307–316, 2023. DOI: <https://doi.org/10.21273/HORTSCI16969-22>. Disponível em: <https://journals.ashs.org/hortsci/view/journals/hortsci/58/3/article-p307.xml>. Acesso em: 17 mai. 2024.
- ZAWATSKY, C.N.; MILLS-HUFFNAGLE, S.; AUGUSTO, C.M.; VRANA, K. E.; NYLAND, J. E. Cannabidiol-derived cannabinoids: the unregulated designer drug market following the 2018 Farm Bill. **Medical and Cannabis Cannabinoids**, v. 7, n. 1, p. 10–18, 13 fev. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1159/000536339>. Disponível em: <https://karger.com/mca/article/7/1/10/895498/Cannabidiol-Derived-Cannabinoids-The-Unregulated>. Acesso em: 13 mai. 2024.