

Propriedades terapêuticas dos compostos fitoquímicos da espécie *Cannabis sativa* L.: Uma revisão de literatura

Therapeutic properties of the phytochemical compounds of the species Cannabis sativa L.: A literature review

Lima J.¹, Silva V., Silva I.¹, Torres S.^{1*}, Neves E.¹

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

O Brasil é um dos países mais diversificados do mundo no que se refere às suas espécies vegetais, detém cerca de 46.096 plantas em mais de nove diferentes ecossistemas, sendo uma imprescindível área para pesquisas que envolvam a fitoterapia. Dentre as espécies de que apresentam interesses terapêuticos, está a *Cannabis sativa* L., que é um arbusto da família Moraceae que contém cerca de mais de 400 compostos, incluindo mais de 60 canabinóides, sendo os compostos mais conhecidos desse grupo o tetra-hidrocanabinol e o canabidiol. Assim, o presente estudo tem como objetivo investigar quais compostos fitoquímicos estão vinculados com as propriedades terapêuticas da espécie *Cannabis sativa* L. Os compostos ativos, tetra-hidrocanabinol, canabidiol e triterpenos pentacíclicos são responsáveis por diversas atividades terapêuticas, estando principalmente ligados seus mecanismos de ação pela afinidade em se ligar aos receptores acoplados à proteína G, CB1 e CB2 presentes nas membranas de diferentes células humanas, tendo maior afinidade para o receptor CB1, estando ligado às propriedades psicoativas. Acredita-se que os efeitos da ação dos compostos da *Cannabis* no receptor CB2 possam proporcionar efeitos imunomoduladores, como a regulação da atividade das citocinas, assim apresentado atividades anti-inflamatórias, antineoplásicas, antimicrobiana, analgésicas, relaxantes musculares e antioxidantes. Desse modo, a literatura investiga apresenta os compostos fitoquímicos, canabidiol, tetra-hidrocanabinol e triterpenos pentacíclicos são os principais responsáveis pelas propriedades terapêuticas da *Cannabis sativa* L.

Palavras-chave: *Cannabis*, compostos fitoquímicos, plantas medicinais.

ABSTRACT

Brazil is one of the most diverse countries in the world when it comes to its plant species, with about 46,096 plants in more than nine different ecosystems, making it an indispensable area for research involving phytotherapy. Among the species that present therapeutic interests is *Cannabis sativa* L., which is a shrub from the Moraceae family that contains about 400 compounds, including more than 60 cannabinoids, the best known compounds of this group being tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Thus, this study aims to investigate which phytochemical compounds are linked to the therapeutic properties of the species *Cannabis sativa* L. The active compounds, tetrahydrocannabinol, cannabidiol and pentacyclic triterpenes are responsible for various therapeutic activities, being mainly linked their mechanisms of action by the affinity to bind to G protein-coupled receptors, CB1 and CB2 present in the membranes of different human cells, having greater affinity for the CB1 receptor, being linked to psychoactive properties. It is believed that the effects of the action of *cannabis* compounds on the CB2 receptor may provide immunomodulatory effects, such as regulation of cytokine activity, as well as anti-inflammatory, antineoplastic, antimicrobial, analgesic, muscle relaxant, and antioxidant activities. Thus, the literature investigates that the phytochemical compounds, cannabidiol, tetrahydrocannabinol, and pentacyclic triterpenes are primarily responsible for the therapeutic properties of *Cannabis sativa* L.

Keywords: *Cannabis*, phytochemical compounds, medicinal plants.

¹ Centro Universitário Tabosa de Almeida (Asces-Unita). Caruaru, PE, Brasil.

*Autor para correspondência: sabrinatorres.gerofarma@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A utilização de plantas com propriedades medicinais objetivando a promoção e recuperação da saúde humana é uma das mais antigas práticas populares que se tem registro¹. A população agrupava informações e experiências acerca do ambiente que a envolvia e passava para seus descendentes, favorecendo sua subsistência².

A atividade dessas plantas passa por uma intensa investigação científica, sendo dita como uma importante fonte para novos produtos biologicamente ativos¹. O uso da *Cannabis sativa* L. é datada mesmo antes da Era Cristã, sendo seu emprego para o combate de inúmeras enfermidades, porém, no início do século XX, sua utilização acabou sendo proibida em diversos países, especialmente para finalidade medicinal, por ser classificada como droga ilícita³.

Contudo, a necessidade de obter alternativas aos tratamentos convencionais aumentou o interesse pelo uso terapêutico de derivados da *Cannabis sativa* L., motivando assim a realização de inúmeras pesquisas sobre a eficácia desse uso, constatando que o canabidiol, um dos principais compostos da planta, detém grande potencial terapêutico. No Brasil, a comercialização do canabidiol permanece proibida, porém, a partir de 2015, o uso compassivo e importação da substância para fins medicinais foram autorizados pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), desde que comprovada a necessidade médica com prescrição⁴.

O canabidiol é normalmente importado dos Estados Unidos por pacientes, a um valor que pode alcançar mais de

R\$10 mil por mês. Logo, esse alto custo da importação, atrelado a discussões sobre possíveis efeitos terapêuticos de outros compostos da *Cannabis sativa* L., como o tetrahidrocanabinol (THC), vem provocando um debate sobre o uso da *Cannabis sativa* L. in natura e seus efeitos medicinais⁵.

Pesquisas sobre os derivados fitoquímicos presentes no gênero *Cannabis* têm sido realizadas, buscando identificar os possíveis usos terapêuticos da *Cannabis sativa* L., no entanto, tem sido limitado por vários motivos a utilização dessa espécie, incluindo a ilegalidade do cultivo (devido à sua psicoatividade e potencial de indução de dependência), variabilidade de componentes ativos e baixa abundância de algumas linhagens^{4,6}. Agora, outras atenções são direcionadas para os componentes ativos da *Cannabis*, que podem atuar sinergicamente e contribuir para o desenvolvimento de propriedades farmacológicas, podendo assim o extrato vegetal de espécies do gênero *Cannabis* servir como base para a formulação de medicamentos eficazes em frente a diversos problemas de saúde⁶.

A literatura científica relata que *Cannabis sativa* L. apresenta atividades, anti-inflamatórias, antineoplásica, analgésicas, relaxantes musculares, neuro-antioxidantes⁷. Os canabidioides e terpenos encontrados nas flores, raízes e folhas da *Cannabis sativa* L. são compostos fitoquímicos que apresentam imenso interesse em aplicações terapêuticas, frente complicações de saúde humana^{7,8}. Dentre as aplicações já relatadas dos seus diversos compostos fitoquímicos, pode-se citar o uso no tratamento da rigidez muscular e dor neuropática em

indivíduos com epilepsias e esclerose múltipla⁹. Além da utilização em pacientes oncológicos e com síndrome de imunodeficiência adquirida, para obter ações analgésicas, anti-eméticas e estimulantes do apetite⁷.

Tendo em vista que a *Cannabis sativa* L. é uma espécie que necessita de mais estudos sobre seus compostos químicos e aplicações terapêuticas, este projeto de pesquisa visa analisar mediante uma reunião de estudos acerca das propriedades terapêuticas dos compostos fitoquímicos da espécie *Cannabis sativa* L. com base em pesquisas disponíveis na literatura científica.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura narrativa, com caráter exploratório e qualitativo, investigando os compostos fitoquímicos que estão vinculados com as propriedades terapêuticas da espécie *Cannabis sativa* L. Foram analisados trabalhos científicos publica-

dos nas bases de dados Google Acadêmico, MEDLINE e PubMed. Para filtrar a busca foram utilizadas os seguintes descritores: “Cannabis”, “Phytochemical Compounds”, “Medicinal Plants”, com auxílio do operador booleano AND. Esta revisão considerou como critérios de inclusão, artigos originais, revisões de literatura, dissertações e teses, nos idiomas português e inglês. Como critérios de exclusão, publicações que não possuísem adequação à temática, resumos e cartas de opinião.

Foram escolhidos artigos por meio da leitura criteriosa dos títulos, leitura dos resumos e por fim, os artigos restantes foram analisados na íntegra. Foram encontrados 421 estudos; destes foram descartados 83 duplicados. Após esse momento, ocorreu a leitura do título e resumo, excluindo-se 568. Posteriormente foram lidos na íntegra os artigos elegíveis, excluindo 21 estudos, restando 30 estudos que fizeram parte da composição desta revisão (Figura 1).

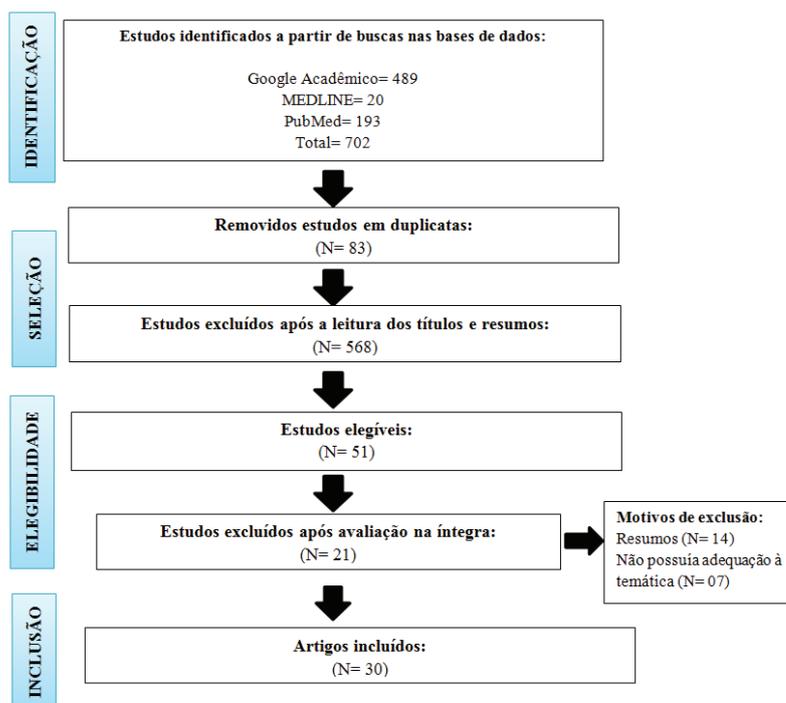


Figura 1. Processo de triagem e seleção de artigos sobre as propriedades terapêuticas da *Cannabis sativa* L..

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Plantas Medicinais e Fitoterapia

A utilização de produtos naturais, como plantas, com o propósito de recuperar ou manter a saúde é uma prática que se confunde com a própria história da humanidade¹⁰. As plantas medicinais foram empregadas durante milhares de anos, são hodiernamente adotadas como fonte de novas substâncias ativas e formas de exponencial interesse farmacêutico⁶. Logo, vale ressaltar ainda que a prática do uso de produtos naturais foi disseminada ao longo do tempo, baseada em conhecimentos populares e transmitida por gerações⁵.

Cerca de 80% da parcela populacional do mundo recorre à fitoterapia na atenção primária à saúde, onde várias espécies vegetais são empregadas para o tratamento e profilaxia de enfermidades². A etnobotânica e etnofarmacologia têm sido abordagens científicas primárias para selecionar estas espécies que possuem caráter voltado à profilaxia e terapia, promovendo saúde¹¹. Historicamente, possuem função importante na comunidade e seus princípios ativos possuem aplicabilidades para a produção de remédios, fornecendo substâncias intermediárias, utilizadas na produção de medicamentos e formas semissintéticas¹².

As plantas medicinais são constituídas de diversos compostos fitoquímicos, sendo produzidos devido o seu metabolismo secundário, originando assim os flavonóides, as cumarinas, os derivados fenólicos, os terpenóides, os taninos, os alcalóides entre outros¹¹. Assim, as plantas medicinais contêm muitos compostos-chave que podem ser usados para o manejo de doenças induzidas pelo es-

trêsse oxidativo, infecções microbianas, processos inflamatórios e patológicos¹². O resultado positivo pelo uso de produtos naturais tem sido divulgado em vários estudos de investigação e epidemiológicos em todo o mundo¹⁰.

Torna-se imprescindível a realização de estudos sobre os saberes e utilização de recursos naturais pela sociedade, averiguando o impacto de suas práticas diante da biodiversidade². As plantas medicinais e outros produtos naturais são responsáveis, direta ou indiretamente, por cerca de 40% de todos os fármacos disponíveis na terapêutica moderna¹³. Um dos grandes desafios enfrentados ainda na atualidade na química farmacêutica e medicinal está ligada com a obtenção de estruturas químicas novas que fornecerão como base para novos agentes terapêuticos eficazes e seguros na saúde humana⁹.

Cannabis sativa L.

A *Cannabis sativa* L. é uma planta que pertence à família Moraceae, popularmente chamada de “cânhamo da Índia”, pertencente à ordem das urticales e da família das canabináceas¹². Essa espécie é dióica, ou seja, apresenta espécies masculinas e femininas, sendo as femininas com maior tamanho e diâmetro^{9,14}. Além disso, a planta masculina normalmente apresenta um tempo de vida mais curto, morrendo logo a seguir à libertação do pólen, enquanto a planta fêmea só morre após o amadurecimento das sementes¹⁴.

A *Cannabis sativa* L. é originária da Ásia Central e o início do seu cultivo pela humanidade se deu por mais de 5.000 anos devido às suas aplicações multifuncionais⁹. A espécie é amplamente

utilizada como fonte de fibra (como tecidos, cordas e papel), alimento, óleo e medicamentos, além de ter a reputação de ser usada em cerimônias religiosas e para fins recreativos⁷. Na atualidade, é distribuída em vários locais do mundo, especialmente nas regiões tropicais e temperadas, como na faixa sul da Ásia, costa oriental de Mediterrâneo, norte de Marrocos, África Central, América do Sul e do Norte⁹.

Ademais, *Cannabis sativa* L. é bem conhecido por seus efeitos desencadeados no sistema nervoso central humano e tem sido usada em diversos países para tratar uma variedade de doenças, incluindo ansiedade, depressão, insônia, distúrbios convulsivos, dor, náusea, asma, diarreia, epilepsia, estimulante do apetite, entre outras^{4,7}. Portanto, esses benefícios terapêuticos da *Cannabis sativa* L. estão ligados aos seus compostos fitoquímicos farmacologicamente documentados na literatura científica^{2,9}.

Após a descoberta dos endocanabinóides, a investigação científica tem-se centrado na investigação do seu potencial clínico⁷. Em algumas regiões do mundo, os compostos da *Cannabis* são opções farmacológicas para estimulação do apetite e controle da dor^{4,7}. O primeiro medicamento à base de endocanabinóides, um antagonista do receptor acoplado à proteína G, o CB1, foi aprovado para o tratamento da obesidade, mas foi retirado do mercado por razões de segurança^{4,9}. Na atualidade, há evidências substanciais para o significado clínico dos canabinóides e suas aplicações terapêuticas, mas seus efeitos colaterais limitam sua aplicação e autorização⁹.

Compostos fitoquímicos da Cannabis sativa L.

Os constituintes fitoquímicos da *Cannabis sativa* L. são muito complexos, representando diferentes classes químicas de metabólitos primários, como aminoácidos, ácidos graxos e esteróides, bem como metabólitos secundários, como canabinóides, flavonóides, estilbenóides, terpenóides, alcalóides e lignanas⁷.

Sendo a *Cannabis sativa* L. uma planta que contém cerca de mais de 400 compostos fitoquímicos, incluindo mais de 60 canabinóides, sendo as principais moléculas ativas o tetra-hidrocanabinol e o canabidiol¹⁵. Esses dois canabinóides foram frequentemente considerados os únicos produtos químicos envolvidos nas propriedades medicinais e efeitos psicoativos associados à *Cannabis sativa* L.¹⁶. Os precursores de canabinóides são sintetizados a partir da via do polietídeo e da via do fosfato de desoxixilulose / fosfato de metileritritol¹⁷.

Os canabinóides, juntamente com os terpenos, têm sido usados com sucesso como marcadores quimiotaxonômicos na *Cannabis*, pois ambos são considerados os principais metabólitos secundários fisiologicamente ativos¹⁵. Quando cultivadas em condições padronizadas, podem ser encontrados uma correlação significativa e positiva entre o nível de terpenos e canabinóides^{7,16}. Isso pode ser explicado pelo fato de que mono e sesquiterpenos são sintetizados nos mesmos tricomas glandulares nos quais os canabinóides são produzidos⁷. Evidências crescentes apontam a relevância dos terpenos e terpenóides,

moléculas responsáveis pelo sabor e cheiro das plantas, tanto como sinérgicos aos canabinóides quanto como compostos ativos por si próprios¹⁸. Os terpenos são amplamente usados como marcadores químicos em estudos para caracterizar amostras de plantas por estarem sob forte controle genético e relativamente não afetados por fatores ambientais¹⁹.

O conteúdo de canabinóides, por outro lado, pode variar muito entre as gerações da mesma cepa, e devido ao sexo, idade e parte da planta¹⁶. Ainda, a maioria dos terpenos que podem ser encontrados na *Cannabis sativa* L. são hidrocarbonetos. Esses hidrocarbonetos são o produto direto das enzimas terpeno-sintase (TPS). Os terpenos encontrados na resina de *Cannabis sativa* L. são fabricados através da rota biossintética dos isoprenóides originados na via do fosfato de metiletritol (MEP) nos plastídios, bem como na via do ácido mevalônico⁷.

As *Cannabis sativa* L. é rica em terpenos constituindo cerca de até 3–5% da massa seca da inflorescência feminina, sendo os terpenos da *Cannabis* são tipicamente mono e sesquiterpenos simples derivados de duas e três unidades de isopreno, respectivamente^{7,18}. Alguns terpenos são relativamente bem conhecidos por seu potencial medicinal e têm sido usados na medicina tradicional há séculos. Devido à baixíssima toxicidade, esses terpenos já são amplamente utilizados como aditivos alimentares e em produtos cosméticos. Assim, eles demonstram ser seguros e bem tolerados¹⁸.

O óleo de semente de *Cannabis sativa* L. contém isômeros de tocoferol beta-tocoferol, gama-tocoferol, alfa-tocoferol e

delta-tocoferol, com o derivado gama-tocoferol presente em maior quantidade^{7,20}. Além disso, foram detectados terpenos e polifenóis, que contribuem para o odor/sabor. Entre os compostos fenólicos, os flavonóides, como flavanonas, flavonóis, flavanóis e isoflavonas foram os mais abundantes⁷. Os teores fitoquímicos relatados do óleo de semente varia devido a uma ampla gama cultivada de *Cannabis* existentes, sendo cultivadas e processadas sob diversas condições²⁰.

Propriedades terapêuticas da Cannabis sativa L.

A forma descarboxilada psicoativa do tetra-hidrocanabinol é um agonista parcial dos receptores de membrana celular CB1 e CB2, mas tem maior afinidade para o receptor CB1, estando ligado às propriedades psicoativas¹⁴. Além de estarem presentes no sistema nervoso central e em todo o cérebro, os receptores CB1 também são encontrados nas células do sistema imunológico e nos tecidos gastrointestinal, reprodutivo, adrenal, cardíaco, pulmonar e da bexiga, onde os canabinóides também podem exercer suas atividades⁸.

Acredita-se que os receptores CB2 tenham efeitos imunomoduladores e regulem a atividade das citocinas. Mas o tetra-hidrocanabinol tem, na verdade, mais alvos moleculares do que apenas os receptores CB1 e CB2 e exibe potentes atividades anti-inflamatórias, antineoplásicas, analgésicas, relaxantes musculares, neuro-antioxidantes^{7,8}.

Isolado pela primeira vez da *Cannabis* em 1940 por Roger Adams, a estrutura química do canabidiol não foi completamente elucidada até 1963, estudos subsequentes resultaram no pronuncia-

mento de que o tetra-hidrocanabinol era o único princípio ativo da *Cannabis* e a pesquisa então se concentrou principalmente nele, deixando de lado o canabidiol⁴. Isso se deveu, sem dúvida, à crença de que atividade antipsicótica que foi demonstrada apenas pelo do tetra-hidrocanabinol e não pelo canabidiol, assim, o canabidiol nas últimas décadas vem apresentando atividades terapêuticas de interesse clínico²¹.

O próprio canabidiol foi demonstrado *in vitro* e estima em estudos com modelos animais propriedades ansiolíticas e anti-psicótica, destacado as atividades anti-inflamatória e imunomoduladora, que podem ocorrer devido à capacidade de diminuir os níveis do marcador inflamatório interleucina 6 (IL-6) e agir na modulação de ambos os receptores CB 1 e CB 2, que podem ser expressos na cartilagem, osso e tecido sinovial⁴. Desse modo, o canabidiol pode modular a inflamação e reduzir o dano articular, sugerindo um efeito protetor nas articulações^{4,21}.

O canabidiol concentrado demonstrou também em estudos pré-clínicos e clínicos possuir características ansiolíticas devido ao seu efeito de melhoria nas áreas límbicas e paralímbicas do cérebro²¹. É importante ressaltar que os efeitos ansiolíticos do canabidiol são induzidos apenas com baixas concentrações, já em altas concentrações pode causar efeitos ansiogênicos ou panico-gênicos²⁰.

Curiosamente, o canabidiol apresenta também fortes propriedades antibacterianas, conseguindo a porção prenila desse componente fitoquímico ser um modulador da afinidade lipídica da célula bacteriana, podendo assim atuar

como potente agente bactericida frente a espécie *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), esta bactéria na atualidade é conhecida por ser um responsável por desencadear processos infecciosos em pacientes imunocomprometidos e possui resistência intrínseca frente a diversos antimicrobianos^{19,22}. Os atuais tratamentos terapêuticos à base de canabinóides são limitados a casos especiais, ou seja, espasticidade associada à esclerose múltipla em pacientes adultos, para tratar náuseas e vômitos associados a terapias de câncer, para estimular o apetite em pacientes imunodeprimidos HIV-positivos²¹.

Mono e sesquiterpenos foram detectados em flores, raízes e folhas de *Cannabis sativa* L., destaca-se nas fibras de cânhamo o β -amirina e em óleo de semente como cicloartenol, β -amirina e dammaradienol^{23,24}. Logo, os triterpenos pentacíclicos como β -amirina e cicloartenol são relatados como agentes que demonstram possuir inúmeras atividades biológicas, incluindo propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e antineoplásicas²⁵.

Os compostos fitoquímicos presentes nos extratos de *Cannabis sativa* L., podem ser usados de modo mais seguro no futuro como potenciais agentes terapêuticos para diversas doenças presentes na atualidade, especialmente se os procedimentos de extração de materiais vegetais e a seleção das linhagens apropriadas de *Cannabis* forem padronizados e validados⁸.

CONCLUSÃO

Foi analisado através da literatura científica que as propriedades terapêuticas da *Cannabis sativa* L. estão associadas principalmente aos seguintes

compostos fitoquímicos, canabidiol, tetra-hidrocanabinol e triterpenos pentacíclicos. As atividades terapêuticas proporcionadas por estes componentes fitoquímicos correspondem, principalmente, a ligação dos receptores de membrana celular CB1 e CB2, podendo desencadear ação antioxidante, anti-inflamatória, antineoplásica, analgésica, antimicrobiana e principalmente, moduladora do sistema nervosa humano, com atividades ansiolíticas e antipsicóticas. Ademais, mais estudos são necessários para a elucidação das atividades dos compostos presentes na *Cannabis sativa* L., bem como a identificação da segurança de seu uso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva NCS. Tudo que é natural não faz mal? Investigação sobre o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos por idosos, na cidade de Iapuleste de Minas Gerais. *ÚNICA Cadernos Acadêmicos*, 2016; 2(1).
2. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, Mastinu A. A. *Cannabis sativa*: Uma revisão etnofarmacológica abrangente de uma planta medicinal com uma longa história. *J. Ethnopharmacol.*, 2018; 227:300-315. DOI: 10.1016/j.jep.2018.09.004.
3. Gurgel HL de C, Lucena GGC, Faria MD de, Maia GL de A. Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil. *Saúde e Sociedade*, 2019; 28(3): 283-295. DOI: 10.1590/S0104-12902019180812.
4. Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorgan. Med. Chem.*, 2015; 23: 1377–1385. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.01.059
5. Oliveira MB. O medicamento proibido: como um derivado da maconha foi regulamentado no Brasil. 2016. [Dissertação-Programa de Pós Graduação em Divulgação Científica e Cultural]. Universidade Estadual de Campinas, Campinas. 2016.
6. Brand MA, *et al.* Caracterização da vegetação da caatinga do sul do Piauí para geração de energia. *Floresta*, 2015; 45(3): 477-486. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.01.059
7. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. *Cannabis sativa*: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Frontiers in plant science*, 2016; 7: 19. DOI: 10.3389/fpls.2016.0001.
8. De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, Stott CG, Di Marzo V. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched *Cannabis* extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163: 1479-1494. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01166.x.
9. Ribeiro JAC. *A Cannabis e suas aplicações terapêuticas*. 2014. [Dissertação-Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas]. Universidade Fernando Pessoa, Portugal, Porto. 2014.
10. Gavamukulya Y, Wamunyokoli F, El-Shemy HA. *Annona muricata*: Is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 2017; 10(9): 835-848. DOI: 10.1016/j.apjtm.2017.08.009.
11. Leitão F, Leitão SG, Fonseca-Kruehl VS da, Silva IM, Martins K. Medicinal

plants traded in the open-air markets in the State of Rio de Janeiro, Brazil: an overview on their botanical diversity and toxicological potential. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 2014; 24(2): 225-247. DOI: 10.1016/j.bjp.2014.04.005.

12. Francisco PRM, Chaves IB, Chaves LHG, Lima VER, Silva BB. Análise espectral e avaliação de índices de vegetação para o mapeamento da caatinga. *Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável*, 2015; 10(3): 01-12. DOI: 10.18378/rvads.v10i3.3046.

13. Besra M, Kumar V. *In vitro* investigation of antimicrobial activities of ethnomedicinal plants against dental caries pathogens. *3 Biotech*, 2018; 8(5):257. DOI: 10.1007/s13205-018-1283-2.

14. Netzahualcoyotzi-Pietra C, Muñoz-Arenas G, Martínez-García I, Florán-Garduño B, León IDLP. La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica. *Rev Biomed.*, 2009; 20:128-153.

15. Pollastro F, Minassi A, Fresu LG. Cannabis Phenolics and their Bioactivities. *Curr Med Chem.* 2018;25(10):1160-1185. DOI: 10.2174/0929867324666170810164636.

16. Hazekamp A, Fishedick JT. Cannabis - from cultivar to chemovar. *Drug Test Anal.*, 2012; 4(7-8):660-7. DOI: 10.1002/dta.407.

17. Flores-Sanhecz IJ; Verpoorte R. Secondary metabolism in Cannabis. *Phytochem.*, 2008; 7: 615-639. DOI 10.1007/s11101-008-9094-4.

18. NUUTINEN, T. Medicinal properties of terpenes found in Cannabis sativa and Humulus lupulus. *Eur J Med Chem.*, 2018; 157: 157:198-22. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.07.076.

19. Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Öztürk E, Schibano D, Simsir Y, Navarro P, Etxebarria N, Usobiaga A. Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. *J Nat Prod.*, 2016;79(2):324-31. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b00949.

20. Rupasinghe HPV, Davis A, Kumar SK, Murray B, Zheljzakov VD. Industrial Hemp (Cannabis sativa subsp. sativa) as an Emerging Source for Value-Added Functional Food Ingredients and Nutraceuticals. *Molecules*, 2020;25(18):4078. DOI: 10.3390/molecules25184078.

21. Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2015;10(2):293-301. DOI: 10.1007/s11481-015-9600-6.

22. Appendino G, Gibbons S, Giana A, Pagani A, Grassi G, Stavri M, Smith E, Rahman MM. Antibacterial cannabinoids from Cannabis sativa: a structure-activity study. *J Nat Prod.*, 2008;71(8):1427-30. DOI: 10.1021/np8002673.

23. Gutiérrez A, del Río JC. Chemical characterization of pitch deposits produced in the manufacturing of high-quality paper pulps from hemp fibers. *Bioreour Technol.*, 2005;96(13):1445-50. doi: 10.1016/j.biortech.2004.12.008.

24. Montserrat-de la Paz S, Marín-Agüilar F, García-Giménez MD, Fernández-Arche MA. Hemp (Cannabis sativa L.) seed oil: analytical and phytochemical characterization of the unsaponifiable fraction. *J Agric Food Chem.*, 2014;62(5):1105-10. DOI: 10.1021/jf404278q.

25. Moses T, Pollier J, Thevelein JM,

Goossens A. Bioengineering of plant (tri)terpenoids: from metabolic engineering of plants to synthetic biology *in vivo* and *in vitro*. *New Phytol.* 2013;200(1):27-43. DOI: 10.1111/nph.12325.