

A PRODUÇÃO AGRÍCOLA DA CANNABIS VISANDO O AUMENTO DO TEOR DE CANABIDIOL (CBD) PARA FIM MEDICINAL – REVISÃO

AGRICULTURAL PRODUCTION OF CANNABIS AIMING TO INCREASE CANNABIDIOL (CBD) CONTENT FOR MEDICINAL PURPOSES – A REVIEW

PRODUCCIÓN AGRÍCOLA DE CANNABIS CON EL OBJETIVO DE AUMENTAR EL CONTENIDO DE CANNABIDIOL (CBD) CON FINES MEDICINALES – UNA REVISIÓN

 <https://doi.org/10.56238/arev7n12-128>

Data de submissão: 11/11/2025

Data de publicação: 11/12/2025

Valéria de Campos Orsi

Doutoranda em Ciências Farmacêutica

Instituição: Universidade de Sorocaba (UNISO)

E-mail: valeria.orsi@uniso.br

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9221-4652>

Larissa Rocha Camargo da Silva

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade de Sorocaba (UNISO)

E-mail: lariissarcs@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3177-9971>

Gabriela Rocha Vidal Silva

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade de Sorocaba (UNISO)

E-mail: gabriela.rocha02@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7272-6796>

Rafaela Orsi Pasiani

Graduada em Ciências Médicas

Instituição: Centro Universitário Lusíada

E-mail: rafa_pasiani@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9947-2141>

Yoko Oshima-Franco

Profa. Dra. do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêutica

Instituição: Universidade de Sorocaba (UNISO)

E-mail: yoko.franco@prof.uniso.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4972-8444>

RESUMO

A *Cannabis sativa* Linnaeus é uma planta herbácea, da família Cannabaceae. Suas inflorescências femininas são ricas em tricomas glandulares, que possuem metabólitos secundários com propriedades medicinais, como o canabidiol (CBD). A carência de informações sobre o manejo do cultivo da *Cannabis* para fins biomédicos dificulta o desenvolvimento de uma produção de qualidade e padronizada. Buscou-se na literatura estudos com intervenções no cultivo da *Cannabis* visando a

melhoria do teor de CBD para fim medicinal. Pesquisou-se sistematicamente no Portal de Periódicos da CAPES> Acervo> Assunto>, com o termo de busca *Cannabis* and Crop production, com filtro em artigos de acesso aberto, originais, em inglês, revisado por pares. Incluiu-se artigos científicos contendo práticas de cultivo da *Cannabis*, quimiotipo III em pertinência ao objetivo. Foram excluídos artigos de produção agrícola da *Cannabis* sem fim medicinal, artigo de revisão, estudos não científicos, THC > 0,3%, sem melhoramento de CBD, sem análise instrumental do teor de CBD e *Cannabis* Quimiotipo I e II. A busca resultou em 09 artigos elegíveis, com as seguintes intervenções: manipulação das concentrações de fósforo; densidade de semeadura e a fertilização com nitrogênio; aplicação do antagonista de auxina em condições *in vitro*; seleção de cultivares, práticas agronômicas otimizadas em ambiente de cultivo controlado; manipulação estratégica do espectro de luz; topping; tratamento com 6-benzilaminopurina (BAP); seleção de cultivares e manejo hídrico; material geneticamente uniforme em diferentes condições ambientais. Para maior êxito no aumento do CBD sem o aumento do THC é primordial a escolha da cepa Quimiotipo III para fim medicinal.

Palavras-chave: *Cannabis*. Produção Agrícola. Canabidiol.

ABSTRACT

Cannabis sativa Linnaeus is a herbaceous plant from the Cannabaceae family. Its female inflorescences are rich in glandular trichomes, which contain secondary metabolites with medicinal properties, such as cannabidiol (CBD). The lack of information on the cultivation management of *Cannabis* for biomedical purposes hinders the development of high-quality and standardized production. A literature search was conducted for studies involving interventions in *Cannabis* cultivation aimed at improving CBD content for medicinal purposes. A systematic search was performed in the CAPES Periodicals Portal > Collection > Subject >, using the search term "Cannabis and Crop Production," filtering for open-access, original, peer-reviewed articles in English. Scientific articles containing cultivation practices for *Cannabis* chemotype III relevant to the objective were included. The following were excluded: articles on agricultural production of *Cannabis* for non-medicinal purposes, review articles, non-scientific studies, THC > 0.3%, without CBD improvement, without instrumental analysis of CBD content, and *Cannabis* Chemotypes I and II. The search resulted in 9 eligible articles, with the following interventions: manipulation of phosphorus concentrations; sowing density and nitrogen fertilization; application of auxin antagonists under *in vitro* conditions; cultivar selection; optimized agronomic practices in a controlled cultivation environment; strategic manipulation of the light spectrum; topping; treatment with 6-benzylaminopurine (BAP); cultivar selection and water management; genetically uniform material under different environmental conditions. For greater success in increasing CBD without increasing THC, choosing a Chemotype III strain for medicinal purposes is paramount.

Keywords: *Cannabis*. Crop production. Cannabidiol.

RESUMEN

Cannabis sativa linnaeus es una planta herbácea de la familia cannabaceae. Sus inflorescencias femeninas son ricas en tricomas glandulares, que contienen metabolitos secundarios con propiedades medicinales, como el cannabidiol (cbd). La falta de información sobre el manejo del cultivo de *cannabis* con fines biomédicos dificulta el desarrollo de una producción estandarizada y de alta calidad. Se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios que incluyeran intervenciones en el cultivo de *cannabis* destinadas a mejorar el contenido de cbd con fines medicinales. Se realizó una búsqueda sistemática en el portal de publicaciones periódicas de capes > colección > tema >, utilizando el término de búsqueda "*cannabis* y producción de cultivos", filtrando por artículos originales, de acceso abierto y revisados por pares en inglés. Se incluyeron artículos científicos que contenían prácticas de

cultivo para el quimiotipo iii de cannabis relevantes para el objetivo. Se excluyeron los siguientes: artículos sobre producción agrícola de cannabis con fines no medicinales, artículos de revisión, estudios no científicos, thc > 0,3%, sin mejora del cbd, sin análisis instrumental del contenido de cbd, y los quimiotipos de cannabis i y ii. La búsqueda arrojó 9 artículos elegibles, con las siguientes intervenciones: manipulación de las concentraciones de fósforo; densidad de siembra y fertilización nitrogenada; aplicación de antagonistas de auxinas en condiciones in vitro; selección de cultivares; prácticas agronómicas optimizadas en un entorno de cultivo controlado; manipulación estratégica del espectro lumínico; poda apical; tratamiento con 6-bencilaminopurina (bap); selección de cultivares y gestión hídrica; material genéticamente uniforme en diferentes condiciones ambientales. Para lograr un mayor éxito en el aumento del CBD sin aumentar el THC, es fundamental elegir una cepa de quimiotipo III para fines medicinales.

Palabras clave: *Cannabis*. Producción de cultivos. Cannabidiol.

1 INTRODUÇÃO

1.1 CARACTERÍSTICAS BOTÂNICAS DA CANNABIS

A *Cannabis sativa* Linnaeus é uma planta herbácea, da família Cannabaceae. Suas inflorescências femininas são ricas em tricomas glandulares, que possuem importantes metabólitos secundários com propriedades medicinais, como o canabidiol (CBD) (Bonini *et al.*, 2018). A classificação da *Cannabis* pode ser realizada tendo como base a relação dos principais fitocanabinoides na sua constituição. Analisando seu fenótipo, ou seja, perfil químico e a predominância na sua composição de um de seus metabólitos secundários, caracterizando-a como uma impressão digital química denominada quimiotipos. *Cannabis* com alta proporção de Δ-9-Tetrahidrocannabinol (THC) em relação ao Canabidiol (CBD) (>1) classifica-se como quimiotipo I, THC:CBD proporções intermediárias (geralmente 0,5-2,0) são classificadas como quimiotipo II, e plantas que têm uma baixa proporção THC em relação ao CBD (<1) classifica-se como quimiotipo III (Sampaio *et al.*, 2024).

1.2 CANABIDIOL FITOCANABINOIDE DE INTERESSE MEDICINAL

O CBD é o principal componente não psicotrópico da *Cannabis sativa* L. e por isso existe interesse por seu potencial terapêutico em vários estados de doença investigados em modelos animais e em humanos (Black *et al.*, 2019). Tem ação ansiolítica, antidepressiva, antipsicótica, anticonvulsivante, antináusea, antioxidante, anti-inflamatória, antiartrítica e antineoplásica (Agarwal; Burke; Maddux, 2019; Shannon *et al.*, 2019).

1.3 ASPECTOS DA LEGISLAÇÃO

Os órgãos regulatórios da América do Norte e Europa classificam a *Cannabis* pela proporção dos fitocanabinoides THC e CBD presentes na planta, como droga/maconha (drug type/marijuana) ou como fibra/câñhamo (fiber type/hemp). Na América do Norte variedades com teores de THC \leq 0,3% são classificadas como câñhamo (UNODC, 2019) e permitidas na produção de fibras, suplementos alimentares e cosméticos (MEAD, 2017), enquanto THC $>$ 0,3% são classificadas como maconha e sujeitas a maior controle devido a propriedades psicoativas do THC (UNODC, 2019). Na Europa as exigências são maiores, no qual a classificação para câñhamo necessita apresentar níveis de THC menores que 0,2% (Cherney; Small, 2016). Diferentemente dos EUA e Europa que regulamentaram o câñhamo para a produção de fibras, a regulação brasileira não faz diferença do perfil químico entre câñhamo e maconha (Carvalho *et al.*, 2020).

1.4 A INFLUÊNCIA DO CULTIVO PARA FINS MEDICINAIS DA CANNABIS E OS BIOMARCADORES

O conhecimento botânico é essencial para o correto manejo da planta (Figueiredo; Policarpo; Veríssimo, 2017). A quantidade de fitocannabinoides presentes na planta de *Cannabis* é extremamente influenciada pelo pool genético e pelas condições ambientais de umidade, temperatura, radiação, nutrientes do solo e parasitas (Citti *et al.*, 2018; Bonini *et al.*, 2018; Trancoso *et al.*, 2022) expõe que chuvas dispersas, baixa umidade e clima ensolarado produzem uma planta rica em conteúdo de fitocannabinoides. Muitas variedades de *Cannabis* foram cultivadas ao longo do tempo e o saber detalhado de seu perfil fitocanabinoide possui um papel imprescindível na seleção correta de uma planta. (Citti *et al.*, 2018) sendo que suas concentrações e interações podem determinar efeitos medicinais e efeitos colaterais adversos (Berman *et al.*, 2018; Trancoso *et al.*, 2022). Embora haja uma grande diversidade de constituintes químicos entre as cepas de *Cannabis* e o número de fitocannabinoides seja grande, a maioria dos estudos que traçam o perfil dos fitocannabinoides da *Cannabis* relata apenas os principais fitocannabinoides no extrato, sendo entre estes THC, CBD seus precursores ácidos e inativos CBDA/THCA e CBN possível indutor de sono (Santos, 2021), e fitocanabinoide de estudo por ser um produto de degradação do THC, nos quais também representam marcadores que indicam qualidade no processo de extração dos fitocannabinoides de interesse da planta *Cannabis* (Carvalho *et al.*, 2020; Berman *et al.*, 2018). A produção padronizada dos metabólitos secundários, na classe dos fitoterápicos, é limitada devido os componentes ativos não serem perfeitamente uniformes (Trancoso *et al.*, 2022). O estudo de fatores abióticos juntamente com técnicas de manejo pode auxiliar no desenvolvimento de protocolos de manejo que favoreça maior produtividade, qualidade e estabilidade na produção dos fitocannabinoides, sendo fundamental conhecer o processo de biossíntese e a formação desses compostos (Glivar *et al.*, 2020; Trancoso *et al.*, 2022). A maioria das pesquisas agronômicas sobre o cânhamo conduzidas em cenário de campo se concentraram sobretudo na produção e no rendimento de fibras (Trancoso *et al.*, 2022). O cânhamo mesmo sendo utilizado para a produção de fitocannabinoides é tradicionalmente utilizado para o cultivo seletivo para produção de fibras ou sementes, em vez de produção de flores e metabólitos secundários (Trancoso *et al.*, 2022). A carência de informações básicas sobre o manejo do cultivo de *Cannabis* para fins biomédicos dificulta o desenvolvimento de uma produção de qualidade e padronizada. Insignificantes estudos centralizaram na produção de fitocannabinoides. Avaliar os efeitos de fatores externos e técnicas de manejo na produção de fitocannabinoides é primordial para compreender os tratamentos e metodologias agronômicos que conseguem ser aplicados para se adequar à colheita e aos produtos finais (De Prato *et al.*, 2022; Trancoso *et al.*, 2022). Diversos livros foram publicados sobre

técnicas de manejo de cultivos de *Cannabis*, mas as técnicas descritas são baseadas em construções de conhecimento comum, onde falta estudos sistemáticos que comprovem sua eficiência e eficácia. Os produtores têm acesso a guias de horticultura fundamentados na internet e informações online, mas grande parte dessas informações não se baseia em pesquisas científicas (Caplan; Dixon; Zheng, 2017; Trancoso *et al.*, 2022). Neste sentido buscou-se na literatura estudos com intervenções no cultivo da planta *Cannabis* visando a melhoria do teor de CBD para fim medicinal.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo baseado em uma revisão sistematizada da literatura, conduzido de acordo com as características e recomendações do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Os resultados foram organizados e descritos de forma narrativa, destacando os principais achados dos estudos incluídos, com o apoio da estratégia PICO.

2.1 CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE

Pesquisou-se sistematicamente no Portal de Periódicos da CAPES> Acervo> Assunto>, com o termo de busca *Cannabis and Crop production*, com filtro em artigos de acesso aberto, originais, em inglês, revisado por pares. Incluiu-se artigos científicos contendo práticas de cultivo da *Cannabis*, quimiotipo III em pertinência ao objetivo. Foram excluídos artigos de produção agrícola da *Cannabis* sem fim medicinal, artigo de revisão, estudos não científicos, THC > 0,3%, sem melhoramento de CBD, sem análise instrumental do teor de CBD e *Cannabis* Quimiotipo I e II.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A Triagem e Seleção dos estudos são apresentadas no fluxograma do Quadro 1.

Quadro 1. Fluxograma PRISMA de triagem e seleção dos estudos

IDENTIFICAÇÃO	
•	Busca realizada no Portal de Periódicos da CAPES> Acervo> Assunto: 300 Resultados
TRIAGEM	
•	Número selecionado - 300 resultados
•	Excluídos por Títulos: 180 resultados (extração feita por três integrantes)
•	Excluídos por Resumos: 77 resultados (extração feita por três integrante)
ELEGIBILIDADE	
•	Texto Completo Revisado: 43 resultados (extração por três integrantes)
EXCLUÍDOS	
•	Revisão (n=03)
•	Sem melhoramento do CBD (n=10)
•	Excedeu 0,3% de THC (n=02)
•	Sem quantificação analítica do CBD (n=10) <ul style="list-style-type: none"> • Quimiotipo I (n=04) • Quimiotipo II (n= 05)
INCLUÍDOS	
•	09 estudos

Fonte: Elaboração Própria

Os resultados dos 09 estudos inclusos são descritos a seguir, apresentando estudos científicos com apresentação de metodologia, delineamento de estudo e análise estatística.

POPULAÇÃO: O estudo de Cockson *et al.* (2020) utilizou cepas da *Cannabis sativa* BaOx (alto teor de CBD), cultivadas a partir de estacas enraizadas. O período total de cultivo desde a obtenção das estacas até a colheita foi de aproximadamente 134 dias (do 24 de julho ao 5 de dezembro de 2019). O estudo foi realizado em Raleigh, Carolina do Norte, nos Estados Unidos da América (EUA).

INTERVENÇÃO: Foram testadas seis doses de Fósforo (P), fertilizante vital para o desenvolvimento da planta e a produção de metabólitos secundários, que variaram de 3,75, 7,50, 11,25, 15,0, 22,50 a 30,0 mg/L, utilizando uma solução de Hoagland modificada. O cultivo foi realizado em uma estufa de vidro com temperaturas médias de 25,8 (dia) e 21,3 °C (noite). A Duração Crítica da Noite (CNL) foi alcançada no estágio de pré-floração que consiste de 9 a 10 horas de escuridão com 14 a 15 horas de luz. As plantas para o tratamento foram dispostas em um delineamento em blocos casualizados (DBC) divididos entre três bancadas. No estágio de floração, os botões florais (n = 5) foram colhidos para a análise de cannabinoides em equipamento de Cromatografia Líquida de Ultra Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas em Tandem. (UHPLC/MS/MS) Triplo Quadrupolo. Para análise estatística para comparação das diferenças entre concentrações, foi utilizado o teste F (PROC GLM) e o teste LSD com ajuste de Tukey-Kramer, onde o nível de significância foi definido como ($p \leq 0,05$).

GRUPO CONTROLE: O estudo comparou os resultados obtidos em seis concentrações de P, sendo a mais baixa a que serviu como ponto de comparação dentro do experimento. **DESFECHO:** No

Estágio de Floração as plantas com maiores concentrações de P (22,5 e 30,0 mg/L) eram mais ramificadas e tinham diâmetros maiores, quando comparadas à menor concentração de P 3,75 mg/L ($p \leq 0,001$). O maior peso fresco floral também foi observado na concentração de P 22,50 mg/L, em comparação a concentração 3,75 e 7,50 mg/L, ($p \leq 0,001$), este fato ocorreu devido ao aumento da ramificação da planta *Cannabis* na maior concentração de P, no qual produz inflorescências em cada nó, aumentando a biomassa floral da planta. Também neste estágio houve diferença significativa ($p \leq 0,001$) na produção dos canabinoides CBDA, CBGA, THCA, THC total e CBD total quando comparados às menores concentrações de P em relação as maiores concentrações. Sendo que a produção dos mesmos atingiu o platô na concentração de P em 11,25 mg/L P e, após essa taxa ser atingida, um aumento na concentração de P não produziu níveis estaticamente maiores ou menores de canabinoides. Nesta concentração de P, a análise do CBD total resultou em 140,09 mg/g $\pm 10,49$.

POPULAÇÃO: O estudo de Poniatowska *et al.* (2022) utilizou cepas da *Cannabis sativa L* Futura 75, KC Dora e Tygra (Cânhamo fibroso e monóica) germinadas através de semeadura em campo aberto. A *cannabis* foi colhido manualmente no início do amadurecimento das sementes e ocorreu em de setembro de cada ano. O estudo foi conduzido em Pytkowo, Wielkopolska, Polônia, durante os anos de 2014 a 2016.

INTERVENÇÃO: Utilizar cultivares selecionadas, com fatores determinados de densidade de semeadura e fertilização com nitrogênio (N), fertilizante vital para o desenvolvimento da planta e a produção de metabólitos secundários. Testou-se a densidades 60 sementes/m² e densidade de 180 sementes/m². As doses de fertilização com nitrogênio testadas foram: 0, 30, 60 e 90 kg/ha. A temperatura média do ar no decorrer do período de vegetação do estudo variou de 8,3 °C a 22,2 °C. As amostras das inflorescências utilizadas para a análise química foram obtidas através da escolha de 10 plantas selecionadas aleatoriamente de cada réplica em todas as combinações testadas. O delineamento experimental foi o método de blocos completos casualizados (DBC) de três fatores (Cultivar; Densidade de semeadura e Fertilização com N), parcelas subdivididas, com quatro repetições. Os canabinoides foram analisados por cromatógrafo a gás com detector de ionização de chama (GC-FID). A análise estatística dos resultados registrados foi feita por análise de variância (ANOVA) no delineamento split-split-plot.

GRUPO CONTROLE: No estudo, o grupo controle se refere à fertilização com nitrogênio 0 kg N/ha para avaliar o efeito do nitrogênio.

DESFECHO: Em relação a densidade de semeadura somente a Tygra obteve um aumento na densidade de 60 para 180 sementes/m² elevando significativamente o rendimento de CBD em 0,97 g/m², o que corresponde a 8,8%. Nas doses mais altas de N o rendimento do CBD aumentou

significativamente em relação ao controle (dose zero N). Para as cultivares, Futura 75 e KC Dora, o maior rendimento de CBD foi obtido com 90 kg N/ha. E para a Tygra, o maior rendimento (12,68 g/m²) foi esperado com 44,5 kg N/ha. O resultado do trabalho em relação à melhoria da produção de CBD demonstrou que a otimização da produtividade depende crucialmente da fertilização com nitrogênio e, em menor grau, da cultivar e da interação entre nitrogênio e densidade de semeadura.

POPULAÇÃO: O estudo de Senkyrík *et al.* (2023) utilizou duas cepas da *Cannabis sativa* L., a cultivar USO-31, cânhamo de origem ucraniana, germinada *in vitro* por meio de sementes e a cultivar Tatanka Pure CBD, híbrida e rica em canabidiol (CBD) germinada *in vitro* a partir de estacas enraizadas. O estudo foi realizado na República Tcheca, pela Universidade Palacký e Instituto de Pesquisa e Cultura localizado em Olomouc.

GRUPO CONTROLE: Meio contendo o tratamento com o antagonista de auxina, α -(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-indole-3-acetic (PEO-IAA) e o meio sem PEO-IAA.

INTERVENÇÃO: Aplicação do antagonista da auxina, PEO-IAA em condições *in vitro*. Esta intervenção buscou aumentar a taxa de multiplicação de brotos *in vitro*, visto que a auxina é um fitohormônio essencial que regula a dominância apical, ao interromper essa dominância apical com PEO-IAA, esperava-se melhorar a multiplicação do material vegetal e investigar a influência desse antagonista na expressão gênica relativa (RGE) de genes canabinoides e no conteúdo de canabinoides. As condições do experimento *in vitro* foi o mesmo para as duas cultivares. Os segmentos nodais foram cultivados em frasco de erlenmeyer de 100mL contendo de cinco a seis segmentos nodais cultivados em condições padronizadas em um fitotron a 22 °C, 40% de umidade relativa e fotoperíodo de 16/8 ($36 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$) durante 4 semana. Após o período de cultivo, a biomassa foi colhida, congelada em nitrogênio líquido e, em seguida, utilizada para análise de Expressão Gênica Relativa (RGE), e a análise fitoquímica dos canabinoides sendo este último realizado no equipamento UHPLC-MS/MS. O experimento *in vitro* foi realizado para cada cultivar em três ou quatro repetições biológicas. A análise estatística foi determinada pelo método teste *t* para comparar as amostras com PEO-IAA e os controles em termos de teor de canabinoides. Para investigar a relação entre a expressão gênica e a concentração de canabinoides, foi utilizada a análise de regressão.

DESFECHO: A cultivar Tatanka Pure CBD apresentou um aumento estatisticamente significativo ($p < 0,05$) na concentração do canabinoide CBDA (aproximadamente 1,47 vezes em comparação com o controle). Este foi o único aumento estatisticamente significativo encontrado. O estudo sugere que o uso de PEO-IAA é uma condição apropriada para a formação de múltiplos brotos e que sua presença no meio de cultura provavelmente não interrompe significativamente a expressão gênica de genes-chave relacionados à via biossintética dos principais canabinoides, nem reduz as

concentrações de canabinoides. No entanto, o estudo reconhece a necessidade de pesquisas adicionais em outros genótipos e o monitoramento das plantas após a transferência para condições ex vitro e o estágio de floração para obter informações mais valiosas.

POPULAÇÃO: O estudo García-Tejero *et al.* (2020) utilizou novas variedades de cânhamo (*Cannabis Sativa L.*). Três variedades quimiotipo CBD (Sara, Pilar, Theresa) e duas variedades quimiotipo CBG (Aida e Juani). A forma de plantio utilizada foi através de estacas apicais enraizadas. O ensaio foi realizado durante duas temporadas consecutivas (2014 e 2015), com o período de cultivo de maio a outubro. O estudo foi realizado na bacia do rio Guadalquivir, no sudoeste da Espanha pertencente ao Instituto Andaluz de Formação e Desenvolvimento Agrícola e Pesquisa (IFAPA, em espanhol). País Espanha.

GRUPO CONTROLE: O estudo não utilizou um grupo controle, mas um estudo comparativo entre as variedades e as densidades de plantas testadas.

INTERVENÇÃO: Combinação de seleção de cultivares, práticas agronômicas otimizadas, destacando a densidade de plantas (PD) e um ambiente de cultivo controlado. As plantas foram cultivadas em estruturas de túneis revestidas de polietileno. O ambiente dentro desses túneis apresentava temperatura média entre 23 e 35 °C e umidade relativa do ar em torno de 65%. Três densidades foram testadas: PD1 (9.777 plantas·ha⁻¹), PD2 (7.333 plantas·ha⁻¹) e PD3 (5.866 plantas·ha⁻¹). Na temporada de 2014 (Sara, Pilar, Aida) foi realizado delineamento de blocos casualizados, considerando quatro repetições por variedade. A densidade de plantas utilizada foi a PD1. Em 2015 (Sara, Theresa, Aida, Juani) o delineamento e as repetições por variedade foram o mesmo do ano anterior, exceto que três densidades diferentes foram testadas. A colheita foi definida por observações semanais da mudança na cor do estigma de branco/amarelo para laranja/marrom, colhendo quando aproximadamente 80% dos brotos atingiam essa maturidade. A análise dos canabinoides foi realizada por cromatografia gasosa. Em 2014 as análises estatísticas dos dados foram submetidas à análise de variância unidirecional (ANOVA), com o teste de Tukey para separação de médias ($p < 0,05$). Em 2015 a análise estatística dos estudados foram submetidos a uma ANOVA de duas vias, avaliando os efeitos da cultivar, PD e suas interações. Foi aplicado previamente um teste de Levene para verificar a homogeneidade das variâncias.

DESFECHO: A cultivar Sara destacou-se como a variedade mais eficaz em termos de canabinoides CBD nas temporadas de 2014 e 2015. Ela se distingue por seu volume relevante e crescimento lateral pronunciado, com uma alta capacidade de desenvolver inflorescências. As maiores produções de CBD foram obtidas com Sara sob PD1 e PD3, (muitas plantas em PD1 ou maior desenvolvimento individual em PD3). Sara atingiu valores de peso seco de flores e folhas, DW(F+L)

entre 3.478 e 3.307 kg·ha⁻¹, superando os valores de Pilar e Theresa. As produções de CBD atingiram até 350 kg·ha⁻¹. Este valor é significativamente superior (quase quatro vezes maior) do que o reportado em condição indoor controladas por outros estudos (cerca de 84 kg·ha⁻¹ em seis ciclos de produção anual). Em suma, a combinação de novas cultivares de cânhamo geneticamente selecionadas para CBD (especialmente Sara), propagadas por clones, cultivadas em macrotúneis em ambiente semiárido mediterrâneo e com otimização da densidade de plantas, resultou em um aumento substancial e custo-efetivo na produção de CBD.

POPULAÇÃO: O estudo Kotiranta *et al.* (2024) utilizou a cultivar denominada FINOLA, genótipo de cânhamo do tipo *C. sativa* dominante em canabidiol (CBD). Suas sementes foram semeadas em turfa, cultivadas em diferentes tamanhos de vasos durante o período de crescimento. O estudo foi conduzido no período de abril a setembro. O trabalho foi realizado no Departamento de Ciências Agrárias, Viikki Plant Science Centre, Universidade de Helsinque, Helsinque, Finlândia.

GRUPO CONTROLE: Tratamento de luzes opostas Alto e Baixo, Razão R:FR (Vermelho para Vermelho Distante) e outro tratamento utilizou o espectro de LED branco original (controle), no qual exclui a luz AzulL, UV-A e UV-B, no qual foram utilizadas no tratamento comparativo.

INTERVENÇÃO: Manipulação estratégica do espectro de luz, focando em duas áreas principais: a razão Vermelho para Vermelho Distante (comprimento de onda longa) (R:FR) e a radiação de comprimento de onda curto (Azul, UV-A e UV-B. O fator luz é considerado um dos principais fatores para o cultivo bem-sucedido de *Cannabis* em ambientes internos, sendo o fotoperíodo, a qualidade da luz e a intensidade fatores significativos. As plantas foram cultivadas em bancadas (blocos) dentro de um compartimento de estufa de pesquisa, ambiente fechado, foram implantadas cortinas blackout em todas as paredes e no telhado continuamente durante os experimentos para excluir a radiação externa e manter fotoperíodos. A temperatura ambiente (Dia 24 °C e Noite 22 °C), a umidade relativa (Dia 60% e Noite: 50%) e a concentração de CO₂ no ar foi de 386 ± 14 ppm quando as luzes estavam acesas, foram controladas automaticamente pelo sistema de controle da estufa. Além disso, a luz (fotoperíodo, qualidade e intensidade) foi controlada com precisão usando luminárias LED. O estudo foi dividido em dois experimentos separados o Experimento A utilizou um espectro de LED branco ALTO R:FR (Razão 11) e utilizou o mesmo espectro de LED branco do tratamento ALTO R:FR, mas com o acréscimo de luminárias LED de vermelho distante BAIXO R:FR (Razão 1) As plantas estiveram sob os tratamentos de luz (ALTO R:FR e BAIXO R:FR) por 48 dias até a colheita 70 Dias Após a Semeadura (DAS). O Experimento B incluiu os tratamentos: Controle, Azul, UV-A e UV-B no qual incidiram nas plantas por 50 dias até a colheita 78 DAS. Os experimentos foram organizados em um delineamento de blocos completos casualizados com três blocos replicados. Quinze plantas foram

escolhidas aleatoriamente de cada tratamento de luz, cinco por parcela de repetição para análise da constituição dos cannabinoides que foram realizadas através do equipamento cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), acoplado ao Detector de Arranjo de Diodos (DAD). Para a análise estatística foi utilizado o modelo ANOVA de efeitos mistos, no qual o tratamento de luz foi definido como fator fixo e o bloco de réplicas como efeito aleatório.

DESFECHO: O tratamento ALTO R:FR (razão de 11) resultou em maior rendimento total de inflorescências por planta, aumentou a ramificação, demonstrado pelo maior número de internódios, e as plantas eram mais espessas, evitando a síndrome de evitação de sombra induzida pelo BAIXO R:FR (razão de 1), que causa alongamento do caule e diminuição do rendimento. O tratamento ALTO R:FR aumentou as concentrações de CBD em comparação com o tratamento BAIXO R:FR. O Experimento B não apresentou impactado no rendimento total da inflorescência, e na concentração do CBD.

POPULAÇÃO: O estudo de Folina *et al.* (2020) utilizou duas cultivares monoicas de cânhamo industrial originárias da França, Fedora 23 e Futura 75. A semeadura das cultivares foram realizadas através de uma semeadora de grãos padrão. O experimento de campo realizou-se em Farsala, Grécia Central. Semeadura em 11 de maio e colheita em 14 de agosto de 2019.

INTERVENÇÃO: A principal intervenção agronômica adotada foi a cobertura (em inglês, *topping*). Condições estressantes como, fatores ambientais e poda, podem aumentar a síntese e o acúmulo de cannabinoides. A *topping* foi realizada cortando o broto principal das plantas de *Cannabis* a 40 cm do topo das plantas, realizado aos 40 dias após a semeadura em campo aberto. Dados climáticos foram registrados diariamente, temperatura média mês de maio 18,4°C, junho 24,8°C, julho 25,5°C, agosto 25,7°C O delineamento experimental utilizado foi o de parcelas subdivididas, contendo três repetições. Os fatores testados foram, parcelas principais contendo as duas cultivares de cânhamo europeu Fedora 23 e Futura 75 e subparcelas com os tratamentos *topping* e sem tratamento (*non-topping*). A amostragem das plantas foi realizada na época da colheita, em 14 de agosto de 2019, quando os tricomas da inflorescência mudaram de branco para branco leitoso. Amostras de 10 plantas foram selecionadas casualmente das fileiras do meio das parcelas, e cortadas acima do nível do solo. Cinco amostras de plantas colhidas foram submetidas à medição do teor de CBD em inflorescências frescas de *Cannabis* usando o equipamento GemmaCert (GemmaCert Ltd., Israel) e após as inflorescências frescas foram secas em estufa a 60 °C por 48 horas e pesadas para determinar a matéria seca da inflorescência. Os dados experimentais foram submetidos à análise estatística de acordo com o delineamento de parcelas subdivididas. As diferenças entre as médias foram separadas usando o teste Least Significant Difference (LSD). Todas as comparações foram feitas no nível de significância de 5%.

GRUPO CONTROLE: O grupo sem tratamento (*non-topping*) funcionou como o grupo controle, sendo comparado com o grupo que recebeu a intervenção (*topping*).

DESFECHO: A aplicação com o tratamento *topping* exerceu um efeito significativo e positivo tanto no teor de canabinoide quanto nos atributos de rendimento das flores ($p<0,05$). Nas cultivares testadas, o teor de CBD (%) foi significativamente maior nas plantas cobertas (*topping*) do que nas não cobertas (*non-topping*), sendo Futura 75 coberta: 2,32% vs. não coberta: 1,9% e Fedora 23 coberta: 2,2% vs. não coberta: 1,7%. Nas plantas cobertas (*topping*) os valores de produtividade total de matéria seca (MS) das inflorescências foram significativamente maiores (206,3 g/planta em Futura 75 e 156,3 g/planta em Fedora 23) do que nas plantas não cobertas (*non-topping*) (179,7 e 131,8 g/planta em 'utura 75 e Fedora 23). O número de inflorescências foi maior em plantas cobertas (*topping*), o que é atribuído ao alto número de brotos secundários que se desenvolvem após a remoção do broto principal (poda).

POPULAÇÃO: O estudo de Mishchenko *et al.* (2022) utilizou sementes de variedade USO 31, cânhamo industrial monoico (*Cannabis sativa L.*) do tipo centro-europeu. O experimento foi realizado em campo em uma região que apresentou um clima temperado/continental com tendência a ser mais quente e seco. A estação de cultivo analisada vai de abril (início da primavera) a setembro (final do verão e início de outono), a colheita ocorre na maturação (BBCH 89) é a fase de debulha (thrashes), que representa a maturação biológica. A pesquisa de campo, que durou de 2016–2019 foi realizada no nordeste da Ucrânia.

INTERVENÇÃO: Uso de reguladores de crescimento exógenos (fitohormônios e vitaminas), sendo um dos objetivos do estudo avaliar o resultado de reguladores de crescimento exógenos sobre o conteúdo de canabinoides. Para avaliar a viabilidade de efeitos epigenéticos sob a influência de reguladores de crescimento, sementes maduras foram coletadas de plantas tratadas. Estas sementes foram então semeadas novamente (*sown again*) no quarto ano (2019) para que os descendentes fossem analisados quanto ao seu conteúdo de canabinoides. As condições climáticas oscilaram no período do experimento podendo assim avaliar de forma ampla o conteúdo de compostos canabinoides. A substância 6-benzilaminopurina (BAP), fitohormônio do grupo das citocinas foi identificado como o regulador de crescimento mais eficaz para aumentar o CBD. O conteúdo de compostos canabinoides foram determinados por um cromatógrafo gasoso. A análise estatística utilizou o teste da diferença menos significativa (LSD) e o teste t de Student, com significância estatística determinada no nível de $p < 0,05$.

GRUPO CONTROLE: Grupo controle sem tratamento para fins de comparação com as plantas que receberam tratamento com reguladores de crescimento exógenos.

DESFECHO: O tratamento com a citocinina BAP foi o regulador de crescimento mais eficiente para aumentar o teor de CBD. A concentração de CBD nas plantas tratadas com BAP (0,2654%) é significativamente superior ao valor médio encontrado no grupo não tratado (controle) (0,1271%). Do ponto de vista dos efeitos epigenéticos, uma direção promissora para aumentar o nível de canabinoides não psicotrópicos é o tratamento de plantas vegetativas com citocinina BAP, sendo que a concentração de CBD nos descendentes de plantas tratadas com este regulador resultou no teor de (0.2540%) significativamente superior ao valor médio encontrado no grupo não tratado, controle (0,1323%). Sob a influência do BAP, o maior conteúdo de compostos canabinoides (incluindo o CBD) manifestou-se de forma estável durante cada um dos três anos de processamento (2016–2018). Essas alterações foram herdadas por pelo menos uma geração de descendentes.

POPULAÇÃO: O estudo de Campbell *et al.* (2019) utilizou um conjunto diversificado de 13 cultivares de cânhamo industrial (*Cannabis sativa L.*), estas cepas não são consideradas ricas em CBD, originárias da Europa e da Ásia. As cultivares CS 45; Eletta Campana 45y; Tiborszallasi 46 são dióicas e as demais cultivares são monóicas, Carmaleonte 45; Diana 45; Monoica 46 ; Fédora 17; Féline 32; Férimon 12; Futura 75; Santhica 27; Bialobrzeskie 52; USO 31 Ukraine. O estudo em campo no qual resultou na análise do CBD foi no Colorado, Estados Unidos, em Fort Collins, no qual escremos analisando neste estudo. A duração entre o plantio e a colheita foi medida como dias até a Duração da Maturidade (DTM). A média de dias até a maturidade foi de 116 dias para o tratamento de irrigação limitada ("seco") e 117 dias para o tratamento totalmente irrigado ("úmido").

INTERVENÇÃO: Utilizar diversas cultivares (genótipos) para o plantio em dois tipos de tratamento de irrigação para testar germoplasma importado da Europa e da Ásia. O estudo avalia como os efeitos genéticos entre as cultivares, efeitos dos ambientais e interações genótipo × ambiente (GEI) influenciam características como o teor de canabinoides como o THC e o CBD. A disponibilidade de água foram um fator ambiental importante manipulado no experimento. Em Fort Collins, foram utilizados dois tratamentos de irrigação, através de um sistema de irrigação por aspersão linear aérea, sendo "Irrigação limitada" (seco) e "Totalmente irrigado" (úmido), as cultivares foram replicadas quatro vezes no experimento. Em Fort Collins, foi utilizado um delineamento latinizado em fileiras e colunas. Os perfis e quantificação de canabinoides foram analisados por UHPLC/ acoplado em detector de arranjo fotodiodos (PDA), utilizando 10 cm superiores das flores femininas, foram coletadas três plantas aleatórias por parcela, na maturidade. A variância (ANOVA) foi utilizada para definir os efeitos adequados ao genótipo, ambiente e GEI por regressão linear.

GRUPO CONTROLE: O estudo compara o desempenho das cultivares entre si e em diferentes condições de manejo hídrico

DESFECHO: O estudo resultou em teor médio de CBD total: 2,24% em condições de irrigação completa ("úmido") e 1,43% em condições de irrigação limitada ("seco"). A relação entre a maturidade (fenologia) e a produção de Canabidiol (CBD) é de uma correlação positiva e significativa ($p \leq 0,001$). Isso significa que, de modo geral, as cultivares de cânhamo que apresentam floração tardia (ou seja, levam mais dias para atingir a maturidade) tendem a produzir maiores teores de CBD total. O número de dias até a maturidade, "Days To Maturity" (DTM) foi significativamente correlacionado com o teor total de CBD. O coeficiente de correlação de Pearson (r) entre DTM e CBD total foi de 0,68, indicando uma relação positiva. A relação genótipo x ambiente (GEI) não foi significante para o aumento do CBD. A variância percentual da característica explicada pela interação $G \times E$ foi de apenas 1,7%. Isso sugere que as cultivares, em geral, mantiveram suas classificações relativas de produção de CBD nos diferentes ambientes testados (irrigação limitada e irrigação completa), demonstrando estabilidade em relação a essa interação. O genótipo foi o fator de longe mais importante, explicando 82,7% da variação no conteúdo de CBD ($p \leq 0,001$). Para alcançar um teor específico de CBD, a seleção da cultivar é a decisão mais importante. Embora a interação (GEI) não tenha sido significativa, o modelo de regressão detectou efeitos significativos do ambiente ($p \leq 0,001$) para o CBD total. No entanto, a magnitude desse efeito foi pequena, com apenas 6% da variação atribuída a efeitos ambientais. O DTM teve uma correlação negativa com o rendimento de grãos ($r = -0,53$), indicando que, em geral, cultivares que demoraram mais para amadurecer produziram menos grãos. Em resumo, a falta de significância da interação Genótipo x Ambiente (GEI) para o CBD total indica que as diferenças observadas no teor de CBD entre as cultivares são predominantemente determinadas pela genética específica da planta, e não pela forma como a cultivar reage de maneira única a um ambiente específico (como a irrigação).

POPULAÇÃO: O estudo de Giupponi *et al.* (2020) utilizou cepa de *Cannabis sativa* L. Kompolti uma variedade de cânhamo industrial dióica desenvolvida na Hungria. As estacas foram retiradas da planta pistilada parental. O estudo foi realizado na Itália, durante a estação de cultivo de 2018, em duas localidades da região do Piemonte do norte da Itália.

INTERVENÇÃO: Clones da variedade Kompolti foram cultivadas em dois ambientes ecológicos distintos — montanha e planície, com a finalidade de avaliar o impacto desta condição ambiental na composição química (canabinoides) das inflorescências. Para garantir que as diferenças observadas nos metabólitos secundários fossem devidas unicamente às condições ecológicas relacionadas a altitude, os clones uniformes foram cultivados em vasos com um substrato uniforme. O material das inflorescências de cada clone foi amostrado cinco vezes para realizar as análises. A quantificação de canabinoides utilizou a média de quatro amostras biológicas e foram analisados por

HPLC/MS com bomba quaternária. Para a comparação entre dois grupos utilizou-se teste t de Student bicaudal. Um valor de p menor que 0,05 foi expressivo estatisticamente.

GRUPO CONTROLE: O estudo comparou os resultados das plantas cultivadas nas planícies com as plantas cultivadas nas montanhas.

DESFECHO: O CBDA foi o canabinoide mais abundante, com concentrações significativamente maiores nas amostras de montanha ($p<0,01$) em relação à planície. Embora o processo natural de descarboxilação do CBDA em Canabidiol (CBD) ocorra sob a ação do calor e da luz, a localização geográfica do cultivo (montanha versus planície) não influenciou significativamente a descarboxilação do CBDA na produção de CBD nas amostras estudadas. A cepa Kompolti tem predisposição para ter floração prolongada no final do verão/início do outono, quando as temperaturas médias diárias são moderadamente mais altas, pode ter levado a uma conversão parcial do CBDA em sua forma neutra (CBD) em ambos os locais.

Os estudos inclusos apresentaram resultados significativos no aumento de CBD, havendo variações quando comparados entre as cultivares e intervenção do mesmo estudo. Em Cockson *et al.* (2020) o tratamento realizado na cultivar BaOx (alto teor de CBD) na dose intermediária de P ocasionou maior aumento na concentração de CBD total se comparada com as doses mais altas de P que produziram uma planta mais ramificada, com peso floral maior. Nem sempre a maior dose nutricional é a melhor dose para promover o aumento da síntese dos metabólitos secundários (Troncoso *et al.* 2022). No estudo de Poniatowska *et al.* (2022) a aplicação de doses maiores N, resultou em aumento significativo de CBD nas cultivares, Futura 75 e KC Dora. Existem estudos que expõem que um aumento no teor de macronutrientes minerais pode produzir um aumento na produção de inflorescências e fitocanabinoides (Shiponi, S.; Bernstein, N., 2021). No estudo de Senkyrík *et al.* (2023) com aplicação do antagonista de auxina PEO-IAA, houve aumento significativo de CBDA na cultivar rica em CBD, Tatanka Pure CBD esse estudo foi considerado no trabalho por ser um fitocanabinoide precursor de CBD, que através da descarboxilação no processo de extração pode se tornar rica em CBD e a aplicação de PEO-IAA no meio de cultura apresentou importante resultado pois não afetava a expressão gênica relativa (RGE) de genes canabinoides e no estudo Mishchenko *et al.* (2022) aplicação citocinina BAP, resultou em um aumento significativo de CBD e nas suas descendências também (epigenética). Ambas intervenções alteram os hormônios auxina e citocina respectivamente e com isto estimulam o desenvolvimento de brotos laterais (Crispim Massuela, D. *et al.*, 2022). No estudo de García-Tejero, *et. al.* (2020) a cultivar Sara (rica em CBD) apresentou um aumento significativo de CBD em PD1 e PD3, sendo que no estudo de García-Tejero, *et al.*, (2019), com outra cultivar, Ermes, também rica em CBD também teve aumento de CBD em PD1 e PD3

corroborando para a importância da escolha do genótipo rico em CBD para práticas agronômicas em ambientes controlados. No estudo Kotiranta *et al.* (2024) a manipulação estratégica do espectro de luz LED (vermelho: vermelho distante) resultou em um aumento de inflorescência e de CBD no tratamento ALTO R:FR (razão de 11) em cultivar Finola (rica em CBD). Segundo Lefsrud, M. G.; Kopsell, D. A.; Sams, C as lâmpadas de LED possibilitam apresentar comprimentos de onda específicos, facilitando a pesquisa sobre o impacto do comprimento de onda na produção de metabólitos secundários. No estudo de Folina *et al.* (2020) o topping realizado na cultivares Fedora 23 e Futura 75 resultou em um aumento significativo do aumento de inflorescências e do CBD. Segundo Verma, N.; Shukla, S., (2015) a poda é uma intervenção comum na Cannabis para aumentar a produção de inflorescências e induzir alterações hormonais que ocasionam mudanças metabólicas. No estudo de Campbell *et. al.* (2019) a seleção de 13 cultivares e manejo hídrico, resultou em um aumento significativo de CBD em irrigação completa. A relação entre a maturidade tardia e a produção de CBD foram significativas, isto podem ter interferido no resultado diferente de Caplan, D.; Dixon, M.; Zheng, Y. (2019), no qual ao contrário a restrição hídrica aumentou o rendimento de CBD por estresse. No estudo de Giupponi *et al.* (2020) houve um aumento significativo de CBDA no cultivo em região montanhosa, esse estudo foi considerado no trabalho por ser um fitocanabinoide precursor de CBD, que através da descarboxilação no processo de extração pode se tornar rica em CBD. Segundo Jin, D. *et al.* (2020) em seu estudo deduziu que as plantas cultivadas em regiões com maior altitude e temperatura exibiram maior densidade e tricomas aumentados. O estudo limitou-se à busca por artigos de acesso aberto. Além disso, não houve ampliação das bases de dados consultadas, o que impossibilitou a exaustão da busca.

4 CONCLUSÃO

O nosso estudo mostrou que a falta de análise do CBD em 10 estudos excluídos e 10 estudos sem melhoramento do CBD corrobora com a informação que faltam estudos para melhorias na produção de CBD. A produção aumentada de inflorescência nem sempre é indicativo de aumento de CBD. O objetivo da plantação deve ser bem definido, pois a produção de semente e inflorescência pode se dar de forma opostas na maturação da planta. As cultivares de genótipos ricos em CBD parece apresentar resultados mais significativos no aumento de CBD quando das intervenções, por isso a escolha do genótipo rico em CBD é um caminho mais acertado na produção de CBD para fim medicinal. Para maior êxito no aumento do CBD sem o aumento do THC é primordial a escolha da cepa Quimiotipo III para fim medicinal.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, R.; BURKE, S. L.; MADDUX, M. Current state of evidence of cannabis utilization for treatment of autism spectrum disorders. **BMC Psychiatry**, 19, n. 1, p. 328, 29 out. 2019.
- BERMAN, P. *et al.* A new ESI-LC/MS approach for comprehensive metabolic profiling of phytocannabinoids in Cannabis. **Scientific Reports**, 8, n. 1, p. 14280, 2018.
- BLACK, N. *et al.* Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Psychiatry**, 6, n. 12, p. 995-1010, dez. 2019.
- BONINI, S. A. *et al.* A. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal of Ethnopharmacology**, 227, p. 300-315, 2018.
- CAMPBELL, B. J. *et al.* Genotype× environment interactions of industrial hemp cultivars highlight diverse responses to environmental factors. **Agrosystems, Geosciences & Environment**, 2, n. 1, p. 1-11, 2019.
- CAPLAN, D.; DIXON, M.; ZHENG, Y. Optimal rate of organic fertilizer during the flowering stage for cannabis grown in two coir-based substrates. **HortScience**, 52, n. 12, p. 1796-1803, 2017.
- CAPLAN, D.; DIXON, M.; ZHENG, Y. Increasing inflorescence dry weight and cannabinoid content in medical cannabis using controlled drought stress. **HortScience**, v. 54, n. 5, p. 964-969, 2019.
- CARVALHO, V. M. *et al.* Quantificação de cannabinoides em extratos medicinais de Cannabis por cromatografia Líquida de Alta Eficiência. **Quim. Nova**, vol. 43, n. 1, p. 90-97, 2020.
- CHERNEY, J. H.; SMALL, E. Industrial Hemp in North America: Production, Politics and Potential. **Agronomy**, 6, n. 4, p. 58, 2016.
- CITTI, C. *et al.* Pharmaceutical and biomedical analysis of cannabinoids: A critical review. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 147, p. 565-579, 2018.
- COCKSON, P. *et al.* Impact of phosphorus on Cannabis sativa reproduction, cannabinoids, and terpenes. **Applied Sciences**, 10, n. 21, p. 7875, 2020.
- CRISPIM MASSUELA, D. *et al.* Impact of harvest time and pruning technique on total CBD concentration and yield of medicinal cannabis. **Plants**, v. 11, n. 1, p. 140, 2022.
- DE PRATO, L. *et al.* The cannabinoid profile and growth of hemp (*Cannabis sativa L.*) is influenced by tropical daylengths and temperatures, genotype and nitrogen nutrition. **Industrial Crops and Products**, 178, p. 114605, 2022.
- FIGUEIREDO, E.; POLICARPO, F.; VERÍSSIMO, M. A “fumaça do bom direito”: demandas pelo acesso legal à maconha na cidade do Rio de Janeiro. **PLATÔ_DROGAS & POLÍTICAS. Revista da Plataforma Brasileira de Política de Drogas**, v. 1, p. 13–38, 2017. Disponível em: <https://pbpd.org.br/wp-content/uploads/2016/11/PLATO-.compressed-1.pdf>. Acesso em: 27 jul. 2023.

FOLINA, A. *et al.* Evaluation of the effect of topping on cannabidiol (CBD) content in two industrial hemp (*Cannabis sativa L.*) cultivars. 2020.

GARCÍA-TEJERO, I. F. *et al.* Seeking suitable agronomical practices for industrial hemp (*Cannabis sativa L.*) cultivation for biomedical applications. **Industrial crops and products**, v. 139, p. 111524, 2019.

GARCÍA-TEJERO, I. F. *et al.* Yield of new hemp varieties for medical purposes under semi-arid Mediterranean environment conditions. **Comunicata Scientiae**, 11, p. e3264-e3264, 2020.

GIUPPONI, L. *et al.* Influence of altitude on phytochemical composition of hemp inflorescence: A metabolomic approach. **Molecules**, 25, n. 6, p. 1381, 2020.

GLIVAR, T. *et al.* Cannabinoid content in industrial hemp (*Cannabis sativa L.*) varieties grown in Slovenia. **Industrial crops and products**, 145, p. 112082, 2020.

JIN, D. *et al.* Secondary metabolites profiled in cannabis inflorescences, leaves, stem barks, and roots for medicinal purposes. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 3309, 2020.

KOTIRANTA, S. *et al.* The morphology, inflorescence yield, and secondary metabolite accumulation in hemp type *Cannabis sativa* can be influenced by the R: FR ratio or the amount of short wavelength radiation in a spectrum. **Industrial Crops and Products**, 208, p. 117772, 2024.

LEFSRUD, M. G.; KOPSELL, D. A.; SAMS, C. E. Irradiance from distinct wavelength light-emitting diodes affect secondary metabolites in kale. **HortScience**, v. 43, n. 7, p. 2243-2244, 2008.

MEAD, A. The legal status of cannabis (marijuana) and cannabidiol (CBD) under U.S. law. **Epilepsy & Behavior: E&B**, 70, n. Pt B, p. 288-291, maio 2017.

MISHCHENKO, S. V. *et al.* The influence of exogenous growth regulators on the cannabinoid content and the main selection traits of hemp (*Cannabis sativa L. ssp. Sativa*). **Journal of Agricultural Sciences (Belgrade)**, 67, n. 3, p. 237-251, 2022.

PONIATOWSKA, J. *et al.* Variability of cannabinoid yields of fibre hemp cultivars depending on the sowing density and nitrogen fertilisation. **Plant, Soil & Environment**, 68, n. 11, 2022.

SAMPAIO, M. F. S. *et al.* Challenges and opportunities for therapeutic use of medical cannabis. **Genetics and Molecular Research**, 23, n. 1, p. 12, 2024.

SANTOS, L. Fitocannabinoides da cannabis: CBN. 2021. Disponível em: <https://kayamind.com/cbn-fitocannabinoides/>. Acesso em: 27 jul. 2023.

ŠENKYŘÍK, J. B. *et al.* Investigation of the effect of the auxin antagonist PEO-IAA on cannabinoid gene expression and content in *Cannabis sativa L.* plants under in vitro conditions. **Plants**, 12, n. 8, p. 1664, 2023.

SHANNON, S. *et al.* Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. **The Permanente Journal**, 23, p. 18-041, 2019.

SHIPONI, S.; BERNSTEIN, N. The highs and lows of P supply in medical cannabis: effects on cannabinoids, the ionome, and morpho-physiology. **Frontiers in plant science**, v. 12, p. 657323, 2021.

UNODC. United Nations Office on Drugs and Crimes. **WORDL DRUG REPORT**. New York: United Nations Publication Sales No. E.09.XI.12, 2009. Disponível em:
<https://www.unodc.org/unodc/pt/data-and-analysis/WDR-2009.html>
https://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2009/WDR2009_eng_web.pdf. Acesso em: 27 jul. 2023.

VERMA, N.; SHUKLA, S.. Impact of various factors responsible for fluctuation in plant secondary metabolites. **Journal of applied research on medicinal and aromatic plants**, v. 2, n. 4, p. 105-113, 2015.