

CAPÍTULO 21 - POTENCIAL TERAPÊUTICO E DESAFIOS FARMACOTÉCNICOS DA *CANNABIS SATIVA L.* EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

Bruna Valeska Cabral da Costa¹, Artur Mendonça de Oliveira², Jakiele Natália de Araújo Silva³.

¹Departamento de ciências farmacêuticas/ Universidade Federal de Pernambuco- UFPE
(brunavaleskajp@gmail.com),

²Departamento de ciências farmacêuticas/Universidade Federal de Pernambuco- UFPE,

³Centro universitário Maurício de Nassau - UNINASSAU Paulista

Resumo: A *Cannabis sativa L.* tem emergido como um dos temas mais relevantes na interface entre farmacologia, tecnologia farmacêutica e regulação sanitária. O crescente interesse científico decorre tanto do reconhecimento de seu potencial terapêutico quanto dos desafios associados à padronização, estabilidade e biodisponibilidade dos seus fitocanabinoides. Este capítulo apresenta uma revisão narrativa abrangente sobre os componentes bioativos da planta, especialmente THC e CBD, além de canabinoides menores, terpenos e flavonoides, destacando sua complexa fitoquímica e o papel da sinergia conhecida como “efeito entourage”. Também é abordado a estrutura e função do Sistema Endocanabinoide (SEC), composto pelos receptores CB1 e CB2, os ligantes endógenos anandamida e 2-AG e as enzimas que regulam sua atividade, responsáveis pela modulação de processos neurológicos, imunológicos e inflamatórios. A partir da literatura recente, são examinadas as principais aplicações clínicas da Cannabis medicinal, incluindo epilepsia refratária, dor crônica e neuropática, espasticidade, náuseas induzidas por quimioterapia, ansiedade e distúrbios do sono. Aspectos de segurança, interações medicamentosas e contraindicações são apresentados com base em evidências atualizadas. Além disso, o capítulo aborda os desafios farmacotécnicos críticos para o desenvolvimento de formulações de Cannabis, como sua baixa solubilidade aquosa, metabolismo de primeira passagem e instabilidade química, destacando estratégias modernas como sistemas autoemulsionáveis, nanoestruturas lipídicas e lipossomas. Por fim, realiza-se uma análise das regulamentações internacionais e brasileiras, evidenciando a heterogeneidade normativa e a importância da farmacovigilância no uso racional dos canabinoides. O capítulo, portanto, integra conhecimentos essenciais para profissionais da saúde, pesquisadores e formuladores, oferecendo uma visão ampla e atualizada do estado da arte sobre a Cannabis medicinal.

Palavras-chave: *Cannabissativa*; Canabinoides; Formulações farmacêuticas; Sistema Endocanabinoide; Terapias baseadas em cannabis.

Área Temática: Farmacotécnica; Plantas medicinais

Abstract: *Cannabis sativa L.* has emerged as a central topic at the intersection of pharmacology, pharmaceutical technology, and health regulation. Scientific interest has expanded rapidly due to both its recognized therapeutic potential and the substantial challenges associated with standardization, stability, and bioavailability of its phytocannabinoids. This chapter presents a comprehensive narrative review of the plant's bioactive components, particularly THC and CBD, along with minor cannabinoids, terpenes, and flavonoids, emphasizing its complex phytochemistry and the synergistic “entourage effect.” The structure and function of the Endocannabinoid System (ECS) are discussed, including CB1 and CB2 receptors, endogenous ligands anandamide and 2-AG, and metabolic enzymes responsible for regulating neurological, immune, and inflammatory processes. The chapter examines the main clinical applications of medical cannabis based on recent evidence, including refractory epilepsy, chronic and neuropathic pain, spasticity, chemotherapy-induced nausea and vomiting, anxiety, and sleep disorders. Safety aspects, drug interactions, and contraindications are addressed according to updated data. Additionally, critical pharmaceutical challenges in the development of cannabis formulations are presented, such as poor aqueous solubility, extensive first-pass metabolism, and chemical instability, highlighting modern strategies including self-emulsifying drug delivery systems, lipid-based nanocarriers, and liposomes. The chapter also analyzes international and Brazilian regulatory frameworks, emphasizing the heterogeneity of global standards and the importance of pharmacovigilance for the rational use of cannabinoids. Altogether, this work provides an integrated and up-to-date overview intended for healthcare professionals, researchers, and formulators interested in the therapeutic and technological advances in medical cannabis.

Keywords: Cannabinoids; *Cannabis sativa*; Cannabis-based therapies; Endocannabinoid System; Pharmaceutical formulations.

Thematic Area: Pharmaceutical technology; Medicinal plants

INTRODUÇÃO

O uso medicinal da *Cannabis sativa* acompanha a humanidade há milênios, sendo descrito em textos chineses, indianos e árabes para o tratamento de dor, convulsões, distúrbios gastrointestinais e condições inflamatórias. Após um período de estigma e restrições legais no século XX, o interesse científico ressurgiu de maneira robusta nas últimas décadas, impulsionado pelo isolamento de seus principais fitocanabinoides, como o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), e pela descoberta do Sistema Endocanabinoide (SEC), responsável pela modulação de processos fisiológicos essenciais (ELSOHLY; THOMAS, 2016; HUESTIS, 2005).

No cenário contemporâneo, observa-se uma expansão significativa das pesquisas clínicas e pré-clínicas que investigam o potencial terapêutico dos canabinoides em diferentes condições, incluindo epilepsia refratária, dor neuropática, espasticidade, náuseas induzidas por quimioterapia e transtornos de ansiedade e sono (LEGARE; RAUP-KONSAVAGE; VRANA, 2022). Paralelamente, emergem desafios importantes relacionados à qualidade da matéria-prima, variabilidade fitoquímica, padronização de extratos e limitações farmacocinéticas, como baixa solubilidade aquosa, elevada lipofilicidade e metabolismo de primeira passagem, que dificultam o desenvolvimento de formulações farmacêuticas seguras, estáveis e de alta biodisponibilidade (HUESTIS, 2005; PALRASU et al., 2022). Esses obstáculos justificam o crescente interesse por tecnologias avançadas de liberação, como nanoemulsões, lipossomas e sistemas autoemulsionáveis (SANDMEIER et al., 2025; PROTOPAPA et al., 2025).

Do ponto de vista fitoquímico, a *Cannabis sativa* apresenta mais de 500 compostos bioativos, incluindo canabinoides, terpenos e flavonoides. Entre os principais canabinoides destacam-se o THC, responsável pelos efeitos psicoativos e por propriedades analgésicas e antieméticas, e o CBD, associado a efeitos anticonvulsivantes, ansiolíticos e anti-inflamatórios. Compostos como CBN, CBG e CBC também desempenham funções relevantes e têm despertado crescente interesse farmacológico (ELSOHLY; THOMAS, 2016). A interação sinérgica entre esses componentes, conhecida como efeito entourage, sugere que extratos de amplo espectro podem apresentar benefícios terapêuticos superiores aos canabinoides isolados, embora isso represente desafios adicionais para a padronização e o controle de qualidade (CHAYASIRISOBHON, 2023; BARTKOWIAK-WIECZOREK et al., 2023).

O Sistema Endocanabinoide (SEC), descoberto a partir da década de 1990, consolidou-se como uma das principais justificativas biológicas para o uso medicinal da Cannabis. Ele é composto pelos receptores CB1 e CB2, pelos ligantes endógenos anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e pelas enzimas envolvidas em sua síntese e degradação, como FAAH e MAGL (HUESTIS, 2005). Os receptores CB1 estão amplamente distribuídos no sistema nervoso central, modulando dor, humor, memória e controle motor, enquanto os receptores CB2 predominam em células imunes, participando de processos inflamatórios e imunorreguladores. A desregulação do SEC tem sido associada a diferentes doenças neurológicas, psiquiátricas e inflamatórias, justificando o amplo interesse terapêutico nos fitocanabinoides (LEGARE; RAUP-KONSAVAGE; VRANA, 2022).

Apesar do potencial clínico reconhecido, o avanço da Cannabis medicinal é profundamente influenciado pelos aspectos regulatórios e pela desigualdade normativa global. Enquanto países como Estados Unidos, Canadá e membros da União Europeia apresentam regulamentações amplas, o Brasil ainda enfrenta desafios de padronização, custo e acesso, mesmo após a RDC nº 327/2019 (ARJUN et al., 2025). Esse contexto reforça a necessidade de integração entre avanços científicos, desenvolvimento farmacotécnico e políticas de saúde baseadas em evidências.

Considerando esse panorama, este capítulo apresenta uma análise narrativa abrangente sobre os aspectos fitoquímicos, farmacológicos, terapêuticos, farmacotécnicos e regulatórios relacionados à *Cannabis sativa* e seus derivados, buscando oferecer aos profissionais da saúde e pesquisadores uma visão integrada do estado da arte sobre o uso medicinal da planta.

METODOLOGIA

Tipo de Estudo e Abordagem

O presente capítulo foi elaborado sob a forma de uma revisão narrativa de literatura, com abordagem qualitativa, exploratória e descritiva, voltada à análise crítica do estado da arte sobre a *Cannabis sativa* L. e seus derivados no contexto farmacêutico, clínico e regulatório.

O objetivo metodológico foi reunir, organizar e interpretar evidências científicas relevantes que subsidiem o entendimento das propriedades químicas, mecanismos farmacológicos, potencial terapêutico, desafios farmacotécnicos e aspectos regulatórios dos produtos à base de Cannabis.

Fontes de Dados e Critérios de Seleção

As buscas bibliográficas foram conduzidas entre janeiro de 2015 e outubro de 2025, utilizando as bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, SciELO e Google Scholar.

Foram utilizados descritores em português e inglês, combinados por operadores booleanos (AND/OR): *Cannabis sativa*, phytocannabinoids, endocannabinoid system, cannabinoid formulations, pharmacokinetics, pain management, therapeutic applications, ANVISA legislation, pharmacovigilance, nanocarriers.

Os critérios de inclusão consideraram:

- Publicações entre 2015 e 2025;
- Artigos originais, revisões sistemáticas, diretrizes clínicas, relatórios técnicos de agências reguladoras e capítulos de livros científicos;
- Estudos com metodologia clara e relevância para o tema.
- Foram excluídos textos de opinião, ensaios não revisados por pares, duplicidades e documentos sem respaldo técnico-científico.

Aspectos Éticos e Legais

Por se tratar de uma revisão narrativa de literatura, não houve coleta de dados envolvendo seres humanos ou animais, dispensando aprovação por comitê de ética. Todos os documentos e publicações citados são de domínio público e acesso científico, com devida menção de autoria e fonte. As normas nacionais foram consultadas em documentos oficiais da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e do Ministério da Saúde, respeitando os princípios de integridade científica e ética na pesquisa.

RESULTADOS e DISCUSSÃO

Evidências Clínicas e Aplicações Terapêuticas

O crescente interesse na terapêutica da *Cannabis sativa* tem ganhado destaque nas últimas décadas, impulsionada pelo avanço das pesquisas clínicas e pré-clínicas sobre os canabinoides, compostos bioativos capazes de modular o sistema endocanabinoide humano que compreende receptores (CB1, CB2) e ligantes endógenos, é reconhecido por modular diversas funções fisiológicas, incluindo a dor, o apetite, o humor, a função imunológica e a atividade neural (LEGARE et al., 2022). Entre os principais fitocanabinoides, destacam-se o Δ^9 -tetraidrocannabinol (THC), de efeito psicoativo, e o canabidiol (CBD), associado a efeitos neuroprotetores, ansiolíticos e anticonvulsivantes (LAL et al., 2021). As evidências acumuladas demonstram o potencial da Cannabis medicinal no manejo de diversas condições clínicas, como epilepsia refratária, dor crônica, náuseas induzidas por quimioterapia, espasticidade e distúrbios de ansiedade e sono.

Epilepsia refratária.

A epilepsia refratária representa um desafio terapêutico, afetando aproximadamente 30% dos pacientes que não respondem adequadamente aos anticonvulsivantes convencionais. Nesse contexto, o CBD tem se destacado como alternativa segura e eficaz. O CBD possui propriedades neuroprotetoras e anticonvulsivantes, atuando através de mecanismos que incluem a inibição da recaptação e metabolismo da anandamida, interação com receptores 5HT1A e TRPV1, e efeitos antioxidantes (LEGARE et al., 2022).

Em ensaios clínicos, o CBD purificado (Epidiolex®) tem demonstrado redução significativa da frequência de crises convulsivas, em especial nas síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, sendo aprovado para essas indicações por agências reguladoras como a FDA e a EMA (CRIPPA et al., 2016). O uso de extratos enriquecidos com CBD, porém, pode causar efeitos adversos quando há contaminação com Δ^9 -THC, ressaltando a importância do controle de pureza e padronização farmacêutica. De fato, a substituição de extratos artesanais por CBD purificado levou à remissão total das crises em crianças com epilepsia refratária (CRIPPA et al., 2016). A biodisponibilidade do CBD apresenta grande variabilidade, podendo aumentar até 14 vezes em presença de refeições ricas em gordura (BIRNBAUM et al., 2019), o que reforça a necessidade de padronização da administração e de monitoramento clínico.

Dor crônica e neuropática.

A dor crônica, particularmente a dor neuropática (dor causada por lesão ou doença do sistema somatossensorial) é uma das principais indicações para o uso da Cannabis medicinal. Revisões sistemáticas, como a da Cochrane (MÜCKE et al., 2018), apontam que os medicamentos à base de canabinoides, sejam naturais ou sintéticos, podem proporcionar alívio significativo da dor em comparação ao placebo, embora os efeitos sejam moderados e acompanhados de maior incidência de eventos adversos, como tontura e sonolência. O estudo compilou 16 ensaios clínicos com 1750 participantes, observando melhora na percepção global dos pacientes e no padrão de sono, mas sem evidência robusta de superioridade em longo prazo. Assim, conclui-se que o potencial analgésico dos canabinoides é promissor, mas deve ser ponderado frente aos possíveis efeitos colaterais e à variabilidade individual de resposta (MÜCKE et al., 2018).

Em modelos de dor neuropática periférica, o óleo essencial de *Cannabis sativa* (CSEO), rico em terpenoides como o (E)-cariofileno (41,59%) e o α -humuleno (14,93%), reduziu a sensibilidade à dor. O β -cariofileno (BCP) atua especificamente nos receptores CB2 periféricos, exercendo efeitos analgésicos e anti-inflamatórios. O CSEO também indicou potencial neuroprotetor e de reparo do nervo, melhorando a função e a histologia, sem causar nefrotoxicidade e hepatotoxicidade nos estudos agudos (KABDY et al., 2025).

Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia.

A utilização de derivados canabinoides no controle das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ), uma condição que diminui significativamente a qualidade de vida dos pacientes oncológicos, está entre as aplicações terapêuticas mais consolidadas (LEGARE et al., 2022). Os fármacos dronabinol e nabilona, análogos sintéticos do THC, estão aprovados por agências regulatórias para esse fim (LEGARE et al., 2022). Os canabinoides atuam sobre os receptores CB1 presentes no sistema nervoso central, reduzindo a excitabilidade neuronal associada ao reflexo do vômito (LAL et al., 2021). Além de controlar os sintomas gastrointestinais, observou-se melhora no apetite, peso corporal e qualidade de vida em pacientes oncológicos (NG et al., 2023). Tais efeitos tornam os canabinoides agentes de relevância no cuidado paliativo e no manejo da caquexia associada ao câncer colorretal, modulando respostas inflamatórias e imunológicas mediadas pelo receptor CB2 (NG et al., 2023).

Espasticidade em Esclerose Múltipla.

O tratamento da espasticidade decorrente da Esclerose Múltipla (EM), uma doença desmielinizante progressiva que frequentemente causa espasticidade, é uma das indicações clínicas reconhecidas para o uso do spray oromucosal de THC e CBD em proporção 1:1 (nabiximols/Sativex®) (LEGARE et al., 2022). Ensaios clínicos demonstraram melhora significativa da rigidez muscular, mobilidade e qualidade do sono em pacientes com EM que não obtiveram alívio com terapias convencionais (MÜCKE et al., 2018). O mecanismo envolve a modulação dos receptores CB1 e CB2 na medula espinhal, contribuindo para a regulação do tônus muscular e redução dos espasmos. Apesar dos resultados positivos, são necessários mais estudos de longo prazo para avaliar a eficácia sustentada e a segurança do uso

contínuo.

Transtornos de ansiedade e sono.

Evidências crescentes apontam que o sistema endocanabinoide desempenha papel essencial na regulação do humor e do ciclo sono-vigília. Revisão recente (KOLLA et al., 2022) indica que o uso de produtos à base de Cannabis tem aumentado para tratamento de insônia e ansiedade, embora as evidências clínicas ainda sejam limitadas e heterogêneas. O CBD, isoladamente, mostra potencial ansiolítico sem os efeitos psicoativos do THC, atuando sobre os receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}. Por outro lado, o uso crônico de THC pode prejudicar o tempo total do sono e induzir distúrbios como insônia e sonolência diurna excessiva após a retirada (KOLLA et al., 2022). Assim, a formulação, dose e proporção dos canabinoides são determinantes para resultados terapêuticos consistentes.

Segurança e Toxicologia Efeitos Adversos

Os efeitos adversos mais frequentes incluem sonolência, tontura, boca seca e fadiga, geralmente leves e autolimitados. Efeitos moderados envolvem alterações cognitivas, sedação acentuada e ansiedade. Efeitos graves, embora raros, podem incluir psicose induzida por THC e elevação de enzimas hepáticas, especialmente em uso prolongado de CBD (RIBEIRO et al., 2023; NG et al., 2025). A distribuição dos receptores CB₁ no cerebelo, hipocampo e gânglios da base explica tanto os efeitos terapêuticos quanto os efeitos neuropsicológicos do THC (BAKER et al., 2003).

Interações Medicamentosas

Estudos in vitro demonstraram que o CBD é metabolizado pelas isoenzimas hepáticas CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 e CYP2D6, podendo inibir essas vias e elevar concentrações de medicamentos coadministrados, como clobazam, varfarina e antiepilépticos (DA SILVA et al., 2025; HAVLASEK et al., 2023). Monitorização clínica e laboratorial é essencial durante a associação.

Contraindicações e populações de risco.

Gestantes e lactantes (risco para o desenvolvimento neurológico fetal); Pacientes com histórico de psicose ou transtornos psiquiátricos graves; Insuficiência hepática severa e uso concomitante de depressores centrais. Em idosos, recomenda-se iniciar com doses baixas e monitorar possíveis quedas e sedação excessiva (DA SILVA et al., 2025). Evidências epidemiológicas indicam aumento significativo de cannabis detectável em testes biológicos após a legalização, o que reforça a necessidade de monitoramento de segurança (FINK et al., 2025).

O THC sofre metabolização hepática pelo citocromo P450, principalmente pelas isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4, originando o metabólito ativo 11-hidroxi-THC, o que contribui para a variabilidade nas respostas clínicas (KASZEWSKA et al., 2025). Fármacos que inibem essas enzimas (como fluconazol, amiodarona e verapamil) podem aumentar os níveis plasmáticos de THC e intensificar seus efeitos adversos. Indutores como rifampicina ou carbamazepina reduzem sua eficácia. (DA SILVA et

al., 2025).

Barreiras farmacotécnicas e desafios da matéria-prima

A complexidade química da *Cannabis sativa* é um dos maiores obstáculos ao desenvolvimento farmacêutico padronizado. Os extratos vegetais podem conter mais de 500 compostos ativos, entre canabinoides, terpenos e flavonoides, cuja proporção varia conforme a variedade botânica, condições de cultivo, método de extração e solvente utilizado.

Essa variabilidade fitoquímica leva a diferenças significativas entre os produtos classificados como “full spectrum”, que preservam o conjunto completo de fitoativos, e os isolados purificados, que contêm apenas um canabinoide ativo, como o CBD. Embora os extratos de amplo espectro apresentem potencial de sinergia entre compostos (efeito entourage), sua instabilidade e variação de lote dificultam a padronização e o controle de qualidade. O controle da matéria-prima requer métodos analíticos robustos, especialmente HPLC, GC-MS e LC-MS/MS, para quantificar canabinoides e identificar contaminantes, solventes residuais e metais pesados (ElSohly & Thomas, 2016). Apesar de existirem protocolos internacionais sólidos, a ausência de harmonização entre agências regulatórias impede a criação de um padrão universal de qualidade.

Outro desafio é a instabilidade química dos canabinoides, agravada pela sensibilidade à luz, oxigênio e calor. Durante o armazenamento, pode ocorrer oxidação de THC para CBN e descarboxilação de THCA e CBDA, alterando a potência e o perfil terapêutico. Para minimizar essas reações, recomenda-se o uso de embalagens opacas, frascos âmbar, atmosfera inerte (nitrogênio) e armazenamento sob refrigeração e baixa umidade (ElSohly & Thomas, 2016; Huestis, 2005). Além disso, o tipo de veículo ou solvente influencia tanto a estabilidade quanto a biodisponibilidade. Formulações com Rapae oleum apresentaram biodisponibilidade superior às preparações em Cremophor, mas também observaram conversão parcial de CBD em THC, evidenciando que o controle do pH e da temperatura é essencial durante a produção e o armazenamento (Bartkowiak-Wieczorek et al., 2023).

Formulação, biodisponibilidade e controle tecnológico

Mesmo com a padronização do extrato vegetal, a formulação farmacêutica continua sendo uma etapa crítica no desenvolvimento de produtos à base de Cannabis. Os canabinoides apresentam baixa solubilidade aquosa (<0,01 mg/mL) e sofrem metabolismo de primeira passagem hepática, o que reduz drasticamente a biodisponibilidade oral (4–12%) (Huestis, 2005; Chayasirisobhon, 2020).

Para contornar essas limitações, diferentes formas farmacêuticas têm sido estudadas. Entre as formas orais, os óleos, cápsulas moles e sistemas autoemulsionáveis (SEDDS e SMEDDS) são os mais promissores. Nos estudos encontrados foram relatados um aumento significativo na solubilidade e na absorção oral do CBD, com taxas de dissolução acima de 80% e melhora do C_{max} e AUC em comparação a formulações convencionais (Epidiolex®). (Sandmeier et al., 2025; Protopapa et al., 2025). As vias sublingual e oromucosal têm ganhado destaque por evitarem o metabolismo de primeira passagem,

proporcionando absorção rápida e maior previsibilidade (Robinson et al., 2022). Já as formas inalatórias, como vaporizadores e sprays, oferecem início de ação rápido, porém apresentam dificuldade de controle de dose e variação interindividual significativa. Em paralelo, as formas tópicas e transdérmicas (géis, cremes, hidrogéis e adesivos) são alternativas para ação localizada, reduzindo os efeitos sistêmicos e melhorando o perfil de segurança.

A aplicação de sistemas de liberação avançada, como lipossomas, nanopartículas, micelas e carreadores lipídicos sólidos (NLCs), tem mostrado potencial para proteger os canabinoides da degradação oxidativa e melhorar a penetração tecidual. Para a aplicação dessas tecnologias são necessárias uma caracterização físico-química detalhada, testes de estabilidade acelerada e ensaios toxicológicos, pois alterações no tamanho, carga superficial ou tipo de excipiente podem influenciar significativamente a segurança do produto. (Rebelatto et al., 2023) Entretanto, a transposição industrial dessas formulações ainda é um desafio. A RDC nº 327/2019 da ANVISA estabelece as diretrizes para fabricação e prescrição de produtos de Cannabis no Brasil, mas não define parâmetros de equivalência farmacêutica, rotulagem padronizada de teores ou estudos de bioequivalência. Essas lacunas regulatórias dificultam o registro de formulações inovadoras, especialmente nanossistemas, e limitam a competitividade da indústria farmacêutica nacional.

Aspectos regulatórios e farmacovigilância

O contexto regulatório global para produtos de Cannabis medicinal é heterogêneo e em evolução, mas há diferenças significativas entre as políticas adotadas nos Estados Unidos, União Europeia e Reino Unido. Nos Estados Unidos, a Cannabis permanece classificada como substância de Lista I pelo Controlled Substances Act (CSA), embora a “Farm Bill 2018” tenha legalizado o cânhamo industrial (<0,3% de THC). A FDA exige registro formal (IND/NDA) e conformidade com boas práticas de fabricação (cGMP) para qualquer produto terapêutico, tendo aprovado apenas alguns medicamentos derivados, como Epidiolex®, Marinol®, Syndros® e Cesamet®. Esses produtos passaram por ensaios clínicos completos e seguem padrões rigorosos de pureza e estabilidade. (Arjun S. et al., 2025)

Na União Europeia, o controle é regido pela Diretiva 2001/83/EC, sob supervisão da European Medicines Agency (EMA). Os produtos medicinais à base de Cannabis podem ser registrados por meio de três rotas distintas: centralizada, descentralizada ou de reconhecimento mútuo, dependendo do tipo de formulação e da origem do princípio ativo. O uso medicinal é permitido em países como Alemanha, Itália e Portugal, mas a regulamentação ainda varia conforme o teor de THC e a forma de prescrição. Após o Brexit, o Reino Unido passou a adotar um modelo independente sob responsabilidade da Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) e do Home Office. O país permite a prescrição apenas por médicos especialistas, mediante licenças de cultivo, importação e fabricação, e exige ensaios clínicos supervisionados e planos de gerenciamento de risco (RMP). (Arjun S. et al., 2025)

Esses modelos reforçam a importância de incorporar sistemas de monitoramento pós-comercialização nos programas nacionais. No Brasil, a ANVISA integra os produtos de Cannabis ao VigiMed, permitindo o registro de reações adversas e queixas técnicas. A coleta sistemática desses dados

é essencial para ajustar formulações, identificar interações medicamentosas e fortalecer a segurança e eficácia no uso racional de canabinoides. Assim, observa-se que os desafios farmacotécnicos e regulatórios estão intrinsecamente ligados: a ausência de padronização global dificulta o registro de novas formulações e o intercâmbio de dados de farmacovigilância, enquanto o avanço tecnológico exige normas mais abrangentes e harmônicas entre países.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise desenvolvida ao longo do capítulo mostra que a Cannabis medicinal vem ganhando espaço de forma consistente na área da saúde. As evidências científicas em diferentes condições clínicas indicam que seus compostos podem oferecer benefícios reais, o que reforça o interesse crescente por alternativas terapêuticas mais seguras e eficazes. Esse movimento é sustentado tanto pelos avanços das pesquisas quanto pela necessidade de compreender a planta em sua complexidade, desde suas propriedades químicas até as melhores formas de transformar esses componentes em produtos adequados ao uso clínico.

Ao mesmo tempo, os desafios farmacotécnicos deixam claro que trabalhar com Cannabis exige rigor constante. A variabilidade natural da matéria-prima, a instabilidade dos canabinoides e as dificuldades de biodisponibilidade evidenciam a importância de tecnologias e métodos de formulação cada vez mais precisos. A evolução das tecnologias de liberação e dos métodos analíticos tem contribuído de forma significativa para esse avanço, embora ainda exista a necessidade de maior alinhamento entre diferentes normas regulatórias.

Diante disso, torna-se evidente que o desenvolvimento da Cannabis medicinal é um processo que integra ciência, tecnologia e regulação. Quando esses elementos se articulam, criam bases mais sólidas para o uso responsável da planta na prática clínica. Essa integração permite aprimorar a segurança, ampliar a eficácia e fortalecer a confiança em produtos derivados de Cannabis, consolidando seu espaço como uma ferramenta terapêutica que acompanha as demandas atuais da saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARJUN, M. et al. Medical cannabis: Regulatory review in United States, European Union and United Kingdom. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, v. 115, p. 102947, 2025. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.jflm.2025.102947>.

BAKER, D. et al. The therapeutic potential of cannabis. *The Lancet Neurology*, v. 2, n. 5, p. 291–298, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00381-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00381-8).

BARTKOWIAK-WIECZOREK, M. et al. THC-reduced Cannabis sativa L.—How does the solvent determine the bioavailability of cannabinoids given orally? *Nutrients*, v. 15, n. 5, p. 1–15, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu150512646>.

BIRNBAUM, A. K. et al. Food effect on cannabidiol pharmacokinetics in adult subjects.

Epilepsia, v. 60, n. 8, p. 1586–1592, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.16093>.

CHAYASIRISOBHON, S. Mechanisms of action and pharmacokinetics of cannabis. *The Permanente Journal*, v. 27, p. 6–9, 2023. DOI: <https://doi.org/10.7812/TPP/23.19200>.

COOPER, Ziva D.; ABRAMS, Donald I.; GUST, Steven; SALICRUP, Alejandro; THROCKMORTON, Douglas C. Challenges for Clinical Cannabis and Cannabinoid Research in the United States. *J Natl Cancer Inst Monogr*, EUA, v. 2021, n. 58, p. lgab009, ago. 2021.

CRIPPA, J. A. S. et al. Δ^9 -THC intoxication by cannabidiol-enriched cannabis extract in two children with refractory epilepsy: Full remission after switching to purified cannabidiol. *Frontiers in Neurology*, v. 7, p. 359, 2016.

DA SILVA, A. C. et al. Drug interactions between cannabidiol and conventional antiepileptic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations. *Toxicology*, v. 518, p. 154678, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2025.154678>.

ELSOHLY, M. A.; THOMAS, B. F. Phytocannabinoids. In: ELSOHL, M. A.; SLADINGER, D. P. (ed.). *The Analytical Chemistry of Cannabis: Quality Assessment, Assurance, and Regulation of Medicinal Marijuana and Cannabinoid Preparations*. San Diego: Elsevier/Academic Press, 2016. p. 23–46.

FINK, D. S. et al. Cannabis legalization and changes in biomarkers of use in a large healthcare system. *Drug and Alcohol Dependence*, v. 256, p. 110125, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.110125>.

HAVLASEK, O. et al. In vitro phase I metabolism of cannabidiol, cannabigerol, cannabinol and cannabichromene by human liver microsomes and recombinant CYP enzymes. *Toxicology in Vitro*, v. 88, p. 105602, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2023.105602>.

HOSSAIN, Khondker Rufaka; ALGHALAYINI, Amani; VALENZUELA, Stella M. Current Challenges and Opportunities for Improved Cannabidiol Solubility. *International Journal of Molecular Sciences*, Sydney, v. 24, n. 19, p. 14514, set. 2023.

HUESTIS, M. A. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. In: PERTWEE, R. G. (ed.). *Handbook of Experimental Pharmacology: Cannabinoids*. Berlin: Springer, 2005. p. 657–690.

KABDY, K. et al. Essential oil of Cannabis sativa attenuates peripheral neuropathic pain by activation of CB2 receptors. *Journal of Ethnopharmacology*, 343 (2025) 119486, Feb. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.119486>

KASZEWSKA, K. et al. Pharmacokinetics and metabolic pathways of delta-9- tetrahydrocannabinol: implications for interactions and clinical practice. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 259, p. 108999, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108999>.

KOLLA, B. et al. Cannabis and cannabinoids for sleep and anxiety: A review. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, v. 18, n. 3, p. 839–849, 2022. DOI: 10.5664/jcsm.9780.

LAL, S. et al. Cannabis and its constituents for cancer: history, biogenesis, chemistry and pharmacological activities. *Pharmacological Research*, v. 163, p. 105302, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105302>.

LEGARE, C. A.; RAUP-KONSAVAGE, W. M.; VRANA, K. E. Therapeutic potential of cannabis, cannabidiol, and cannabinoid-based pharmaceuticals. *Pharmacology*, v. 107, n. 3–4, p. 131–149, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1159/000521683>.

MOTTA, Thaísa Marques Leite; RODRIGUES, Amélia Miranda Gomes. Aspectos medicinais, formas farmacêuticas e legislação brasileira perante os canabinoides. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*, Campos dos Goytacazes, v. 18, n. 1, p. 44-53, jan./jun. 2023.

MÜCKE, M. et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3, CD012182, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2>.

NG, J. et al. Cannabinoids in colorectal cancer: immune modulation and cachexia management. *Cancer Letters*, v. 569, p. 216–225, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216225>.

PALRASU, Manikandan; WRIGHT, Lillianne; PATEL, Manish; LEECH, Lindsey; BRANCH, Scotty; HARRELSON, Shea; KHAN, Saeed. Perspectives on Challenges in Cannabis Drug Delivery Systems: Where Are We? *Med Cannabis Cannabinoids*, Basel, v. 5, n. 102–119, jul. 2022.

PROTOPAPA, C. et al. Formulation and in vitro evaluation of liposomal and self- microemulsifying drug delivery systems for oral delivery of cannabidiol. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, p. 104053, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2025.104053>.

RIBEIRO, F. S. et al. Cannabidiol-induced liver toxicity: mechanisms and clinical implications. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 478, p. 116533, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116533>.

REBELLATO, R. et al. An update of nano-based drug delivery systems for cannabinoids: Biopharmaceutical aspects & therapeutic applications. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 635, p. 122727, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122727>.

ROBINSON, D. et al. Comparing sublingual and inhaled cannabis therapies for low back pain: An

observational open-label study. *Rambam Maimonides Medical Journal*, v. 13, n. 4, p. 1–12, 2022. DOI: <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10450>.

SANDMEIER, M. et al. Oral formulations for cannabidiol: Improved absolute oral bioavailability of biodegradable cannabidiol self-emulsifying drug delivery systems. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 255, p. 114879, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2025.114879>.