

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
Curso de Graduação em Farmácia

**O “efeito comitiva” da *Cannabis sativa* L.: Uma revisão de literatura**

**Jessica Sayuri Matsuda**

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia  
da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo

Orientador(a): Prof. Dr. Maurício Yonamine

São Paulo  
2025

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha família, que sempre se fez presente na minha trajetória acadêmica, me dando força, coragem e sabedoria para que eu pudesse, finalmente, concluir uma etapa tão significativa na minha vida.

Agradeço aos meus amigos da faculdade, que estiveram comigo em todos os momentos, e fizeram da graduação o período mais feliz e enriquecedor da minha vida.

Agradeço aos meus professores por tantos ensinamentos compartilhados ao longo desses anos e, em especial ao Prof. Dr. Maurício, por toda paciência e orientação.

Agradeço à Universidade de São Paulo e à Faculdade de Ciências Farmacêuticas, por terem sido minha segunda casa nesses últimos 6 anos, onde encontrei um espaço de descoberta, desafio e pertencimento.

E, finalmente, dedico este trabalho à minha família, amigos e a todos que, de alguma forma, marcaram minha trajetória e me ajudaram a ser a pessoa que sou hoje.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	4
LISTA DE FIGURAS .....	6
RESUMO .....	7
ABSTRACT .....	9
1. INTRODUÇÃO .....	11
1.1. A CANNABIS .....	11
1.1.1. ESTRUTURA DA PLANTA .....	11
1.1.2. PRINCIPAIS COMPONENTES .....	12
1.1.2.1. CANABINOIDES .....	13
1.1.2.2. TERPENOS E FLAVONOIDES .....	14
1.1.3. SISTEMA ENDOCANABINOIDE .....	17
1.2. O EFEITO COMITIVA (“ <i>ENTOURAGE EFFECT</i> ”) da <i>Cannabis sativa</i> L. ....	18
2. OBJETIVO .....	19
3. MATERIAIS E MÉTODOS .....	19
4. RESULTADOS .....	20
4.1. COMPOSIÇÃO QUÍMICA E BASE MOLECULAR DO EFEITO COMITIVA ....	20
4.2. EVIDÊNCIAS FARMACOLÓGICAS E CLÍNICAS SOBRE O EFEITO COMITIVA .....	23
4.2.1. POTENCIAL ANALGÉSICO .....	23
4.2.2. POTENCIAL ANTITUMORAL .....	23
4.2.3. POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO .....	24
4.2.4. POTENCIAL ANTICONVULSIVANTE .....	26
4.2.5. POTENCIAL ANSIOLÍTICO .....	27
4.3. SÍNTESE DAS FORMULAÇÕES APROVADAS E IMPLICAÇÕES REGULATÓRIAS .....	28
4.4. POSSÍVEIS MECANISMOS DO EFEITO COMITIVA .....	29

<b>4.4.1. INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS E FARMACODINÂMICAS .....</b>	<b>29</b>
<b>4.4.2. EFEITOS ADITIVOS, SINÉRGICOS E ANTAGÔNICOS .....</b>	<b>30</b>
<b>4.4.3. BIOPOTENCIADORES .....</b>	<b>30</b>
<b>4.5. CONTROVÉRSIAS DO EFEITO COMITIVA.....</b>	<b>31</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>33</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>35</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>35</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

2-AG	2-araquidonoilglicerol
2-LG	2-linoleoilglicerol
2-PG	2-palmitoilglicerol
AEA	N-araquidonoiletanolamina (anandamida)
ADME	Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção
AN	Anandamida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BCP	$\beta$ -cariofileno
CB1	Receptores canabinoides tipo 1
CB2	Receptores canabinoides tipo 2
CBCA	Ácido canabicromenólico
CBC	Canabicromeno
CBD	Canabidiol
CBDa	Ácido canabidiólico
CBG	Canabigerol
CBN	Canabinol
CHO	Células de ovário de hamster chinês (Chinese Hamster Ovary)
CYP	Enzimas do citocromo P450
$\Delta$ 9-THC	$\Delta$ 9-tetrahydrocanabinol
$\Delta$ 9-THCA	Ácido tetrahydrocanabinólico
DRG	Gânglios da raiz dorsal (Dorsal Root Ganglion)
EMA	Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency)
ER+/PR+	Receptores de estrogênio e progesterona positivos
EROs	Espécies reativas de oxigênio
FAAH	Amido hidrolase de ácidos graxos (Fatty Acid Amide Hydrolase)
FDA	Food and Drug Administration (Agência de Alimentos e Medicamentos dos EUA)

GABA	Ácido gama-aminobutírico
GPR18	Receptor acoplado à proteína G 18
GPR55	Receptor acoplado à proteína G 55
GPCR	Receptor acoplado à proteína G (G protein-coupled receptor)
hCB <sub>2</sub>	Receptor canabinoide tipo 2 humano
HER2+	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano positivo
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
K <sub>B</sub>	Constante de dissociação de ligação
LPS	Lipopolissacarídeo
MAGL	Monoacilglicerol lipase
CYP450	Complexo enzimático do citocromo P450
SEC	Sistema endocanabinoide
SNC	Sistema nervoso central
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
TRPA1	Canal aniônico transiente receptor potencial do tipo A1
TRPV1	Canal aniônico transiente receptor potencial vaniloide 1
[ <sup>3</sup> H]CP55940	Agonista sintético tritiado (ligante de CB1/CB2)

## LISTA DE FIGURAS

### FIGURAS

Figura 1 - Tricomas na flor de <i>Cannabis sativa</i> L. ....	12
Figura 2 - Tricomas de <i>Cannabis sativa</i> L. ....	12
Figura 3 - Modulação do sistema endocanabinoide por fitocanabinoides.....	14

### TABELAS

Tabela 1 - Principais classes químicas e número estimado de compostos na <i>Cannabis sativa</i> L. ....	13
Tabela 2 – Principais compostos bioativos da <i>Cannabis sativa</i> L. e suas classes ...	15
Tabela 3 - Medicamentos à base de canabinoides aprovados por agências reguladoras.....	28

## RESUMO

MATSUDA, J. M. **O “efeito comitiva” da *Cannabis sativa* L.: Uma revisão de literatura.** 2025. 42p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2025.

**Palavras-chave:** *Cannabis sativa* L.; Efeito comitiva; Fitocanabinoides; Sinergismo; Farmacologia.

**INTRODUÇÃO:** A *Cannabis sativa* L. possui uma matriz fitoquímica complexa, composta por centenas de metabólitos secundários. O conceito de efeito comitiva propõe que esses compostos interagem de forma sinérgica, potencializando os efeitos terapêuticos em comparação com moléculas isoladas. Esse fenômeno é particularmente relevante em contextos clínicos onde formulações botânicas são utilizadas, como no tratamento da dor crônica, epilepsia refratária, inflamação e ansiedade. Apesar do interesse crescente, ainda há lacunas quanto à padronização, mecanismos moleculares e validação clínica dessa hipótese. **OBJETIVO:** Revisar a literatura científica publicada entre 1998 e 2025 acerca do efeito comitiva da *Cannabis sativa* L., investigando sua plausibilidade fitoquímica, farmacológica e relevância terapêutica. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão bibliográfica conduzida nas bases de dados PubMed, SciELO, ScienceDirect, LILACS, Wiley Analytical Science e National Library of Medicine, com aplicação de critérios de inclusão (como estudos que abordem interações entre compostos da *Cannabis sativa* L. relacionados ao conceito de efeito comitiva e publicações disponíveis na íntegra) e exclusão (como estudos que abordam exclusivamente o uso recreativo da cannabis ou a toxicidade isolada de compostos e publicações não disponíveis na íntegra). **RESULTADOS:** As evidências apontam sinergismo potencial entre fitocanabinoides e outros metabólitos, com destaque para o CBD, THC, terpenos e flavonoides. Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam efeitos aumentados em analgesia, anticonvulsivante, anti-inflamatório e ansiolítico quando compostos são combinados. No entanto, análises farmacológicas mais robustas ainda são escassas. Alguns estudos contradizem a existência do efeito, especialmente ao avaliar produtos padronizados frente a isolados. **CONCLUSÃO:** A hipótese do efeito comitiva é promissora, mas permanece parcialmente comprovada. Os estudos existentes sugerem plausibilidade biológica, porém carecem de



padronização metodológica, robustez analítica e validação clínica ampla. O avanço do conhecimento nessa área exige maior rigor farmacológico e engajamento interdisciplinar para que formulações multicomponentes sejam devidamente reguladas e aplicadas na terapêutica.

## ABSTRACT

MATSUDA, J. M. **O “efeito comitiva” da *Cannabis sativa* L.: Uma revisão de literatura.** 2025. 42p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2025.

**Keywords:** *Cannabis sativa* L.; Entourage effect; Phytocannabinoids; Synergism; Pharmacology.

**INTRODUCTION:** *Cannabis sativa* L. has a complex phytochemical matrix composed of hundreds of secondary metabolites. The concept of the entourage effect proposes that these compounds interact synergistically, enhancing therapeutic effects compared to isolated molecules. This phenomenon is particularly relevant in clinical contexts where botanical formulations are used, such as in the treatment of chronic pain, refractory epilepsy, inflammation, and anxiety. Despite the growing interest, there are still gaps regarding the standardization, molecular mechanisms, and clinical validation of this hypothesis. **OBJECTIVE:** To review the scientific literature published between 1998 and 2025 on the entourage effect of *Cannabis sativa* L., investigating its phytochemical and pharmacological plausibility and therapeutic relevance. **MATERIALS AND METHODS:** A literature review was conducted using the PubMed, SciELO, ScienceDirect, LILACS, Wiley Analytical Science, and National Library of Medicine databases, applying inclusion criteria (such as studies addressing interactions between *Cannabis sativa* L. compounds related to the entourage effect and full-text availability) and exclusion criteria (such as studies focusing exclusively on recreational use or the isolated toxicity of compounds, and publications not available in full). **RESULTS:** The evidence suggests potential synergism between phytocannabinoids and other metabolites, particularly CBD, THC, terpenes, and flavonoids. *In vitro* and *in vivo* studies indicate enhanced effects in analgesic, anticonvulsant, anti-inflammatory, and anxiolytic outcomes when compounds are combined. However, more robust pharmacological analyses remain scarce. Some studies contradict the existence of the effect, especially when comparing standardized products to isolated compounds. **CONCLUSION:** The entourage effect hypothesis is promising but remains only partially demonstrated. Existing studies suggest biological plausibility, yet they lack methodological standardization, analytical robustness, and

broad clinical validation. Advancing knowledge in this field requires greater pharmacological rigor and interdisciplinary engagement to ensure that multicomponent formulations are properly regulated and therapeutically applied.

## 1. INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* L. é amplamente conhecida por seu uso ancestral em contextos terapêuticos, religiosos e recreativos. Mesmo que as evidências arqueológicas mais antigas venham do Japão, acredita-se que a Cannabis tenha se espalhado pela Ásia desde o período neolítico, com registros de uso na China antiga, por volta de 4000 a.C., onde era aplicada como fibra, alimento e em práticas medicinais e ritualísticas. Na Índia, seu uso adquiriu papel central em rituais religiosos, sendo citada no *Atharva Veda* (texto sagrado do hinduísmo) como uma das plantas sagradas. A utilização medicinal foi incorporada a essas práticas por volta de 1000 a.C., sem separação clara entre os usos religiosos e terapêuticos. Durante o século XX, as restrições legais globais limitaram os avanços da pesquisa científica, apesar dos relatos etnográficos e empíricos sobre seus efeitos terapêuticos. A partir da década de 1990, com o isolamento de novos canabinoides e a descoberta do sistema endocanabinoide, somados à flexibilização legal em alguns países, a valorização científica das propriedades farmacológicas da Cannabis foi renovada (PISANTI; BIFULCO, 2017).

O potencial farmacológico da planta decorre de sua composição fitoquímica complexa, que inclui canabinoides, terpenos, flavonoides, compostos fenólicos, alcaloides, aminoácidos, esteróis e ácidos graxos. Dentre essas classes, os canabinoides são os principais responsáveis pelos efeitos terapêuticos conhecidos, dada sua especificidade bioquímica e ação no sistema endocanabinoide. Nos últimos anos, entretanto, houve um aumento do interesse científico na contribuição funcional de outros metabólitos secundários, como terpenos e flavonoides, que parecem atuar como moduladores da ação dos canabinoides principais (RUSSO, 2011).

### 1.1. A CANNABIS

#### 1.1.1. ESTRUTURA DA PLANTA

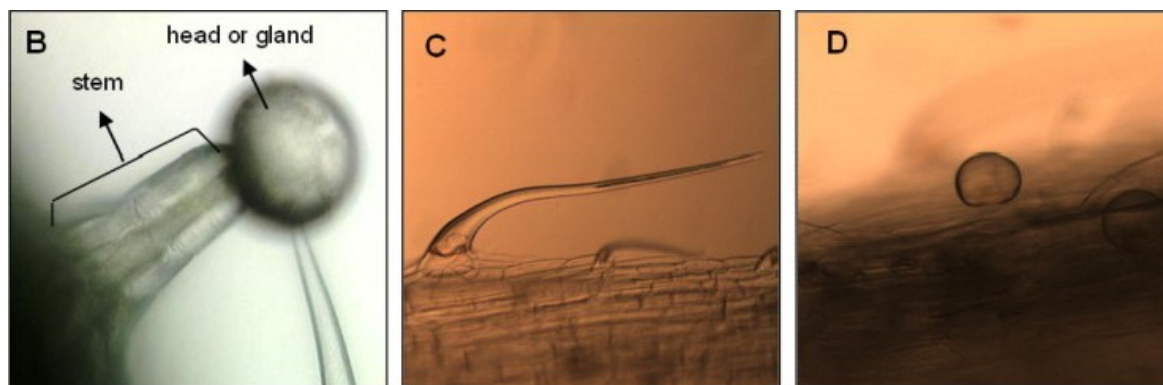
A *Cannabis sativa* L. é uma planta herbácea anual pertencente à família Cannabaceae, comumente dioica, ou seja, suas flores masculinas e femininas são encontradas em plantas separadas, embora também possa ser monóica, isto é, apresenta flores masculinas e femininas na mesma planta. As plantas masculinas (estaminadas) são mais esparsas e altas comparadas às plantas femininas (pistiladas) que, por sua vez, são recobertas por tricomas glandulares — as estruturas

especializadas na produção e acúmulo dos fitocanabinoides (HAPPYANA *et al.*, 2013; ANDRE; HAUSMAN; GUERRIERO, 2016), como é possível observar na Figura 1.



**Figura 1** – Tricomas na flor de *Cannabis sativa* L. Fonte: Adaptado de HAPPYANA *et al.*, 2013

Os tricomas glandulares podem ser classificados em três tipos principais: bulbosos, capitados sésseis e capitados pedunculados (Figura 2). Estes últimos são os mais abundantes e farmacologicamente relevantes, pois concentram a maior parte do conteúdo fitoquímico da planta (HAPPYANA *et al.*, 2013).



**Figura 2** – Tricomas de *Cannabis sativa* L.: (B) tricoma capitato-pedunculado, (C) tricoma capitato-séssil, (D) tricoma bulboso. Fonte: Adaptado de HAPPYANA *et al.*, 2013

Em conjunto, a anatomia da planta está intrinsecamente relacionada à sua capacidade biossintética, sendo determinante para a caracterização química e farmacológica dos produtos derivados da *Cannabis sativa* L.

### 1.1.2. PRINCIPAIS COMPONENTES

A *Cannabis sativa* L. é uma planta de alta complexidade fitoquímica, possuindo centenas de compostos distintos em sua constituição, organizados em diversas

classes, como canabinoides, terpenos, flavonoides, hidrocarbonetos, fenóis e outros metabólitos secundários (WISHART *et al.*, 2024; AIZPURUA-OLAIZOLA *et al.*, 2016).

Já foram identificados mais de 560 compostos da Cannabis, que são distribuídos em mais de 18 classes distintas de metabólitos secundários que estão presentes na planta. Dentre esses compostos, mais de 140 são canabinoides, 120 terpenos e 34 flavonoides (WISHART *et al.*, 2024; FORDJOUR, *et al.*, 2023), conforme pode ser observado na Tabela 1.

**Tabela 1** – Principais classes químicas e número estimado de compostos na *Cannabis sativa* L.

Classe	Quantidade estimada de compostos conhecidos
Canabinoides	>140
Terpenos	120
Compostos nitrogenados	33
Aminoácidos	18
Proteínas, enzimas e glicoproteínas	11
Açúcares e compostos relacionados	34
Hidrocarbonetos	50
Álcoois simples	7
Aldeídos simples	12
Cetonas simples	13
Ácidos simples	20
Ácidos graxos	27
Ésteres e lactonas simples	13
Esteroides	15
Fenóis não canabinoides	25
Flavonoides	34
Vitaminas	1
Pigmentos	2
Fenantrenos	4
Espiroindanos	2
Xantonas	1
Bifenilos	1

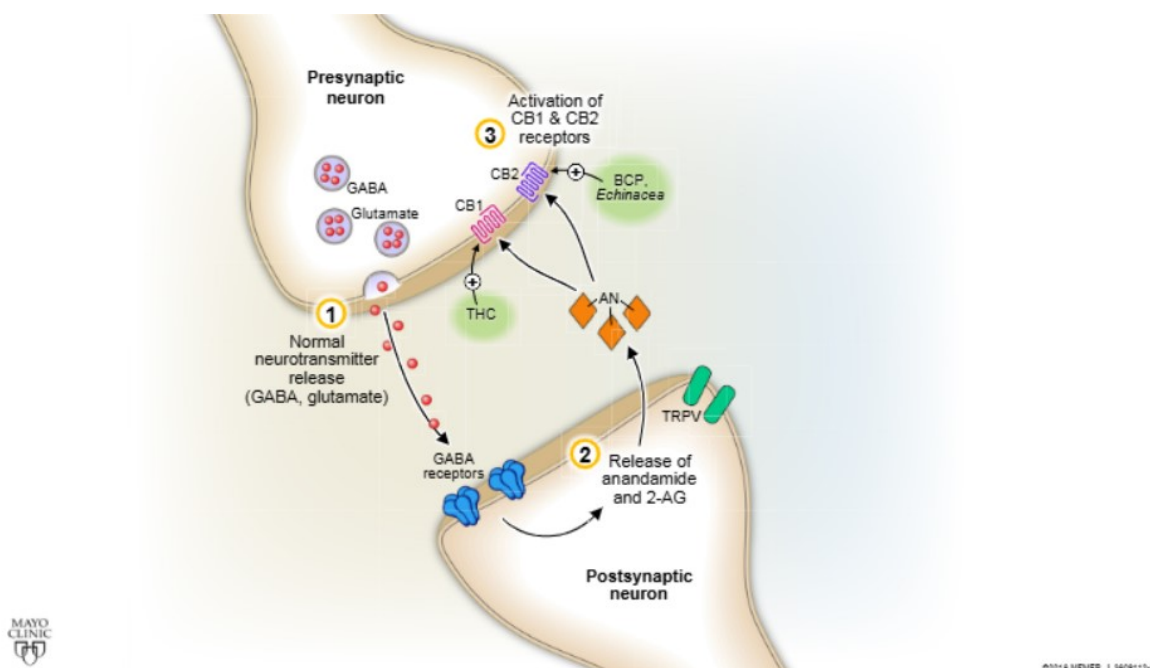
Fonte: Adaptado de BONN-MILLER *et al.* (2018), WISHART *et al.* (2024) e FORDJOUR, *et al.* (2023)

#### 1.1.2.1. CANABINOIDES

Os canabinoides são compostos fenólicos da Cannabis, com mais de 140 compostos identificados até o momento (WISHART *et al.*, 2024; HANUŠ *et al.*, 2016). Os principais são o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), o principal composto psicoativo

que atua como agonista parcial dos receptores CB1 e CB2 do sistema endocanabinoide, e canabidiol (CBD), que se distingue por não possuir efeitos psicoativos. Além desses, há também o canabinol (CBN), canabigerol (CBG) e canabicromeno (CBC).

Os compostos bioativos da planta interagem principalmente com o sistema endocanabinoide (SEC), que regula funções como dor, humor, apetite e memória. Os canabinoides se ligam aos receptores CB1 e CB2, modulando a liberação de neurotransmissores (PERTWEE, 2008), como é demonstrado na Figura 3.



**Figura 3** – Modulação do sistema endocanabinoide por fitocanabinoides. Representação esquemática da ação dos endocanabinoides anandamida (AN) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) sobre os receptores canabinoides tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2) nos neurônios pré-sinápticos. Também ilustrados estão fitocanabinoides como THC (agonista de CB1) e  $\beta$ -cariofileno (BCP), além de TRPV1 e neurotransmissores como GABA e glutamato. Fonte: Adaptado de ANDOLAH; BAUER; MAUCK, 2019.

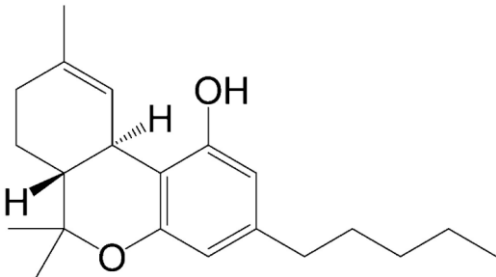
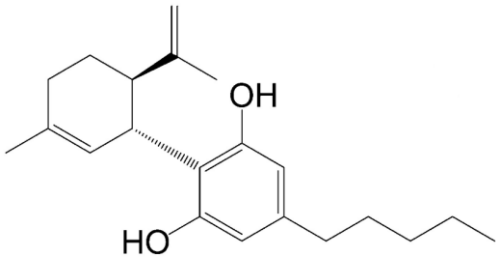
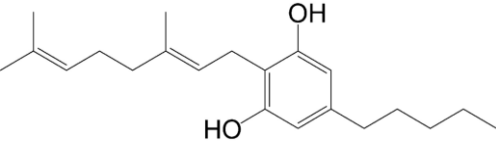
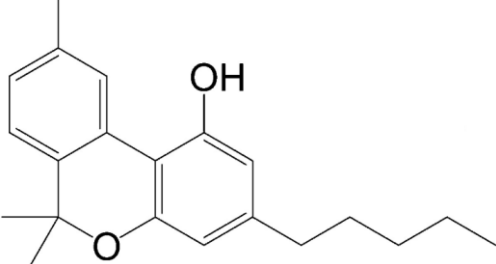
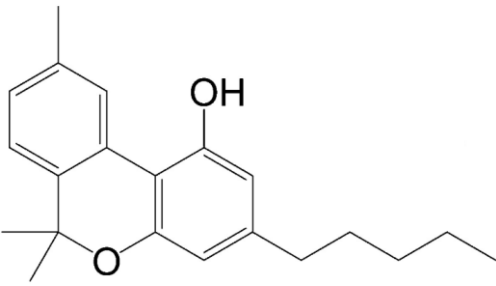
#### 1.1.2.2. TERPENOS E FLAVONOIDES

Os terpenos são hidrocarbonetos aromáticos que conferem o aroma característico da planta. Em torno de 120 terpenos já foram identificados na *Cannabis* (WISHART *et al.*, 2024), tais como mirceno, limoneno,  $\beta$ -cariofileno e linalol. Já os flavonoides são compostos polifenólicos com ação antioxidante e anti-inflamatória,

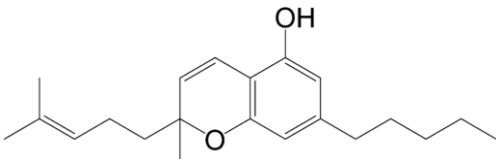
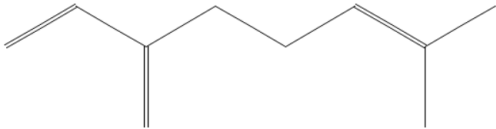
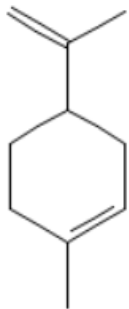
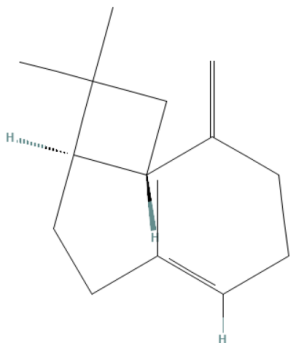
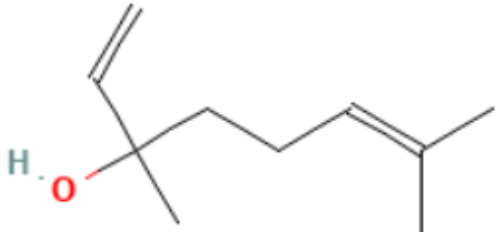
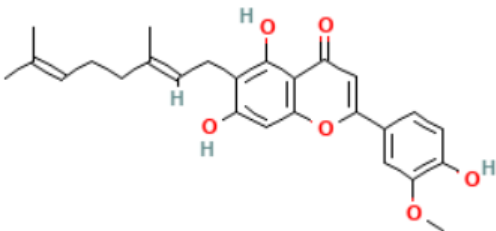
sendo mais de 20 já identificados. Na Cannabis, destacam-se as cannaflavinas A, B e C, com efeitos anti-inflamatórios robustos (BAUTISTA; YU; TIAN, 2021).

A seguir, uma síntese dos principais compostos bioativos da *Cannabis sativa* L., representando diferentes classes químicas.

**Tabela 2** – Principais compostos bioativos da *Cannabis sativa* L. e suas classes

Composto	Classe	Estrutura química
$\Delta^9$ -THC	Canabinoide	 <p>Fonte: Adaptado de HEPPY <i>et al.</i> (2017).</p>
CBD	Canabinoide	 <p>Fonte: Adaptado de HEPPY <i>et al.</i> (2017).</p>
CBG	Canabinoide	 <p>Fonte: Adaptado de HEPPY <i>et al.</i> (2017).</p>
CBN	Canabinoide	 <p>Fonte: Adaptado de HEPPY <i>et al.</i> (2017).</p>
CBN	Canabinoide	 <p>Fonte: Adaptado de HEPPY <i>et al.</i> (2017).</p>



Composto	Classe	Estrutura química
CBC	Canabinoide	 <p>Fonte: Adaptado de HEPPY <i>et al.</i> (2017).</p>
Mirceno	Terpeno	 <p>Fonte: Adaptado de PubChem (2025).</p>
Limoneno	Terpeno	 <p>Fonte: Adaptado de PubChem (2025).</p>
$\beta$ -Cariofileno	Terpeno	 <p>Fonte: Adaptado de PubChem (2025).</p>
Linalol	Terpeno	 <p>Fonte: Adaptado de PubChem (2025).</p>
Canflavina A	Flavonoide	 <p>Fonte: Adaptado de PubChem (2025).</p>

Composto	Classe	Estrutura química
Canflavina B	Flavonoide	
Fonte: Adaptado de PubChem (2025).		

Canflavina C	Flavonoide	
Fonte: Adaptado de PubChem (2025).		

Fonte: Adaptado de HEPPY *et al.* (2017) e PUBCHEM (2025).

### 1.1.3. SISTEMA ENDOCANABINOIDE

O sistema endocanabinoide (SEC) corresponde a um sistema neuromodulador amplamente distribuído, ou seja, está presente em diversos tecidos humanos, e tem papéis importantes no desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC), na plasticidade sináptica e na resposta a agressões endógenas e ambientais. Ele participa da regulação de processos como dor, humor, apetite, memória, inflamação e homeostase metabólica (LU; MACKIE, 2021).

O SEC é composto por receptores canabinoides (CB1 e CB2), canabinoides endógenos ou endocanabinoides (anandamida [AEA] e 2-araquidonoilglicerol [2-AG]) e as enzimas responsáveis pela síntese e degradação desses endocanabinoides, a exemplo da FAAH e a MAGL (MACKIE, 2008; ARAÚJO; ALMEIDA; ARAÚJO, 2023). Os receptores CB1 são os mais abundantes e estão majoritariamente presentes no sistema nervoso central, enquanto os receptores CB2 são mais frequentes em células do sistema imunológico. Ambos atuam modulando processos celulares por meio de vias acopladas à proteína G (GPCR), e os canabinoides exógenos, como o  $\Delta^9$ -THC,

exercem seus efeitos biológicos por meio da interação com estes receptores. Além disso, a produção dos endocanabinoides é feita sob demanda, e estes atuam de forma retrógrada, regulando a liberação de neurotransmissores (ARAÚJO; ALMEIDA; ARAÚJO, 2023).

Fitocanabinoides como  $\Delta$ 9-THC e CBD interagem com o SEC de formas distintas. O  $\Delta$ 9-THC é agonista parcial dos receptores CB1 e CB2 e está relacionado a efeitos psicoativos e anti-inflamatórios. Já o CBD consegue atuar como antagonista para os receptores CB1 e CB2, resultando na sua capacidade de modulação da dor por propriedades anti-inflamatórias, sendo capaz de neutralizar os efeitos negativos do THC na memória, humor e cognição. (ARAÚJO; ALMEIDA; ARAÚJO, 2023; MARINHO; SILVA-NETO, 2023).

Além disso, compostos secundários parecem ser capazes de potencializar os efeitos dos canabinoides, contribuindo para o chamado efeito comitiva (ou *entourage effect*), hipótese que compreende a ideia de que a interação entre múltiplos constituintes da planta gera efeitos terapêuticos maiores, em comparação com o uso de seus compostos isolados (RUSSO, 2011). Os terpenos podem modificar os efeitos dos canabinoides, potencializando suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas (BARON, 2018). Os flavonoides, por sua vez, possuem potentes efeitos anti-inflamatórios, o que também poderia contribuir para as propriedades terapêuticas da Cannabis e, portanto, para o seu efeito comitiva (REA, 2019).

## **1.2. O EFEITO COMITIVA (“*ENTOURAGE EFFECT*”) da Cannabis sativa L.**

O conceito de efeito comitiva (do inglês *entourage effect*) surgiu a partir da observação de que os efeitos terapêuticos da *Cannabis sativa* L. muitas vezes são mais expressivos quando os compostos são administrados em conjunto – na forma de extrato integral da planta – do que quando seus constituintes são isolados e utilizados individualmente. Essa hipótese postula que há interações sinérgicas entre canabinoides, terpenos e flavonoides, que resultariam em efeitos farmacológicos mais amplos, potentes ou com menor incidência de efeitos adversos (BEN-SHABAT *et al.*, 1998; RUSSO, 2011).

O termo foi originalmente proposto por BEN-SHABAT *et al.* (1998), que demonstraram que metabólitos endógenos considerados farmacologicamente inativos individualmente (como ésteres de ácidos graxos) poderiam potencializar os efeitos do

endocanabinoide 2-AG. Posteriormente, RUSSO (2011) adaptou esse conceito ao contexto da Cannabis, argumentando que a sinergia entre os múltiplos componentes da planta explicaria a superioridade clínica observada em preparações fitoterápicas em comparação com produtos farmacêuticos baseados em canabinoides isolados.

## 2. OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica da literatura científica publicada a partir de 1998 sobre o chamado efeito comitiva (*entourage effect*) da *Cannabis sativa* L., com foco na compreensão das interações entre seus principais compostos bioativos — incluindo canabinoides, terpenos e flavonoides —, na investigação dos possíveis mecanismos farmacológicos envolvidos nessas interações, e na avaliação da consistência e robustez das evidências disponíveis quanto acerca deste fenômeno. Além disso, busca-se discutir as implicações terapêuticas, farmacológicas e regulatórias do efeito comitiva no contexto do uso medicinal da planta.

## 3. MATERIAIS E MÉTODOS

Como metodologia, foi realizada uma revisão bibliográfica em repositórios online e bases de dados científicos, a saber: PubMed, SciELO, National Library of Medicine, Science Direct (Elsevier), LILACS e Wiley Analytical Science, com o objetivo de reunir, analisar criticamente e discutir os estudos que abordam o chamado efeito comitiva (ou *entourage effect*) da *Cannabis sativa* L. e a capacidade de potencialização dos efeitos terapêuticos.

A busca foi conduzida considerando o recorte temporal de 1998 a 2025, tendo em vista que o conceito foi proposto inicialmente em 1998 por Ben-Shabat *et al.*, e os seguintes termos foram utilizados, empregados em português e inglês: “efeito comitiva”, “Cannabis sativa”, “cannabis”, “canabinoides”, “terpenos”, “flavonoides” e “efeitos sinérgicos”.

Foram considerados os seguintes critérios para definir o processo de busca literária:

- Publicações entre 1998 e 2025;
- Artigos publicados em português ou inglês;

- Artigos publicados nas bases selecionadas (PubMed, SciELO, NLM, ScienceDirect, Wiley);
- Estudos que abordem interações entre compostos da *Cannabis sativa* L. relacionados ao conceito de efeito comitiva, com possível relevância terapêutica, incluindo evidências experimentais, clínicas ou farmacológicas;
- Disponibilidade do texto na íntegra ou acesso institucional.

Os critérios de exclusão foram:

- Artigos em outros idiomas;
- Trabalhos não disponíveis na íntegra;
- Estudos que abordam exclusivamente o uso recreativo da cannabis ou a toxicidade isolada de compostos, sem considerar interações sinérgicas.

A fim de delimitar a busca, foram considerados os potenciais efeitos terapêuticos dos compostos da *Cannabis sativa* L. mais comentados na literatura, a saber: potencial analgésico, antitumoral, anti-inflamatório, anticonvulsivante e ansiolítico.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. COMPOSIÇÃO QUÍMICA E BASE MOLECULAR DO EFEITO COMITIVA

O efeito comitiva é um fenômeno farmacológico que propõe que os compostos da *Cannabis sativa* L. podem atuar de forma sinérgica, produzindo efeitos terapêuticos superiores àqueles observados em suas moléculas isoladas (BEN-SHABAT *et al.*, 1998; RUSSO, 2011). Essa hipótese está alicerçada na complexa composição fitoquímica da planta, que reúne mais de 560 compostos distintos, incluindo canabinoides, terpenos, flavonoides e diversos outros metabólitos bioativos (WISHART *et al.*, 2024; FORDJOUR, *et al.*, 2023), que tem o potencial de exercer efeitos biológicos diferentes e potencialmente complementares.

Os compostos podem funcionar de maneira sinérgica, na qual numa combinação de compostos ativos, eles se potencializam para atingir um benefício maior do que o esperado, comparados aos seus efeitos isolados (ou seja,  $1 + 1 > 2$ ). Mas também podem funcionar da seguinte forma: um composto, sem atividade própria, modular a eficácia ou efeito de uma molécula ativa de modo a aumentar sua atividade (ou seja,  $1 + 0 > 1$ ), o que é conhecido como o efeito comitiva descrito por Ben-Shabat

*et al* (BEN-SHABAT *et al.*, 1998; CHACON *et al.*, 2022). Do efeito comitiva, há dois tipos que foram definidos em relação aos compostos derivados da Cannabis: “*intra-entourage*”, referindo-se a interações canabinoide-canabinoide ou terpeno-terpeno, e “*inter-entourage*”, referindo-se a interações canabinoide-terpeno (CHRISTENSEN *et al.*, 2023).

Com a evolução das pesquisas acerca da *Cannabis sativa* L. e seus compostos, tem havido um crescente conjunto de evidências de que os canabinoides além do  $\Delta$ 9-THC podem demonstrar eficácia em humanos, e que o efeito comitiva e sinergia entre compostos pode desempenhar um papel importante na atividade e efeito terapêutico dos produtos da Cannabis (CHACON *et al.*, 2022).

Dentre os canabinoides, o  $\Delta$ 9-THC e o CBD são os compostos mais famosos e estudados. O THC, tipicamente o constituinte mais abundante da flor de Cannabis, é inicialmente produzido como um ácido, o  $\Delta$ 9-tetrahidrocanabinólico ( $\Delta$ 9-THCA), nos tricomas glandulares das folhas e brácteas da inflorescência femininas da planta, e sofre descarboxilação com o tempo ou aquecimento para formar o  $\Delta$ 9-THC. O  $\Delta$ 9-THC atua como agonista parcial dos receptores CB1 e CB2 do sistema endocanabinoide, além de possuir afinidade e exercer efeitos em outros alvos como GPR55 e GPR18 (agonista) e 5-HT-3A (antagonista) (ARAÚJO; ALMEIDA; ARAÚJO, 2023; CHACON *et al.*, 2022; BONN-MILLER *et al.*, 2018; CHRISTENSEN *et al.*, 2023).

O CBD, por sua vez, não possui psicoatividade detectável, e apenas desloca o ligante [ $^3$ H]CP55940 dos receptores canabinoides CB1 e CB2 em concentrações na faixa micromolar. Porém, evidências *in vitro* sugerem que, mesmo com sua baixa afinidade pelos receptores CB1 e CB2, o CBD pode interagir com eles em concentrações razoavelmente baixas, devido à sua capacidade de antagonizar agonistas dos receptores CB1 e CB2 com valores de  $K_B$  (constante de dissociação de um fármaco-receptor, ou seja, indicador da afinidade do fármaco pelo receptor) aparentes na faixa nanomolar, tanto em membranas de cérebro inteiro de camundongos quanto em membranas de células de ovário de hamster chinês (CHO) transfectadas com receptores hCB<sub>2</sub> (THOMAS *et al.*, 2007; PERTWEE, 2008). Alguns mecanismos de ação do CBD podem impactar a bioatividade de  $\Delta$ 9-THC, o levando a ser chamado de “composto comitiva” (*entourage compound*), a exemplo de: sua ligação com o receptor CB1 (como um modulador negativo alostérico) e sua

capacidade de inibir algumas enzimas CYP hepáticas (afetando a farmacocinética de  $\Delta^9$ -THC) (CHRISTENSEN *et al.*, 2023). Além disso, o CBD também é capaz de atuar em vias como GPR55 e GPR18 (antagonista), TRPV1 (agonista), 5-HT1A (agonista) e inibição da FAAH (resultando na degradação de AEA) (RUSSO, 2011; CHRISTENSEN *et al.*, 2023).

Os terpenos também são chamados de “compostos comitiva” (*entourage compounds*), devido à sua capacidade de aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica, resultando no aumento das propriedades farmacocinéticas do  $\Delta^9$ -THC, por exemplo. Adicionalmente, pode-se citar outros papéis farmacológicos complementares exercidos pelos terpenos: o mirceno,  $\beta$ -cariofileno e linalol apresentam efeitos sedativos, anti-inflamatórios e ansiolíticos, e o  $\beta$ -cariofileno também é um agonista seletivo de CB2 e contribui para a imunorregulação sem efeitos psicotrópicos (GERTSCH *et al.*, 2008; RUSSO, 2011; CHRISTENSEN *et al.*, 2023). Ainda, Lavigne, *et al.* (2021) sugerem que os terpenos  $\alpha$ -humuleno, geraniol, linalol e  $\beta$ -pineno são ligantes canabimiméticos multifuncionais, podendo ser usados para melhorar as propriedades terapêuticas dos canabinoides, o que fornece suporte para a hipótese do efeito comitiva.

Os flavonoides, outro grupo de compostos presentes na Cannabis, possuem bioatividades e potencial terapêutico ainda não estudados em profundidade, em comparação com o  $\Delta^9$ -THC e CBD, por exemplo. Porém, foi relatado que as cannaflavinas A e B apresentam efeitos anti-inflamatórios, neuroprotetores, anticancerígeno e antivirais, o que reforça a hipótese de que os efeitos terapêuticos da Cannabis não são atribuíveis apenas aos canabinoides, mas à interação entre múltiplos compostos e, por conseguinte, os flavonoides também podem ser percebidos como “compostos comitiva” (*entourage compounds*) (CHRISTENSEN *et al.*, 2023).

De modo geral, os dados fitoquímicos revisados referentes à *Cannabis sativa* L. indicam que a coexistência de múltiplos compostos bioativos em preparações de extratos vegetais integrais (*full-spectrum*) justifica, em teoria, a premissa do efeito comitiva. As sessões a seguir analisam como essa hipótese tem sido testada em diferentes modelos experimentais.

## 4.2. EVIDÊNCIAS FARMACOLÓGICAS E CLÍNICAS SOBRE O EFEITO COMITIVA

### 4.2.1. POTENCIAL ANALGÉSICO

A dor crônica é uma das principais indicações para o uso terapêutico de derivados da *Cannabis sativa* L., e estudos demonstram que a Cannabis pode ajudar a modular a dor crônica, com efeitos analgésicos e anti-inflamatórios.

Vários compostos semelhantes aos endocanabinoides foram estudados por seu suposto efeito comitativa em relação aos endocanabinoides 2-AG e AEA, a exemplo do estudo de Anand *et al.* (2022). Quando 2-AG e compostos endógenos relacionados, a saber 2-linoleoilglicerol (2-LG) e 2-palmitoilglicerol (2-PG), foram administrados em combinação em culturas contendo neurônios DRG de ratos adultos, um “efeito comitativa” foi observado: houve um atraso significativo na sinalização do receptor TRPV1 na maioria dos neurônios DRG sensíveis à capsaicina, afetando o efeito analgésico (CHRISTENSEN *et al.*, 2023; ANAND *et al.*, 2022).

Além disso, o papel de terpenos (óleo volátil) e canabinoides na analgesia mediada por Cannabis em ratos foi analisada por Harris *et al.* (2019), na qual testaram  $\Delta$ 9-THC, terpenoides isolados, extratos sem terpenoides e extrato integral, e sugeriram que o efeito analgésico da Cannabis se deve, principalmente, à presença de  $\Delta$ 9-THC isolado, uma vez que produziu analgesia robusta equivalente à do extrato de Cannabis, enquanto os terpenos isoladamente não produziram analgesia.

### 4.2.2. POTENCIAL ANTITUMORAL

A atividade antitumoral de extratos da *Cannabis sativa* L. tem sido bastante investigada em modelos pré-clínicos, especialmente no contexto do câncer de mama. Um dos estudos mais citados sobre o tema, conduzido por Blasco-Benito *et al.* (2018), demonstrou que um extrato padronizado da planta apresentou maior potência antiproliferativa do que o  $\Delta$ 9-THC puro em culturas celulares e modelos animais (camundongos) do câncer de mama nos subtipos ER+/PR+, HER2+ e triplo-negativo (com as mesmas concentrações de  $\Delta$ 9-THC utilizadas em ambos os grupos experimentais). A combinação do extrato com um coquetel composto pelos seus terpenos mais abundantes ( $\beta$ -cariofileno, linalol,  $\alpha$ -humuleno, nerolidol 1 e  $\beta$ -pineno, nas mesmas proporções presentes no extrato) não demonstrou nenhum efeito na viabilidade celular e melhora na ação antiproliferativa do  $\Delta$ 9-THC nas células do



câncer de mama, sugerindo que a superioridade do extrato vegetal depende de interações multicomponentes ainda não totalmente elucidadas. Este estudo comparativo também sugere que a maior potência observada com o extrato da planta decorre da ativação de alvos moleculares e mecanismos de ação adicionais ou distintos, os quais não seriam acionados pelo canabinoide isolado: Enquanto o  $\Delta^9$ -THC agiu por meio da ativação de receptores CB2 e geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) na diminuição da viabilidade das células de câncer de mama, o extrato envolveu vias alternativas e possivelmente multialvo.

Em concordância com esses dados, Li *et al.* (2022) analisaram os efeitos antiproliferativos de 25 extratos de Cannabis com alto teor de  $\Delta^9$ -THC e encontraram uma ampla heterogeneidade nos resultados. Alguns extratos apresentaram citotoxicidade significativa, enquanto outros foram inativos, apesar de concentrações semelhantes de  $\Delta^9$ -THC, o que reforça que o potencial antitumoral não depende exclusivamente do canabinoide majoritário, mas sim do conjunto fitoquímico total. Baram *et al.* (2019), em contrapartida, demonstraram que extratos de diferentes cultivares de Cannabis exibem perfis biológicos e mecanismos de ação distintos, mesmo frente à mesma linhagem tumoral. Esses achados revelam a complexidade farmacológica dos extratos vegetais e a importância da padronização para fins terapêuticos.

Em contraponto ao estudo de Blasco-Benito *et al.* (2018), o trabalho de Raup-Konsavage *et al.* (2020) não encontrou evidências do efeito comitiva ao comparar o CBD isolado com óleos de cânhamo ricos em CBD na redução da viabilidade celular em modelos de câncer colorretal. Nesse estudo, observou-se que a combinação de  $\Delta^9$ -THC e CBD não resultou em aumento de toxicidade em comparação ao CBD isolado, e os autores atribuíram esta diferença à metodologia empregada: diferentemente do estudo de Blasco-Benito *et al.*, eles optaram por não realizar a privação de soro (*serum starvation*) nas culturas celulares, com a justificativa de que esta prática reflete com menos precisão o sistema humano e torna as células mais frágeis ao tratamento medicamentoso.

#### **4.2.3. POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO**

O potencial anti-inflamatório da *Cannabis sativa* L. tem sido estudado em modelos celulares e animais, com foco na modulação de citocinas e vias de

sinalização pró-inflamatórias, por exemplo. A ação anti-inflamatória da cannabis é atribuída a vários mecanismos, incluindo a inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias e a indução de células T reguladoras (MARINHO; SILVA-NETO, 2023).

Em um estudo conduzido por Yekhtin *et al.* (2022), que objetivou avaliar os efeitos dos fitocanabinoides  $\Delta 9$ -THC e CBD na ativação de macrófagos em modelo murino, foram observados efeitos anti-inflamatórios específicos diferenciais de produtos de extratos à base de  $\Delta 9$ -THC e CBD, com maior atividade de extratos de Cannabis em comparação com canabinoides puros. No entanto, também foi observado que os dois extratos estudados apresentaram efeitos anti-inflamatórios muito semelhantes, mesmo tendo teores distintos de  $\Delta 9$ -THC e CBD, o que pode sugerir que outros constituintes da planta (como terpenos e flavonoides) desempenham um papel importante no potencial farmacológico final do extrato de Cannabis, e não apenas os canabinoides, o que destaca a necessidade de expandir a pesquisa sobre a interação entre canabinoides e outros fitoquímicos presentes nos extratos da Cannabis.

Ademais, Gallily, Yekhtin e Hanuš (2015) demonstraram, em modelos experimentais de dor e inflamação, que o CBD isolado apresenta uma curva dose-resposta típica em forma de sino, ou seja, eficaz apenas dentro de uma faixa limitada de dosagem, com perda de efeito em doses mais elevadas. Os autores observaram que um extrato vegetal padronizado com alto teor de CBD produzia uma resposta farmacológica mais consistente e sustentada ao longo de um maior intervalo de doses, em modelos de edema anti-inflamatório e testes de nocicepção, em comparação ao CBD purificado, sugerindo que esta estabilidade terapêutica se deve aos compostos adicionais presentes na matriz vegetal, como terpenos e canabinoides menores.

Em um estudo mais recente, Shin *et al.* (2024) avaliaram os efeitos de um extrato de folhas e inflorescências de *Cannabis sativa* L., rico em CBD, em modelos murinos com inflamação sistêmica induzida por LPS. Em experimentos *in vitro*, foi observado uma redução significativa da expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e mediadores inflamatórios (iNOS, COX-2). Os autores atribuíram esses efeitos ao possível efeito comitiva de vários fitoquímicos bioativos presentes no extrato (como THCA, CBCA,  $\beta$ -cariofileno e  $\alpha$ -humuleno). Contudo, o estudo apresentou diversas limitações, como a falta de elucidação dos mecanismos precisos

e subjacentes aos efeitos anti-inflamatórios dos extratos de *Cannabis sativa* L. e a necessidade, em estudos futuros, de conduzir experimentos incluindo Western blotting e imunofluorescência, a fim de investigar esses mecanismos em detalhes.

#### 4.2.4. POTENCIAL ANTICONVULSIVANTE

A epilepsia refratária é uma das indicações clínicas que tem emergido cada vez mais para o uso de canabinoides medicinais, especialmente o canabidiol (CBD), dado o seu potencial anticonvulsivante e neuroprotetor, cuja eficácia já foi demonstrada em estudos clínicos randomizados para síndromes como Dravet e Lennox-Gastaut. No entanto, a resposta terapêutica ao CBD isolado nem sempre é satisfatória, como casos de alta taxa de eventos adversos e necessidade de monitoramento hepático, além da ausência da remissão completa em grande parte dos casos (DEVINSKY *et al.*, 2017; CHICO, DIAZ, CONTRERAS-PUENTES, 2024). Isto têm motivado a investigação de formulações que preservem a complexidade química natural da planta.

Neste contexto, uma meta-análise conduzida por Pamplona, Rolim e Coan (2018) compilou dados observacionais de pacientes com epilepsia resistente ao tratamento e comparou os resultados entre aqueles que receberam CBD purificado e aqueles que fizeram uso de extratos ricos em CBD. Os autores observaram que os extratos foram associados a uma maior proporção de pacientes com redução de  $\geq 50\%$  na frequência de crises, além de um melhor perfil de segurança, com menor incidência de eventos adversos relatados. Esses achados clínicos sustentam a hipótese de que a presença de compostos adicionais, como canabinoides menores e terpenos, pode modular e potencializar a ação do CBD, fornecendo uma evidência funcional para o efeito comitiva. Porém, os autores também salientam que estudos controlados com extratos padronizados de *Cannabis* são necessários para confirmar se esses compostos exercem efeito anticonvulsivante por si mesmos, ou se atuam em sinergia com outros constituintes da planta.

Farmacologicamente, diferentes canabinoides presentes na planta da *Cannabis* possuem afinidades distintas por receptores CB1 e CB2, bem como canais de potencial transitório, como TRPV1 e TRPA1, responsáveis por desempenhar um papel significativo na modulação da excitabilidade neuronal. Uma revisão conduzida por Pertwee (2008) avaliou as ações farmacológicas do  $\Delta 9$ -THC, CBD e  $\Delta 9$ -THCV e demonstrou que esses compostos são capazes de exercer efeitos opostos ou

complementares sobre a neurotransmissão excitatória, dependentes da dose, via de administração e contexto fisiológico. O CBD, por exemplo, atua como agonista indireto de TRPV1 e como modulador alostérico negativo do CB1, ao passo que o THCV pode se comportar como um antagonista funcional do CB1 em determinadas doses. Baseadas nessas interações, pode-se sugerir que a combinação de múltiplos canabinoides pode resultar em perfis de ação mais estáveis e eficazes no controle da atividade convulsiva, o que fornece uma base mecanística plausível para o efeito comitiva em epilepsia.

Em um estudo de Goerl *et al.* (2022), foi demonstrado que a coadministração de CBD com seu precursor natural, o ácido canabidiólico (CBDa) em extratos de cânhamo resultou em uma melhora significativa do efeito anticonvulsivante em modelo agudo de convulsões em ratos. Além disso, a adição de compostos canabinoides menores com CBDa aumenta significativamente sua potência, o que corrobora a teoria do efeito comitiva da Cannabis.

#### **4.2.5. POTENCIAL ANSIOLÍTICO**

Os transtornos de humor correspondem às condições mentais mais prevalentes encontradas na prática psiquiátrica. O potencial ansiolítico da *Cannabis sativa* L. tem sido investigado em diversos modelos pré-clínicos, com destaque para a atuação do canabidiol (CBD).

Em um estudo conduzido por Malone *et al.* (2009), foi observado que o CBD reverteu o comportamento de isolamento social induzido por uma dose baixa de  $\Delta$ 9-THC (1mg/kg) em ratos, restaurando a interação social em níveis basais, e sugerindo que o CBD pode mitigar os efeitos ansiogênicos do  $\Delta$ 9-THC, favorecendo um perfil comportamental mais equilibrado. Em outro estudo, Klein *et al.* (2011) demonstraram que o CBD pode potencializar os efeitos psicoativos e fisiológicos do  $\Delta$ 9-THC em ratos, resultando em alterações na exploração e na sociabilidade. Dessa forma, ambos os estudos indicam que, embora o CBD possa ter ação ansiolítica isoladamente, sua interação com o  $\Delta$ 9-THC pode ser dependente de outros fatores como dose e proporção entre compostos, o que reforça a necessidade de padronização e controle da composição de extratos multicomponentes usados nos estudos.

Também há indícios, principalmente de pesquisas pré-clínicas, de que o CBD pode modular os efeitos comportamentais, fisiológicos e farmacocinéticos do  $\Delta$ 9-THC,

reduzindo sua ansiogenicidade e potencializando efeitos ansiolíticos em determinados contextos, porém com o mecanismo de tais interações ainda desconhecido. Essa modulação cruzada é considerada uma das expressões mais claras do efeito comitiva em neuropsiquiatria, especialmente no tratamento de transtornos de ansiedade (BOGGS *et al.*, 2017).

#### 4.3. SÍNTESE DAS FORMULAÇÕES APROVADAS E IMPLICAÇÕES REGULATÓRIAS

Tradicionalmente, as pesquisas acerca da farmacologia da *Cannabis* concentraram-se nos efeitos do  $\Delta^9$ -THC e CBD, ambos já utilizados em formulações farmacêuticas aprovadas por órgãos reguladores, a exemplo do Sativex® e o Epidiolex®.

A despeito do crescente corpo de evidências sobre o potencial terapêutico de formulações integrais da *Cannabis sativa* L., a maioria dos medicamentos atualmente aprovados por agências reguladoras internacionais (Tabela 3) baseia-se em canabinoides isolados ou formulações altamente padronizadas, o que limita a exploração clínica do efeito comitiva.

**Tabela 3** – Medicamentos à base de canabinoides aprovados por agências reguladoras

Nome Comercial	Composto(s) Ativo(s)	Tipo de Formulação	Indicação Aprovada	Agência
Marinol®	Dronabinol ( $\Delta^9$ -THC sintético)	Canabinoide isolado	Náuseas e vômitos resistentes ao tratamento associados à quimioterapia; anorexia associada à AIDS	FDA (EUA)
Syndros®	Dronabinol ( $\Delta^9$ -THC sintético)	Canabinoide isolado	Náuseas e vômitos resistentes ao tratamento associados à quimioterapia; anorexia associada à AIDS	FDA (EUA)
Cesamet®	Nabilona (análogo sintético do $\Delta^9$ -THC)	Canabinoide sintético isolado	Náuseas e vômitos em quimioterapia refratária	FDA (EUA)
Sativex®	$\Delta^9$ -THC + CBD (extrato padronizado) (2,7 mg de $\Delta^9$ -THC e 2,5 mg de CBD)	Fitofármaco (mistura)	Espasticidade moderada a grave em esclerose múltipla	EMA (UE) Health Canada
Epidiolex®	Canabidiol (CBD purificado)	Canabinoide isolado	Crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou síndrome de Dravet (SD) em associação com clobazam	FDA (EUA) EMA (UE)
Mevatyl®	$\Delta^9$ -THC + CBD (27 mg/mL $\Delta^9$ -THC + 25 mg/mL CBD)	Fitofármaco (mistura)	Espasticidade moderada a grave em esclerose múltipla	ANVISA

Fontes: SLOAN *et al.* (2017); FDA (2023); ABU-SAWWA, STEHLING (2020); EMA (2024), ANVISA (2022)

Apesar dos avanços na regulamentação de medicamentos à base de canabinoides, observa-se um predomínio claro de formulações com compostos isolados, como no caso de Marinol<sup>®</sup>, Cesamet<sup>®</sup> e Epidiolex<sup>®</sup>. Essas formulações, ainda que farmacologicamente previsíveis e mais facilmente controláveis, carecem da complexidade química que poderia favorecer efeitos sinérgicos ou modulatórios relevantes do ponto de vista terapêutico.

Mesmo no caso de Sativex<sup>®</sup>, que contém uma mistura de  $\Delta^9$ -THC e CBD em proporção fixa, a formulação ainda é limitada quanto à variedade e concentração de terpenos e flavonoides, o que restringe seu potencial de modular o sistema endocanabinoide de forma mais ampla (SLOAN *et al.*, 2017).

Esse cenário revela uma assimetria importante entre as evidências experimentais do efeito comitiva e a realidade regulatória. Embora a sinergia entre múltiplos compostos da planta tenha sido demonstrada em diversos modelos, os produtos aprovados seguem majoritariamente reducionistas em sua composição, como pode-se observar nos dados da Tabela 3.

#### **4.4. POSSÍVEIS MECANISMOS DO EFEITO COMITIVA**

Os mecanismos de ação exatos envolvidos no efeito comitiva ainda são desconhecidos. No entanto, três mecanismos principais têm sido propostos para tentar explicar esta hipótese:

##### **4.4.1. INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS E FARMACODINÂMICAS**

Interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre compostos do extrato *winterizado*: com ceras vegetais removidas, e canabinoides e compostos auxiliares (tais quais terpenos e flavonoides) preservados, podem estar envolvidos nos mecanismos do efeito comitiva (CHRISTENSEN *et al.*, 2023).

As interações farmacocinéticas envolvem a absorção, distribuição, metabolização e excreção (ADME) dos compostos envolvidos, resultando num impacto em sua biodisponibilidade. As interações farmacodinâmicas entre os compostos do extrato, por sua vez, afetam a sua eficácia sobre o organismo, podendo ser classificadas como sinérgicas, aditivas ou antagônicas. Juntas, essas interações

podem exercer resultados clínicos benéficos e adversos, e ocorrem devido a diferenças nos alvos do receptor, enzima e/ou afinidades de ligação que aumentam ou diminuem a bioatividade de outros compostos envolvidos (CHRISTENSEN *et al.*, 2023; YANG *et al.*, 2013).

#### **4.4.2. EFEITOS ADITIVOS, SINÉRGICOS E ANTAGÔNICOS**

Diversos efeitos podem ocorrer entre os compostos da Cannabis, como por exemplo efeitos aditivos, sinérgicos e antagônicos.

Os efeitos aditivos correspondem à uma soma dos efeitos dos compostos individuais. As interações antagônicas causam um efeito combinatório inferior em comparação à soma dos efeitos individuais, o que pode ser considerado negativo no contexto terapêutico, mas também benéfico se o efeito antagonizado for responsável por efeitos adversos indesejados. Já a interação sinérgica corresponde ao resultado de dois ou mais compostos trabalhando em conjunto para causar um efeito potencializado superior do que a simples soma de seus efeitos individuais (o efeito comitiva é frequentemente descrito como sendo causado por efeitos sinérgicos benéficos) (CAESAR, CECH, 2019; CHRISTENSEN *et al.*, 2023).

#### **4.4.3. BIOPOTENCIADORES**

Biodisponibilidade é o conceito farmacocinético que se refere à fração de uma dose administrada de um fármaco que alcança a circulação sistêmica em sua forma inalterada e, portanto, está disponível para exercer seu efeito terapêutico. Nesse sentido, os biopotenciadores são capazes de aumentar a biodisponibilidade, permitindo que um fármaco atinja sua resposta terapêutica em doses menores e, conseqüentemente, trazendo um benefício adicional de reduzir a probabilidade de efeitos adversos (ZAFAR, PHARM, 2017; CHRISTENSEN *et al.*, 2023).

Fatores como a via de administração, limitações na permeabilidade, solubilidade em água e metabolismo de primeira passagem no fígado são responsáveis pela diminuição da biodisponibilidade de um composto, e os canabinoides são intrinsecamente propensos à baixa biodisponibilidade, uma vez que sua natureza química é lipofílica e, portanto, possui baixa solubilidade em água, além do metabolismo de primeira passagem relatado de CBD e  $\Delta^9$ -THC (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018; CHRISTENSEN *et al.*, 2023).

Assim, pode-se inferir que os mecanismos dos biopotenciadores podem envolver o aumento da absorção, a inibição dos transportadores de membrana de fluxo do fármaco e a inibição das enzimas hepáticas do citocromo P450 (CYP450). De forma geral, supõe-se que esses mecanismos farmacológicos impactam, em última análise, os efeitos individuais e coletivos dos compostos e o resultado clínico resultante experimentado (CHRISTENSEN *et al.*, 2023).

Ademais, a natureza multicomponente de plantas medicinais as torna particularmente adequadas para o tratamento de doenças complexas, além de oferecer grande potencial para exibir efeitos sinérgicos. Dentre os mecanismos subjacentes às ações terapêuticas sinérgicas, tem-se (YANG *et al.*, 2013):

- Diferentes agentes são capazes de regular o mesmo alvo ou alvos diferentes em diversas vias e, portanto, cooperar de forma agonista e sinérgica;
- Regulação das enzimas transportadoras envolvidas no metabolismo hepático e intestinal para melhorar a biodisponibilidade oral;
- Superar mecanismos de resistência aos fármacos de células microbianas e cancerígenas; e
- Eliminar os efeitos adversos e aumentar a potência farmacológica dos agentes por “processamento” ou interação medicamentosa.

#### **4.5. CONTROVÉRSIAS DO EFEITO COMITIVA**

Apesar de uma crescente popularização e aceitação do termo, o efeito comitiva não é consensual na literatura científica. Parte dos estudos falha em demonstrar sinergismo real entre compostos em modelos pré-clínicos rigorosos.

Alguns estudos, como o de Finlay *et al.* (2020) e Santiago *et al.* (2019), não identificaram aumento da atividade canabinoide, ao testarem diversos terpenos combinados com THC em ensaios com células e murinos. Com a possível exceção de uma fraca interação do  $\beta$ -cariofileno com CB2, nenhum dado foi produzido para apoiar a hipótese de que qualquer um dos cinco terpenos testados (tanto de forma isolada como em misturas) tenha interações diretas com o CB1 ou CB2, nem modulam as ações canabinoides ou endocanabinoides derivados da Cannabis em outros receptores não canabinoides (TRPA1 ou TRPV1) (HEBLINSKI *et al.*, 2020). Além



disso, observou-se que efeitos funcionais de terpenos não foram detectados (isoladamente ou em combinação) com o  $\Delta 9$ -THC, CBD ou 2-AG.

Segundo alguns pesquisadores, não há base para esperar efeitos benéficos líquidos decorrentes do efeito comitiva. Riscos aumentados de efeitos adversos podem surgir entre os componentes da Cannabis, como o aumento de efeitos negativos e a diminuição de efeitos benéficos, conhecido como “efeito contra-comitiva” (*contra-entourage effect*). O estudo de Mazuz *et al.* (2020) corrobora com esta noção, demonstrando uma atividade citotóxica sinérgica significativa exercida por frações específicas de um extrato de Cannabis de espectro completo em comparação ao extrato de espectro completo (o estudo sugeriu que o fracionamento pode permitir a seleção de compostos ativos e a depleção de componentes não ativos ou antagonísticos presentes no extrato total, levando a uma maior atividade específica).

Ainda, Raup-Konsavage *et al.* (2020) relataram que o CBD puro foi tão ou mais potente na redução da viabilidade das células cancerígenas quanto aos extratos de óleo de CBD que, adicionalmente, tinham pequenas quantidades de outros canabinoides (como CBC, CBG, CBN e  $\Delta 9$ -THC), sugerindo que não há efeito comitiva em relação aos efeitos anticancerígenos. No entanto, os autores declararam que essas observações feitas em *in vitro* não descartaram potenciais efeitos sinérgicos decorrentes entre compostos do extrato.

Por fim, Crippa *et al.* (2016) descreveram os casos de duas crianças com epilepsia resistente ao tratamento:

- Caso A: criança com displasia frontal esquerda
- Caso B: criança com Síndrome de Dravet

Foi observado uma melhora inicial dos sintomas após a introdução de extratos de CBD, seguida de uma piora das convulsões após um curto período. As crianças apresentaram sinais típicos de intoxicação por  $\Delta 9$ -THC após o uso de um extrato enriquecido com CBD. Com a substituição do extrato por uma dose equivalente de CBD purificado sem  $\Delta 9$ -THC, houve uma melhora dos sinais de intoxicação e à remissão das convulsões. Contudo, os autores destacam a necessidade de ensaios clínicos randomizados usando substâncias confiáveis e de alta qualidade para verificar a segurança e a eficácia dos canabinoides como medicamentos (CRIPPA *et al.*, 2016).

Por fim, avaliando os dados relacionados ao efeito comitiva, pode-se observar que a pesquisa pré-clínica se baseia principalmente em combinações de compostos únicos ou extratos de composição molecular desconhecida, o que também pode ser estendido aos estudos clínicos da área, na qual a falta de um conhecimento maior da composição do extrato influencia a interpretação e elucidação de mecanismos farmacológicos de ação envolvidos. A combinação de diversos alvos de compostos de Cannabis resulta em efeitos combinatórios complexos, que ainda não são bem compreendidos (CHRISTENSEN *et al.*, 2023).

## 5. DISCUSSÃO

A literatura revisada mostra que a interação entre canabinoides, terpenos e flavonoides pode amplificar ou modular os efeitos terapêuticos da *Cannabis sativa* L., tanto em estudos pré-clínicos quanto em alguns ensaios clínicos específicos, o que corrobora a noção de efeito comitiva.

Contudo, esses dados também demonstram que esta sinergia não é universal nem garantida. A variabilidade observada nos resultados pode estar alicerçada a diversos fatores, a saber: composição do extrato, proporções relativas dos compostos, modelo experimental utilizado, via de administração e, especialmente, ao desenho estatístico do estudo. Um ponto crítico identificado da análise metodológica da literatura é a escassez de estudos com critérios rigorosos para a detecção de sinergismo verdadeiro, uma vez que as evidências apresentavam limitações metodológicas importantes, reconhecidas pelos próprios autores.

A maioria dos trabalhos que defendem o efeito comitiva se limita à comparação de efeitos somados sem, por exemplo, o uso de ferramentas analíticas específicas que possibilitem análises farmacológicas mais robustas e formais, como isoblogografia ou Bliss Independence (métodos de análise de interações farmacológicas). Essa falha compromete a distinção entre efeitos meramente aditivos e sinérgicos genuínos, gerando, portanto, incerteza sobre a validade científica do conceito.

Apesar dessa escassez referente à validação experimental robusta, diversos mecanismos moleculares têm sido propostos na tentativa de explicar a possível sinergia entre os compostos da *Cannabis sativa* L., envolvendo interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, efeitos aditivos, sinérgicos e antagônicos, e

biopotenciadores. Esses mecanismos ainda são objeto de investigação, mas contribuem para a plausibilidade científica do efeito comitiva.

Ademais, esta lacuna metodológica, além de comprometer a robustez das evidências, também pode contribuir para o ceticismo no meio regulatório e acadêmico. Como resultado disto, os poucos medicamentos aprovados por agências regulatórias que envolvem mais de um composto (como Sativex® e Mevatyl®) são exceções em um mercado com maior abrangência de produtos compostos por canabinoides isolados ( $\Delta^9$ -THC e CBD). Supõe-se que a falta de produtos com formulações complexas aprovadas decorre, em grande parte, da dificuldade em garantir reprodutibilidade, estabilidade e controle de qualidade adequados em extratos multicomponentes.

Além disso, também vale citar críticas importantes ao uso indiscriminado do conceito do efeito comitiva, que apontam para uma apropriação imprecisa do termo, muitas vezes empregado de forma comercial sem respaldo metodológico. O conceito tem sido frequentemente instrumentalizado pela indústria a fim de justificar formulações não padronizadas, sem base mecanicista suficiente, o que sugere que as perspectivas a favor do efeito comitiva podem representar uma deturpação e abuso da pesquisa em benefício de propósitos de marketing na indústria da Cannabis medicinal (CHRISTENSEN *et al.*, 2023).

Portanto, observa-se um descompasso entre o potencial terapêutico dos extratos integrais da Cannabis e os mecanismos científicos e metodológicos disponíveis para avaliá-los, resultando em estudos com diversas limitações. O presente conjunto de resultados evidencia que o efeito comitiva é uma hipótese teoricamente plausível, porém ainda insuficientemente comprovada, especialmente no que tange à replicabilidade dos dados e à adoção de critérios metodológico mais rigorosos.

Avançar nesse campo exige não apenas novos ensaios clínicos controlados e análises estatísticas apropriadas, mas também novos paradigmas experimentais que respeitem a complexidade bioquímica da planta e sejam capazes de capturar interações multicomponentes de forma robusta e reproduzível.

## 6. CONCLUSÃO

A presente revisão de literatura científica sobre o efeito comitiva da *Cannabis sativa* L. evidencia que os compostos presentes na planta, notadamente canabinoides, terpenos e flavonoides, não atuam de forma isolada, mas podem interagir sinergicamente em diversos níveis farmacológicos. Essa hipótese tem como base dados pré-clínicos e clínicos do assunto.

Contudo, essas evidências disponíveis ainda carecem de rigor metodológico de forma a comprovar o sinergismo funcional de forma inequívoca. A ausência de análises farmacológicas mais bem desenhadas e a escassez de ensaios clínicos que comparem diretamente extratos integrais a compostos isolados são responsáveis por comprometer a solidez do argumento científico. Além disso, também se fazem relevantes aspectos regulatórios e técnicos, como a dificuldade de padronizar formulações complexas, uma vez que isso limita o desenvolvimento e a aprovação de medicamentos que explorem plenamente o efeito comitiva.

Além disso, o efeito comitiva pode ser sustentado por mecanismos farmacológicos plausíveis propostos: interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, modulação da biodisponibilidade e efeitos sinérgicos, aditivos e antagônicos, compondo um cenário sistêmico que ainda está sendo desvendado.

Em suma, o efeito comitiva representa não apenas uma oportunidade farmacológica promissora, mas também um desafio farmacológico (no que tange a elucidação mecanicista), metodológico e regulatório, elementos essenciais para que a *Cannabis sativa* L. atinja seu pleno potencial como ferramenta terapêutica.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDOLAH, H.; BAUER, B.; MAUCK, K. Clinicians' guide to cannabidiol and hemp oils. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 94, p. 1840–1851, 2019.

AIZPURUA-OLAIZOLA, O. *et al.* Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 2, p. 324–331, 2016.

ANAND, U. *et al.* The Endocannabinoid Analgesic Entourage Effect: Investigations in Cultured DRG Neurons. **Journal of Pain Research**, v. 15, p. 3493–3507, 2022.

ANDRE, C. M.; HAUSMAN, J. F.; GUERRIERO, G. Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules. **Frontiers in Plant Science**, v. 7, p. 19, 2016.

ANVISA. Registrado primeiro medicamento à base de Cannabis sativa. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/registrado-primeiro-medicamento-a-base-de-cannabis-sativa>. Acesso em: 13 abr. 2025.

ARAÚJO, M.; ALMEIDA, M. B.; ARAÚJO, L. L. Mecanismo de ação dos canabinoides: visão geral. **Brazilian Journal of Pain**, São Paulo, v. 6, supl. 2, p. S109–S113, 2023.

BARON, E. P. Medicinal properties of cannabinoids, terpenes, and flavonoids in cannabis, and benefits in migraine, headache, and pain: An update on current evidence and cannabis science. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 58, n. 7, p. 1139–1186, 2018.

BARAM, L. *et al.* The heterogeneity and complexity of Cannabis extracts as antitumor agents. **Oncotarget**, v. 10, n. 41, p. 4091–4106, 2019.

BAUTISTA, J. L.; YU, S.; TIAN, L. Flavonoids in Cannabis sativa: Biosynthesis, Bioactivities, and Biotechnology. **ACS Omega**, v. 6, n. 8, p. 5119–5123, 2021.

BLASCO-BENITO, S. *et al.* Appraising the “entourage effect”: Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. **Biochemical Pharmacology**, v. 157, p. 285–293, 2018.

BOGGS, D. L. *et al.* Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol. **Neuropsychopharmacology**, v. 43, n. 1, p. 142–154, 2017.

BONN-MILLER, M. O. *et al.* Cannabis and cannabinoid drug development: evaluating botanical versus single molecule approaches. **International Review of Psychiatry**, v. 30, n. 3, p. 277–284, 2018.

CAESAR, L. K.; CECH, N. B. Synergy and antagonism in natural product extracts: when 1 + 1 does not equal 2. **Natural Product Reports**, v. 36, n. 6, p. 869–888, 2019.

CHACON, F. T. *et al.* Secondary Terpenes in Cannabis sativa L.: Synthesis and Synergy. **Biomedicines**, v. 10, n. 12, p. 3142–3142, 2022.

CHICO, S. F. V.; DIAZ, D. A. M.; CONTRERAS-PUENTES, N. Use of cannabidiol in the treatment of drug-refractory epilepsy in children and young adults: A systematic review. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, v. 15, p. 203–210, 2024.

CHRISTENSEN, C. *et al.* Decoding the Postulated Entourage Effect of Medicinal Cannabis: What It Is and What It Isn't. **Biomedicines**, v. 11, n. 8, p. 2323–2323, 2023.

CRIPPA, J. A. S. *et al.*  $\Delta$ 9-THC Intoxication by Cannabidiol-Enriched Cannabis Extract in Two Children with Refractory Epilepsy: Full Remission after Switching to Purified Cannabidiol. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, 2016.

DEVINSKY, O. *et al.* Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 21, p. 2011–2020, 2017.

FINLAY, D. B. *et al.* Terpenoids From Cannabis Do Not Mediate an Entourage Effect by Acting at Cannabinoid Receptors. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 2020.

FORDJOUR, E. *et al.* Cannabis: a multifaceted plant with endless potentials. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, 2023.

GALLILY, R.; YEKHTIN, Z.; HANUŠ, L. O. Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using Cannabis Extract Enriched in Cannabidiol. **Pharmacology & Pharmacy**, v. 6, n. 2, p. 75–85, 2015.

GERTSCH, J. *et al.* Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 26, p. 9099–9104, 2008.

GOERL, B. *et al.* Cannabidiolic acid exhibits entourage-like improvements of anticonvulsant activity in an acute rat model of seizures. **Epilepsy Research**, v. 169, p. 106525, 2021.

HAPPYANA, N. *et al.* Analysis of cannabinoids in laser-microdissected trichomes of Cannabis sativa using LCMS and cryogenic NMR. **Phytochemistry**, v. 87, p. 51–59, 2013.

HANUŠ, L. O. *et al.* Phytocannabinoids: a unified critical inventory. **Natural Product Reports**, v. 33, p. 1357–1392, 2016.

HARRIS, H. M. *et al.* Role of Cannabinoids and Terpenes in Cannabis-Mediated Analgesia in Rats. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 4, n. 3, p. 177–182, 2019.

HEBLINSKI, M. *et al.* Terpenoids Commonly Found in Cannabis sativa Do Not Modulate the Actions of Phytocannabinoids or Endocannabinoids on TRPA1 and TRPV1 Channels. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 5, n. 4, p. 305–317, 2020.

HEPPY, C. R. *et al.* Cannabis sativa L. Chemical Constituents: Structures and Analytical Techniques. **ACS Omega**, v. 2, n. 9, p. 6113–6120, 2017.

KLEIN, C. *et al.* Cannabidiol potentiates  $\Delta$ 9-THC behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats. **Psychopharmacology**, v. 218, n. 2, p. 443–457, 2011.

LAVIGNE, J. E. *et al.* Cannabis sativa terpenes are cannabimimetic and selectively enhance cannabinoid activity. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 2021.

LI, D. *et al.* Analysis of Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Properties of 25 High-THC Cannabis Extracts. **Molecules**, v. 27, n. 18, p. 6057–6057, 2022.

LUCAS, C. J.; GALETTIS, P.; SCHNEIDER, J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 84, n. 11, p. 2477–2482, 2018.

MACKIE, K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 20, suppl. 1, p. 10–14, 2008.

MALONE, D. T.; HILL, M. N.; RUBINO, T. Cannabidiol reverses the reduction in social interaction produced by low dose  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 93, n. 2, p. 91–96, 2009.

MARINHO, A. M. N.; SILVA-NETO, R. W. G. Efeitos anti-inflamatórios dos canabinoides. **Brazilian Journal of Pain**, v. 6, 2023.

MAZUZ, M. *et al.* Synergistic cytotoxic activity of cannabinoids from Cannabis sativa against cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) *in vitro* and *ex vivo*. **Oncotarget**, v. 11, n. 13, p. 1141–1156, 2020.

PERTWEE, R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids:  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabivarin. **British Journal of Pharmacology**, v. 153, n. 2, p. 199–215, 2008.

PISANTI, S.; BIFULCO, M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 6, p. 8342–8351, 2018.

PAMPLONA, F. A.; DA SILVA, L. R.; COAN, A. C. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. **Frontiers in Neurology**, v. 9, 2018.

PUBCHEM. Compound Summary for CID 10071695 – Cannflavin A. Bethesda (MD): National Library of Medicine, 2025. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10071695>. Acesso em: 03 mar. 2025.

PUBCHEM. Compound Summary for CID 22311 – Limonene. Bethesda (MD): National Library of Medicine, 2025. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/22311>. Acesso em: 03 mar. 2025.

PUBCHEM. Compound Summary for CID 25141335 – Cannflavin C. Bethesda (MD): National Library of Medicine, 2025. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25141335>. Acesso em: 03 mar. 2025.

PUBCHEM. Compound Summary for CID 31253 – Myrcene. Bethesda (MD): National Library of Medicine, 2025. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31253>. Acesso em: 03 mar. 2025.

PUBCHEM. Compound Summary for CID 403815 – Cannflavin B. Bethesda (MD): National Library of Medicine, 2025. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/403815>. Acesso em: 03 mar. 2025.

PUBCHEM. Compound Summary for CID 5281515 – Beta-Caryophyllene. Bethesda (MD): National Library of Medicine, 2025. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281515>. Acesso em: 03 mar. 2025.

PUBCHEM. Compound Summary for CID 6549 – Linalool. Bethesda (MD): National Library of Medicine, 2025. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6549>. Acesso em: 03 mar. 2025.

RAUP-KONSAVAGE, W. M. *et al.* Cannabidiol (CBD) Oil Does Not Display an Entourage Effect in Reducing Cancer Cell Viability *in vitro*. **Medical Cannabis and Cannabinoids**, v. 3, n. 2, p. 95–102, 2020.



REA, K. A. *et al.* Biosynthesis of cannflavins A and B from *Cannabis sativa* L. **Phytochemistry**, v. 164, p. 162–171, 2019.

RUSSO, E. B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British Journal of Pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1344–1364, 2011.

SANTIAGO, M. *et al.* Absence of Entourage: Terpenoids Commonly Found in *Cannabis sativa* Do Not Modulate the Functional Activity of  $\Delta^9$ -THC at Human CB1 and CB2 Receptors. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 4, n. 3, p. 165–176, 2019.

SHIN, J. *et al.* In Vitro and In Vivo Anti-Inflammatory and Antidepressant-like Effects of *Cannabis sativa* L. **Extracts. Plants**, v. 13, n. 12, p. 1619–1619, 2024.

SLOAN, M. E. *et al.* The endocannabinoid system as a target for addiction treatment: Trials and tribulations. **Neuropharmacology**, v. 124, p. 73–83, 2017.

THOMAS, A. *et al.* Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. **British Journal of Pharmacology**, v. 150, n. 5, p. 613–623, 2007.

U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. FDA and Cannabis: Research and Drug Approval Process. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process>. Acesso em: 13 abr. 2025.

WISHART, D. S. *et al.* Chemical Composition of Commercial Cannabis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 72, n. 25, p. 14099–14113, 2024.

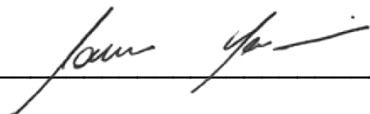
YANG, Y. *et al.* Synergy effects of herb extracts: Pharmacokinetics and pharmacodynamic basis. **Fitoterapia**, v. 92, p. 133–147, 2013.

ZAFAR, N. Biopotenciadores Herbais: Um Conceito Revolucionário na Medicina Moderna. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 6, p. 381–397, 2017.

**São Paulo, 15 de maio de 2025**

A handwritten signature in blue ink, reading "Jessica Sayuri Matsuda", written over a horizontal line.

**Jessica Sayuri Matsuda** (Aluna)

A handwritten signature in black ink, reading "Mauricio Yonamine", written over a horizontal line.

**Prof. Dr. Mauricio Yonamine** (Orientador)