



Universidade de Brasília

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - FACULDADE DE CEILÂNDIA

CURSO DE FARMÁCIA

GUSTAVO GUNTER SILVA RODRIGUES

**CRITÉRIOS DE QUALIDADE PARA PRODUTOS MEDICINAIS DERIVADOS DE CANNABIS NO
BRASIL: UMA DISCUSSÃO URGENTE**

BRASÍLIA, 2023

GUSTAVO GUNTER SILVA

Ficha Catalográfica (Biblioteca)

GUSTAVO GUNTER SILVA RODRIGUES

**CRITÉRIOS DE QUALIDADE PARA PRODUTOS DERIVADOS DE CANNABIS MEDICINAL NO
BRASIL: UMA DISCUSSÃO URGENTE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia como
requisito final para obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Data da aprovação: 15/12/2023

Andrea Donatti Gallassi - Orientadora
Professora da Faculdade de Ceilândia (FCE/UnB)

Emília Vitória da Silva – Coorientadora
Professora da Faculdade de Ceilândia (FCE/UnB)

André Wagner Carvalho Oliveira
Aluno de Doutorado – Faculdade de Ceilândia (FCE/UnB)

Lara Oliveira
Aluna de Mestrado – Faculdade de Ceilândia (FCE/UnB)

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à minha família por sempre me apoiar nos momentos de adversidade que aparecem ao longo do caminho, por ser minha inspiração de vida e me cobrir com muito amor e confiança para enfrentar os desafios diários. Em especial, agradecer aos meus pais por sempre me apoiar em todas as minhas decisões, sendo esse exemplo de trabalho e dedicação. Gratidão ao Guilherme e a Laiane por todo suporte e apoio nos momentos de complexidade durante a graduação. Vocês são fundamentais para a minha vida.

Agradeço a todos os professores e servidores da Universidade de Brasília - FCE, que sem sombra de dúvidas transformaram a minha vida através da educação e me prepararam de forma magistral para enfrentar os desafios da vida profissional. Especialmente gostaria de deixar meus agradecimentos à professora Dra Andrea Donatti Galassi e a professora Dra Emília Vitória da Silva pelo seu comprometimento com a educação e pesquisa e por ser luz e iluminar e orientar meus passos no caminho da formação profissional. A excelência com que vocês conduzem os ensinamentos é espetacular, obrigado por tudo.

Gostaria de agradecer aos meus colegas de faculdade Lisandra Cheberle, Jorge Antonio, Fernanda de Oliveira por todo apoio companheirismo durante os desafios da graduação.

Obrigado a WeCann Academy por financiar minha bolsa de estudos e por todo apoio na elaboração desse projeto.

Agradeço também ao Andre Wagner e a Nathalia Silva pela ajuda e contribuição na escrita dessa monografia, vocês são uma equipe incrível.

Gratidão por todas as pessoas que cruzaram meu caminho e de alguma forma contribuíram para minha evolução pessoal, muitos obstáculos surgem ao longo do caminho, no entanto, nenhum desafio é impossível. O desafio é do tamanho da dimensão que você atribui a ele.

Meus sinceros agradecimentos à todas as pessoas aqui mencionadas e também aquelas que não mencionei, amo todos vocês.

EPÍGRAFE

“Tudo no final sempre dá certo, se ainda não deu, é porque não chegou ao final. Por isso, acredite sempre. Acredite no Tempo, na Amizade, na Sabedoria e principalmente no Amor.” (Paulo Ursaia)

LISTA DE FIGURAS

Tabela 1. Estruturas químicas e efeitos terapêuticos de alguns canabinoides comuns.....	15
Tabela 2. Lista final com o score de todos os produtos analisados.....	32
Figura 1. Diferença de receituário para prescrição de cannabis.....	24

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	- Estatística da autorização para importação de produtos derivados de Cannabis no Brasil, 2015 a 2022.....	27
Gráfico 2	- Resultado das solicitações via email.....	4
Gráfico 3	- Resultados da análise dos produtos.....	42

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS E SIGLAS

CBD – Canabidiol

THC – Tetrahydrocannabinol

CB1R – Receptor canabinoide tipo 1

CB2R – Receptor canabinoide tipo 2

SNC – Sistema Nervoso Central

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

CRM – Conselho Regional de Medicina

GMP - Good Manufacturing Practices

BPF - Boas Práticas de Fabricação em português

CoA - *Certificate of Analysis*

FDA – Food and Drug Administration

RESUMO

O crescimento exponencial da utilização de derivados da cannabis para fins medicinais e terapêuticos é de extrema relevância no Brasil e no mundo. A legislação brasileira diverge em alguns pontos do panorama global, desse modo, se torna necessário a elaboração de um método de análise padrão para verificação das informações prestadas pelos fabricantes/representantes dos produtos. Os critérios de qualidade contribuem para validação da segurança terapêutica do prescritor e do paciente, uma vez que, diversos produtos são importados e tem origem em outros países. Após a análise de diversos produtos, foi observado que informações fundamentais para o tratamento em saúde com produtos à base de *Cannabis* são negligenciadas pelas empresas, a falta dessas informações possui impacto direto na saúde dos pacientes que necessitam do tratamento. Com a elaboração dos critérios para elencar quais informações são fundamentais para segurança, eficácia e proteção do usuário, é possível estabelecer um filtro como padrão de qualidade para os produtos, independente da origem e regulação no país de origem.

Palavras-chave: Cannabis. Critérios de qualidade. THC. CBD. Segurança. Eficácia.

ABSTRACT

The exponential growth in the use of cannabis derivatives for medicinal and therapeutic purposes is extremely relevant in Brazil and around the world. Brazilian legislation diverges at some points from the global panorama, therefore, it is necessary to develop a standard analysis method to verify the information provided by product manufacturers/representatives. The quality criteria contribute to validating the therapeutic safety of the prescriber and the patient, since several products are imported and originate in other countries. After analyzing several products, it was observed that fundamental information for health treatment with Cannabis-based products is neglected by companies, the lack of this information has a direct impact on the health of patients who require treatment. By developing criteria to list which information is essential for safety, effectiveness and user protection, it is possible to establish a filter as a quality standard for products, regardless of origin and regulation in the country of origin.

Keywords: Cannabis. Quality criteria. THC. CBD. Security. Efficiency.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	12
1.1 A utilização da Cannabis	12
2. Revisão de literatura.....	13
2.1 Sistema endocanabinóide.....	13
2.2 Propriedades terapêuticas.....	15
2.3 Controvérsias em torno da Cannabis.....	19
2.4 Panorama Global da Cannabis Medicinal.....	20
2.5 Cenário Atual do Brasil.....	22
3. Justificativa.....	24
4. OBJETIVOS.....	25
4.1 Objetivos Gerais.....	25
4.2 Objetivos específicos.....	25
5. METODOLOGIA.....	25
5.1 Aquisição e utilização dos produtos derivados da Cannabis.....	25
5.2 Mercado nacional x Mercado internacional.....	26
5.3 A escolha dos produtos	28
5.4 Informações importantes para a prescrição.....	29
5.5 Seleção e análise.....	29
6. Resultados da avaliação.....	32
7. DISCUSSÃO.....	42
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
9 REFERÊNCIAS.....	46

1. Introdução

1.1 A utilização da *Cannabis*

A *Cannabis* canabinoides (-)- trans- Δ^9 - tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD) estão ganhando força para vários fins medicinais, pois suas aplicações terapêuticas estão se tornando mais bem estabelecidas. No entanto, estudos sobre sua eficácia muitas vezes são inconclusivos. Isso ocorre principalmente porque a *Cannabis* é uma planta versátil e concentra em THC e CBD, mas esses são apenas dois dos mais de 140 fitocannabinóides encontrados na planta, além de terpenos, flavonóides e outros compostos com potenciais atividades terapêuticas. Cada planta possui um perfil com diferentes endocanabinóides no corpo que determina a resposta terapêutica final e os efeitos adversos associados. (PROCACCIA *et al.*, 2022)

O uso adulto de *Cannabis* permanece ilegal na maioria dos países devido ao uso abusivo de alguns canabinoides psicoativos (tetrahydrocannabinol), que podem precipitar quadros de psicose e outros transtornos mentais. No entanto, nos últimos anos, o uso adulto controlado é total ou parcialmente legalizado em certos países ou regiões (por exemplo, Canadá, alguns estados dos EUA, Geórgia, Uruguai, África do Sul e Austrália) e descriminalizada em algumas outras nações. No entanto, a *Cannabis* medicinal (ou maconha medicinal) foi legalizada em muitos países. Devido a aspectos controversos, as aplicações terapêuticas da *Cannabis* são altamente promissoras, porém subutilizadas (PATTNAIK *et al.*, 2022).

O tratamento com *Cannabis* pode ser personalizado tanto para a condição quanto para a pessoa melhorar os resultados do tratamento, ao mesmo tempo em que reduz a carga de medicamentos e minimiza os efeitos adversos. A maioria dos pacientes não recebe medicamentos à base de plantas, mas sim plantas inteiras ou extratos que contêm muitos biocompostos ativos em diferentes proporções (PROCACCIA *et al.*, 2022).

Cada um tem um perfil diferente de componentes, sofrendo diferentes interações medicamentosas. Ainda não se sabe quais moléculas no extrato total são responsáveis por seu efeito geral e por meio de quais receptores endocanabinóides (ECS), efetores e vias metabólicas. Mais pesquisas são necessárias para descobrir quais extratos inteiros ou moléculas específicas são mais adequados para tratar uma determinada condição. Médicos e pacientes precisam de mais informações para orientá-los na escolha do cultivo ou moléculas

mais apropriadas, na dose correta e pela via de entrega ideal. O número de estudos que testaram diferentes canabinoides ou tentaram reconhecer as moléculas bioativas específicas de extratos integrais é limitado e deve ser abordado para aproveitar todo o potencial da *Cannabis* e melhorar a saúde humana (PROCACCIA *et al.*, 2022).

As preparações de óleo à base de canabidiol (CBD) estão se tornando extremamente populares, pois o CBD demonstrou ter efeitos benéficos na saúde humana (PAVLOVIC *et al.*, 2018). As preparações de óleo à base de CBD são regulamentadas de forma esclarecida pela legislação europeia, pois o CBD não é considerado uma substância controlada (PAVLOVIC *et al.*, 2018). Isso significa que as empresas podem produzir e distribuir produtos CBD derivados de variedades de cânhamo não psicoativas, proporcionando um acesso fácil a esse canabinoide extremamente vantajoso. Isso deixa os consumidores sem garantias legais de qualidade (PAVLOVIC *et al.*, 2018).

2. Revisão de Literatura

2.1. Sistema endocanabinoide

A *cannabis* ou maconha é conhecida exclusivamente por seus constituintes bioativos, como canabinoides e terpenos. Embora os terpenos estejam presentes como componente traço nas plantas de *Cannabis*, suas extensas propriedades medicinais os tornam tão essenciais quanto os canabinoides. Além disso, a *Cannabis* também contém polifenóis, flavonoides, clorofilas, ácidos graxos ômega-3 e outras moléculas bioativas (PATTNAIK *et al.*, 2022).

Os efeitos biológicos dos canabinoides, os principais constituintes da planta medicinal *Cannabis sativa* são mediados por dois membros da família de receptores acoplados à proteína G, os receptores canabinoides 1 (CB1R) e 2. O CB1R é o subtipo proeminente no sistema nervoso central (SNC) e tem atraído grande atenção como um potencial caminho terapêutico em várias condições patológicas, incluindo distúrbios neuropsicológicos e doenças neurodegenerativas. O CB2R é codificado pelo gene *CNR2*, que consiste em 360 aminoácidos em humanos. Ele compartilha apenas 44% de homologia de sequência com o CB1R no nível da proteína (Zou S *et al.*, 2018). Em humanos,

duas isoformas do CB2R foram identificadas, uma predominantemente expressa nos testículos e em níveis mais baixos nas regiões de recompensa do cérebro, enquanto a outra é expressa principalmente no baço e em níveis mais baixos no cérebro. Além disso, os canabinoides também modulam as vias de transdução de sinal e exercem efeitos profundos em locais periféricos. Embora os canabinoides tenham potencial terapêutico, seus efeitos psicoativos limitaram amplamente seu uso na prática clínica (Zou S et al., 2018).

A descoberta inicial e a subsequente pesquisa intensiva do sistema endocanabinóide nas últimas três décadas revelaram provavelmente o sistema de neurotransmissão retrógrada mais conhecido atualmente. Como o principal mediador do efeito psicoativo do THC, o CB1R ganhou enorme interesse ao longo desses anos. Sua ampla expressão e funções versáteis não apenas apoiam seu potencial promissor como alvo de drogas para várias doenças, mas também tornam os efeitos colaterais indesejados quase inevitáveis. Esse obstáculo leva os pesquisadores a prestarem mais atenção ao CB2R há muito ignorado e a outros endo/fitocanabinoides. Além disso, como neuromodulador, foi enfatizado o *crosstalk* entre os sistemas endocanabinoides e outros neurotransmissores, por meio de circuitos neurais locais, heteromerização do receptor ou sinalização a jusante (Zou S et al., 2018). Estudos frutíferos foram gerados, desvendando a complexidade de todo o sistema endocanabinóide. É fundamental ter em mente que o estudo do sistema endocanabinóide deve ser específico da região e da condição, juntamente com a consideração de outros sistemas de neurotransmissão (Zou S et al., 2018).

A descoberta do sistema endocanabinóide com a ligação entre seus receptores e seus canabinoides revela um grande avanço no estudo dos potenciais terapêuticos representados pela *cannabis* medicinal. No entanto, diversos mecanismos não estão totalmente elucidados, o que por sua vez, é responsável por uma insegurança entre a comunidade científica.

2.2 Propriedades terapêuticas

As atividades terapêuticas ou medicinais da *Cannabis* ou canabinóides podem ser amplamente encontradas no tratamento de várias doenças, distúrbios,

síndromes e condições de saúde como epilepsia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), doenças de pele, câncer ou seus efeitos subseqüentes como perda de apetite, dor crônica e náusea (PATTNAIK *et al.*, 2022) (Dariš *et al.*, 2019).

A revisão de literatura realizada em 2022 por Falguni Pattnaik e colaboradores buscou elucidar em uma tabela os efeitos terapêuticos que os canabinóides podem exercer em nosso organismo de acordo com estudos já publicados em revistas científicas, o estudo descreve diversas utilizações dos canabinóides em relação a condições de saúde.

Tabela 1. Estruturas químicas e efeitos terapêuticos de alguns canabinóides comuns.

Canabinóides	Efeitos terapêuticos	Referências
Canabicromeno (CBC)	Dor crônica, enxaqueca e distúrbios da pele	Oláh et al. (2016) ; Jiang et al. (2018)
Ácido canabicromênico (CBCA)	Agentes anti-inflamatórios, antimicrobianos e analgésicos	Oláh et al. (2016)
Canabidiol (CBD)	Insônia, ansiedade, síndrome pós-Ebola, doença de Huntington, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doenças inflamatórias intestinais e câncer	Aviello et al. (2012) ; Esposito et al. (2013) ; Reznic et al. (2016) ; Shannon e Opila-Lehman (2016) ; McCarrone et al. (2017)
Ácido canabidiólico (CBDA)	Náusea, câncer e agente anti-inflamatório	Bolognini et al. (2013) ; Pellati et al. (2018)
Canabidivarina (CBDV)	Convulsões, síndrome de Rett, náuseas e transtorno do espectro do autista	Rocha e outros. (2013) ; Whalley

Canabinóides	Efeitos terapêuticos	Referências
		<u>et al. (2015) ; Vigliani e cols. (2018) ; Zamberletti et al. (2019)</u>
Canabigerol (CBG)	Doença inflamatória intestinal, disfunção da bexiga, doença de Huntington e tumores	<u>Borrelli et al. (2013) ; Valdeolivas et al. (2015) ; Pagano et al. (2015) ; Deiana (2017)</u>
Ácido canabigerólico (CBGA)	Distúrbios metabólicos, câncer e doenças cardiovasculares	<u>Havelka (2019)</u>
Canabinol (CBN)	Agente antimicrobiano	<u>Apendino et al. (2008)</u>
Tetrahidrocannabinol (THC)	Câncer, tumor, insônia, perda de apetite, náusea e doença de Alzheimer	<u>Hauser et al. (2017) ; Kleckner et al. (2019)</u>
Ácido tetrahidrocanabinólico (THCA)	Agente anti-inflamatório, antiemético, neuroprotetor e antiproliferativo	<u>Zirpel et al. (2018) ; Naderi et al. (2020)</u>
Tetrahidrocannabinivarina (THCV)	Perda de apetite, tumor, insônia e distúrbios neurológicos	<u>Deiana et al. (2012)</u>

Devido às suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, o Óleo CBD pode ser usado no tratamento de distúrbios do sono, estresse, dor persistente e problemas dermatológicos como epidermólise bolhosa (Chelliah et al., 2018).

Os canabinoides também foram investigados para o tratamento do câncer e sintomas subsequentes como náusea, perda de apetite, ansiedade e dor. A ativação de receptores canabinoides (CB) e outros receptores não canabinoides são importantes para atividades antitumorais e anticancerígenas (Dariš et al., 2019). Portanto, junto com os ligantes endocanabinoides, os fitocanabinoides podem ser considerados para o tratamento do câncer devido à sua interação com receptores biológicos específicos. Os canabinoides possuem atividades anti-inflamatórias e antioxidantes, que são propriedades funcionais importantes para a inibição do crescimento celular ou proliferação de células tumorais, prevenindo

assim diferentes tipos de tumores e cânceres. Essas atividades antitumorais ou anticancerígenas estão bem estabelecidas para modelos animais, que também podem ter efeitos potenciais em ensaios clínicos em humanos (Sánchez et al.,2020).

Além de vários canabinoides e terpenos derivados da *Cannabis*, os óleos extraídos da semente de cânhamo contêm ácidos graxos ômega-3 (ácido α -linolênico) e ácidos graxos ômega-6 (ácido linoleico) na proporção de 1:3 com um teor insignificante de substâncias psicoativas moléculas (Brennan, 2020). Esses ácidos graxos ômega são úteis para diminuir a pressão arterial, aliviar a dor e reduzir a quantidade de colesterol ruim (lipoproteína de baixa densidade), diminuindo posteriormente a probabilidade de derrame cardíaco ou qualquer outra doença cardiovascular (Brennan, 2020) .

É possível notar com os dados do estudo de Pattnaik e da Tabela 1 a grande quantidade de indicações terapêuticas que os canabinóides exercem no organismo humano. As possibilidades de utilização da *Cannabis* medicinal despertam interesse na indústria farmacêutica, aumentando a demanda em relação a produtos derivados da *cannabis*.

Um estudo realizado para investigar o potencial do canabidiol como ferramenta terapêutica reforça indicações citadas anteriormente. Segundo Bellocchio e colaboradores, a aprovação do CBD para o tratamento de quadros epiléticos raros, para as quais o Departamento Antidrogas dos EUA (DEA) mudou seu status para Anexo V (baixo potencial de abuso), expandiu o potencial de pesquisa do CBD e também na ANVISA que passou a tratar de substância proscrita para lista C1 de medicamentos controlados.

Como os canabinoides são clinicamente relevantes em termos de redução dos sintomas de dor, eles representam um caminho potencial para a farmacoterapia em relação ao abuso de opióides e mortes relacionadas. Os efeitos farmacológicos do CBD puro foram estudados extensivamente, com poucos efeitos adversos observados em ambientes pré-clínicos e clínicos (BELLOCCHIO *et al.*, 2023). Atualmente, existem vários produtos de CBD (não aprovados) que são vendidos sem qualquer padronização de CBD ou outros constituintes que alegam efeitos à saúde não comprovados (BELLOCCHIO *et al.*, 2023).

Embora os produtos derivados da *cannabis* exibam propriedades anti-inflamatórias, ainda não está claro o quão bem os produtos de cânhamo/CBD

podem substituir o tratamento tradicional da dor ou se esses produtos funcionarão em conjunto com as terapias existentes. Neste ponto, os óleos ricos em CBD são considerados seguros, mas os efeitos colaterais relatados do CBD e as interações medicamentosas não são insignificantes e devem ser considerados antes da recomendação terapêutica (BELLOCCHIO *et al.*, 2023).

Como profissional de saúde, é importante entender que, assim como os medicamentos comuns não são adequados para todos os indivíduos, os produtos CBD também não. No entanto, como a eficácia do CBD para convulsões foi comprovada, é provável que os médicos que se sintam confortáveis com o uso do CBD recomendem seu uso *off-label* para outras condições. Assim, as lacunas atuais na compreensão dos benefícios dos óleos de cânhamo ricos em CBD têm limitações devido aos efeitos farmacológicos e clínicos não serem previsíveis (BELLOCCHIO *et al.*, 2023).

Os principais componentes responsáveis pelas características biológicas dos alimentos são os canabinoides que são introduzidos nas matrizes alimentares em altas concentrações. Como o THC e a quebra de gordura são idênticos, eles têm muitas semelhanças; portanto, eles podem compartilhar muitos traços. Como resultado, o consumo de THC pode ser determinado pelo peso, metabolismo, sexo e padrões alimentares. Como resultado, a resposta de cada pessoa aos canabinóides será diferente. Todas essas variáveis afetam a biodisponibilidade, bem como o tempo que leva para se intoxicar e a duração dos efeitos. Como os canabinóides entram no corpo através do sistema digestivo e não do trato respiratório após serem ingeridos, a farmacocinética do THC pode ser vantajosa para o corpo. Como resultado de sua natureza lipofílica, o consumo de gordura aumenta a absorção de THC e CBD. O quilomícron converte THC e CBD em micelas para transporte para o sistema circulatório via capilares linfáticos após a quebra de lipídios no intestino delgado. Os receptores CB1 e CB2 no cérebro e no sistema imunológico, respectivamente, se conectam a esses exocanabinoides. A ingestão oral oferece uma experiência mais longa do que fumar e inalar (absorção pulmonar de THC), porque a forma mais psicoativa de THC é formada enzimaticamente no sistema hepático após a metabolização do THC. Além disso, ingerir é menos visível do que fumar e evita a produção de toxinas ligadas à queima de materiais vegetais conectar-se a esses exocanabinoides (CHEN; ROGERS, 2019).

Fica evidente, portanto, o potencial que a *cannabis* possui em relação a sua utilização na terapia de diversas condições e síndromes de saúde.

2.3 Controvérsias em torno da Cannabis

Um estudo realizado por Arno Hazekamp debate os principais desafios e dificuldades em torno da *cannabis*, descrevendo o caminho a ser adotado para melhorar a qualidade do produto final, segundo ele, quase da noite para o dia, os óleos CBD se tornaram uma combinação interessante de medicina holística popular, cura milagrosa e uma resposta natural às drogas sintéticas que dominam a medicina moderna (HAZEKAMP, 2018).

Com o CBD, os pacientes recebem a promessa de estar no controle de suas próprias doenças e não mais se sentirem à mercê de seus médicos. Esta acabou sendo uma mensagem particularmente poderosa. Muitos pacientes usam óleos CBD livremente para doenças confirmadas e autodiagnosticadas, e as rápidas inovações com produtos CBD têm sido bastante impressionantes. Mas, embora novos produtos de CBD continuem entrando no mercado praticamente sem controle, o controle regulatório eficaz desses produtos ficou muito para trás. Como resultado, os riscos desconhecidos sobre os efeitos a longo prazo permanecem sem abordagem, especialmente em grupos vulneráveis, como crianças, idosos, e os doentes crônicos ou terminais. Deve-se notar que esta discussão vai muito além do CBD apenas, já que novos produtos contendo canabinoides adicionais como CBG, THCV e canabinoides ácidos estão logo atrás. Sabemos ainda menos sobre esses compostos do que sobre o CBD, e os dados de segurança humana são muito limitados (HAZEKAMP, 2018).

A determinação de riscos e benefícios por meio de ensaios clínicos adequados continua sendo altamente desejada, mas isso exigirá tempo e recursos consideráveis. Como resultado, os dados clínicos não aparecerão tão cedo, enquanto os pacientes simplesmente não pararão de usar os muitos produtos CBD aos quais se acostumaram. Retomar o controle regulatório sobre o CBD poderia, portanto, começar com uma abordagem mais viável e de curto prazo, ou seja, exigir rotulagem precisa e adequada, refletindo em detalhes o que cada produto contém e o que não contém e como foi fabricado. Para um julgamento mais claro dos potenciais efeitos terapêuticos, dos riscos, mas também da legalidade de um

extrato de cannabis, é importante conhecer sua composição exata (HAZEKAMP, 2018).

A metodologia analítica e os laboratórios de terceiros necessários para essa abordagem já existem canabinoides. Essa abordagem responsabilizaria estritamente cada produtor pela qualidade e segurança de seus próprios produtos, desde que existam consequências legais reais para as empresas que infringirem as regras. Adicione a isso um sistema para auditorias e inspeções profissionais regulares e uma repressão a alegações de saúde não comprovadas, e temos um sistema razoável para garantir que o CBD possa ser usado com responsabilidade por aqueles que precisam dele, até que os dados clínicos necessários estejam disponíveis (HAZEKAMP, 2018).

2.4 Panorama global da Cannabis Medicinal

Para compreender quais são os inúmeros desafios relacionados a *cannabis* medicinal é necessário observar qual é a situação da regulamentação entre os países que já legalizaram a planta. Com o objetivo de elucidar a situação global, os países que já avançaram em termos de regulamentação serão citados neste estudo.

A Lei da Cannabis no Canadá cria uma estrutura legal rigorosa para controlar o cultivo de plantas *de Cannabis*, a produção de produtos de *Cannabis*; distribuição de matéria-prima, produtos e subprodutos; bem como venda e posse de *Cannabis* em todo o Canadá (Governo do Canadá, 2020b). Além disso, o Canadá e a maioria dos outros países têm leis rígidas e forças-tarefa relacionadas à *Cannabis* em vários aspectos para verificar sua produção, uso e venda ilegais, vendedores não licenciados, conduta da indústria em relação a *Cannabis*, posse, transporte nacional e internacional e direção sob efeito de drogas, para citar alguns. De acordo com uma estatística recente, existem mais de 329.038 usuários licenciados de Cannabis medicinal no Canadá (Governo do Canadá, 2020a).

Vários outros países, como Argentina, Austrália, Barbados, Bélgica, Belize, Brasil, Canadá, Chile, Colômbia, República Tcheca, Chipre, Dinamarca, Equador, Finlândia, Geórgia, México, Holanda, África do Sul e Uruguai, legalizaram o uso de *Cannabis* para fins recreativos e médicos em termos controlados e regulamentados (Menon, 2020). Nos EUA, as obrigações impostas pela lei para venda controlada, posse e consumo dos produtos de *cannabis* para fins medicinais

e recreativos variam em diferentes estados (Hammond et al., 2020). Por outro lado, a Índia avançou para o cultivo controlado e regulamentado de plantas medicinais e fibrosas de *Cannabis* em estados como Uttarakhand e Madhya Pradesh principalmente para usos farmacêuticos (Abraham, 2019; Joshi, 2020; PATTNAIK et al., 2022).

Desde que a legalidade dos comestíveis foi proclamada em alguns estados dos Estados Unidos, várias empresas de alimentos, fabricantes e varejistas têm considerado a possibilidade de comercializar e vender alimentos com infusão de cannabis. Em certos países onde a cannabis é legalizada, os consumidores podem comprar produtos de panificação com infusão de cannabis, balas duras, sobremesas congeladas, óleos e vinho. Grandes empresas, incluindo várias indústrias de bebidas, manifestaram interesse em produzir novos itens culinários que incluam a *Cannabis* como ingrediente (CHARLEBOIS; SOMOGYI; STERLING, 2018).

No Brasil, a ANVISA regulamenta três tipos de produtos à base de cannabis:

Produto registrado como medicamento: a empresa fabricante apresentou estudos clínicos que comprovam a segurança e eficácia do produto para uma determinada condição clínica. É o maior nível de exigência de qualidade técnica. No Brasil, apenas o Mevatyl® (spray de cannabis de proporção 1:1 de CBD e THC alcançou esse status.

Produto de registro temporário: A ANVISA concedeu autorização sanitária de produtos à base de cannabis que alcançaram requisitos técnicos de qualidade farmacêutica, durante o período de 5 anos, no qual as empresas precisarão apresentar estudos clínicos que comprovam a segurança e eficácia do produto para uma determinada condição clínica. Caso as empresas não apresentem os estudos clínicos, esses produtos perderão a autorização sanitária para serem comercializados no Brasil. (BRASIL, RDC 327/19)

Produto importado: através das RDCs 335/20, 570/21 e 660/22, a ANVISA permite a importação de produtos à base de cannabis de outros países. No entanto, nenhum tipo de averiguação da qualidade técnica desses produtos é realizado pela ANVISA. Aliás, é oportuno esclarecer que a maioria dos produtos hoje importados para o Brasil não atendem critérios de qualidade farmacêutica. (BRASIL, RDC 335/20, RDC 660/22)

2.5 Cenário Atual no Brasil

Para entender a atual situação dos produtos à base de *Cannabis* no Brasil é necessário analisar o contexto histórico da planta no nosso país. Em 1998, a portaria nº344 é responsável por listar as plantas e substâncias sujeitas a controle especial no nosso país incluindo as de uso proibido. (Portaria 344/98). Em 2006, a LEI Nº 11.343, de 23 de agosto, também conhecida como Lei das drogas é responsável por orientar e distinguir a maneira como lidar com usuários e traficantes, diferenciando o uso e abuso de substâncias entorpecentes (LEI Nº 11.343, DE 23 DE AGOSTO DE 2006).

O panorama começa a mudar a partir de 2014 quando o Conselho Federal de Medicina (CFM) publica uma resolução encaminhando a possibilidade da prescrição e utilização do CBD para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. (RESOLUÇÃO CFM Nº 2.113/2014). No ano seguinte, em 2015 a ANVISA atualiza a RDC 344/98 por meio da RDC Nº3 incluindo o Canabidiol CBD na lista de substâncias sujeitas à controle especial com a possibilidade de prescrição para os pacientes (RDC Nº 03, DE 26 DE JANEIRO DE 2015). No mesmo ano a publicação da RDC 17/2015 define os critérios e procedimentos necessários para importação em caráter excepcional de produtos à base de CBD em associação com outros canabinoides, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado. (Resolução ANVISA/DC Nº17 DE 06/05/2015). Com base nestas resoluções a flexibilização da legislação a utilização do CBD ganha força e começa a ser utilizada em larga escala por diversas pessoas ao redor do país. Em 2019 a ANVISA estabelece as regras para a autorização sanitária de produção e comercialização de produtos derivados da cannabis no Brasil com um prazo improrrogável de 5 anos. O Art. 4º da resolução diz que os produtos de cannabis são classificados exclusivamente como derivados vegetais ou fitofármacos da *Cannabis Sativa spp* e devem possuir predominantemente canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC) em sua formulação. Em caso de cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem outras alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais, o paciente tem a possibilidade de utilizar produtos com um teor acima de 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC) (RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019). Em 2020, a situação começa a acompanhar o panorama global do Canabidiol CBD com a

resolução nº 335 que simplifica e diminui a burocracia para a importação de produtos à base de cannabis. (RDC 335, DE 24 DE JANEIRO DE 2020) No ano seguinte, em 2021 a ANVISA publica a RDC nº 570 que altera alguns aspectos da RDC 335/2020 e automatiza os processos de importação feito por pessoa física, facilitando a aquisição dos produtos.(RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 570, DE 6 DE OUTUBRO DE 2021) Em 2022 a ANVISA publica a RDC nº 659, responsável por dispor sobre o controle de importação e a exportação, com qualquer finalidade de substâncias, plantas e medicamentos sujeitos a controle especial, e também define os critérios para a concessão de autorização especial simplificada para instituição de ensino e pesquisa, ampliando as possibilidades do estudo e utilização das substâncias à base de cannabis (RDC Nº659, DE 30 DE MARÇO DE 2022). A publicação da RDC 660/22 consolida a regulamentação dos produtos derivados da Cannabis unificando as RDCs 335 e 570. A RDC 660/22 é um marco na legislação brasileira e aumenta de forma exponencial o uso por milhares de pessoas que necessitam da terapia à base de Cannabis (RDC Nº 660, DE 30 DE Março DE 2022).

Atualmente para ter acesso ao tratamento com um produto à base de canabidiol o paciente deve se cadastrar junto à ANVISA, previamente à importação e aquisição do derivado de cannabis. O cadastro é realizado por meio de um formulário eletrônico disponível no Portal de Serviços do Governo federal, conforme Artº5 da norma. Diante disso, a importação é autorizada de forma excepcional, para uso próprio por pessoa física. Devido ao alto potencial de desvios da planta para fins ilícitos, não é permitida a importação de partes da planta in natura ou incluindo as flores, em consonância ao que preconizam os Tratados Internacionais sobre Controle de Drogas dos quais o Brasil é signatário e a Lei nº 11.343/2006, com respaldo nas competências definidas pela Lei nº 9.782/1999. Em acordo com esse fundamento técnico, a RDC nº 327, de 09 de dezembro de 2019, ao definir produtos de Cannabis, não incluiu a permissão do uso da planta ou partes da planta, mesmo após processo de estabilização e secagem, ou na sua forma rasurada, triturada ou pulverizada, ainda que disponibilizada em qualquer forma farmacêutica (NOTA TÉCNICA Nº 57/2023/SEI/COCIC/GPCON/DIRE5/ANVISA).

De acordo com a Resolução RDC nº 327/2019 os produtos devem ser industrializados, para a administração por via oral ou nasal, contendo os derivados vegetais ou fitofármacos da Cannabis Sativa. Os produtos devem ser dispensados

em farmácias sem manipulação (drogarias), mediante a retenção de notificação de receituário A ou B, de acordo com o teor de tetrahydrocannabinol (THC) contido no produto final (RDC 327/2019).

THC acima de 0,2%	THC até 0,2%
<div style="text-align: center;">NOTIFICAÇÃO DE RECEITA A</div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;"> <p>NOTIFICAÇÃO DE RECEITA</p> <p>UF: _____ NÚMERO: _____</p> <p>Data: ____/____/____</p> </div> <div style="width: 35%;"> <p>IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE</p> <p>Nome: _____</p> <p>Quantidade e Apresentação: _____</p> <p>Forma Farm. Convert. Unit. Paciente: _____</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>ESPECIALIDADE FARMACÉUTICA</p> <p>Nome: _____</p> <p>Quantidade e Apresentação: _____</p> <p>Forma Farm. Convert. Unit. Paciente: _____</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div style="width: 45%;"> <p>IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR</p> <p>Nome: _____</p> <p>Endereço: _____</p> <p>Identidade Nº: _____ Órgão Emissor: _____ Telefone: _____</p> <p><small>Dados de Gráfica: Nome - Endereço Completo - CGC</small></p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR</p> <p>Nome: _____</p> <p>Data: ____/____/____</p> </div> </div>	<div style="text-align: center;">NOTIFICAÇÃO DE RECEITA B</div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;"> <p>NOTIFICAÇÃO DA RECEITA</p> <p>UF: _____ NÚMERO: _____</p> <p>Data: ____/____/____</p> </div> <div style="width: 35%;"> <p>IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE</p> <p>Nome: _____</p> <p>Quantidade e Forma Farmacêutica: _____</p> <p>Dose por Unidade Posológica: _____</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>Medicamento ou Substância</p> <p>Quantidade e Forma Farmacêutica: _____</p> <p>Dose por Unidade Posológica: _____</p> <p>Posologia: _____</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div style="width: 45%;"> <p>IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR</p> <p>Nome: _____</p> <p>Endereço: _____</p> <p>Identidade Nº: _____ Órgão Emissor: _____</p> <p><small>Dados de Gráfica: Nome - Endereço Completo - CGC</small></p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>CARIMBO DO FORNECEDOR</p> <p>Nome do Vendedor: _____</p> <p>Data: ____/____/____</p> <p><small>Numeração desta Impressão: _____</small></p> </div> </div>

Figura 1. Fonte: CRFRS <https://crfrs.org.br/noticias/entenda-a-dispensacao-de-produtos-de-cannabis>

3. Justificativa

O presente trabalho visa buscar a garantia da segurança, eficácia e qualidade dos produtos derivados da *cannabis* medicinal, uma vez que, grande parte dos produtos tem origem de importação de outros países com regulamentações diferentes do Brasil. Desse modo, é possível estabelecer um controle de qualidade para os produtos, independente da sua origem, contribuindo para os médicos prescritores e pacientes que fazem uso das medicações.

Sem a definição de critérios para estabelecer a qualidade dos produtos, fabricantes e representantes podem oferecer produtos com baixa efetividade, com formulações divergentes das contidas em rótulos e embalagens, sem informações que são essenciais tanto para o prescritor, quanto para o paciente, impactando de forma direta no tratamento da sua condição de saúde.

4. Objetivos

4.1 Objetivo Geral

Apresentar e discutir a necessidade de avaliação da qualidade dos produtos à base de Cannabis comercializados no Brasil para promover transparência e segurança para o consumidor e prescritor.

4.2 Objetivos específicos

Avaliar a qualidade dos produtos à base de *cannabis* medicinal comercializados no Brasil com a autorização da agência reguladora Anvisa.

Apresentar e discutir os indicadores de qualidade dos produtos.

5. Metodologia

5.1 Aquisição e utilização dos produtos derivados da Cannabis

Após a flexibilização da legislação brasileira em 2015, quando o canabidiol e outros canabinoides foram incluídos na lista de substâncias sujeitas à controle especial, houve um crescimento exponencial na utilização da substância para uso medicinal e terapêutico. (Portaria 344/98) O canabidiol não mais compunha a lista de substâncias proscritas, podendo assim, ser prescrito como medicamento e importado por pacientes para uso próprio a partir de cadastro junto à ANVISA e prescrição de um médico legalmente autorizado (RDC nº17/2015)

A aquisição de produtos à base de cannabis no Brasil é autorizada por normativas da ANVISA, que dispõem sobre procedimentos de autorização sanitária para fabricação e importação a RDC 327/2019 e RDC 660/2020 que estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização de produtos de cannabis para fins medicinais. (RDC 327/2019 e RDC 660/2020). Através dessas normativas é possível a aquisição de produtos derivados da cannabis medicinal por meio de importação de outros países ou de fabricantes nacionais detentores de autorização sanitária da ANVISA para produção e comercialização.

Atualmente é possível consultar no site da ANVISA os 28 produtos que possuem a autorização sanitária para comercialização no Brasil com a classificação de extrato de *Cannabis sativa* e canabidiol. Isso significa dizer que esses produtos obedecem às normativas brasileiras sobre produtos à base de cannabis e, portanto, possuem a autorização sanitária da ANVISA para sua comercialização. No entanto,

a grande maioria dos produtos importados que são utilizados no Brasil não tiveram sua eficácia, qualidade ou segurança avaliadas pela ANVISA e a importação foi autorizada de forma excepcional para uso próprio de pessoa física previamente cadastrada na Agência (NOTA TÉCNICA Nº 57/2023/SEI/COCIC/GPCON/DIRE5/ANVISA).

5.2 Mercado nacional x Mercado internacional

O boletim informativo de comercialização pós-mercado divulgado pela ANVISA informa que no ano de 2022 foram deferidos 79.993 pedidos de importação de produtos derivados da cannabis, representando quase o dobro do ano anterior (Referência: BOLETIM INFORMATIVO VIGIPÓS (ANVISA))

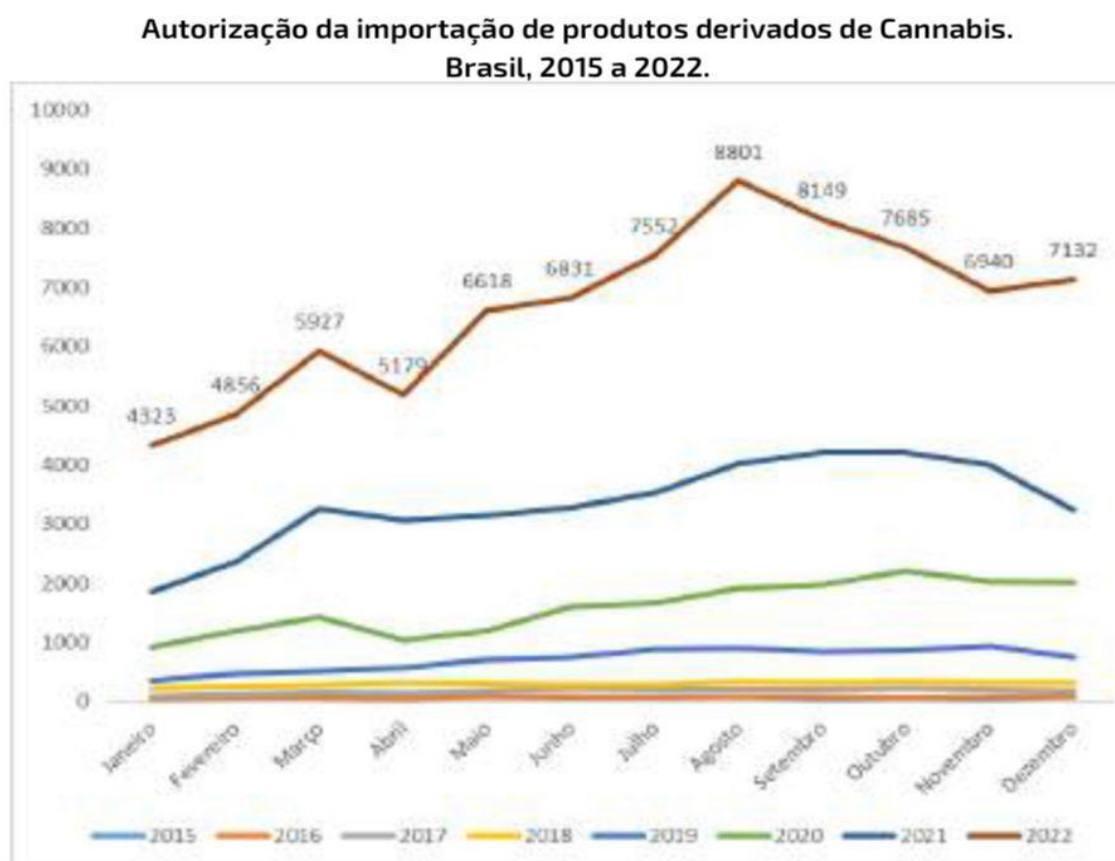


Gráfico 1 - Evolução das autorizações pela Anvisa para importação de produtos derivados de Cannabis no Brasil, 2015 a 2022. Fonte: BOLETIM INFORMATIVO VIGIPÓS (ANVISA)

É notável o crescimento exponencial da importação de produtos à base de

Canabidiol por pessoa física para fins terapêuticos. Partindo da realidade brasileira em contraste com outros países em que a regulamentação em torno da cannabis já é consolidada como forma medicinal terapêutica, foi possível analisar as diferenças entre as regulamentações internacionais por meio de artigos científicos e legislações de países como Estados Unidos, Israel, Uruguai, Holanda, Canadá, Portugal, Austrália, Colômbia, Chile, Inglaterra e China que já possuem uma base regulatória em relação a cannabis medicinal. A autonomia dos países para regulamentar os assuntos referentes a cannabis medicinal em seu território, demonstra que não há consenso em relação ao tema e dispõem sobre diferentes maneiras para cultivar, fabricar, comercializar, fiscalizar, prescrever, e apresentar os derivados da cannabis medicinal. Dessa forma, foi observado que a legislação brasileira diverge em diversos pontos das legislações internacionais, desde a classificação do produto em si – como medicamento, suplemento alimentar, ou cosmético até a forma de produzir, vender e comprar.

O número de importação de produtos à base de cannabis teve um aumento exponencial nos últimos anos, desse modo, o estudo deve se concentrar nesses produtos, uma vez que, os produtos produzidos nacionalmente possuem um alto valor de revenda em contraste com o salário médio em que a população brasileira atualmente recebe. Com isso, o custo-benefício se torna mais vantajoso para a importação dos produtos com origem em outros países com regulamentações diferentes das exigidas pelas nossas autoridades sanitárias.

A metodologia utilizada foi composta de critérios de qualidade dos produtos à base de *Cannabis* selecionados. Estes produtos podem ser consultados na nota técnica fornecida pela ANVISA (NOTA TÉCNICA Nº 57/2023/SEI/COCIC/GPCON/DIRE5/ANVISA) referente aos produtos que já foram importados para o Brasil. Os critérios foram majoritariamente estabelecidos de acordo com normativas de agências regulatórias, do Brasil, representado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e de vários outros países e de acordo com artigos científicos encontrados nas bases de dados PubMed/MedLINE, ScienceDirect, BVS e Google Acadêmico.

5.3 A escolha dos produtos

Os produtos foram escolhidos por estarem presentes na nota técnica da ANVISA, sendo, ora, registrados como produtos à base de cannabis pelo órgão

sanitário, de acordo com as especificações da RDC nº 327/19, ora, pelas solicitações de importações de produtos à base de cannabis pelos pacientes à ANVISA, por meio das resoluções RDC nº 335/20 e a RDC nº 660/22. A partir da criação de um método analítico para as informações contidas nos rótulos, embalagens e sites oficiais de produtos à base de cannabis medicinal é possível determinar se o produto de fato entrega o que está sendo comercializado. Dado que, há tamanha discrepância entre as legislações que permeiam a *cannabis* em países que já deram início ao processo de regulamentação e comercialização, alguns países possuem uma maior flexibilização com as regras de comercialização e distribuição da *cannabis*, um exemplo é referente a cobrança de teste de análise laboratorial feito por laboratórios terceirizados, algo que é de suma importância para a avaliação da composição química, de contaminantes e outras substâncias que podem estar presentes no produto final, no entanto, não é cobrado em todos os países. É necessário padronizar as informações que são de fato relevantes para a segurança tanto do prescritor como do paciente que irá iniciar o tratamento.

A coleta de informações dos produtos baseou-se em dados fornecidos pelos representantes/fabricantes dos produtos em sua rotulagem e embalagem, nas fotos dos produtos e nas bulas oficiais e folhetos informativos disponibilizados em sites de comercialização dos produtos como marketplace e e-commerce. Quando as informações foram coletadas por essas vias, elas foram consideradas de fácil acesso ao público. Caso algum dado técnico não tenha sido facilmente encontrado, foram realizados contatos diretos com as empresas fabricantes ou importadoras, via e-mail. Quando as informações foram obtidas somente por esses meios, elas foram consideradas de difícil acesso ao público.

5.4 Informações importantes para a prescrição

Diversas informações são relevantes para a prescrição de um medicamento, quando se trata de uma terapia relativamente nova como no caso do tratamento com CBD é necessário filtrar quais pontos são fundamentais na escolha do produto mais eficaz. Abaixo, serão apresentados os critérios de qualidade considerados na análise dos produtos à base de cannabis selecionados, bem como, os requisitos para que os mesmos sejam considerados de padrão satisfatório.

Os critérios escolhidos foram:

- Certificado GMP ou BPF (Good manufacturing Practices, em inglês, ou Boas

Práticas de Fabricação em português);

- Certificado de Análise Laboratorial do Produto (CoA, em inglês, Certificate of Analysis);
- Embalagem e rotulagem do produto;
- Status regulatório;
- Informações sobre o modo de uso do produto;
- Informações sobre a toxicidade e efeitos adversos;
- Condições de armazenamento conforme o fabricante;
- Existência de estudos científicos;
- Informações sobre a eficácia e segurança dos produtos.

5.5 Seleção e análise

A realização do estudo foi dividida em três etapas. A primeira foi baseada na definição dos produtos à base de cannabis que seriam considerados no estudo – de diferentes composições, com preferência para produtos ricos em CBD nas modalidades full spectrum, broad spectrum ou isolado, os produtos selecionados são utilizados por via oral com diferentes apresentações farmacêuticas como óleos, cápsulas, comprimido ou spray oral. Os produtos selecionados deveriam fazer parte da nota técnica de produtos registrados ou importados da ANVISA até janeiro de 2023 (NOTA TÉCNICA Nº 57/2023/SEI/COCIC/GPCON/DIRE5/ANVISA)

A segunda etapa do estudo foi a condução de uma pesquisa documental sobre as normativas brasileiras e internacionais de países que fazem uso da cannabis como recurso terapêutico de forma já consolidada. Por exemplo (*i.e.*, Estados Unidos, Israel, Uruguai, Holanda, Canadá, Portugal, Austrália, Colômbia, Chile, Inglaterra e China) Essa fase do estudo teve como objetivo verificar quais as principais diferenças entre as regulações desses países para o Brasil. A etapa seguinte foi uma pesquisa de literatura de estudos publicados na língua inglesa nas principais bases de dados Medical and health-related, como Medline/PubMed, Embase e PsycINFO a partir dos descritores “medicinal cannabis” AND “quality control”, a fim de identificar quais critérios são considerados relevantes na qualidade e segurança do uso desses produtos.

As três etapas da pesquisa serviram como embasamento para a definição dos critérios de qualidade que foram utilizados para a construção de um score para

classificar os produtos à base de cannabis comercializados no Brasil. Essa lista de produtos foi concebida a partir da consulta ao site oficial da ANVISA, onde contém informações acerca dos produtos registrados no Brasil, bem como a lista de produtos derivados de cannabis que já foram importados pelo menos uma vez (Nota Técnica ANVISA 35/2023; §3o do Art. 5º da RDC nº660/2022). Além disso, foram consultados dois dos maiores e-commerce de produtos à base de cannabis em atuação hoje no Brasil.

Com isso, a lista final foi composta por 149 produtos à base de CBD, incluindo o medicamento Mevatyl®, registrado pela ANVISA (composto por THC 27 mg/ml + CBD 25 mg/ml), que foram analisados de acordo com os critérios de qualidade estabelecidos pelo estudo. Os produtos que não se enquadravam nos critérios de inclusão para compor a lista final ou que não foram encontrados nos sites das empresas ou representantes foram excluídos da lista. Para os produtos que possuíam diferentes apresentações farmacêuticas (*full spectrum*, *broad spectrum* e isolado), foi selecionada a versão *full spectrum* para a análise das informações.

A partir da pesquisa das normativas nacionais e internacionais sobre uso e acesso a produtos a base de cannabis e a revisão de literatura, foram definidos 45 critérios de qualidade para a realização do *score*. As informações para atender aos critérios de qualidade definidos pelo estudo, quando disponibilizadas, deveriam estar presentes na rotulagem, nas embalagens primárias ou secundárias, na bula ou folheto informativo ou no certificado de análise laboratorial (CoA, *Certificate of Analysis*) dos produtos. Quando identificadas, foi descrito o local onde a informação foi evidenciada, buscando assim, estabelecer um controle sobre a presença ou ausência de padronização nas informações fornecidas pelos fabricantes.

Para a elaboração do *score*, foram definidos pesos de 1 a 3 de acordo com os critérios de qualidade, em que, foi estabelecido preferência para informações fundamentais para a prescrição do produto. Para os itens extremamente essenciais para a prescrição dos produtos e, conseqüentemente, a segurança dos usuários, foi atribuído peso 3, como, por exemplo, a concentração de cada princípio ativo e critérios de correspondência entre número de gotas e mg dos principais fitocanabinoides. Foi atribuído peso 2 para os critérios de qualidade específicos dos produtos, não totalmente essenciais para a sua prescrição, mas que também promovem a segurança de uso pelos pacientes (e.g. o modo de uso do produto e

cuidados de conservação). Para as informações complementares importantes, porém, não essenciais para a prescrição e uso seguro dos produtos, foi atribuído peso 1, como o seu descarte seguro e características físicas e organoléticas.

Quando não foram identificados todos os critérios estabelecidos pelo estudo por meio da consulta *online* (na rotulagem, embalagem, bula, folheto informativo ou certificado de análise laboratorial dos produtos) das empresas/representantes dos produtos, foram enviados e-mails solicitando o envio das informações que faltaram. O prazo de resposta a partir do primeiro e-mail foi de 14 dias, e em caso de não resposta, um novo e-mail foi enviado com prazo de mais 7 dias para resposta. De acordo com as respostas aos e-mails, a pontuação dos produtos no *score* poderia aumentar ou permanecer igual. Com isso, após a primeira análise, os produtos receberam um *score* preliminar, e, após a recebimento ou não das informações que faltaram via *e-mail*, receberam o *score* final. A pontuação máxima que um produto poderia adquirir é de 105 pontos, caso se enquadrar em todos os 45 critérios propostos pela pesquisa. A depender da pontuação do produto, ele foi classificado em muito satisfatório (+50 pontos), satisfatório (26-49 pontos) e pouco satisfatório (0-25 pontos).

6. Resultados da avaliação

Ao final do estudo, 106 dos 149 produtos selecionados foram analisados, diversos produtos saíram da lista final por não se enquadrarem nos critérios de seleção ou por não serem mais comercializados no Brasil. A lista com o Score foi descrita da seguinte maneira:

Produto	Fabricante	Score Inicial	Score Final
CBfarma - Espectro Completo - CBD 500mg MCT (CBD 500mg)/frasco 30ml	CBFarma	52	68
Nunature Labs - Espectro Completo - Canabidiol NuNature Oil (34,36mg/ml)/frasco 30ml	Nunature Labs	65	65

Extrato de Cannabis sativa Herbarium 43 mg/mL	Herbarium	62	62
Alliant CBD	Alliant	62	62
USAHemp CBD full spectrum	USA Hemp CBD	41	62
Alma CBD	CaniBrands Inc	61	61
Canabidiol Greencare 23,75 mg/ml	Greencare	59	59
Extrato de Cannabis sativa Cann 10 Pharma 200 mg/ml	Cann 10 Pharma	59	59
Canabidiol Mantecorp Farmasa 23,75 mg/ml	Mantecorp Farmasa	59	59
Lazarus Naturals - Espectro Completo - Sleep + Melatonina Capsulas - (CBD 30mg + CBG 10mg + CBN 10mg por cápsula)/frasco 40 cps	Lazarus Naturals	57	57
Canabidiol Farmanguinhos	Farmanguinhos	56	56
Epidiolex	GW Pharmaceuticals	56	56
Belcher - Isolado - Canabidiol Belcher - (CBD 150mg/ml)/frasco 10ml	Belcher	55	55
Canabidiol Aura Pharma	Aura Pharma	52	52
Canabidiol Active	Active Caldic	52	52

Pharmaceuti ca 20 mg/ml			
Mevatyl	Ipsen	50	50
MEDTerra's CBD Oil	MEDTerra	50	50
Carmen's Medicinals Full Spectrum Cannabinoid s	Carmen's Medicinals Full Spectrum	50	50
Elixinol -			
Espectro -			
Amplio -			
Everyday Rapid Reset Liposome (CBD 1000mg)/fra sco 100ml	Elixinol LCC	50	50
Alese CBD	Korasana	49	49
Epixann 10%	Caillon Hamonet	29	46
Eliv -			
Espectro			
Completo -			
CBD Starter - 1500mg CBD - 30ml	Korasana	45	45
Canna River - Isolado -			
Delta 8 Tincture (1000mg)/fra sco 15ml	Canna River LCC	45	45
Beyond Botanicals	Beyond Botanicals LLC	45	45
Neurogan CBD	Neurogan	43	43
Enecta CBD	Enecta	32	43
Canabidiol Collect (20mg/ml)	Collect	42	42
ECS Care	ECS Therapeutics LLC	42	42
Organic CBD Oil	Hempen Organic	42	42
Óleo CBD full spectrum - 6000 mg	USA Hemp CBD	41	41
Verdemed	Verdemed	41	41

 CBD

Nuleaf Naturals CBD Oil	Nuleaf Naturals LLC	41	41
Cibdol	Cibdol bv	40	40
Prati- Donaduzzi - Isolado - Óleo de CBD 200mg/ml (CBD 6000mg)/fra sco 30ml	Prati- Donaduzzi	40	40
HempMeds - Espectro Competo - RSHO-BR - CBD Oil (CBD 3000mg)/fra sco 30ml	Hemp Meds Px	39	39
Hemp & Olive	Green Gorilla	39	39
NanoLab CBD	NanoLab Nutrition LLC	38	38
Tegra EUROLINE CBD	Korasana	38	38
Endoca Hemp Oil	Endoca	37	37
Nordic Oil CBD	Nordic Health Group	36	36
Charlotte Web Hemp Extract	CW Botanicals	36	36
CBDAlchem y Oil	CBDAlchemy	26	36
FAB CBD	FAB Nutrition	35	35
Alivitta CBD	ALIVITTA LLC	35	35
Green Monkey CBD Oil 1500mg	Green Monkey CBD Store	35	35
Cibadol Cannabidiol	Cibadol	35	35
Allandiol CBD	Biocase Brasil	34	34
Leaf CBD	Leafmed Care	32	32
Evona CBD	Hemp For Fitness LLC	32	32

Valenss Wellness CBD	Valenss Wellness	32	32
Provacan CBD	Ciitech	32	32
Isospec - Auttrum - Espectro Completo - Oil (CBD 1500mg + CBG 1500mg)/fra sco 30ml	Isospec Ltd	31	31
Golden CBD - Isolado - Slim THCV 500mg (THCV 500mg)/fras co 30ml	Golden CBD	31	31
CannaBrasil	CannaBrasil	31	31
Cannamedic CBD Oil	Cannamedic B.V.	30	30
CBD Vida - Nano- infused CBD	CBD Vida	29	29
Entourage CBD	The Native Hemp	29	29
MGC Pharma (CBD/THC)	MGC Pharma	28	28
LGP Classic	Little Green Pharma	27	27
ELC CBD	Ease Labs	27	27
Verdecann Aceite CBD	Verdecann	26	26
EVR Hemp Oil CBD	EVR Premium Hemp Oil	26	26
Epifractan CBD (5%)	Medicplast S/A	26	26
Sativida CBD	Sativida	25	25
Dixie Botanicals	Hemp Oil Hemp Meds Px	25	25
Cibdex Hemp CBD Complex	Hemp Meds Px	25	25
EcoGen CBD	EcoGen Laboratories	24	24
Tilray	Tilray	23	23

	Medical		
Delta 8 CBD - Delta 8 Pharma Grade	Delta 8 Pharma Grade	23	23
Hempflex Full 3000mg	Green Care	23	23
CBD Calm	Kemin Industries Inc	22	22
Fern Valley Farms	Fern Valley Farms	22	22
Healist Naturals CBD	Healist Advanced Naturals LLC	21	21
Carolina CBD	Carolina CBD Solutions	20	20
CBD Emporium	CBD Emporium	20	20
Bisaliv CBD	Thronus Medical INC	19	19
Feel Good Health CBD - Feel Good Health	Feel Good Health	19	19
Mahara CBD Oil	Mahara CBD Group	19	19
DiolPure CBD	DiolPure	19	19
Fitosil CBD - Fitosil	Fitosil	18	18
Medcan Australia CBD	Medcan Australia	18	18
Just Hemp CBD - Just Hemp	Just Hemp	18	18
Nabix	Biota Biosciences	18	18
Elixir Organic CBD	Elixir Organic	18	18
Tinkun THC	Tinkun Olam	17	17
Medropharm CBD	Medropharm GmbH	17	17
1 Pure CBD	Pure	16	16
Isodiolex CBD (Isodiol) - Isodiol	Isodiol	16	16
Clever Leaves CBD	Clever Leaves 360	16	16

FoliumMed CBD - FoliumMed	FoliumMed	15	15
Formula Swiss - Full Spectrum CBD - Formula Swiss A.G	Formula Swiss A.G	15	15
Spectrum Therapeutics	Spectrum Therapeutics	15	15
HempFlex CBD - Green Care - Green Care	Green Care	14	14
FitoCBD - FitoFarma - Neurogan	FitoFarma	13	13
Cannapress o CBD Oil - Tincture	Cannapresso CBD	13	13
Panaxia THC	Panaxia Pharmaceuti cal Industries Ltd.	12	12
Tegra USALINE CBD	Korasana	12	12
Cannabin Omega	PBG Global	11	11
Valens CBD	Valens CBD LLC	11	11
Nuvita CBD Oil	Nuvita	11	11
Tegra Latam Line	FoliumMed	11	11
Blue Ridge Hemp CBD	Blue Ridge Hemp	10	10
MedReleaf	MedRealef	9	9
Greenmed - CBD - Greenmed	Greenmed	9	9
CIDCAM CBD Aceite	CIDCAM Cannabis	8	8

TABELA 2 – Ranking final dos produtos analisados.

Após a análise inicial de cada produto, foi solicitado as informações que não estavam disponíveis pelos fabricantes e/ou representantes nos sites oficiais. Foi enviado um e-mail com a solicitação das informações e foi estabelecido um prazo

de 14 dias para a resposta, decorrido o prazo um novo e-mail foi enviado com a expectativa de aumentar a chance de resposta.

O gráfico abaixo ilustra o resultado final das respostas pelos responsáveis por cada produto:

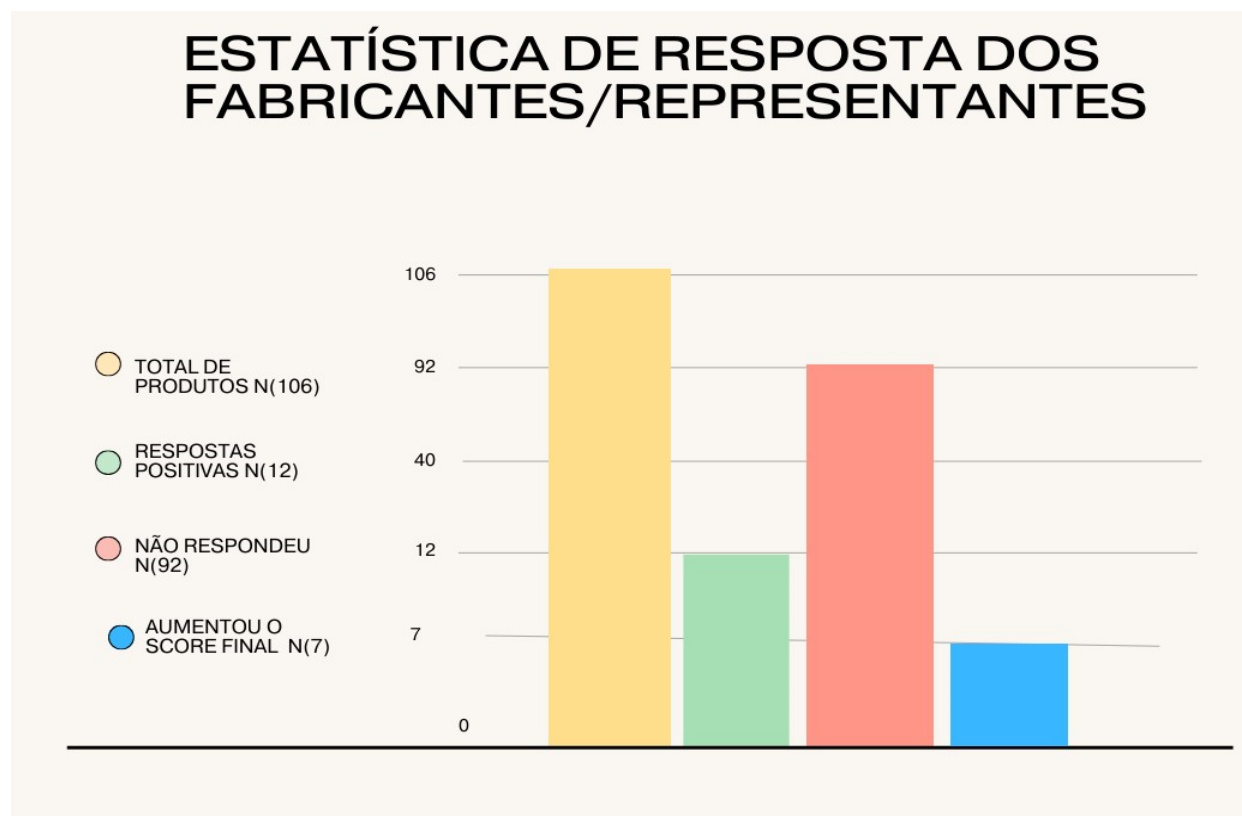


Gráfico 2 – Resultado das solicitações via e-mail.

Do total de 106 produtos, apenas 12 produtos responderam aos e-mails. Muitos produtos enviaram respostas automáticas e não deram retorno das informações. O resultado final foi de 7 produtos que responderam ao e-mail com as informações solicitadas, desse modo, aumentando sua pontuação final.

A classificação final dos produtos foi elaborada após todas as etapas de análise, ilustrada na Tabela 1, a organização do ranking final será demonstrada no gráfico a seguir:

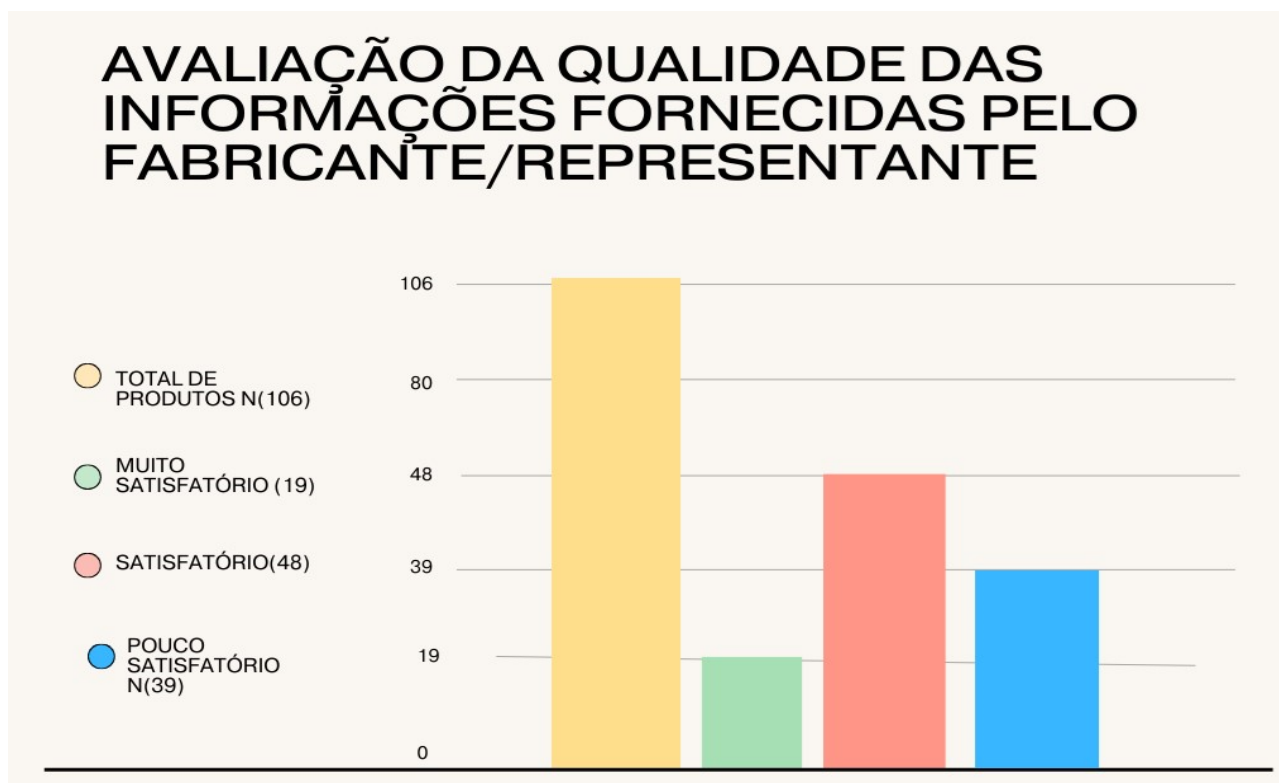


Gráfico 3 – Resultados da análise.

O resultado final da análise foi de 19 produtos com uma pontuação muito satisfatória (>50 pontos), 48 produtos com uma pontuação satisfatória (25-49 pontos) e 39 produtos com uma pontuação pouco satisfatória (0-24 pontos).

A baixa quantidade de produtos que oferecem de fato segurança e qualidade para o prescritor e paciente reflete de forma direta na condição terapêutica em que o usuário se encontra. Em vista disso, se torna necessário a formulação dos critérios de qualidade para adequar de forma positiva as características dos produtos derivados de *Cannabis* medicinal, pela razão que, a crescente demanda necessita de uma regulamentação específica e criteriosa para os produtos. Os pacientes que necessitam da utilização destas medicações, dispõem do direito de transparência em relação as informações sobre os medicamentos comercializados, o propósito dos critérios de qualidade é justamente levar segurança e fundamentos para a escolha do produto que irá compor o seu tratamento.

7. Discussão

Após a análise das informações foi possível identificar uma série de alegações de empresas e/ou fabricantes sobre produtos à base do *Cannabis*. A crescente

demanda pela utilização desses produtos faz com que a população utilize a importação como principal forma de aquisição, uma vez que o custo para adquirir o produto nacionalmente é muito elevado. Dentre as limitações que apareceram ao longo do estudo foi possível observar que não há uma conformidade em relação aos produtos, é difícil interpretar se de fato o produto anunciado no website possui uma qualidade farmacêutica ou é considerado um suplemento alimentar ou cosmético, apesar da apresentação do produto pelo representante ser para as mesmas condições de saúde.

Um estudo realizado nos Estados Unidos revela que de fato, muitas empresas não cumprem os regulamentos impostos sobre o marketing do produto, principalmente quando promovem os seus produtos de forma online, através de sites. A agência americana de regulação FDA (Food and Drug Administration) emitiu mais de trinta e nove cartas de advertências a empresas por não conformidade com os seus produtos de CBD entre os anos de 2015 e 2019. As violações incluem o CBD falsamente rotulado como medicamento registrado ou suplemento dietético ou alimento, e a comercialização de alegações terapêuticas ilegais sobre o CBD. (Waggoner KG et al., 2021)

Grande parte dos produtos analisados demonstra a quantidade total de CBD por frasco, sem caracterizar a quantidade de CBD por porção ou dose, o que pode contribuir para a diminuição da efetividade do tratamento. Apenas 27 do total de produtos apresenta a informação de correspondência entre quantidade de número de gotas e miligramagem dos principais canabinoides (1 gota = x mg CBD e/ou THC). A falta dessas informações contribui para negligência das informações prestada pelo fornecedor, visto que, a quantidade de CBD exposto na rotulagem do produto é um dos critérios de decisão para a aquisição.

Outro aspecto muito importante é que apenas 40 dos produtos analisados no estudo apresentaram algum tipo de teste de análise laboratorial, com descrição da composição química e de possíveis contaminantes que podem estar presentes no produto final. O teste de análise laboratorial é fundamental para garantir o controle de qualidade do produto, do total de testes de análise laboratorial apresentados, apenas uma pequena parte foi feita por laboratórios terceirizados com a apresentação dos testes mais recentes. A apresentação de um CoA (Certificado de análise) no site do produto não revela a qualidade das informações disponibilizadas, é necessário analisar a veracidade, a data de emissão do

certificado e se a empresa responsável pela análise possui algum vínculo com o fabricante. O canabidiol (CBD) atrai considerável atenção por promover a boa saúde e tratar diversas condições, predominantemente a dor, muitas vezes violando as regras de publicidade. A análise dos produtos de CBD disponíveis na América do Norte e na Europa demonstra que o conteúdo de CBD pode variar de nenhum a muito mais do que o anunciado e que outros produtos químicos potencialmente nocivos são frequentemente incluídos. (Andrew Moore et al., 2023)

A publicidade e propaganda dos produtos à base de CBD é controlada no Brasil de acordo com a RDC 96/2008, no caso da RDC 660/2020 os produtos possuem a importação autorizada de forma excepcional, de modo que, a eficácia e segurança não é avaliada pela ANVISA, dessa maneira, não é permitido a divulgação de imagens para propaganda com fins comerciais, diferente de outros países que permitem a publicidade. Muitos fabricantes utilizam dos anúncios para induzir a compra dos produtos, com falsas alegações para a utilização dos derivados da cannabis medicinal. É comum encontrar em sites o CBD como ferramenta para mudança de estilo de vida e cura para diversas comorbidades, sem comprovação científica. Além disso, diversos fabricantes se recusaram a divulgar as informações solicitadas via e-mail por conta da RDC 96/2008.

No que se refere a segurança e modo de utilização dos produtos, diversos produtos não obtiveram a pontuação final pois, não apresentavam diversos requisitos essenciais para proteção do paciente como frases com os dizeres: “Este produto não possui eficácia e segurança avaliada pela agência reguladora” ou “Este produto não possui os estudos clínicos completos que comprovam a sua eficácia e segurança”. A falta de uma bula ou folheto informativo disponibilizada pela empresa com informações fundamentais para a segurança e utilização do produto comprometem a qualidade final do produto e leva a baixa pontuação dos produtos.

8. Considerações finais

Fica evidente, portanto, o potencial terapêutico e comercial envolvendo os produtos derivados da cannabis medicinal, desse modo, se torna urgente a discussão sobre a regulamentação em torno da prescrição, comercialização, importação e distribuição pelas autoridades, além da avaliação da qualidade e segurança dos produtos. Para evitar o viés de informações falsas prestadas por

fabricantes e representantes comerciais é necessário que prescritores e pacientes utilizem de métodos de análise para as informações fornecidas nas rotulagens, embalagens, bula ou folheto informativo dos produtos. É notável que a regulamentação em torno da *cannabis* medicinal varia de acordo com cada país, alguns países regulam os produtos derivados da *cannabis* como suplemento alimentar ou mesmo cosmético, o que por sua vez, dificulta uma padronização dos produtos disponibilizados no mercado. A discrepância entre as legislações faz com que os produtos não sejam avaliados pelos mesmos critérios de qualidade, segurança e eficácia, diminuindo a qualidade do produto final.

No Brasil a agência reguladora classifica o Canabidiol como medicamento controlado, enquadrado na lista C1 da portaria 344/98. O rigor como é classificado no país contribui para uma segurança maior para o paciente que necessita da utilização do medicamento. É importante ressaltar que, diversos produtos são importados de outros países, o que exige que exista um parâmetro para avaliar a qualidade e evitar que fabricantes e empresas negligenciem informações fundamentais para quem irá utilizar o produto.

Foi possível avaliar que de fato, após a análise dos produtos, não há um padrão com o rigor de qualidade que se espera dos produtos medicinais derivados da *Cannabis*, diversas informações são negligenciadas pelos fabricantes/representantes, diminuindo a qualidade do produto final.

9. Referências bibliográficas

- BELLOCCHIO, Luigi *et al.* *Cannabidiol for Oral Health: A New Promising Therapeutical Tool in Dentistry.* *International Journal of Molecular Sciences.* [S.l.]: MDPI. , 1 jun. 2023
- CHARLEBOIS, Sylvain; SOMOGYI, Simon; STERLING, Brian. *Cannabis-infused food and Canadian consumers' willingness to consider "recreational" cannabis as a food ingredient.* *Trends in Food Science and Technology.* [S.l.]: Elsevier Ltd. , 1 abr. 2018
- CHEN, Peter X.; ROGERS, Michael A. *Opportunities and challenges in developing orally administered cannabis edibles.* *Current Opinion in Food Science.* [S.l.]: Elsevier Ltd. , 1 ago. 2019
- HAZEKAMP, Arno. *The Trouble with CBD Oil.* *Medical Cannabis and Cannabinoids.* [S.l.]: S. Karger AG. , 1 jun. 2018
- PATTNAIK, Falguni *et al.* Cannabis: Chemistry, extraction and therapeutic applications. *Chemosphere*, v. 289, 1 fev. 2021.
- PAVLOVIC, Radmila *et al.* Quality traits of "cannabidiol oils": Cannabinoids content, terpene fingerprint and oxidation stability of european commercially available preparations. *Molecules*, v. 23, n. 5, 2018.
- PROCACCIA, Shiri *et al.* *Cannabis for Medical Use: Versatile Plant Rather Than a Single Drug.* *Frontiers in Pharmacology.* [S.l.]: Frontiers Media S.A. , 25 abr. 2022
- Waggoner KG, Lazard AJ, Romero-Sandoval EA, Reboussin BA. Alegações de saúde sobre produtos de canabidiol: uma análise retrospectiva das cartas de advertência da Food and Drug Administration dos EUA de 2015 a 2019 . *Cannabis Cannabinóide Res* . 2021; **6** :559–563. doi: 10.1089/can.2020.0166
- A. Moore , S. Straube , E. Fisher , C. Eccleston. Produtos de canabidiol (CBD) para a dor: ineficazes, caros e com potenciais danos J Pain (2023) 2023. Oct 18:S1526-5900(23)00582-5. doi.org/10.1016/j.jpain.2023.10.009
- BRASIL. PORTARIA Nº 344, DE 12 DE MAIO DE 1998(*)
Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.
- BRASIL. LEI Nº 11.343, DE 23 DE AGOSTO DE 2006 Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências.
- BRASIL. RESOLUÇÃO CFM Nº 2.113/2014 (Publicada no D.O.U., 16 de dezembro de 2014, seção I, p. 183) Aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais.
- BRASIL. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 03, DE 26 DE JANEIRO DE 2015 Dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 e dá outras providências.
- BRASIL. RESOLUÇÃO - RDC Nº 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022. Dispõe sobre o

controle de importação e exportação de substâncias, plantas e medicamentos sujeitos a controle especial.

BRASIL. NOTA TÉCNICA Nº 57/2023/SEI/COCIC/GPCON/DIRE5/ANVISA Processo nº 25351.927642/2021-31 Apresenta a lista de produtos derivados de Cannabis de que trata o §3º do Art. 5º da RDC nº 660/2022.

MONITORAMENTO PÓS-MERCADO GERÊNCIA-GERAL DE MONITORAMENTO DE PRODUTOS SUJEITOS À VIGILÂNCIA SANITÁRIA- GGMON – DIRE5 (file:///C:/Users/lai-d/Downloads/Boletim%20Informativo%20de%20Monitoramento%20P%C3%B3s-Mercado%20-%204%C2%BA%20Edi%C3%A7%C3%A3o.pdf)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 327, de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências.

BRASIL. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 17, DE 06 DE MAIO DE 2015 Define os critérios e os procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produto à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 335, de 24 de janeiro de 2020. Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 660, de 30 de março de 2022. Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 71, de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 96, de 17 de dezembro de 2008. Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a

divulgação ou promoção comercial de medicamentos.