

Parecer nº 00024/2019-CTC/CFF

Brasília-DF, 8 de agosto de 2019.

Ao Senhor
Walter da Silva Jorge João
Presidente do Conselho Federal de Farmácia

Ementa: Considerando a proposta de regulamentação do uso medicinal e científico da planta *Cannabis* pela Anvisa, sendo
A Consulta Pública nº 654/2019 que dispõe sobre o procedimento específico para registro e monitoramento de medicamentos à base de *Cannabis spp.*, seus derivados e análogos sintéticos.
A Consulta Pública nº 655/2019 que trata dos requisitos técnicos e administrativos para o cultivo da planta *Cannabis spp.* Por empresas farmacêuticas, única e exclusivamente para fins medicinais e científicos.

- a) Quais aspectos são relevantes na perspectiva de sua instituição para serem abordados, considerando a abrangência das propostas?
- b) Quais seriam, sob uma perspectiva geral, os argumentos, as justificativas ou as evidências que possam contribuir com o conteúdo das propostas?

Em atenção à solicitação do Senhor Ministro Luiz Henrique Mandetta a este Conselho segue parecer.

Apresentação

Este documento foi preparado pelo Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia - CEBRIM/CFF - na forma de Parecer Técnico Científico, para subsidiar decisões do Ministério de Saúde brasileiro sobre uso de medicamentos à base de canabinoides e cultivo da planta Cannabis sativa L, ambos para fins medicinais.

Este documento foi estruturado para contemplar, em âmbito mundial, os seguintes temas a saber:

- ✓ Registro de medicamentos à base de canabinoides e diretrizes terapêuticas. Abrange o registro pelas Autoridades Nacionais Regulatórias de altos padrões normativos e protocolos clínicos e guias de prática clínica para doenças debilitantes.
- ✓ Relação das medidas tomadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Inclui o estabelecimento de normas para importação de produtos; a definição de critérios para prescrição, dispensação, controle e escrituração de medicamentos à base de canabinoides e a autorização do registro e definição do preço do Mevatyl® (tetraidrocannabinol+canabidiol) para uso e comercialização no Brasil.
- ✓ A publicação da Resolução do Conselho Federal de Medicina sobre uso compassivo de canabidiol e definição de protocolo de utilização por médicos da especialidade neurologia.
- ✓ As pesquisas em seres humanos e principais doenças em estudo nos bancos de dados Clinical trials e Plataforma Brasil.
- ✓ Evidências existentes em ensaios clínicos e revisões sistemáticas, tanto Cochrane como não Cochrane.
- ✓ Normativas sobre cultivo da planta Cannabis sativa L

O documento é um sumário de regulamentação da literatura internacional e revisões sistemáticas relacionados aos potenciais usos terapêuticos e efeitos prejudiciais dos canabinoides. Não pretende ser abrangente e deve ser utilizado como complemento a outras fontes confiáveis de informação.

Este documento não é uma revisão sistemática da literatura e não avaliou rigorosamente a qualidade e o peso da evidência disponível.

NÃO COPIAR

Resumo executivo

Trata-se de solicitação do Senhor Ministro, Luiz Henrique Mandetta, a este Conselho sobre uso de medicamentos à base de canabinoides e cultivo da planta Cannabis sativa L, ambos para fins medicinais.

O documento contempla, em âmbito mundial, os seguintes temas:

- ✓ **Registro de medicamentos à base de canabinoides e diretrizes terapêuticas.** Nos Estados Unidos da América, Reino Unido, Espanha, Portugal, Israel, Canadá e Uruguai, já foi autorizado o registro e a comercialização de medicamentos à base de canabidiol, isolado ou em associação, com diversas indicações. No entanto, ainda não foram incluídos em guias de prática clínica ou diretrizes terapêuticas.
- ✓ **Relação das medidas tomadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).** No Brasil, a Anvisa autorizou o registro e a comercialização do Mevatyl®, medicamento à base de canabidiol associado à tetraidrocannabinol, para tratamento da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla. Também definiu critérios para importação e publicou uma lista de **produtos** à base de canabidiol (não registrados no país) para uso excepcional. Outra medida estabeleceu normas para prescrição, dispensação, controle e escrituração de **medicamentos** a base de canabinoides.
- ✓ **Publicação da Resolução do Conselho Federal de Medicina sobre uso compassivo de canabidiol.** A prescrição e uso compassivo de canabidiol estão regulamentados pelo Conselho Federal de Medicina.
- ✓ **As pesquisas em seres humanos e principais doenças em estudo nos bancos de dados Clinical trials e Plataforma Brasil.** Pesquisas com canabinoides para o tratamento de doenças debilitantes graves são de grande relevância em um número significativo de países, inclusive no Brasil.
- ✓ **Evidências existentes em ensaios clínicos e revisões sistemáticas, tanto Cochrane como não Cochrane.** Há evidências suficientes para recomendar o uso de canabidiol de grau farmacêutico, como adjuvante no tratamento de pacientes pediátricos com epilepsia resistente ao tratamento, para reduzir a frequência de

convulsões, e evidência moderada para recomendar o uso de canabinoides para o tratamento da dor. Até o momento, não encontramos evidências para recomendar o uso de canabidiol, isolado ou em associação, em pacientes esquizofrênicos.

- ✓ **Cultivo da planta *Cannabis sativa* L.** O Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia não se manifestará sobre o cultivo da planta *Cannabis sativa* L no país, pois entende ser de responsabilidade da Anvisa e do MAPA.

NÃO COPIAR

INTRODUÇÃO

A cannabis é controlada internacionalmente pela Convenção de Drogas da Organização das Nações Unidas de 1961, alterada pelo Protocolo de 1972 (WHO Report, 2019). A possibilidade de autorizar cultivos e medicamentos à base de Cannabis spp, para fins medicinais e de pesquisa, está prevista nessa convenção.

Apesar da longa história de uso, na metade do século passado, essa planta caiu em desuso como tratamento farmacológico por diversos motivos, desaparecendo de algumas farmacopeias (Britânica, Estados Unidos, Índia, entre outras). A cannabis emergiu recentemente como uma questão controversa e desafiadora em debates sobre políticas de medicamentos em nível nacional e internacional.

Na última década, renasceu o interesse pelas aplicações terapêuticas da cannabis, e o auge da ideia de seu potencial terapêutico é consequência do avanço ocorrido nos últimos anos, com o conhecimento das propriedades químicas e farmacológicas dos canabinoides e seu mecanismo de ação no organismo (Fernández et al, 2009).

Os produtos derivados da planta cannabis exercem amplo espectro de ação sobre a atividade fisiológica normal. Entre elas destacam-se ações sobre a esfera cognitiva e psicológica, incluindo uma marcada sensação de euforia, relaxamento e sedação. Entre as potenciais ações da administração de compostos canabinoides estão o aparecimento de efeitos analgésicos, antieméticos, ações sobre a atividade muscular, efeitos cardiovasculares, neuroendócrino, imunomoduladores e antiproliferativos, entre outros (Días, 2009).

Algumas doenças debilitantes graves mereceram especial atenção dos pesquisadores. Sabe-se que entre 70 e 80% dos pacientes com epilepsia alcançam completo controle das convulsões usando medicamentos antiepilépticos, tais como valproato ou carbamazepina (Schmidt, 2014). Os outros pacientes (20 a 30%) são resistentes ao tratamento convencional (O'Connell et al, 2017; Suraev et al, 2017). Há grande interesse em investigar a eficácia de novas e/ou adjuvantes alternativas terapêuticas para reduzir a frequência e gravidade das convulsões nesses pacientes.

Além disso, a esquizofrenia, doença mental crônica, que afeta adolescente e adultos jovens, com prevalência relativamente alta (McGrath et al, 2008) e com tratamentos disponíveis pouco efetivos e que causam sérios efeitos metabólicos e neurológicos (Tandon et al, 2008), também encontra-se entre as prioridades de pesquisadores pela urgente necessidade de novos tratamentos para essa doença.

Estudos pré-clínicos e clínicos apresentaram resultados promissores para tratamento com canabinoides de doenças e sintomas relevantes. Nosso objetivo foi fornecer um panorama global sobre registros e diretrizes terapêuticas, pesquisa, evidência e o uso na prática clínica de canabinoides, em especial para tratamento de doenças debilitantes graves.

NÃO COPIAR

I. REGISTRO DE MEDICAMENTOS À BASE DE CANABINOIDES E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

De maneira geral, vários países já legislaram sobre o uso medicinal de cannabis e/ou de medicamentos à base de canabinoides. Nos Estados Unidos, a cannabis foi autorizada em 22 estados para convulsões ou epilepsia, embora seu uso permaneça proibido por lei federal. No Canadá, está legalizado o uso de cannabis para tratamento de epilepsia. Não há consenso na Europa sobre uso medicinal da maconha ou do THC. Recentemente, Holanda e Alemanha legislaram para permitir o uso medicinal de canabinoides. Na Austrália, a legislação federal e estadual que permite prescrição médica de canabinoides está em fase de implantação. Para entender o panorama desta legislação, o Cebrim/CFF revisou páginas oficiais de algumas autoridades sanitárias de altos padrões normativos. Os resultados estão descritos a seguir.

Registros internacionais

O Cebrim/CFF considerou nesta busca medicamentos à base de canabinoides com registro e autorização para comercialização pelas autoridades reguladoras tais como, a Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários (AEMPS), Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) do Reino Unido, Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos da América e Health Canadá, além do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (Infarmed) de Portugal na Europa e o Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA) do Uruguai, na América Latina. A recomendação do Comitê para Medicamentos de Uso Humano da Agência Europeia de Medicamentos (Committee for Medicinal Products for Human Use of European Medicines Agency CHMP-EMA) foi incluída na relação. A Tabela 1 descreve os medicamentos registrados nessas agências e suas indicações aprovadas.

Foram encontrados diversos registros de medicamentos, alguns à base de canabinoides purificados e outros derivados sintéticos. Tais como, Sativex® (THC+CBD) e Epidyolex® (CBD) e os derivados sintéticos como Marinol® e Syndros® (dronabinol) e Cesamet® (nabilone), além de Epifractán® (extrato de cannabis sativa). Todos os medicamentos encontrados só podem ser dispensados com apresentação de prescrição médica.

Tabela 1 Relação de medicamentos à base de canabinoides, composição e indicações aprovadas.

País	Autoridade Reguladora Nacional	Ano de autorização	Nome comercial	Princípio ativo	Forma farmacêutica	Fabricante	Origem	Indicação
Europa	CHMP ¹ EMA ²	Recomendação em 2019	Epidyolex®	Canabidiol	Solução oral (100mg/mL)	GW Pharma Int BV	CBD purificado	Tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet
Espanha	AEMSP ³	2010	Sativex®	THC+CBD	Spray oral (2,7 mg THC + 2,5 mg CBD)	GW Pharma Int BV	Purificado	Melhora dos sintomas em pacientes adultos com espasticidade moderada ou grave devido à esclerose múltipla que não responderam de forma adequada a outros antiespásticos.
Reino Unido	MHRA ⁴	2010	Sativex®	THC+CBD	Spray oral (2,7 mg THC + 2,5 mg CBD)	GW Pharma Int BV	Purificado	Tratamento de espasticidade em pacientes com esclerose múltipla que não responderam de forma adequada a outros antiespásticos.
Portugal	Infarmed ⁵	2012	Sativex®	THC+CBD	Spray oral (2,7 mg THC + 2,5 mg CBD)	GW Pharma Int BV	Purificado	Tratamento de espasticidade em pacientes com esclerose múltipla que não responderam de forma adequada a outros antiespásticos.
Portugal	Infarmed	1999; revogado em 2005	Marinol®	Dronabinol	Cápsula oral (2,5 mg, 5,0 mg e 10 mg)	Lacer SA	Derivado sintético de THC	Não disponível
Israel	Ministério da Saúde	Não disponível	Sativex®	THC+CBD	Spray oral (2,7 mg THC + 2,5 mg CBD)	NeoPharma Scientific Ltd		Alívio sintomático de espasticidade em pacientes com esclerose múltipla que não responderam de forma adequada a outros antiespásticos. Pode ser útil como tratamento adjuvante no alívio da dor neuropática em pacientes com esclerose múltipla. Pode ser útil como analgésico adjuvante em pacientes com câncer avançado
EUA	FDA ⁶	1985	Marinol®	Dronabinol	Cápsula oral (2,5 mg, 5,0 mg e 10 mg)	ABBVIE	Derivado sintético de THC	Tratamento de náuseas e vômitos devido à quimioterapia de câncer em pacientes que não responderam de forma adequada a tratamentos antieméticos convencionais.
EUA	FDA	1985	Cesamet®	Nabilone	Cápsula oral (1 mg)	Mylan Speciality LP	Derivado sintético de THC	Tratamento de náuseas e vômitos devido à quimioterapia de câncer em pacientes que não responderam de forma adequada a tratamentos antieméticos convencionais.
EUA	FDA	2016	Syndros®	Dronabinol	Solução oral (5 mg/mL)	NSYS DEV Co Inc	Derivado sintético de THC	Tratamento de anorexia associada à perda peso em pacientes com Aids. Tratamento de náuseas e vômitos devido à quimioterapia de câncer em pacientes que não responderam de forma adequada a tratamentos antieméticos convencionais.
EUA	FDA	2018	Epidyolex®	Canabidiol	Solução oral (100 mg/mL)	GW Res Ltd	CBD purificado	Tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet.
Canadá	Health Canadá	2005	Sativex®	THC+CBD	Spray oral (2,7 mg THC + 2,5 mg CBD)	GW Pharma Int BV	Purificado	Alívio sintomático de espasticidade em pacientes com esclerose múltipla que não responderam de forma adequada a outros antiespásticos. Pode ser útil como tratamento adjuvante no alívio da dor neuropática em pacientes com esclerose múltipla. Pode ser útil como analgésico adjuvante em pacientes com câncer avançado.
Canadá	Health Canadá	1 mg – 1982 0,5 mg – 2004 0,25 mg - 2008	Cesamet®	Nabilone	Cápsula oral (1 mg; 0,5 mg e 0,25 mg)	Baush Health Inc	Derivado sintético de THC	Tratamento de náuseas e vômitos graves associados à terapia oncológica em pacientes acima de 18 anos e com precaução para pacientes acima de 65 anos.
Canadá	Health Canadá	1994. Descontinuado em 2012	Marinol®	Dronabinol	Cápsula oral (2,5 mg, 5,0 mg e 10 mg)		Derivado sintético de THC	Produto descontinuado pelo fabricante, não foi devido a problemas de segurança.
Uruguai	IRCCA ⁷	2017	Epifráctán®	Extrato de cannabis sativa	Solução oral gotas (2%; 5%)	LMEDIC PLAST SA	Extrato de cannabis sativa	Tratamento de epilepsia refratária em crianças e adolescentes

¹Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ²European Medicines Agency ³Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários ⁴Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency ⁵Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento ⁶Food and Drug Administration ⁷Instituto de Regulación y Control del Cannabis

Protocolos Clínicos e Guias de Prática Clínica para doenças debilitantes graves

No contexto deste documento, revisamos diretrizes terapêuticas elaboradas por sociedades científicas e academias de neurologia de alguns países em busca da incorporação na prática clínica de canabinoides, notadamente nos países que já contam com estes medicamentos registrados.

Medicamentos a base de canabinoides não foram incluídos em diretrizes para manejo da doença de Parkinson e manejo da epilepsia (American Academy of Neurology, 2002; Canadian Neurological Sciences Federation, 2012), por organismos estadunidenses e canadenses.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), em suas diretrizes para manejo da doença de Parkinson, manejo do autismo e manejo da epilepsia não introduziram o uso de medicamentos a base de canabinoides (NICE, 2012).

No Brasil, o Ministério da Saúde conta com Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que estabelecem os critérios para diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde, e o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas e as posologias recomendadas, entre outras informações, para apoio a profissionais de saúde e gestores do SUS.

Nesse contexto, revisamos os PCDTs para Epilepsia, Esclerose Múltipla, as doenças de Parkinson e de Alzheimer e Transtorno Esquizoafetivo, sendo que nenhum deles contempla medicamentos à base de canabinoides como alternativas no tratamento medicamentoso.

Até o momento, não foram encontrados guias de prática clínica ou diretrizes terapêuticas que recomendem o uso de medicamentos a base de canabinoides para as indicações autorizadas.

MEDIDAS DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

A Anvisa adotou diversas medidas sanitárias para facilitar o acesso a produtos à base de canabinoides, tanto para sua importação, definição da posologia recomendada, normas para prescrição, dispensação, controle e escrituração, quanto para registro desses medicamentos para comercialização no Brasil. A seguir, descrição das ações adotadas.

A RDC nº 17, 6 de maio de 2015, define os critérios e os procedimentos para a **importação**, em caráter de excepcionalidade, de produtos à base de canabidiol em associação com outros canabinoides, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde.

A RDC nº 128, de 2 de dezembro de 2016, dispõe sobre atualização do Anexo I (produtos à base de canabidiol em associação com outros canabinoides, entre eles o THC, em conformidade com o capítulo I – seção II da Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 17, de 6 de maio de 2015).

Esta resolução incluiu os **produtos mais frequentemente importados** por pacientes que precisam de acesso ao canabidiol. Destaca-se que nenhum dos produtos importados tem registro no Brasil ou passou por teste clínico aprovado pela Anvisa. A seguir lista atualizada de produtos à base de canabinoides (Tabela 2).

Tabela 2 Lista de produtos aprovados para importação

Nome do produto	Nome da empresa
Cibdex Hemp CBDComplex	Hemp Meds Px
Real Scientific Hemp Oil (RSHO) CBD	Hemp Meds Px
Hemp Blend	Bluebird Botanicals
Revivid LLC Hemp Tincture	Revivid
CBDRX CBD Oil	CBDRX
Charlotte Web Hemp Extract	CW Botanicals
Endocal-HempOil	Endoca
Elixinol Hemp Oil CBD	Elixinol
EVR Hemp Oil CBD	EVR
Mary's Elite CBD Remedy Oil	Mary's Nutritionals
Purodiol CBD	Purodiol Limited UK

Fonte: Anvisa, 2019

A RDC nº 130, de 2 de dezembro de 2016, dispõe da atualização do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, com a inclusão do canabidiol na Lista C3 de outras substâncias sujeitas a controle especial. Além disso, a Anvisa estabeleceu para medicamentos

derivados de *Cannabis sativa*, concentração de no máximo 30 mg de tetraidrocanabinol (THC) por mililitro e 30 mg de canabidiol (CBD) por mililitro.

Esta RDC também incluiu o adendo 8 em sua Lista E, que define os critérios para **prescrição, dispensação, controle e escrituração de medicamentos** à base de derivados de *Cannabis sativa* em atenção à possível autorização de registro do Mevatyl®.

A seguir transcrição da norma:

Art. 2º Fica permitida a prescrição de medicamentos registrados na Anvisa à base de derivados de Cannabis sativa, exclusivamente por médicos, destinados, portanto, ao uso humano.

§ 1º A dispensação de medicamentos de que trata o caput ficará sujeita à prescrição médica por meio de Notificação de Receita A prevista na Portaria SVS/MS nº 344/98 e de Termo de Consentimento Informado ao Paciente.

§ 2º O modelo do Termo de Consentimento Informado ao Paciente deverá ser apresentado pela empresa no plano de minimização de riscos a constar no processo de registro do medicamento a ser avaliado e aprovado pela Anvisa.

Art. 3º Todas os estabelecimentos abrangidos pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 22/2014 que realizarem a dispensação de medicamentos registrados na Anvisa à base de derivados de Cannabis sativa devem, obrigatoriamente, utilizar o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados - SNGPC.

Art. 4º Todos os estabelecimentos que exercerem quaisquer atividades com medicamentos à base de derivados de Cannabis sativa registrados na Anvisa devem cumprir todos os requisitos aplicáveis constantes na Portaria SVS/MS nº 344/98 e em suas atualizações.

Parágrafo único. Os estabelecimentos de que trata o caput deverão ainda realizar o controle e manter registros de toda a cadeia de distribuição, devendo proporcionar informações claras, rápidas e de fácil acesso à autoridade sanitária, quando solicitadas.

Registro do Mevatyl®

Em fevereiro de 2017, a Anvisa aprovou o registro do medicamento específico (fitofármaco) composto de tetraidrocanabinol 27 mg/mL + canabidiol 25 mg/mL (Mevatyl®) na forma farmacêutica solução oral (spray), sob número MS – 1.6977.0003.001-4 (Anvisa bulário, 2019). Esse medicamento tem registro em outros países sob a marca Sativex®, incluindo Canadá, Alemanha, Dinamarca, Suécia, Suíça e Israel.

A indicação aprovada é para tratamento sintomático da **espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla**, sendo destinado a pacientes adultos não responsivos a outros medicamentos antiespásticos e que demonstram melhoria clinicamente significativa dos sintomas relacionados à espasticidade durante o período inicial de tratamento com Mevatyl®. O medicamento é destinado ao uso em adição à medicação antiespástica atual do paciente (Anvisa bulário, 2019).

O medicamento será comercializado com tarja preta em sua rotulagem e sua dispensação ficará sujeita à prescrição médica por meio de notificação de receita A prevista na Portaria SVS/MS nº 344/1998 e de Termo de Consentimento Informado ao Paciente.

O medicamento será fabricado por GW Pharma Limited – Reino Unido e a detentora do registro do medicamento no Brasil é a empresa Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.

Em consulta à lista de preços máximos de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da Anvisa, tetraidrocanabinol + canabidiol (27mg/ml + 25mg/ml) sol spray frasco de vidro âmbar 10 ml, tem preço de fábrica desde R\$ 1810,17 até R\$ 2334,01 e preço máximo ao consumidor desde R\$ 2428,28 até PMC R\$ 3106,65, dependendo do ICMS aplicado (Anvisa CMED, 2019).

Salienta-se que o medicamento Mevatyl® não possui nenhuma relação com os produtos à base de canabidiol que vêm sendo importados, excepcionalmente, por pessoas físicas.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

O Conselho Federal de Medicina publicou a Resolução CFM nº 2113, de 16 de dezembro de 2014, que aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais.

Esta regulamentação define o uso compassivo de canabidiol como terapêutica médica, restringe a prescrição compassiva às especialidades de neurologia e suas áreas de atuação, neurocirurgia e psiquiatria. Estabelece ainda, o cadastro de médicos no sistema CRM/CFM específico de prescritores de canabidiol e o cadastro de pacientes no Sistema CRM/CFM para monitoramento da segurança e efeitos colaterais.

Adicionalmente, ficam estabelecidos o **Protocolo de utilização do canabidiol** (Anexo IV Resolução CFM nº 2113/2014) e o **Relatório de acompanhamento** de pacientes com epilepsia refratária da infância e da adolescência com o uso compassivo de canabidiol (Anexo III Resolução CFM nº 2113/2014) pelo CFM.

A mesma Resolução CFM, no art 4º, estabelece ser vedada prescrição da cannabis *in natura* para uso medicinal, bem como quaisquer outros derivados que não o canabidiol.

PESQUISAS EM SERES HUMANOS COM CANABIDIOL E TETRAIDROCANABINOL, ISOLADOS OU EM ASSOCIAÇÃO, E DOENÇAS ALVO.

O Cebrim/CFF consultou os registros de pesquisas em seres humanos nas bases de dados Clinical Trials e Plataforma Brasil. A seguir, descrição dos estudos recuperados, sem limites de data, local ou intervenção.

Clinical trials

A biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América mantém o banco de dados ClinicalTrials.gov para registro de estudos clínicos realizados no mundo por instituições públicas e privadas. Está disponível para profissionais, pesquisadores, alunos da área de saúde e até mesmo para pacientes. Os estudos publicados no ClinicalTrials.gov estão disponíveis apenas em inglês e são publicados no site a partir do seu início.

Na busca realizada com o termo “cannabidiol”, foram encontrados 195 estudos clínicos cadastrados, sendo que 183 são pesquisas de intervenção com canabidiol (CBD), tetraidrocanabinol (THC) e maconha. A Tabela 3 apresenta o total dos estudos encontrados.

Tabela 3 Descrição do total de estudos identificados na plataforma ClinicalTrials

Fase do estudo clínico	Número de estudos (n=183)	Situação
I	53	
II	81	
III	47	18 estudos com CBD 25 estudos de CBD+THC 4 estudos interrompidos e removidos da plataforma
IV	2	1 estudo de CBD+THC na esclerose múltipla, com resultados

Fonte: ClinicalTrials.gov

Dessa busca, foram excluídos estudos com pacientes saudáveis, que foram encerrados ou removidos, os observacionais e também os estudos não relacionados a doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica.

A maioria dos estudos encontrados estão em andamento e utilizam na intervenção CBD e THC ou apenas CBD. Diversas condições/doenças estão em estudo no momento, como esclerose múltipla, epilepsia, autismo, alívio da dor no câncer avançado, entre outras. Além disso, os achados mostraram estudos multicêntricos, utilizando na intervenção CBD+THC em pacientes com esclerose múltipla e câncer avançado; e CBD em pacientes com epilepsia e esquizofrenia.

A Tabela 4 descreve as pesquisas registradas na plataforma ClinicalTrials.gov, país onde o estudo está sendo realizado, a intervenção e respectivas indicações.

Tabela 4 Relação de pesquisas internacionais por país, doenças estudadas e ano de registro na plataforma ClinicalTrials*

País	Intervenção	Condição	Número de Pesquisas (n=90)	Data de registro no ClinicalTrials
Estados Unidos	Canabidiol	Epilepsia	12	2014 a 2018
		Síndrome de Dravet	6	2014 a 2019
		Síndrome de Lennox-Gastaut	7	2014 a 2019
		Espasmos Infantis	4	2015 a 2018
		Esquizofrenia	3	2008 a 2019
		Dor crônica	3	2019
		Convulsão	2	2014/2015
		Doença de Parkinson	2	2016 / 2018
		Síndrome Prader-Will	2	2016/2018
		Doença de Crohn	1	2018
		Síndrome de Sturge-Weber refratária	1	2015
		Autismo	1	2019
		Câncer/Dor	1	2018
	Síndrome de Rett	1	2019	
	Síndrome do X Frágil	1	2019	
Canabidiol/ THC	Câncer/Dor	1	2017	
	Autismo	1	2018	
Inglaterra	Canabidiol	Autismo	1	2018
	Canabidiol/ THC	Esclerose múltipla	10	2008 a 2012
		Câncer / Dor	2	2008 a 2013
Canadá	Canabidiol/ THC	Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade	1	2014
		Câncer/Dor	3	2018/2019
		Epilepsia	2	2017/2019
		Esclerose Múltipla	1	2006
		Doença de Parkinson	1	2018
		Síndrome de Dravet	1	2016
Israel	Canabidiol	Síndrome de Tourette	1	2017
		Doença do enxerto contra o hospedeiro	3	2011 a 2015
	Canabidiol/ THC	Epilepsia	1	2016
		Agitação relacionada à demência	1	2017
Alemanha	Canabidiol	Autismo	1	2016
		Esclerose Múltipla	1	2016
		Esquizofrenia	7	2006 a 2016
Espanha	Canabidiol/ THC	Síndrome de Tourette	1	2017
		Doença de Huntington	1	2011
Brasil	Canabidiol	Epilepsia	1	2016
		Transtorno Bipolar	1	2017

*Dados coletados em 01/08/2019

Conselho Nacional de Saúde - Plataforma Brasil

O Governo Federal, por meio do Conselho Nacional de Saúde, criou a Plataforma Brasil como base unificada de registros de pesquisas envolvendo seres humanos para todo o sistema CEP/Conep. Ela permite que as pesquisas sejam acompanhadas em seus diferentes estágios, desde sua submissão até aprovação final pelo CEP e pela Conep, quando necessário.

Em consulta aos registros da Plataforma Brasil sobre pesquisas de intervenção com canabidiol (CBD), tetraidrocanabinol (THC) e maconha. Encontramos registros de 49 projetos com THC, 56 projetos com CBD e 76 projetos com maconha, todos em andamento, sem resultados conclusivos. Dessa busca, foram excluídos os projetos qualitativos, relatos de caso, observacionais e também os estudos não relacionados a doenças debilitantes graves e/ou ameacem a vida e sem alternativa terapêutica.

Os achados mostraram que as principais condições, doenças e/o sintomas em investigação no país estão relacionadas a epilepsia, convulsões, Doença de Parkinson e de Alzheimer, entre outras. A substância estudada, em sua maioria, é canabidiol.

Os projetos de pesquisa em andamento com produtos e respectivas indicações estão descritas na Tabela 5.

Tabela 5 Lista cronológica por instituição de pesquisas com canabidiol e doenças em estudo, conforme registro na Plataforma Brasil*

Número de pesquisas (n=24)	Instituição e cidade do estudo	Intervenção	Descritores CID (geral/específicos) e desenho do estudo	Data e aprovação no CEP/Conep
7	HCFMRP-USP Ribeirão Preto SP	Canabidiol	-Epilepsia lobo temporal; esclerose mesial temporal (processos proliferativos hipocampais);	Set 2012
			-Transtorno Obsessivo Compulsivo (estudo clínico dos efeitos);	Ago 2016
			-Ansiedade generalizada (ECR clonazepam controlado);	Jun 2018
			-Doença de Parkinson; Transtorno comportamental do sono REM (ECR placebo controlado);	Out 2018
			-Transtorno de estresse pós-traumático (estudo clínico dos efeitos);	Out 2018
			-Transtorno bipolar (ECR placebo controlado);	Abr 2019
			-Crises epilépticas refratárias (ECR placebo controlado);	Jul 2019
2	HCFM-USP São Paulo	Canabidiol	-Doença de Alzheimer (ECR placebo controlado);	Jun 2019
			-Crises epilépticas refratárias (ECR placebo controlado);	Jul 2019
1	UFSCar São Carlos SP	Canabidiol	-Doença de Parkinson, ansiedade (estudo clínico dos efeitos);	Abr 2017
1	Univ Presbiteriana Mackenzie	Canabidiol	-Cuidados farmacêuticos aos usuários de canabidiol (estudo clínico dos efeitos);	Set 2018
1	UFRGS Porto Alegre	Canabidiol	-Depressão bipolar (estudo clínico dos efeitos);	Mai 2018
2	Univ Estadual Oeste do Paraná	Canabinoides	-Espasticidade (estudo clínico dos efeitos);	Abr 2018
			-Doença de Alzheimer (estudo clínico dos efeitos);	Mai 2019
1	HCUFPR	Canabidiol	-Ataxia cerebelar do tipo 10 (SCA10);	Fev 2018
1	Faculdade Mackenzie do Paraná	Canabidiol	-Epilepsia fármaco resistente (estudo clínico dos efeitos);	Mar 2016
1	Hosp de Criança/Hosp Pequeno Príncipe Curitiba	Canabidiol	-Crises epilépticas refratárias (ECR placebo controlado);	Mai 2019
1	UNIANDRADE	Canabidiol	-Autismo; epilepsia grave (estudo clínico dos efeitos);	Jun 2019
1	FEPESMIG	Canabidiol	-Síndrome de Dravet (estudo clínico dos efeitos);	Abril 2016
1	UNIP Brasília	Canabidiol	-Síndrome CDKL5 (estudo clínico dos efeitos);	Jun 2017
1	Universidade Salvador UNIFACS	Canabidiol	-Epilepsia (estudo clínico dos efeitos);	Jun 2019
1	FACID Teresina	Canabinoides	-Epilepsia fármaco resistente (estudo clínico dos efeitos);	Ago 2018
2	Universidade Federal da Paraíba	Extrato de cannabis rico em canabidiol	-Transtorno do Espectro Autista (estudo clínico dos efeitos); -Acompanhamento farmacoterapêutico.	Jun 2018

*Dados coletados em 24/07/2019

EVIDÊNCIAS

Considerando que cannabis e canabinoides são usados mundialmente para tratar doenças ou aliviar sintomas e que sua eficácia para indicações específicas não é clara e o grande número de pesquisas e estudos em andamento, conforme lista do ClinicalTrials, o Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim/CFF) identificou ensaios clínicos randomizados relevantes e também revisões sistemáticas, Cochrane e não Cochrane, com intervenção cannabis, canabinoides, canabidiol, isolado ou em associação com THC, para tratamento de doenças debilitantes graves e outras.

A seguir, descrevemos os estudos clínicos multicêntricos e quatro revisões sistemáticas com respectivas sínteses de evidências.

Estudos multicêntricos com canabidiol e canabidiol + tetraidrocanabinol

Os estudos citados foram financiados pela indústria farmacêutica GW Pharma Ltd. A GW Pharma também esteve envolvida no desenho do estudo, coleta e análise de dados, bem como na preparação dos manuscritos e decisões de publicação.

Um estudo clínico controlado de fase 4, randomizado (n=121) e duplo-cego, realizado em 6 centros médicos da República Checa, avaliou o impacto da utilização de CBD+THC (27 mg/mL+25 mg/mL) em longo prazo (48 semanas) na **função cognitiva e humor** de pacientes com esclerose múltipla com espasticidade. O estudo demonstrou que não houve diferença na função cognitiva e humor dos pacientes tratados com CBD+THC comparado ao grupo placebo. Em 62,9% dos pacientes do grupo tratado com CBD+THC e em 32,2% dos pacientes do grupo placebo ocorreu ou relataram algum efeito adverso. O efeito adverso mais comum relacionado ao tratamento com CBD+THC foi vertigem (9,7% dos pacientes), fadiga (8,1% dos pacientes) e tontura (8,1% dos pacientes) (Vachova et al, 2014).

Estudo randomizado (n=171), controlado e duplo-cego, realizado em três países, que objetivou a avaliação da eficácia e segurança do CBD (20mg/Kg) por 14 semanas, como **terapia anticonvulsiva** adicional em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut resistente ao tratamento, mostrou que a média da porcentagem de redução na frequência de convulsões a partir da linha de base foi de 43,9% nos pacientes tratados com CBD e 21,8% no grupo placebo. Efeitos adversos ocorreram em 86% dos pacientes do grupo CBD e 69% dos pacientes do grupo placebo. Os efeitos adversos mais comuns foram diarreia, sonolência, febre, perda de apetite e vômito (Thiele et al, 2018).

Outro estudo multicêntrico, controlado, randomizado e duplo-cego, realizado em quatro países, com 120 crianças e adultos jovens com síndrome de Dravet e convulsões resistentes aos medicamentos, avaliou a **eficácia do tratamento das convulsões** com CBD 20mg/Kg por 14 semanas, além do tratamento antiepilético padrão. Os autores concluíram que em pacientes com a síndrome de Dravet, o tratamento com CBD resultou numa diminuição maior da frequência de crises convulsivas do que o placebo. Os efeitos adversos ocorreram com maior frequência no grupo que recebeu CBD comparado ao grupo placebo. Os efeitos adversos incluíram diarreia, vômitos, fadiga, febre e sonolência (Devinsky, 2017).

Dois estudos multicêntricos (n=406/n=399), realizados em 17 países no total, avaliaram a segurança e eficácia do CBD+THC (27 mg/mL+25 mg/mL) como **terapia adjunta no alívio da dor crônica** em pacientes com câncer avançado, mesmo utilizando opioides. Os autores desses estudos reportaram que **não houve redução** na escala de dor de pacientes com câncer avançado após tratamento com CBD+THC durante nove ou 11 semanas quando comparado com o grupo placebo. No entanto, os autores alertam que nos Estados Unidos houve diminuição da dor nos pacientes com câncer avançado que utilizaram CBD+THC, portanto julgam necessário uma maior exploração do porquê dos diferentes resultados (Fallon et al, 2017; Lichtman et al, 2018).

Revisões sistemáticas

1) Ampla revisão sistemática não Cochrane, realizada por **Stocking et al, 2018**, buscou evidências sobre canabíoides como adjuvante no tratamento de pacientes com **epilepsia**

resistente ao tratamento. Os autores incluíram estudos com extratos da planta e com canabinoides farmacêuticos, incluíram ainda estudos de diferentes desenhos, experimentais e epidemiológicos. Foram excluídos estudos de mecanismos de ação, comentários e artigos de revisão. O desfecho primário considerado foi proporção de pacientes que apresentaram redução de 50% ou mais na frequência das convulsões. Os desfechos secundários foram proporção de pacientes que alcançaram ausência completa convulsões, indicadores de qualidade de vida, saída do estudo devido a eventos adversos ou outros.

A revisão incluiu 36 artigos, seis ensaios randomizados (quatro duplo-cego placebo controlados; um randomizado placebo controlado, com dados limitados sobre o cegamento; um cross-over) e 30 estudos observacionais.

Os ensaios clínicos randomizados investigaram epilepsia resistente a tratamento (n=555), sendo síndrome de Lennox-Gastaut (2), síndrome de Dravet (1) e os três outros estudos não especificaram o subtipo de síndrome epiléptica investigada. Os estudos observacionais incluíram 2.865 pacientes com epilepsia resistente a tratamento, incluindo síndromes de Dravet (9), de Lennox-Gastaut (8) e Doose (4), além de síndromes epilépticas diversas.

Entre os estudos incluídos, apenas um apresentou baixo risco de viés, outro apresentou alto risco e os outros riscos não claro de viés. Os ensaios clínicos randomizados foram placebo comparados, com CBD como adjuvante no tratamento da doença; estudos recentes reportaram dose com base no peso do paciente (2,5-20 mg/kg/dia, média de duração do tratamento de 14 semanas). Estudos anteriores reportaram 100 mg de CBD administrado em doses divididas por dia, por 8 a 26 semanas de tratamento.

Os estudos observacionais, em sua maioria, usaram CBD (15 estudos), combinação de extrato de CBD:THC (4), dronabinol (1) e várias outras formulações de canabinoides. Todos os produtos foram adjuvantes ao tratamento, com duração entre 10 dias e 7,5 anos. A qualidade metodológica desses estudos foi baixa ou muito baixa.

Os achados para o **desfecho primário da revisão** apontaram 19 estudos (2 ECRs e 17 observacionais) que reportaram proporção de participantes que tiveram 50% ou mais de

redução na frequência das convulsões. O uso de CBD foi o que teve maior probabilidade de alcançar uma proporção de 50% ou mais de redução da frequência que o uso de placebo. Estimativa de 48,5% de 970 pacientes de 17 estudos observacionais alcançaram 50% ou mais de redução das convulsões. Os achados para o **desfecho secundário da revisão** apontaram 17 estudos (3 ECRs e 14 observacionais) que reportaram ausência completa de convulsões em pacientes que receberam canabinoides como adjuvante do tratamento.

Para ambos os desfechos, não foram identificadas diferenças com base no tipo de epilepsia, grupo etário ou risco de viés do estudo.

Os autores dessa revisão apontaram que há evidências, de qualidade variada, de que pode haver algum efeito do tratamento adjuvante com CBD para alcançar redução de 50% ou mais nas convulsões ou ainda que o uso de CBD possa ajudar a alcançar ausência completa de convulsões (Stocking et al, 2018).

Assim, os autores da revisão concluíram que CBD de grau farmacêutico, como adjuvante no tratamento em pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos, pode reduzir a frequência de convulsões. A evidência existente, produzida em ensaios clínicos randomizados, é principalmente de pacientes pediátricos com síndromes epilépticas raras e graves. Não há evidência suficiente de estudos de qualidade moderada ou alta, para avaliar se existe um efeito do tratamento com Cannabis sativa, combinações de CBD/THC ou extratos orais (Stocking et al, 2018).

2) Em revisão sistemática com metanálise realizada por **Whiting et al. (2015)**, os autores buscaram evidências sobre benefícios e eventos adversos de canabinoides. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados para as indicações de náusea e vômito devido à quimioterapia, estímulo ao apetite em HIV/Aids, dor crônica, espasticidade devido à esclerose múltipla ou paraplegia, depressão, ansiedade, distúrbios do sono, psicose, glaucoma ou síndrome de Tourette.

Os autores revisaram estudos para desfechos específicos/relevantes de doenças em pacientes, atividades da vida diária, qualidade de vida, percepção de mudança geral, e eventos adversos.

Os autores incluíram um total de 79 estudos (6462 participantes), dos quais quatro são de baixo risco de viés. Muitos estudos mostraram melhora em sintomas associados com canabinoides, mas essa associação não foi estatisticamente significante em todos eles.

Em comparação com placebo, canabinoides foi associado com maior número de pacientes que mostrou completa resposta a **náuseas e vômitos** (47% vs 20%; odds ratio OR 3,82; IC95% 1,55 a 9,42; 3 estudos); **redução da dor** (37% vs 31%; OR 1,41; IC95% 0,99 a 2,00; 8 estudos); e média maior de redução da **percepção da dor** em escala de classificação numérica (escala de 0-10 pontos; média da diferença ponderada -0,46; IC95% -0,80 a -0,11; seis estudos); e na média de redução da **espasticidade** na escala Ashworth (média da diferença ponderada -0,36; IC95% -0,69 a -0,05; sete estudos).

Houve aumento do risco de eventos adversos de curto prazo com canabinoides, incluindo eventos graves. Os eventos adversos mais comuns foram tontura, boca seca, náusea, vômito, fadiga, sonolência, euforia, desorientação, confusão, perda de equilíbrio e alucinações.

Os autores concluíram que há evidência moderada para recomendar o uso de canabinoides para o tratamento da dor e espasticidade. Há evidências de baixa qualidade sugerindo que os canabinoides podem estar associados à melhoria de náuseas e vômitos devido à quimioterapia, ganho de peso em HIV/Aids, distúrbios do sono e síndrome de Tourette. Os canabinoides foram associados a um aumento do risco de eventos adversos de curto prazo (Whiting et al. 2015).

3) Em revisão sistemática não Cochrane, realizada por **Iseger et al. (2015)**, que buscou identificar as propriedades **antipsicóticas do canabidiol** em humanos, em especial sobre o papel do sistema endocanabinoide na fisiopatologia da esquizofrenia. Foram incluídos 29 estudos, subdivididos em 4 categorias: estudos que investigaram o impacto da proporção de CBD/THC sobre sinais e/ou sintomas relevantes para psicose; estudos neuropsicológicos que examinaram a capacidade de CBD de bloquear os efeitos psicóticos agudos de THC ou de cetamina, em voluntários saudáveis; estudos de neuroimagem com administração de CBD em voluntários saudáveis e estudos com pacientes com sintomas psicóticos que receberam CBD, incluindo ensaio clínico com CBD em pequena escala.

O resultado do 1º subgrupo (n=3.185, sendo 2995 usuários e 200 voluntários saudáveis; 8 estudos), que examinaram diferentes proporções de CBD/THC e sinais e/ou sintomas relevantes em psicose, indicou que o uso de cannabis com maior proporção de CBD foi associado com um número significativamente menor de sintomas positivos, tais como delírios e alucinações, melhor função cognitiva e menor risco de desenvolver psicose, bem como idade mais tardia de início da doença em comparação com cannabis de menor proporção de CBD/THC. No entanto, os autores desta revisão (Iseger et al) indicaram que estudos clínicos randomizados, placebo controlados, com administração de diferentes proporções de cannabis são necessários para elucidar o papel da taxa CBD/THC em sintomas de psicose aguda.

O resultado do 2º subgrupo (n=168 voluntários saudáveis; 7 estudos), que investigou a capacidade de CBD bloquear efeitos psicóticos agudos de THC ou cetamina em voluntários saudáveis, mostrou que, em conjunto, os estudos neuropsicológicos indicaram que o CBD tem capacidade de atenuar os efeitos psicóticos agudos e ansiogênicos, assim como o comprometimento cognitivo induzido pela administração de THC. Contudo, os autores desta revisão (Iseger et al) apontaram que alguns aspectos metodológicos devem ser considerados quando da interpretação dos achados desses estudos, principalmente o intervalo entre administração de CBD e THC, com forte impacto quando da administração simultânea e as diferentes vias de administração dos compostos.

O resultado do 3º subgrupo (n=140; 9 estudos), que investigou efeitos agudos de CBD sobre funções cerebrais com técnicas de neuroimagem, mostrou resultados desenvolvidos com eletroencefalografia (3 estudos) e com imagem funcional por ressonância magnética (6 estudos). De modo geral, estudos que investigaram impacto de CBD sobre funções cerebrais indicaram efeito oposto de CBD e THC significante durante a realização de tarefas que envolvem processos cognitivos, conhecidamente prejudicados em pacientes com esquizofrenia, tais como, aprendizado e memória, inibição de resposta e de importantes processos emocionais.

O resultado do 4º subgrupo (n=38; 5 estudos), de pacientes com sintomas psicóticos tratados com CBD. Pacientes sintomáticos receberam CBD oral em doses de 600 até 1500 mg/dia, por 4 semanas. Os achados de vários estudos mostraram melhora da sintomatologia psicótica, não alcançada em tratamento com haloperidol (mensurado pelo

Brief Psychiatric Rating Scale BPRS). Em pacientes com esquizofrenia resistente a tratamento convencional os resultados mostraram leve melhora na sintomatologia (mensurado pelo BPRS) e pacientes com doença de Parkinson e sintomas psicóticos mostraram significativa diminuição dos sintomas (mensurado pelo BPRS).

Ainda no 4º subgrupo, os autores desta revisão (Iseger et al) descreveram, o estudo clínico randomizado, duplo-cego realizado por Leweke et al, 2012. Nesse estudo, os investigadores compararam efeitos do tratamento com CBD oral (800 mg/dia) de pacientes com esquizofrenia (n=20) versus amissulpirida (tratamento convencional; n=19). Após 4 semanas, tanto o CBD como amissulpirida mostraram melhora clínica significativa, medida pela Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) e pelo BPSR. No entanto, o tratamento com CBD exibiu um perfil de efeitos adversos marcadamente superior, refletindo mudanças, significativamente, menores nos sintomas extrapiramidais, no ganho de peso e nos níveis de prolactina.

Os autores desta revisão destacaram que embora o estudo de Leweke et al (2012) mostrasse resultados promissores do CBD no tratamento antipsicótico em pacientes com esses sintomas e tivesse mostrado presença mínima de eventos adversos que fazem de CBD um promissor novo agente antipsicótico, ensaios clínicos em grande escala com tratamento em longo prazo são necessários para examinar a eficácia antipsicótica de CBD (Iseger et al, 2015).

Iseger et al (2015) concluíram, ainda, que os estudos descritos nesta revisão, fornecem suporte para CBD como um efetivo, seguro e bem tolerado antipsicótico. No entanto, realização de estudos clínicos em larga escala é necessária antes de introduzir este novo tratamento na prática clínica.

4) Revisão sistemática Cochrane, realizada por **Gloss et al, 2014**, buscou avaliar a eficácia e segurança de canabinoides e/ou cannabis quando usados como monoterapia ou em associação a um tratamento de pessoas com epilepsia. A intervenção avaliada foi administração de cannabis, THC sintético ou natural e canabinoides (incluindo canabinol e outros agentes, como canabidiol), por via oral ou por inalação, para tratamento de convulsões.

Os autores incluíram quatro estudos (n=48), contudo, **não foi possível avaliar o desfecho primário desta revisão**, ausência de convulsões por 12 meses ou por período superior em três vezes ao maior intervalo sem convulsões devido à ausência de informações nos estudos. Foram avaliados apenas desfechos secundários, tais como eventos adversos.

Qualidade da evidência. Os quatro estudos incluídos são de baixa qualidade e têm risco alto de viés. São estudos muito pequenos e nenhum deles mensurou ausência de convulsões (Gloss et al, 2014).

Os autores concluíram não ser possível avaliar a eficácia dos canabinoides como tratamento para a epilepsia. A dose de 200 a 300 mg por dia de canabidiol foi administrada com segurança em pequeno número de pacientes, por curto espaço de tempo. A segurança do tratamento com canabidiol em longo prazo não foi avaliada com confiabilidade (Gloss et al, 2014).

II. CULTIVO DA PLANTA CANNABIS SATIVA L - CONSULTA PÚBLICA Nº 655/2019

Em 2018, a OPAS/OMS publicou uma atualização do relatório *Os efeitos na saúde e sociais do uso não medicinal de cannabis* (OPAS/OMS, 2018). O relatório levou em consideração a demanda crescente por tratamentos dos transtornos por uso de cannabis e das condições de saúde associadas, com destaque especial para os efeitos em jovens e no uso frequente em longo prazo.

O relatório concluiu, entre outros pontos, que a dependência de cannabis existe e consiste em um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que se desenvolvem após o uso repetido de cannabis. Há indicações que a prevalência da dependência de cannabis aumentou em todo o mundo entre 2001 e 2010 (OPAS/OMS, 2018).

Além disso, sobre neurobiologia, o relatório conclui que o uso de cannabis por curta ou longa duração suprime endoreceptores de canabinoides que podem explicar os efeitos de curto e longo prazo da cannabis na memória de trabalho, no planejamento e na tomada de decisão, na velocidade de resposta, na acurácia e latência, na motivação, na coordenação motora, no humor e na cognição (OPAS/OMS, 2018).

Sobre os efeitos a curto e longo prazo, o relatório conclui o seguinte:

O efeito de curto prazo mais óbvio da cannabis na saúde é a intoxicação, caracterizada por distúrbios de consciência, cognição, percepção, afeto ou comportamento, bem como de outras funções e respostas psicofisiológicas.

O uso agudo compromete a capacidade de conduzir veículos e aumenta o risco de lesão por acidentes de trânsito.

Há evidências de que o uso de cannabis pode desencadear eventos coronarianos.

Sobre os efeitos de longo prazo:

Os usuários regulares de cannabis podem desenvolver dependência da droga.

A síndrome de abstinência é bem documentada na dependência de cannabis.

Evidências crescentes revelam que o uso regular e intenso de cannabis durante a adolescência está associado a desfechos negativos mais graves e persistentes do que o uso durante a vida adulta.

Vários estudos prospectivos mostram uma relação dose-resposta consistente entre uso de cannabis na adolescência e risco de sintomas psicóticos ou esquizofrenia.

A associação entre uso de cannabis e psicose ou esquizofrenia foi reconhecida há mais de duas décadas, de diversas maneiras.

O relatório da OPAS/OMS (2018) deixa claro que uso não medicinal de cannabis trará custos de saúde, sociais e econômicos para governos e sociedade, além do indivíduo.

A seguir descrevemos a recente normatização sobre a planta *Cannabis sativa L* no país e o papel do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento e da Anvisa, ambos suportados pela Convenção de Drogas da ONU.

A atualização da lista das Denominações Comuns Brasileiras (DCB) com inclusão de substâncias, produtos biológicos, princípios ativos, excipientes e plantas de interesse da indústria farmacêutica é uma rotina da Anvisa. Em 5 de maio de 2017, a Anvisa publicou a RDC nº 156/2017 que atualizou a lista DCB com a **inclusão da planta *Cannabis sativa L*** na relação, sob nº DCB 11543.

Contudo, a designação de uma DCB para uma planta não implica em reconhecer que ela é planta medicinal, mas sim que ela tem potencial para ser planta medicinal (pesquisa) ou pode ser reconhecida e importada como planta medicinal ou ainda, pode ser utilizada como insumo de um medicamento que receba registro.

A RDC nº 277, de 16 de abril de 2019, que dispõe da atualização do Anexo I da Portaria nº 344/1998, contém em sua Lista E, de **Plantas proscritas** que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas, a planta *Cannabis sativa L*. A RDC dispõe

ainda sobre a proibição da importação, a exportação, o comércio, a manipulação e o uso dessa planta.

Além disso, entendendo que o cultivo da planta *Cannabis sativa L* é de responsabilidade do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Com base em que o agronegócio, no Brasil, contempla produtores e reúne atividades de fornecimento de bens e serviços à agricultura, produção, processamento, transformação e distribuição de origem agropecuária até o consumidor final. Ainda, o MAPA integra sob sua gestão os aspectos mercadológico, tecnológico, científico, ambiental e organizacional do setor produtivo e também dos setores de abastecimento, armazenagem e transporte de safras, aspectos que contemplam o cultivo da planta em questão.

Adicionalmente, em concordância com a possibilidade de autorizar cultivo e medicamentos à base de *Cannabis spp* estar prevista na Convenção de Drogas da ONU de 1961 (Promulgada por meio do decreto nº 54.216, de 27 de agosto de 1964), transcrita a seguir:

“As partes adotarão todas as medidas legislativas e administrativas que possam ser necesssárias: à limitação exclusiva a fins médicos e científicos, da produção, fabricação, exportação, importação, distribuição, comércio, uso e posse de entorpecentes, dentro dos dispositivos da presente Convenção”

Assim, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), conforme Lei nº 11.343/2006 – Decreto 5.912/2006 Parecer da Procuradoria Nota CONS nº 33/2015/PF-Anvisa/PGF/AGU tem competência legal para regulamentação e estabelecer critérios de cultivo da planta citada.

Considerações finais

Nos Estados Unidos da América, Reino Unido, Espanha, Portugal, Israel Canadá, e Uruguai já foi autorizado registro e comercialização de medicamentos à base de canabidiol, isolado ou em associação, com diversas indicações, entre elas, tratamento de convulsões epiléticas, espasticidade em pacientes com esclerose múltipla, náuseas e vômitos associados à quimioterapia, e outras.

No Brasil, a Anvisa autorizou o registro e comercialização do medicamento Mevatyl®, à base de canabidiol associado a tetraidrocannabinol, para tratamento da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla.

A Anvisa definiu critérios para importação e publicou uma lista de **produtos** à base de canabidiol (não registrados no país) para uso excepcional. A Anvisa já estabeleceu normas para prescrição, dispensação, controle e escrituração de **medicamentos** à base de canabinoides.

A prescrição e uso compassivo de canabidiol, além do protocolo de utilização e relatório de acompanhamento estão regulamentados pelo Conselho Federal de Medicina.

Medicamentos à base de canabinoides ainda não foram incluídos em guias de prática clínica ou diretrizes terapêuticas nos países que já comercializam esses medicamentos. No Brasil, os PCDT de doenças debilitantes, especificamente as citadas neste parecer, não incluíram medicamentos a base de canabinoides ou canabidiol como alternativa terapêutica.

Pesquisas com canabinoides para tratamento de doenças debilitantes graves são de grande relevância em um número significativo de países, inclusive no Brasil.

Há corpo de evidências suficientes para recomendar uso de canabidiol de grau farmacêutico, como adjuvante no tratamento de pacientes pediátricos com epilepsia resistente ao tratamento, para reduzir a frequência de convulsões.

Há evidência moderada para recomendar o uso de canabinoides para o tratamento da dor.

Até o momento, não encontramos evidências para recomendar uso de canabidiol, isolado ou em associação, em pacientes esquizofrênicos. Assim, ainda são necessários ensaios clínicos randomizados de boa qualidade e com grande número de paciente com resultados positivos para endossar a introdução de CBD na prática clínica.

O Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia não se manifestará sobre o cultivo da planta *Cannabis sativa L* no país, pois entende ser de responsabilidade da Anvisa e do MAPA.

S.M.J., este é o parecer.

Pamela Alejandra Escalante Saavedra

Farmacêutica
CRF-SP

Letícia Nogueira Leite

Farmacêutica
CRF-DF

Carolina Maria Xaubet Olivera

Farmacêutica
CRF-DF

José Luis Miranda Maldonado

Coordenador Técnico e Científico
Farmacêutico CRF-DF

Referências

Agência Nacional de Vigilância Sanitária Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos CMED Secretaria Executiva. Preços máximos de medicamentos por princípios ativos. Atualizada em 01/07/2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/>

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico. Disponível em: portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 156, de 5 de maio de 2015. Dispõe sobre alteração das RDC nº 64/2012, nº 29/2013, nº 42/2014, nº 01/2015, nº 11/2015, nº 71/2016, para a inclusão, alteração e exclusão de Denominações Comuns Brasileiras DCB, na lista completa das DCB da Anvisa. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/>

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 17, de 6 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.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 128, de 2 de dezembro de 2016. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (produtos à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides, dentre eles o THC, em conformidade com o capítulo I seção II da Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 17, de 6 de maio de 2015).

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 130, de 2 de dezembro de 2016. 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.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 277, de 16 de abril de 2019. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Lista de substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 maio de 1998. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/>

American Academy of Neurology. Initiation of Treatment for Parkinson's Disease. 2002. [acesso em 2019 ago 07]. Disponível em: <https://www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/102>

American Academy of Neurology. Initiation of Treatment for Epilepsy. [acesso em 2019 ago 07]. Disponível em: <https://www.aan.com/Search/?OriginDomain=&SearchValue=epilepsy&NoLimit=False&FilterArticleType=&FilterContentType=Guideline&StartIndex=0&sortType=Relevance&relevanceRadio=Relevance&ContentSources=AllWebsites>

Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Disponível em: <http://clinicaltrials.gov>. Acesso em: 01/08/2019.

Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Ministério da Saúde. Plataforma Brasil. Pesquisas aprovadas. Disponível em: plataformabrasil.saude.gov.br. Acesso em: 24/07/2019.

Brasil. Portaria SAS/MS nº 364, de 9 de abril de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas Esquizofrenia. Disponível em: saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 10, de 31 de outubro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson. Disponível em: saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Disponível em: saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 17, de 21 de junho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Disponível em: conitec.gov.br/protocolos

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 7, de 3 de julho de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Disponível em: saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes.

Canada, Government of Ontario, Critical Care Services Ontario CCSO. Provincial Guidelines for the Management of Medically-Refractory Epilepsy in Adults and Children Who are not Candidates for Epilepsy Surgery. 2016. [acesso em 2019 ago 07]. Disponível em: https://www.criticalcareontario.ca/EN/Epilepsy%20Guideline%20Series/Prov%20Guidelines%20for%20Management%20of%20MRE%20in%20Adults%20Children%20not%20candidates%20for%20Surgery_EN.pdf

Canadian Neurological Sciences Federation CNSF. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. Volume 39 Number 4 (Supplement 4) July 2012. [acesso em 2019 ago 07]. Disponível em: http://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/sites/default/files/PD_Guidelines_2012.pdf

Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2113, de 16 de dezembro de 2014. Aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. Disponível em: portal.cfm.org.br/index

Devinsky O, Cross JH, Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;377(7):699-700.

Díaz LI. Sistema cannabinoide endógeno: Aspectos bioquímicos e implicación fisiológica. In: Actualización sobre el potencial terapêutico de los cannabinoides. Sociedad Española de Investigación sobre cannabinoides. 2009.

European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use EMA CHMP. CHMP summary of positive opinion for Epidyolex. Epidyolex. Cannabidiol. 2019. [acesso em 2019 ago 2]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/epidyolex>

European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction EMCDDA. 2019. WHO recommends rescheduling of cannabis. [acesso em 2019 ago 05]. Disponível em: http://www.emcdda.europa.eu/news/2019/who-recommends-rescheduling-of-cannabis_en

Fallon MT, Albert Lux E, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, Wright S, Lichtman AH, Kornyejeva E. Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *Br J Pain.* 2017;11(3):119-33.

Fernández J, Lorenzo P, Leza JC. Cannabis Farmacología. In: Lorezo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I. Drogodependencias Farmacología, Patología, Psicología, Legislación. 3ª Ed. Madrid: Editorial Panamericana. 2009.

Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Review* 2014, Issue 3.

Gobierno de España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS. [acesso em 2019 ago 6]. Disponível em: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Iseger T, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *J Sch Res.* 2015; 162:153-61.

Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, Wright S, Kornyejeva E, Fallon MT. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *J Pain Symptom Manage.* 2018;55(2):179-188.

McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol. Rev.* 2008; 30:67-76.

Ministério da Saúde de Israel. Registro de medicamentos israelense. [acesso em 2019 ago 7]. Disponível em: <https://data.health.gov.il/drugs/index.html#/byDrug>

O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav.* 2017; 70:341-8.

Organização Panamericana da Saúde, Organização Mundial da Saúde. Os efeitos na saúde e sociais do uso não medicinal de cannabis. Washington DC: Organização Panamericana da Saúde; 2018.

Republica Oriental del Uruguay, Junta Nacional de Drogas, Instituto de Regulación y Control del Cannabis - IRCCA. [acesso em 2019 ago 02]. Disponível em: <https://www.ircca.gub.uy>

Republica Oriental del Uruguay. Poder Legislativo. Ley nº 19.172 de 20 de diciembre de 2013. Marihuana y sus derivados, control y regulación del estado de la importación, producción, adquisición, almacenamiento, comercialización y distribución. [Acesso em 2019 ago 05]. Disponível em: <https://legislativo.parlamento.gub.uy/temporales/leytemp6296830.htm>

República Portuguesa. Serviço Nacional de Saúde SNS. Autoridade Nacional do Medicamento e de Produtos de Saúde Infarmed. [acesso em 2019 ago 07]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/>

Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ.* 2014;348:g254-136.

Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: A systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018; 89:741-53.

Suraev AS, Todd L, Bowen MT, et al. An Australian nationwide survey on medicinal cannabis use for epilepsy: History of antiepileptic drug treatment predicts medicinal cannabis use. *Epilepsy Behav.* 2017; 70:334-40.

Tandon, R., Keshavan, M.S., Nasrallah, H.A., 2008. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophr. Res.* 2008;100: 4-19.

Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K; GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1085-96.

United Kingdom, National Institute for Health and Care Excellence NICE Guideline Parkinson's disease in adults. 2017. [acesso em 2019 ago 07]. Disponível em: nice.org.uk/guidance/ng71

United Kingdom, National Institute for Health and Care Excellence NICE Guideline Autism spectrum disorder in adults: diagnosis and management Clinical guideline [CG142]. 2012. [acesso em 2019 ago 07]. Disponível em : <https://www.nice.org.uk/guidance/CG142/chapter/1-Guidance#interventions-for-autism>

United Kingdom, Department of Health and Social Care. NHS England. Cannabis-based products for medicinal use. 2018. [acesso em 2019 ago 6]. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/753444/letter-with-guidance-on-cannabis-based-products-for-medicinal-use.pdf

Vachová M, Novotná A, Mares J, Taláb R, Fiedler J et al. A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Parallel-Group, Placebo- Controlled Study of Effect of Long-Term Sativex® Treatment on Cognition and Mood of Patients with Spasticity Due to Multiple Sclerosis. *J Mult Scler.* 2014; 1:122.

Whiting PF, Wolf RF, Deshpande S, DiNisio M, Duffy S, Hernandez AV et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and Meta-analysis. JAMA. 2015;313(24):2456-73.

World Health Organization – WHO. 2018. Annex 1- Extract from the Report of the 41st Expert Committee on Drug Dependence: Cannabis and cannabis-related substances. [acesso em 2019 ago 05]. Disponível em: <https://mjbizdaily.com/wp-content/uploads/2019/01/Annex-1-41-ECDD-recommendations-cannabis-22Jan19.pdf>

NÃO COPIAR