



UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

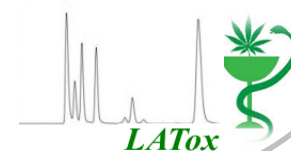


CÂMARA DOS DEPUTADOS
COMISSÃO ESPECIAL - PL 0399/15 - MEDICAMENTOS
FORMULADOS COM CANNABIS

Avaliação de segurança do uso medicinal de Cannabis

Profa. Dra. Virgínia Martins Carvalho
viriniamc@pharma.ufrj.br

Faculdade de Farmácia, Laboratório de Análises Toxicológicas



FarmaCannabis



✓ MONITORAMENTO dos tratamentos com produtos à base de *Cannabis* → **AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA**

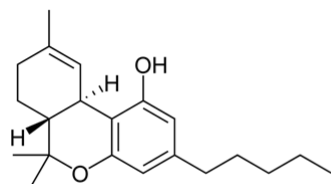
✓ ORIENTAÇÃO e APOIO farmacêutico na obtenção de extratos medicinais (medicamento) para responsáveis/pacientes

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Nº CAAE 2021817.0.00005257

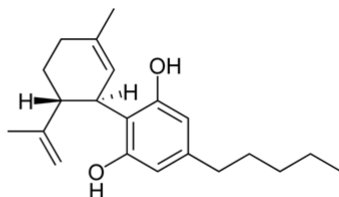


CONCEITOS PARA ENTENDER A AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA

CONCEITOS



Tetrahidrocanabinol (THC)



Canabidiol (CBD)



DROGA → fármaco ou mistura de fármacos que pode conter inertes, contaminantes e adulterantes

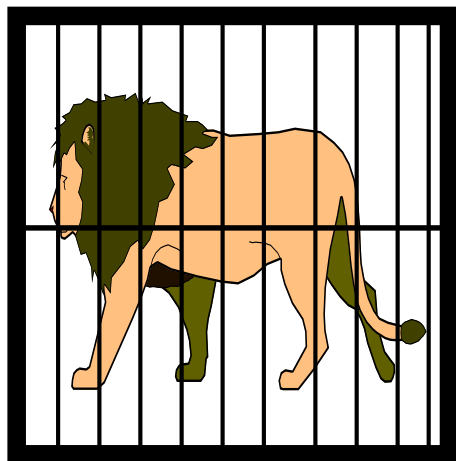
FÁRMACO → substância de estrutura química definida com atividade biológica de interesse terapêutico

DROGA VEGETAL → plantas, partes de plantas, extratos brutos usados como matéria prima na elaboração de medicamentos. Extratos são classificados como **IFAV-insumo farmacêutico ativo vegetal**

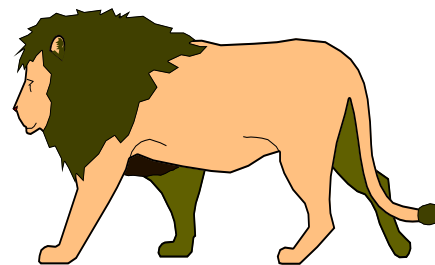


MEDICAMENTO → produto farmacêutico tecnicamente obtido ou elaborado com finalidade preventiva, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico

AVALIAÇÃO DE RISCO



X

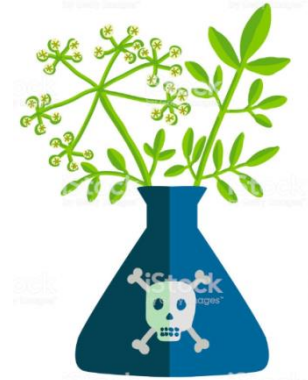


RISCO = PERIGO X CONDIÇÃO DE EXPOSIÇÃO



PERIGO = TOXICIDADE

TOXICIDADE → propriedade intrínseca de causar dano



Substância, fármaco, droga ou medicamento que pode causar

- ✓ Intoxicação aguda (altas doses, curto período de exposição)
- ✓ Intoxicação crônica (doses moderadas longo período de período de exposição)
- ✓ Efeitos específicos (hipersensibilidade, câncer, teratogênese, mutações germinativas)

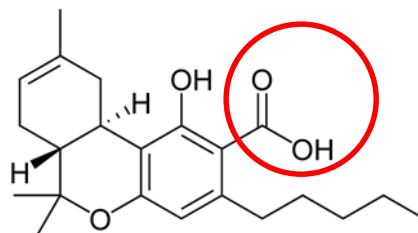
CARACTERIZAÇÃO DA TOXICIDADE



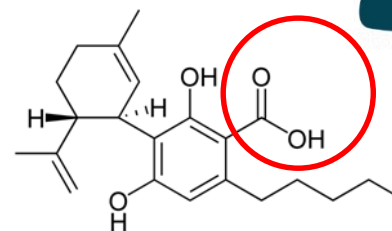
- ✓ Depende da forma de apresentação físico-química da substância
- ✓ Depende do veículo/formulação
- ✓ Depende da combinação de fármacos

1. Toxicidade aguda (DL_{50})
2. Toxicidade crônica (SNC, cardíaco, carcinogênese, etc.)

Não psicoativo

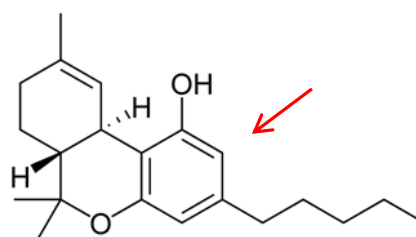


Ácido tetrahydrocannabinólico

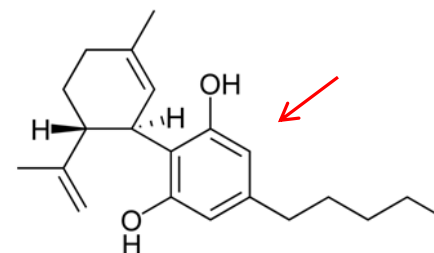


Ácido canabidiólico

Descarboxilação por aquecimento
(perda de CO_2)
Preparação da matéria-prima

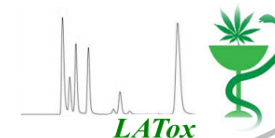


Tetrahydrocannabinol (THC)



Canabidiol (CBD)

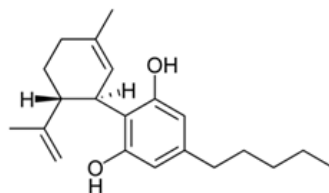
Psicoativo



TOXICIDADE AGUDA – DL₅₀

CBD

Via intravenosa



Canabidiol (CBD)

Índice de toxicidade do canabidiol.

Animal	Teste	Via	Dose	Efeito
Cão	DL ₅₀	Intravenosa	> 254 mg/kg	
Macaco	DL ₅₀	Intravenosa	212 mg/kg	Cardíaco: arritmias Comportamentais: contração muscular ou espasticidade Respiratório: Dispneia

Nota: DL₅₀: Dose Letal 50%.

Fonte: ChemIDplus: base de dados sobre substâncias químicas no Toxnet (rede de dados em toxicologia da biblioteca nacional de medicina dos EUA – NIH). Disponível em: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/m/13956-29-1>

Biodisponibilidade oral 6%

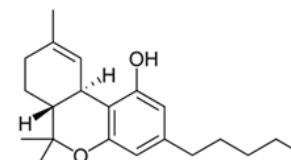
Intoxicação aguda, dose de CBD 20 a

50 vezes maior do que a via

intravenosa → **4200 mg/kg em**

macacos

THC



Tetrahydrocannabinol (THC)

Valores estimados de DL₅₀ para Δ⁹-THC administrado por via oral em ratos tratados durante 7 dias.

Composto	% Pureza	Veículo	Cepa	DL ₅₀ (mg/kg)	
				Macho	Fêmea
Δ ⁹ -THC	90%	2,5% ETOH em óleo de gergelim	Wistar-Lewis	1160 (850–1580)	860 (640–1160)
			Fischer	1910 (1390–2680)	1040 (820–1320)
	96%	Óleo de gergelim	Fischer	1015 (780–1320)	800 (630–1010)

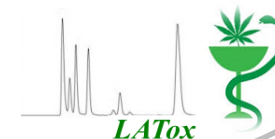
Nota: DL₅₀: Dose Letal 50%.

Fonte: Thompson *et al.*, 1973.

Biodisponibilidade oral 10 a 20%

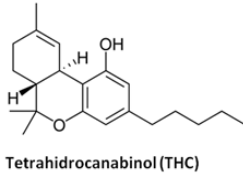
Grave hipotermia, bradipneia, rápida perda de peso, imobilidade, ataxia, tremores musculares e prostração

800 mg/kg em ratos



TOXICIDADE CRÔNICA E RISCO INDIRETO

THC



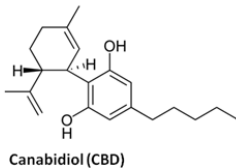
✓ Transtornos psiquiátricos

✓ Efeitos psicotrópicos e físicos → comprometimento da atenção e coordenação motora

✓ LOEL (Low Observed Effect level = menor dose onde se observa efeito): **0,2 a 0,3 mg/kg (14 mg para 70kg)**



CBD



✓ Hepatotoxicidade

✓ Depressor do SNC, sonolência

✓ LOEL: **não determinado**

***CARACTERIZAÇÃO DOS
PRODUTOS CONSUMIDOS
CENÁRIO ATUAL***

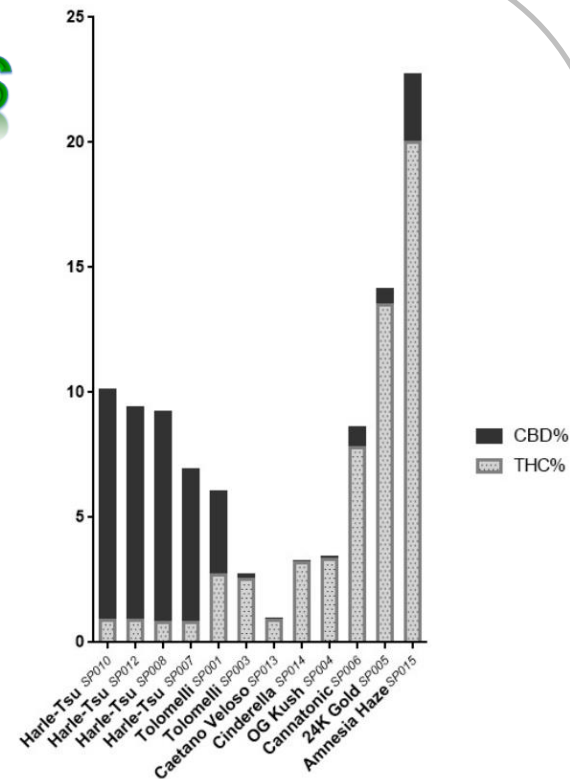
PERFIL - PLANTAS CULTIVADAS

≈ 5% **Cânhamo (HEMP)**: **THC/CBD<1**

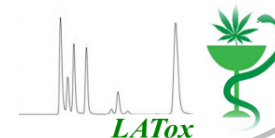
≈ 95% **Maconha (MARIJUANA)**: **THC/CBD>1**

Cultivo

- ✓ Mudas: obtidas por estaquia (clones)
- ✓ Sementes (*relatos: a cada 3 sementes consegue 1 planta*)
 - Mercado nacional clandestino: R\$ 200,00 → 2 sementes Medikit CBD
 - Importadas: Medikit CBD, 1 semente=8 Euros; 10 sementes=60 Euros



**BRASIL NUNCA REGULAMENTOU O
CÂNHAMO!!! POR QUÊ?**



PERFIL - PRODUTOS



PERFIL - PRODUTOS

IMPORTADOS: CO₂, Extração por solventes, ???
Registro: suplementos alimentares (THC≤0,3%)



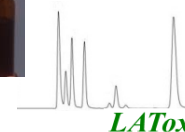
ONGs: decocção (2016-2017), extração com etanol (2018/2019), ???



CLANDESTINOS: ???



DOMÉSTICOS: decocção (2016-2017), extração com etanol (2018/2019), prensa (2019)



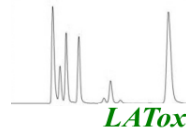
LATox

PERFIL - CANNABINOIDES

Tabela 5. Distribuição dos cannabinoides nos extratos medicinais segundo o perfil

NACIONAIS						
Perfil	mg mL ⁻¹					
	CBD	THC	CBDA	THCA	CBN	
THC (n=30)						
Média ± DP	0,64 ± 0,92	9,81 ± 13,49	0,13 ± 0,21	1,24 ± 1,25	0,44 ± 1,12	
Faixa	0,00 - 2,30	0,73 - 44,85	0,00 - 1,02	0,00 - 4,77	0,00 - 1,03	
CBD (n=10)						
Média ± DP	3,06 ± 1,90	0,18 ± 0,12	1,98 ± 1,82	<LD	<LD	
Faixa	0,95 - 10,45	0,00 - 0,49	0,00 - 4,44	0,00 - 0,26	0,00 - 0,10	
Traços (n=22)						
Média ± DP	<LD	0,19 ± 0,23	0,14 ± 0,15	0,16 ± 0,26	<LD	
Faixa	0,00 - 0,25	0,00 - 0,90	0,00 - 0,46	0,00 - 1,10	0,00 - 0,20	
Resinas THC (n=6)			mg g ⁻¹			
Média ± DP	14,88 ± 2,34	293,42 ± 57,20	0,64 ± 0,93	4,87 ± 4,00	11,92 ± 9,53	
Faixa	0,33 - 16,99	28,30 - 348,48	0,00 - 2,39	0,14 - 11,49	4,20 - 29,56	
IMPORTADOS						
	mg mL ⁻¹					
	CBD	THC	CBDA	THCA	CBN	
CBD (n=26)						
Média ± DP	72,53 ± 60,63	1,21 ± 1,32	0,22 ± 0,50	0,26 ± 0,46	0,16 ± 0,21	
Faixa	13,17 - 284,90	0,00 - 4,33	0,00 - 1,78	0,00 - 1,84	0,00 - 0,75	
Resinas CBD (n=7)			mg g ⁻¹			
Média ± DP	151,40 ± 31,45	2,91 ± 2,46	1,13 ± 1,65	1,27 ± 1,95	0,65 ± 0,52	
Faixa	104,99 - 189,26	0,86 - 8,15	0,00 - 4,49	0,00 - 5,22	0,00 - 1,35	

DP: desvio padrão; LD: limite de detecção.



IMPORTADOS - ROTULAGEM

Table 2: Label accuracy by cannabidiol contents.

		CBD concentrations ^a		CBD labeled concentrations ^a
		Mean ± SD	Range	Range
Accurate ^b	Oil (n=14)	76.0 ± 52.0	21.1 – 210.5	25.0 – 200.0
	Resin (n=2)	211.9	183.2 – 240.6	180.0 – 240.0
Under ^c	Oil (n=10)	50.3 ± 35.0	13.2 – 121.9	21.2 – 100.0
	Resin (n=6)	146.1 ± 30.9	105.0 – 189.3	160.0 – 240.0
Over ^d	Oil (n=4)	117.8 ± 112.4	42.7 – 284.9	10.0 – 200.0

^aCBD mg/mL for oil and mg/g for resin

^bCBD content tested within 15% of labeled value

^cCBD content exceeded labeled value by more than 15%

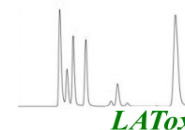
^dCBD content tested more than 15% labeled value

N=36 produtos

✓ 45% teores de acordo com rótulos

✓ 45% teores sub-rotulados

✓ 10% teores sobre-rotulados



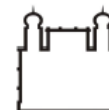
PERFIL - CONTAMINANTES



CHUMBO

Metal tóxico – efeitos no SNC,
medula óssea, etc.

Nacionais n=48
Importados n=34



Minas Gerais

- ✓ 50% valores acima do LMP (Farmacopeia Americana-USP, 0,5 mg/kg)
- ✓ 25 % valores acima do LMP (Farmacopeia Brasileira-FB, 1mg kg⁻¹)

Rio de Janeiro

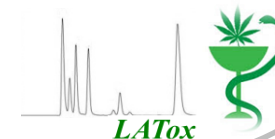
- 4% acima do LMP USP
- 13% acima do LMP FB

Paraíba e Piauí

Todas abaixo do LMP FB e USP

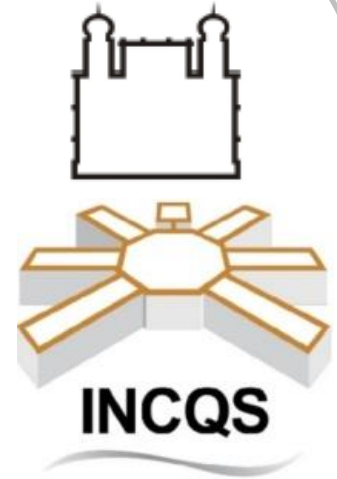
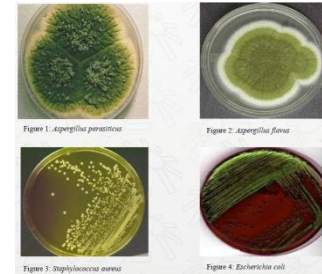
Importados

Uma amostra dos EUA acima do LMP USP e FB



PERFIL - CONTAMINANTES

MICROBIOLÓGICO



40% dos produtos nacionais contaminados com fungos e bactérias
(Farmacopeia Brasileira, 5ª edição)

- ✓ *Candida albicans* (*fungo*)
- ✓ *Escherichia coli* (*coliforme fecal*)
- ✓ *Enterobacter cloacae* (*coliforme fecal*)
- ✓ *Bacillus mycoides*
- ✓ *Staphylococcus epidermidis*
- ✓ *Bacillus subtilis*



PREPARAÇÃO DOMÉSTICA

CASO PERNAMBUCO – ORIENTAÇÃO REMOTA



PREPARAÇÃO DOMÉSTICA

CASO PERNAMBUCO – ORIENTAÇÃO REMOTA



Teores (mg/mL)

CBD	THC	CBDA	THCA	CBN
23.6	16.7	1.1	ND	0.7

Menina, síndrome de Rett, 0,3mL/dia

Dose: 7,2 mg CBD (0,5 mg/kg) e 5,1 mg de THC (0,3 mg/kg)/day

PREPARAÇÃO DOMÉSTICA

CASO RIO JANEIRO – PREPARO INDIVIDUAL



Menino, TEA, dose 0,5 mg/kg de CBD



CBD=8 mg/mL; THC=0,4 mg/mL

EXPOSIÇÃO

EXPOSIÇÃO - PRESCRIÇÃO

Cannabis Sativa 5% — 60 cap
(óleo laranja
rico em CBD)
a base
de 5 gotas 8/8 horas
em uma graduação
de 201

Uso oral
Depo-kort - 4ml s/dh
Soluvel - 1 + 1 + 1,5g
Óleo laranja - 16 gotas 3x/dia. Observar 1a
2 meses.
Se necessário, passar para 24 gotas e 32 gotas

Falta conhecimento, protocolo e padronização

ONG Paraíba - rótulo: data de fabricação 05/02/2018 e validade 05/04/2018 – “EXTRATO DE CANNABIS INDICA”, ESPÉCIE GOLD “**ÓLEO LARANJA**”

Teores (mg/mL)

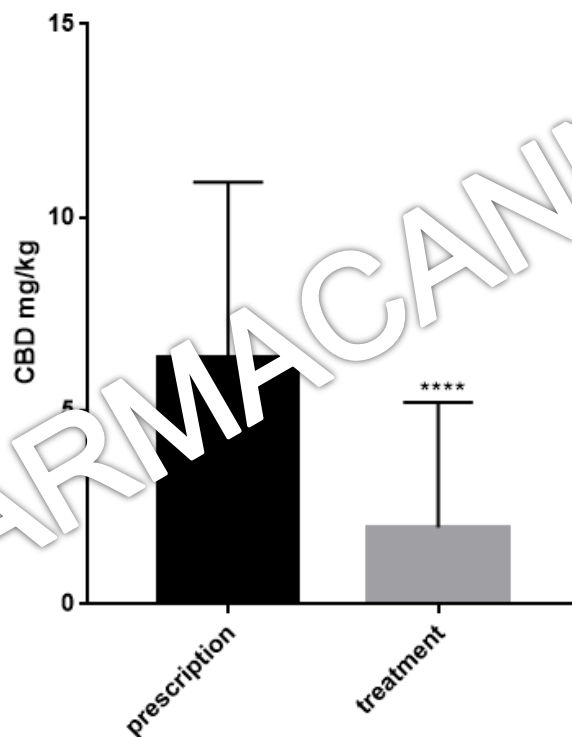
CBD	THC	CBDA	THCA	CBN
ND	ND	0,20	ND	ND

Criança, 2 anos, síndrome de West
Mãe abandonou tratamento após conhecimento da composição do produto

EXPOSIÇÃO - PRESCRIÇÃO

Tratamento – prescrição x dose real

CBD prescription mean=6 ± 5 mg/kg (range: 1 - 18 mg/kg)
CBD treatment mean=2 ± 3 mg/kg (range: 0.0 - 11 mg/kg)
Mann-Whitney Test p-value < 0.0001



EXPOSIÇÃO – PRODUTOS CLANDESTINO

CRIANÇA, EPI REFRATÁRIA

- ✓ Mãe adquire extrato no mercado clandestino inicia tratamento em 10/17 ↑ frequência convulsões – suspende em 12/17
- ✓ Mãe relatou que “achava que extrato de maconha era bom para epilepsia”

Teores (mg/mL)

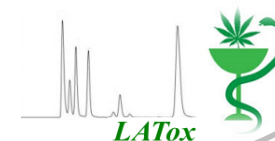
	CBD	THC	CBDA	THCA	CBN	Origem	Percepção
10/17	4,0	38,7	1,9	2,9	1,9	SC - 450,00; 30mL	Piora (0,5 mL)
01/18	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	PI - 220,00; 60mL	Melhora (1,0mL)
03/18	8,7	0,0	0,1	0,0	0,0	EUA – 700,00; 250mL	Melhora (2,0 mL)
10/18	7,3	0,0	0,2	0,0	0,0	EUA – 700,00; 250mL	Melhora (2,0 mL)

✓ Importado: R\$ 0,40/mg CBD

✓ Piauí: R\$ 2,60/mg CBD

Ao saber que os extratos clandestinos contém teores inadequados de canabinoides compra importado.

Atualmente conseguiu fornecimento pelo plano de saúde

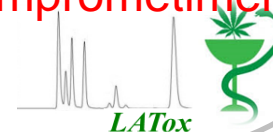


AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA

INDIVIDUAL – cultivo e produção de extratos



- Cânhamo → extratos ricos em CBD
 - ✓ Risco de intoxicação aguda e crônica ao CBD: ↓ (hepatotoxicidade)
 - ✓ Risco de **maior relevância: contaminação** microbiana, de metais e praguicidas → **inerente a qualquer outro extrato de planta preparado artesanalmente**
- Maconha → extratos ricos em THC
 - ✓ Risco de intoxicação aguda ↓
 - ✓ Risco de intoxicação crônica ↑ (**transtornos psiquiátricos, especialmente crianças e adolescentes**)
 - ✓ Risco associados aos efeitos adversos de curto prazo ↑ (**comprometimento da atenção e coordenação motora, surtos psicóticos/pânico**)



AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA



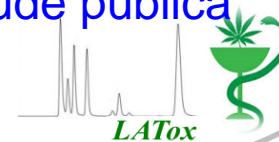
COLETIVO – cultivo e produção de extratos

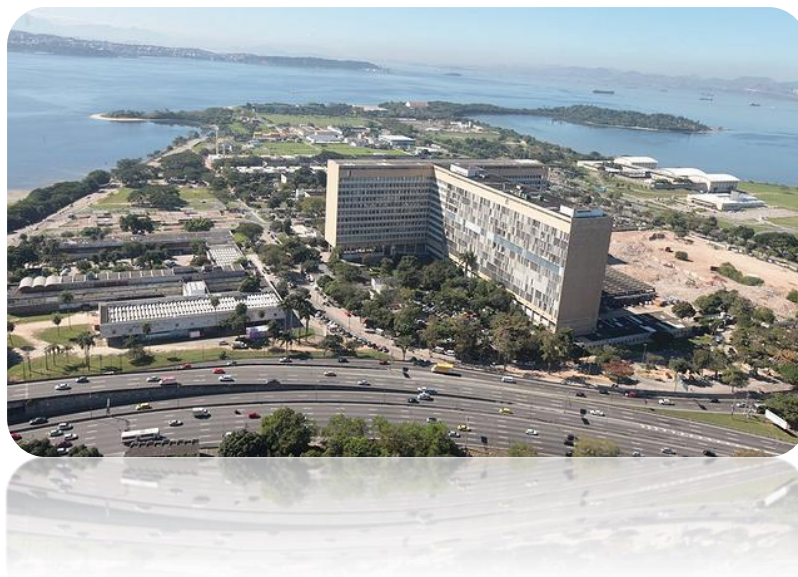
Distribuição por ONGs, fundações

Riscos associados à falta de controle sanitário ↑

- ✓ Contaminação no processo de produção (solventes, microbiológico, metais tóxicos, praguicidas) **inerente a qualquer outro extrato de planta preparado sem controle sanitário**
- ✓ Abandono de tratamentos comprovados por produtos sem princípios ativos
- ✓ Desvios: uso abusivo de plantas e extratos ricos em THC
- ✓ **Percepção da sociedade de que o uso de maconha é medicinal e portanto seguro**

Produção de droga vegetal, medicamentos fitoterápicos ou sintéticos requer **REGULAÇÃO SANITÁRIA** para minimizar riscos à saúde pública





Obrigada!!!

Perguntas?

Profa. Virgínia Martins Carvalho
virginiamc@pharma.ufrj.br

