



UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO DE JANEIRO

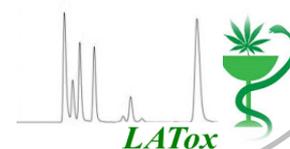


CÂMARA DOS DEPUTADOS  
COMISSÃO ESPECIAL - PL 0399/15 - MEDICAMENTOS  
FORMULADOS COM CANNABIS

# ***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**

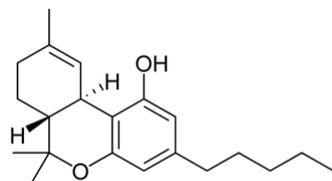
✓ ORIENTAÇÃO e APOIO farmacêutico na obtenção de extratos medicinais (medicamento) para responsáveis/pacientes

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

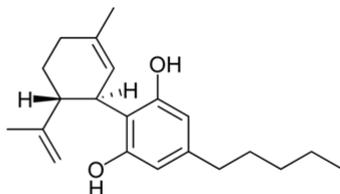


# **CONCEITOS PARA ENTENDER A AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA**

# CONCEITOS



Tetrahidrocanabinol (THC)



Canabidiol (CBD)



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

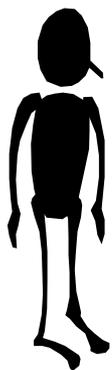
**FÁRMACO** → substância de estrutura química definida com atividade biológica de interesse terapêutico

**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**

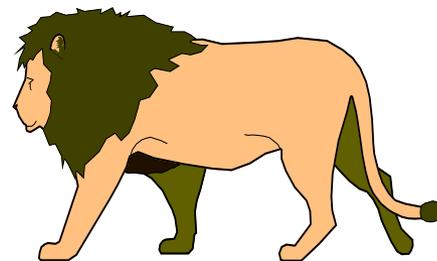


**MEDICAMENTO** → produto farmacêutico tecnicamente obtido ou elaborado com finalidade preventiva, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico

# 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)

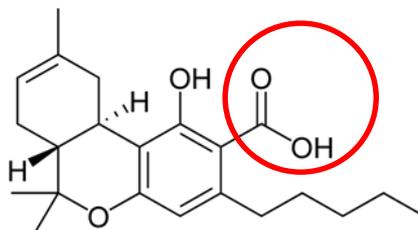
# CARACTERIZAÇÃO DA TOXICIDADE



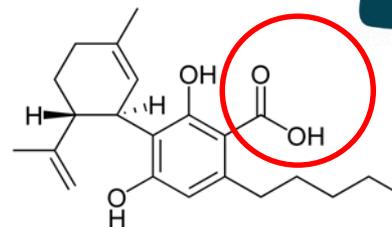
- ✓ Depende da forma de apresentação físico-química da substância
- ✓ Depende do veículo/formulação
- ✓ Depende da combinação de fármacos

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

**Não psicoativo**

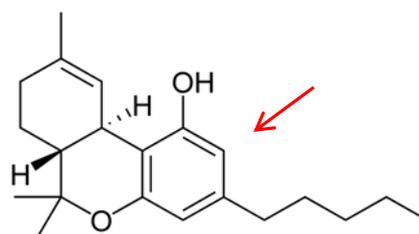


Ácido tetrahydrocannabinólico

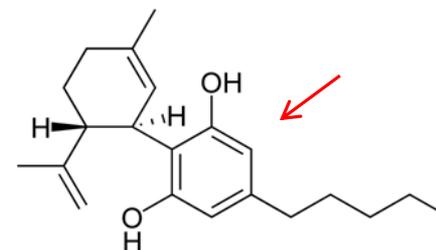


Ácido canabidiólico

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

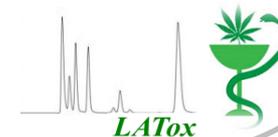


Tetrahydrocannabinol (THC)



Canabidiol (CBD)

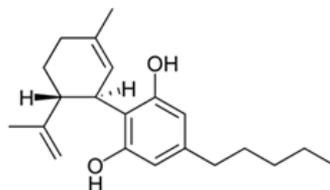
**Psicoativo**



# TOXICIDADE AGUDA – DL<sub>50</sub>

## CBD

Via intravenosa



Canabidiol (CBD)

Índice de toxicidade do canabidiol.

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

Nota: DL<sub>50</sub>: 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%**

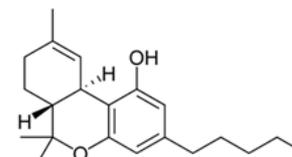
Intoxicação aguda, dose de CBD 20 a

50 vezes maior do que a via

intravenosa → **4200 mg/kg em**

**macacos**

## THC



Tetrahydrocannabinol (THC)

Valores estimados de DL<sub>50</sub> para Δ<sup>9</sup>-THC administrado por via oral em ratos tratados durante 7 dias.

Composto	% Pureza	Veículo	Cepa	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	
				Macho	Fêmea
Δ <sup>9</sup> -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)

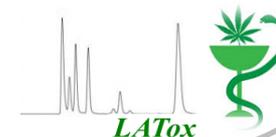
Nota: DL<sub>50</sub>: Dose Letal 50%.

Fonte: Thompson *et al.*, 1973.

**Biodisponibilidade oral 10 a 20%**

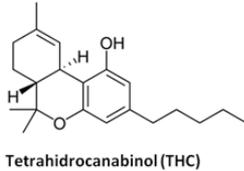
Grave hipotermia, bradipneia, rápida perda de peso, imobilidade, ataxia, tremores musculares e prostração

**800 mg/kg em ratos**



# TOXICIDADE CRÔNICA E RISCO INDIRETO

## THC



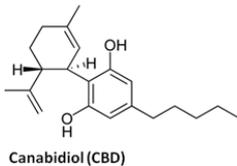
✓ Transtornos psiquiátricos

✓ 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**

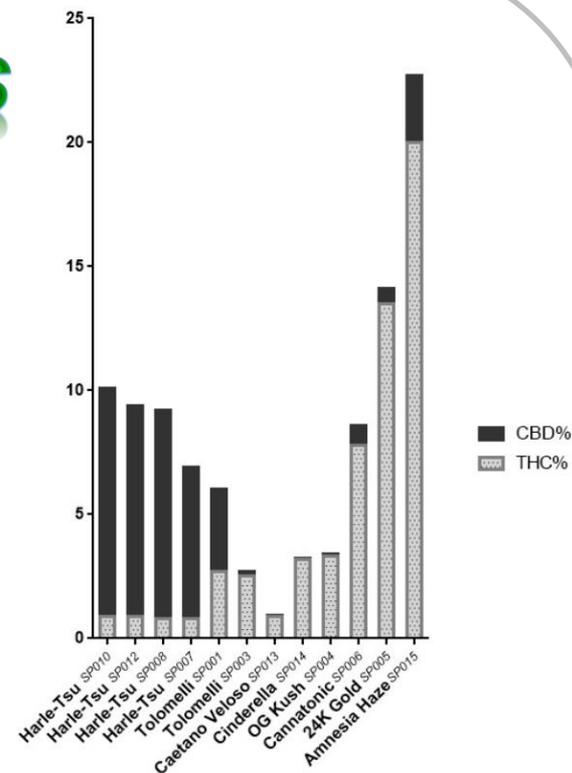
## Cultivo

✓ Mudas: obtidas por estaquia (clones)

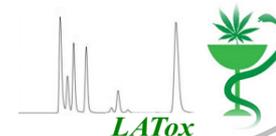
✓ Sementes (*relatos: a cada 3 sementes consegue 1 planta*)

• 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:** CO<sub>2</sub>, Extração por solventes, ???  
Registro: suplementos alimentares (THC≤0,3%)



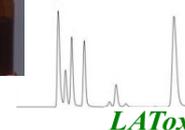
**ONGs:** decocção (2016-2017), extração com etanol (2018/2019), ???



**CLANDESTINOS:** ???



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

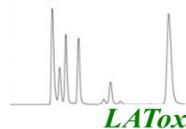


# PERFIL - CANNABINOIDES

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

NACIONAIS						
Perfil	mg mL <sup>-1</sup>					
<b>THC (n=30)</b>	<b>CBD</b>	<b>THC</b>	<b>CBDA</b>	<b>THCA</b>	<b>CBN</b>	
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	
<b>CBD (n=10)</b>						
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	
<b>Traços (n=22)</b>						
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	
<b>Resinas THC (n=6)</b>			mg g <sup>-1</sup>			
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 <sup>-1</sup>					
<b>CBD (n=26)</b>	<b>CBD</b>	<b>THC</b>	<b>CBDA</b>	<b>THCA</b>	<b>CBN</b>	
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	
<b>Resinas CBD (n=7)</b>			mg g <sup>-1</sup>			
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 <sup>a</sup>		CBD labeled concentrations <sup>a</sup>
		Mean ± SD	Range	Range
Accurate <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	Oil (n=4)	117.8 ± 112.4	42.7 – 284.9	10.0 – 200.0

<sup>a</sup>CBD mg/mL for oil and mg/g for resin

<sup>b</sup>CBD content tested within 15% of labeled value

<sup>c</sup>CBD content exceeded labeled value by more than 15%

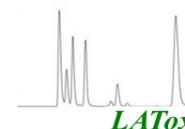
<sup>d</sup>CBD content tested more than 15% labeled value

N=36 produtos

✓ 45% teores de acordo com rótulos

✓ 45% teores sub-rotulados

✓ 10% teores sobre-rotulados



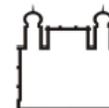
# PERFIL - CONTAMINANTES



## 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<sup>-1</sup>)

### Rio de Janeiro

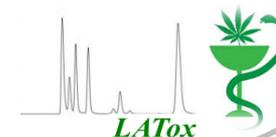
- 4% acima do LMP USP
- 13% acima do LMP FB

### Paraíba e Piauí

Todas abaixo do LMP FB e USP

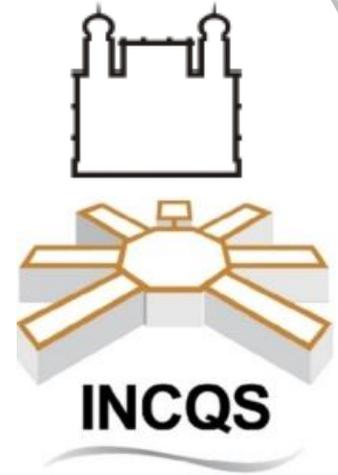
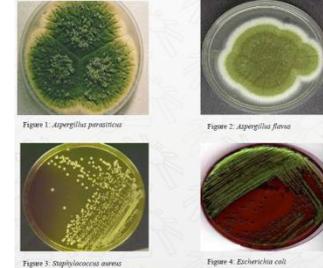
### Importados

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)

<b>CBD</b>	<b>THC</b>	CBDA	THCA	CBN
<b>23.6</b>	<b>16.7</b>	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)

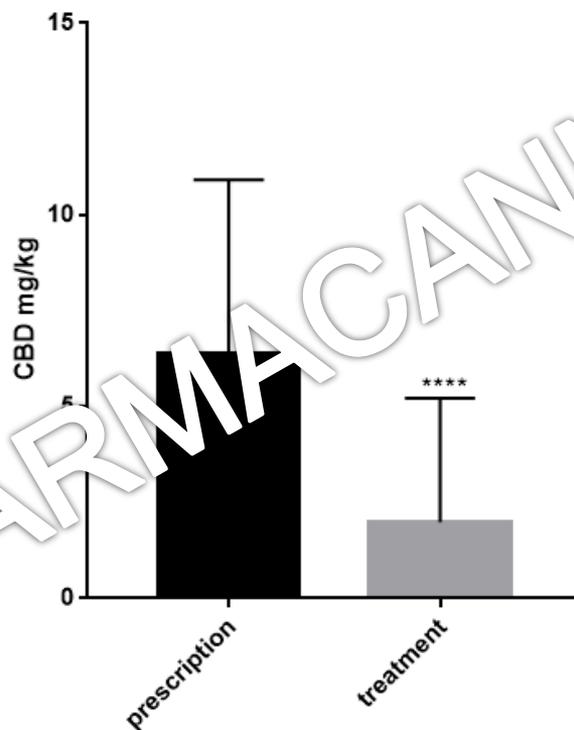
CBD	THC	CBDA	THCA	CBN
ND	ND	0,20	ND	ND

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)

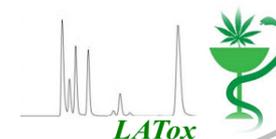
	<b>CBD</b>	<b>THC</b>	CBDA	THCA	CBN	Origem	Percepção
<b>10/17</b>	<b>4,0</b>	<b>38,7</b>	1,9	2,9	1,9	SC - 450,00; 30mL	Piora (0,5 mL)
<b>01/18</b>	<b>1,4</b>	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	PI - 220,00; 60mL	Melhora (1,0mL)
<b>03/18</b>	<b>8,7</b>	<b>0,0</b>	0,1	0,0	0,0	EUA – 700,00; 250mL	Melhora (2,0 mL)
<b>10/18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

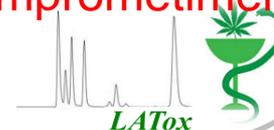


# AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA

## 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



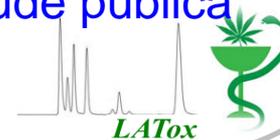
**COLETIVO** – cultivo e produção de extratos

**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](mailto:virginiamc@pharma.ufrj.br)

