

# A Química/Fitoquímica da planta Cannabis e a Resolução do Conselho Federal de Medicina - Acesso ao “canabidiol (CBD) medicinal”

Ubiracir Fernandes Lima Filho

## 1. O contexto

No dia 14 de outubro deste ano, o Conselho Federal de Medicina - CFM publicou a resolução CFM 2324/2022 que “aprova o uso do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias às terapias convencionais na Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e no Complexo de Esclerose Tuberosa”.<sup>1</sup> Esta resolução provocou grande movimento entre médicos e pacientes que já utilizavam esta substância química e algumas associações com outros metabólitos da mesma planta no tratamento de enfermidades distintas àquela indicada na CFM 2324/2022, restringidos naquele momento.

Já no dia 25 do mesmo mês, o CFM suspende temporariamente os efeitos daquela resolução anterior por meio da publicação da resolução CFM 2326/2022, que abre nova consulta pública “...em atenção às solicitações para revisão da Resolução pelas entidades médicas e pela sociedade civil em geral...”<sup>2</sup>

A substância química cujo uso terapêutico é abordado pelo CFM naquelas resoluções trata-se de uma das diversas substâncias produzidas pela planta cannabis, o canabidiol - CBD. Diferente do outro metabólito abundante da planta, o tetrahydrocannabinol - THC, o CBD não possui propriedades psicoativas. Esta característica e, presumivelmente com base em evidências científicas crescentes de que o CBD é seguro e bem tolerado em humanos,<sup>3</sup> resultou em 2018 na exclusão desta substância da relação de agente de dopagem pela Agência Mundial Antidoping - Wada na olimpíada de Tokio e desta forma permitiu atletas utilizarem sem riscos de penalizações por *doping*.

Além daquelas crescentes evidências científicas quanto aos aspectos da segurança, uma série de outros estudos científicos são publicados anualmente envolvendo diferentes usos terapêuticos do CBD e tem sido bastante importante para a racionalização e adoção por prescritores como ferramenta de sucesso no tratamento de algumas doenças.

Para aprovação de substâncias químicas e sua introdução em formulações destinadas ao uso terapêutico, os medicamentos, é prevista condução de estudos complementares àqueles realizados no ambiente científico. Estes estudos são confirmatórios dos efeitos

clínicos e reações indesejadas de um medicamento experimental para verificar sua eficácia e segurança, e são denominados Estudos/ensaios Clínicos.<sup>4</sup>

Esta transição entre o *status* de experimental e sua aprovação sanitária definitiva demanda tempo e investimentos consideráveis até a conclusão dos estudos clínicos. Neste sentido, são previstos programas assistenciais para o acesso alternativo à estas formulações, que são os programas de “Uso Compassivo” e “Acesso Expandido” onde, entre as características principais técnico-sanitárias para que um medicamento seja elegível a inclusão nos programas, consiste na existência daqueles estudos científicos ou etapas do estudo clínico em andamento.<sup>4</sup>

## **2. A química/fitoquímica**

No campo científico, apenas entre o ano de 2021 e outubro de 2022 foram descritos na base de dados Science Direct, 2039 artigos envolvendo o tema *Cannabidiol*, sendo destes, 950 sobre Medicina e Odontologia, 535 sobre Farmacologia, Toxicologia e Ciência Farmacêutica, e 170 artigos especificamente que de alguma forma trata da Química que envolve aquela substância. Entre outros temas, processos de extração e isolamento; caracterizações estruturais de metabólitos ou composição quali-quantitativa de frações de interesse; síntese, tiveram espaço na ciência química. Ressalta-se, estes números compreendem somente uma única base de dados científicos.

Os processos de extração e isolamento de frações ou mesmo isolamento integral do metabólito/substância ativa já era de interesse científico e industrial no Brasil, entretanto, recentemente percebeu-se crescimento significativo com a publicação do “Circuito Deliberativo – CD 637/2022 – Autorização de Excepcionalidade”, que passou a possibilitar, “em caráter excepcional, a importação de derivado vegetal de *Cannabis* spp. para purificação e obtenção, em território nacional, do fitofármaco CBD em grau farmacêutico para ser usado na fabricação de produtos de *Cannabis*”.<sup>5</sup>

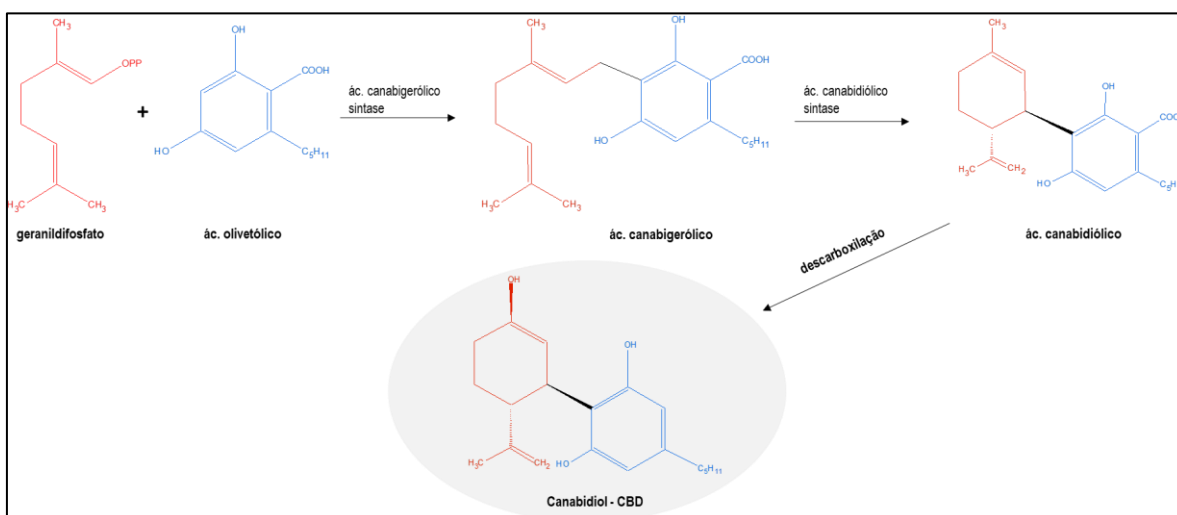
Esta decisão da Anvisa possibilita que indústrias farmoquímicas nacionais importem extratos brutos, e produzam a substância ativa localmente, e, desta forma, se verifique em futuro próximo impactos positivos no custo final do medicamento para a população. Valorosa iniciativa da Anvisa. Cientistas, o setor produtivo e pacientes devem ser beneficiados por esta decisão.

Ainda nos aspectos químicos, o Canabidiol, tem nomenclatura IUPAC 2-[(1R,6R)-3-methyl-6-prop-1-en-2-ylcyclohex-2-en-1-yl]-5-pentylbenzene-1,3-diol e registro CAS número 13956-29-1. Este canabinóide é gerado pela planta *Cannabis* por processos

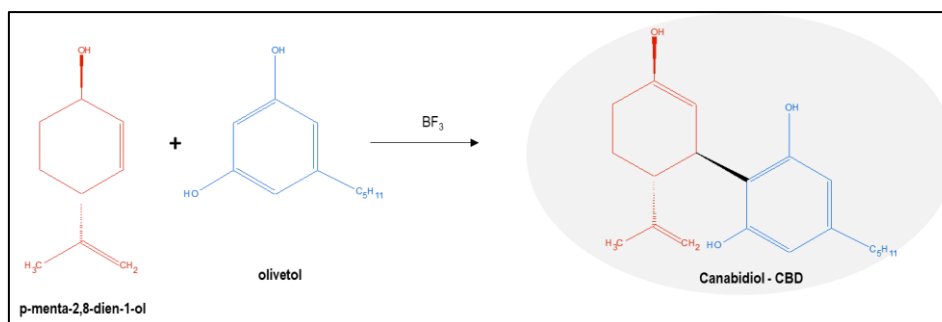
biossintéticos, como o publicado por M.A. ElSohly e colaboradores (**Esquema 1**),<sup>6</sup> e também por vias químico sintéticas como aquela proposta originalmente por Petržilka e colaboradores (**Esquema 2**), baseada na condensação ácida de p-mentha-2,8-dien-1-ol com olivetol.<sup>7</sup>

Devido ao crescente interesse na molécula do CBD para aplicação em diferentes categorias de produtos de consumo, diversos trabalhos científicos têm proposto tanto métodos de extração da planta,<sup>8,9</sup> quanto rotas alternativas para a obtenção do CBD por vias químico-sintéticas.<sup>10</sup>

No Brasil, esta via, síntese do CBD em escala industrial parece ter futuro garantido, uma vez que a indústria farmacêutica Prati-Donaduzzi obteve o Certificado Técnico Operacional – CTO da Anvisa, que trata-se, resumidamente, de um dos passos para autorização da Anvisa para a síntese do CBD em suas instalações de Toledo-PR.<sup>11</sup>



Esquema 1: Biossíntese do canabidiol – CBD. Adaptado de M.A. ElSohly e colaboradores.



Esquema 2: Síntese do canabidiol – CBD. Adaptado de Petržilka e colaboradores

### **3. Substâncias químicas e atividades terapêuticas**

Até ser apta a compor uma formulação destinada ao uso terapêutico, que caracteriza um insumo farmacêutico ativo – IFA,<sup>12</sup> a substância química passa por diversos estágios científicos e técnicos com o objetivo de se comprovar todas as propriedades requeridas IFAs, dentre as mais importantes a comprovação da sua estrutura química por meio de caracterização estrutural e o seu grau de pureza, sem mencionar testes preliminares de bioatividade e segurança!

Uma vez comprovadas aquelas características do agora IFA, diferentes combinações com algumas outras substâncias químicas vão dar origem a formulações que tencionam configurar um medicamento propriamente dito. Entretanto, até chegar à população, a aquela formulação candidata a medicamento ainda passará por diversos estágios de estudos buscando-se mais uma vez mapear e comprovar a eficácia e a segurança para cada tipo de terapia indicada, os Estudos Clínicos.<sup>13</sup>

É importante destacar que, em função da alta complexidade envolvida, são demandados tempo e investimento elevados para a condução do estudo clínico!

### **4. Os estudos clínicos e a comprovação da eficácia e segurança de um medicamento**


Os Ensaio clínicos são definidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa por meio da resolução RDC 09/2015 como “pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia”.<sup>13</sup>

No recente Relatório de Atividades, período 2020/2021, publicado pela Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos – COPEC da Anvisa,<sup>14</sup> além de reforçar a importância da pesquisa clínica, como parte essencial para o desenvolvimento e registro de medicamentos e para a chegada de novas alternativas terapêuticas no mercado, a agência reguladora brasileira define as pesquisas acadêmicas, possíveis estudos preliminares ou exploratórios, que não tenham a finalidade de registro de medicamentos, como pesquisas científicas ou tecnológicas, e declara que aquelas pesquisas não estão sujeitas à avaliação e anuência regulatória da Anvisa. No entanto, ainda afirma a Anvisa, “a importação de produtos sob vigilância

sanitária utilizados nessas pesquisas deverá submeter-se à manifestação expressa e favorável da autoridade sanitária competente da Anvisa, previamente ao seu desembaraço no território nacional.”

Já aqueles estudos que têm a finalidade de gerar dados para registro de medicamentos e, antes de serem iniciados, devem ser autorizados pela Anvisa e aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep e/ou pelos Comitês de Ética em Pesquisas - CEP, conforme o disposto na Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012.<sup>15</sup>

Os estudos clínicos autorizados podem ser acompanhados na própria página eletrônica da Anvisa (**Figuras 1, 2 e 3**),<sup>16</sup> onde algumas informações básicas são disponibilizadas.



**Consulta de Ensaios Clínicos Autorizados pela Anvisa**

| Critérios para Consulta    |   |
|----------------------------|---|
| CID 10/Doença:             | <input type="text"/> PROCURAR               |
| Título do Protocolo:       | <input type="text"/> ?                      |
| Código do Protocolo:       | <input type="text"/> ?                      |
| Nome do Medicamento:       | CANABIDIOL ?                                |
| Autorizado pela Anvisa de: | <input type="text"/> à <input type="text"/> |
| Nº do Processo:            | <input type="text"/>                        |
| Número do CE:              | <input type="text"/>                        |
| Situação:                  | <input type="text"/> ▼                      |
| CONSULTAR LIMPAR           |   |

Figura 1: Consulta de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa.

Atualmente pode-se verificar registro do estudo em andamento da empresa Prati Donaduzzi que tenciona “...avaliar a eficácia e segurança do canabidiol como terapia adjuvante em pacientes com crises epilépticas refratárias.”

## 5. O acesso assistencial a medicamentos experimentais

O desenvolvimento de ensaios clínicos para um novo medicamento deve cumprir um complexo e demorado processo para assegurar que este candidato seja seguro, eficaz

e de qualidade até ser registrado para o uso terapêutico pretendido. Neste sentido, a Anvisa contempla possibilidades de acesso especial abreviado a esses medicamentos ainda em investigação, através de programas assistenciais denominados “uso compassivo” e “programas de acesso expandido”.<sup>4</sup>

Segundo a resolução RDC 38/2013 da Anvisa, “aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo”, o programa de acesso expandido: trata-se de “programa de disponibilização de medicamento novo, promissor, ainda sem registro na Anvisa ou não disponível comercialmente no país, que esteja em estudo de fase III em desenvolvimento ou concluído, destinado a um grupo de pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados”. Já o programa de uso compassivo, consiste na “disponibilização de medicamento novo promissor, para uso pessoal de pacientes e não participantes de programa de acesso expandido ou de pesquisa clínica, ainda sem registro na Anvisa, que esteja em processo de desenvolvimento clínico, destinado a pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país”.

Uma importante característica do programa de uso compassivo sugere envolver dados já disponíveis e a racionalização do profissional médico prescritor quanto ao desafio clínico enfrentado. O Art. 14 da RDC 38/2013 determina que “o medicamento disponibilizado deverá apresentar evidência científica para a indicação solicitada ou estarem qualquer fase de desenvolvimento clínico, desde que os dados iniciais observados sejam promissores e que se comprove a gravidade da doença e a ausência de tratamentos disponíveis.”

- **Algumas Perspectivas**

A riqueza de estudos químicos com a molécula do CBD, associada aos dados clínicos, obtidos no ambiente científico e aqueles parciais autorizados sanitariamente, permitem vislumbrar a manutenção do acesso a estes produtos por aqueles que dependem desta terapia para melhoria da qualidade de vida.

E ainda, a possibilidade de processamento industrial a partir da importação de derivado vegetal de Cannabis spp. para purificação e obtenção, em território nacional, do fitofármaco CBD em grau farmacêutico para ser usado na fabricação de produtos de Cannabis, aprovado pela diretoria colegiada da Anvisa, também impulsiona a pesquisa

e produção nacional que deve proporcionar redução no custo do tratamento e consequentemente ampliar aquele acesso à população.

Neste sentido, a discussão mais ampla no CFM, a partir da consulta pública determinada na resolução 2326/2022, pode confirmar as expectativas de todos os setores envolvidos, e de forma segura e eficaz fazer chegar este medicamento para promoção da saúde da população.

Ciência e consciência.

- **Bibliografia**

1. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.324 de 11 de outubro de 2022. Aprova o uso do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias às terapias convencionais na Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e no Complexo de Esclerose Tuberosa.
2. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.326 de 24 de outubro de 2022. Susta temporariamente os efeitos da Resolução CFM nº 2.324, publicada no D.O.U. de 14 de outubro de 2022, Seção 1, pág.189.
3. McCartney, D., Benson, M.J., Desbrow, B. *et al.* Cannabidiol and Sports Performance: a Narrative Review of Relevant Evidence and Recommendations for Future Research. *Sports Med - Open* **6**, 27 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40798-020-00251-0>
4. Anvisa. Resolução RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo fornecimento de medicamento pós-estudo.
5. Anvisa. Extrato CD 637.2022 – Autorização de Excepcionalidade - SEI\_25351.934955\_2021\_46. Disponível em: <[https://www.gov.br/anvisa/pt-br/composicao/diretoria-colegiada/reunioes-da-diretoria/extratos-dos-circuitos-deliberativos-1/2022/extrato-cd-637-2022-2013-autorizacao-de-excepcionalidade-sei\\_25351-934955\\_2021\\_46.pdf/view](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/composicao/diretoria-colegiada/reunioes-da-diretoria/extratos-dos-circuitos-deliberativos-1/2022/extrato-cd-637-2022-2013-autorizacao-de-excepcionalidade-sei_25351-934955_2021_46.pdf/view)>, acesso em: 02 nov 2022.
6. M.A. ElSohly et al. Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Prog Chem Org Nat Prod.* 2017;103:1-36.
7. Petrzilka, T., Haefliger, W., Sikemeier, C., Ohloff, G., Eschenmoser, A. Synthese und Chiralität des (-)-Cannabidiols. *Helv. Chim. Acta* **50**, 719/723. 1967

8. [Baldino, L., Scognamiglio, M., Reverchon, E.](#) Supercritical fluid technologies applied to the extraction of compounds of industrial interest from Cannabis sativa L. and to their pharmaceutical formulations: A review. [The Journal of Supercritical Fluids Volume 165](#), 1 November 2020, 104960
9. AL Ubeed, H.M.S.; Bhuyan, D.J.; Alsherbiny, M.A.; Basu, A.; Vuong, Q.V. A Comprehensive Review on the Techniques for Extraction of Bioactive Compounds from Medicinal Cannabis. *Molecules*. **2022**, 27, 604.
10. Maiocchi, A., Barbieri, J., Fasano, V., Passarella, D. Stereoselective Synthetic Strategies to (-)-Cannabidiol. *Chemistry Select* 2022, 7, e202202400 (1 of 8)
11. Prati-Donaduzzi recebe autorização para produzir insumos farmacêuticos ativos. Disponível em: <<https://www.pratidonaduzzi.com.br/imprensa/noticias/item/1405-prati-donaduzzi-recebe-autorizacao-para-produzir-insumos-farmaceuticos-ativos>> Acesso em: 02 de nov 2022.
12. Anvisa. Resolução RDC 654, de 24 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.
13. Anvisa. Resolução RDC nº 09, de 15 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.
14. Anvisa. Relatório de atividades 2020 / 2021 coordenação de pesquisa clínica em medicamentos e produtos biológicos – COPEC. Disponível em: [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/COPEC\\_RelatoriodeAtividades2020\\_2128.03.22\\_compressed\\_compressed.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/COPEC_RelatoriodeAtividades2020_2128.03.22_compressed_compressed.pdf). Acesso em: 02 nov 2022.
15. Anvisa. Resolução RDC nº 466 de 12 de dezembro de 2012. Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.
16. Anvisa. Consulta de Ensaios Clínicos Autorizados pela Anvisa. Disponível em: [http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta\\_comunicados/consulta\\_ce\\_autorizados.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_comunicados/consulta_ce_autorizados.asp) Acesso em: 02 nov 2022.