



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BACHARELADO EM FARMÁCIA**

LUCAS RAVELLY GOMES MARTINS

**MÉTODOS FÍSICO-QUÍMICOS DE CARACTERIZAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE
INSUMOS E PRODUTOS DE *Cannabis sp.*: revisão integrativa**

**CAMPINA GRANDE
2024**

LUCAS RAVELLY GOMES MARTINS

**METODOS FISICO-QUIMICOS DE CARACTERIZAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE
INSUMOS E PRODUTOS DE *Cannabis sp.*: revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso ou apresentado ao Departamento do Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lindomar de Farias Belém

**CAMPINA GRANDE
2024**

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto em versão impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que, na reprodução, figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

M386m Martins, Lucas Ravelly Gomes.

Métodos físico-químicos de caracterização e quantificação de insumos e produtos de *Cannabis sp* [manuscrito] : revisão integrativa / Lucas Ravelly Gomes Martins. - 2024.

61 f. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2024.

"Orientação : Prof. Dra. Lindomar de Farias Belem, Departamento de Farmácia - CCBS".

1. Cannabis sp. 2. Caracterização físico-química. 3. Métodos analíticos. 4. Produto canabidiol. I. Título

21. ed. CDD 615

LUCAS RAVELLY GOMES MARTINS

METODOS FISICO-QUIMICOS DE CARACTERIZAÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E
QUANTIFICAÇÃO DE INSUMOS E PRODUTOS DE CANNABIS SATIVA: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA

Monografia apresentado à
Coordenação do Curso de Farmácia da
Universidade Estadual da Paraíba,
como requisito parcial à obtenção do
título de BACHAREL EM FARMÁCIA

Aprovada em: 13/11/2024.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado eletronicamente por:

- **Thulio Antunes de Arruda** (***.934.594-**), em **29/11/2024 10:39:58** com chave **6d1bf97cae5711efbe1306adb0a3afce**.
- **Lidiane Pinto Correia** (***.912.274-**), em **29/11/2024 10:45:17** com chave **2ae0c2eeae5811ef9a5f06adb0a3afce**.
- **Lindomar de Farias Belem** (***.668.584-**), em **29/11/2024 10:39:11** com chave **51081216ae5711efbe1306adb0a3afce**.

Documento emitido pelo SUAP. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QrCode ao lado ou acesse https://suap.uepb.edu.br/comum/autenticar_documento/ e informe os dados a seguir.

Tipo de Documento: Termo de Aprovação de Projeto Final

Data da Emissão: 29/11/2024

Código de Autenticação: c82222



Dedico este trabalho ao meu filho, Levi Ravelly, que, mesmo em gestação, foi minha maior motivação; à minha noiva, Laís da Silva, pelo apoio incondicional; e aos meus pais, Marileudo Pedroza e Lúcia de Fátima, por me ensinarem o valor da educação. A todos este trabalho dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Pró-reitoria de extensão e ao Centro de Informações sobre Medicamentos da UEPB (CIM/UEPB), pela concessão da bolsa de extensão, que me acompanhou ao decorrer da graduação.

Agradeço profundamente à minha orientadora, Prof^a Lindomar de Farias Belém, que não só me guiou academicamente, mas também agiu como uma verdadeira mentora ao longo da graduação. Seus ensinamentos ultrapassaram os limites da sala de aula, moldando minha postura profissional e humana. Sou eternamente grato por sua dedicação e paciência.

À Prof^a Lidiane Pinto, por me acolher de braços abertos em seu laboratório, criando um ambiente propício para o desenvolvimento científico. Sua orientação foi fundamental para o amadurecimento deste trabalho.

Ao Prof. Thulio Arruda, cuja paixão pela fitoterapia e homeopatia me cativou profundamente. Seu entusiasmo e conhecimento sobre o poder curativo das plantas foram uma grande inspiração e me ajudaram a ver a ciência de uma maneira mais integrada e humanizada.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que este trabalho fosse concluído, meus sinceros agradecimentos.

.

“A vida é o que acontece enquanto você
está ocupado fazendo outros planos ”
John Lennon (1940 – 1980).

RESUMO

Este trabalho apresenta uma revisão integrativa da literatura sobre os principais métodos físico-químicos de caracterização, classificação e quantificação de produtos derivados de *Cannabis sp.* A partir de uma busca criteriosa nas bases de dados CAPES, Science Direct e BVS, utilizando descritores específicos combinados pelo operador booleano "AND", foram analisados artigos publicados entre janeiro de 2018 e julho de 2023. A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) foi amplamente mencionada como um dos métodos mais eficazes para a quantificação de canabinoides, assim como a Cromatografia Gasosa acoplada à Espectroscopia de Massas (CG-EM), apesar de suas limitações na quantificação de canabinoides ácidos devido à volatilização. Além disso, métodos espectroscópicos, como a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e a Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (EITF), foram destacados por sua importância na elucidação estrutural e identificação de grupos funcionais. Adicionalmente, métodos térmicos, como a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e a Análise Termogravimétrica (AT), foram empregados para avaliar a estabilidade térmica e a pureza dos compostos isolados. A integração de múltiplas técnicas analíticas foi recomendada para uma caracterização completa e precisa, com a escolha dos métodos variando conforme os objetivos da análise e as capacidades laboratoriais disponíveis. Este estudo também destaca as barreiras burocráticas que limitam o acesso a insumos de Cannabis no Brasil, sugerindo que políticas públicas mais flexíveis para pesquisa poderiam acelerar o avanço científico na área.

Palavras-chave: Cannabis sp; caracterização físico-química; métodos analíticos.

ABSTRACT

This paper presents an integrative literature review on the main physicochemical methods for the characterization, classification, and quantification of products derived from Cannabis sp.. Articles were carefully selected from the CAPES, Science Direct, and BVS databases, published between January 2018 and July 2023, using specific descriptors combined by the Boolean operator "AND." High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) was highlighted as one of the most effective methods for cannabinoid quantification, alongside Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry (GC-MS), despite its limitations in quantifying acidic cannabinoids due to volatilization. Additionally, spectroscopic methods such as Nuclear Magnetic Resonance (NMR) and Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) were emphasized for their importance in structural elucidation and functional group identification. Thermal methods like Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Thermogravimetric Analysis (TGA) were employed to assess the thermal stability and purity of isolated compounds. The integration of multiple analytical techniques was recommended for comprehensive and accurate characterization, with the choice of methods varying according to the analysis objectives and the available laboratory capabilities. This study also highlights the bureaucratic barriers limiting access to Cannabis inputs in Brazil, suggesting that more flexible research policies could accelerate scientific progress in this field.

Keywords: Cannabis sp.; physicochemical characterization; analytical methods.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 – Número de publicações relacionadas por ano	20
Gráfico 2 – Predominância das metodologias em ordem decrescente	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Artigos encontrados para cada palavra-chave	20
Tabela 2 - Relação de artigos selecionados por ano de publicação	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AQbD	<i>Analytical Quality by Design</i>
CBD	Canabidiol
CBDA	Ácido Canabidiólico
CBN	Canabinol
CCDAE	Cromatografia de Camada Delgada de Alta Eficiência
CG	Cromatografia Gasosa
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectroscopia de Massas
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CLUP-FR	Cromatografia Líquida Ultra Performance em Fase Reversa
COSY	Correlated Spectroscopy
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
EM	Espectroscopia de Massas
EITF	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier
ESI-MS	Espectroscopia de Massas por Ionização por Eletrospray
FITR	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TG	Termogravimetria
THC	Tetrahydrocannabinol
UV-VIS	Ultravioleta-Visível

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TEORICO	14
2.1	Métodos físico-químicos de caracterização, classificação, quantificação de produtos vegetais	15
2.1.1	Métodos cromatográficos	15
2.1.2	Métodos espectroscópicos	16
2.1.3	Métodos térmicos	17
3	METODOLOGIA	19
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
4.1	Métodos cromatográficos	21
4.2	Métodos espectroscópicos	23
4.3	Métodos térmicos	24
5	CONCLUSÃO	26
	REFERÊNCIAS	27
	APÊNDICE A – Aula ministrada aos alunos da Universidade Aberta a Maturidade (UAMA/UEPB)	30
	APÊNDICE B – Treinamento ministrado sobre <i>Cannabis</i> medicinal prestado aos ACS da UBS Odete Leandro	30
	APÊNDICE C – Apresentação oral em modelo de Banner no V Workshop PPGCF-UEPB em agosto de 2024	31
	APÊNDICE D – Banner apresentado no V Workshop da PPGCF-UEPB em agosto de 2024	32
	APÊNDICE E – Trabalho intitulado “GUIA PARA ENSAIOS CLÍNICOS COM <i>Cannabis sativa L.</i>”	33
	ANEXO A – Certificado de conclusão da V Turma do Curso de extensão sobre <i>Cannabis</i> medicinal promovido pela UNIFESP	58
	ANEXO B – Certificado de conclusão da disciplina de Farmacologia e Toxicologia dos Canabinóides – MD934/UNICAMP como aluno especial	59
	ANEXO C – Certificado de conclusão da disciplina de Farmacologia e	

Toxicologia dos Canabinóides – MD934/UNICAMP como aluno especial	60
ANEXO D – GUIA PARA ENSAIOS CLÍNICOS COM Cannabis sativa L. publicado no Green Science Times.....	61

1 INTRODUÇÃO

O uso de *Cannabis sp.* é conhecido há milhares de anos, com registros que evidenciam seu papel nas práticas medicinais e culturais de civilizações antigas como a chinesa, egípcia e indiana (Crocq, 2022). Hoje, a planta atrai atenção renovada devido ao crescente reconhecimento de seus benefícios terapêuticos, sustentados por avanços científicos no estudo de compostos bioativos como o tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) (Felson, 2019). Apesar desse potencial, questões regulatórias e técnicas ainda representam desafios importantes, especialmente em países como o Brasil, onde as políticas públicas e a infraestrutura científica não acompanham totalmente essa evolução (Romero, 2021).

Nesse contexto, as técnicas analíticas emergem como ferramentas indispensáveis para garantir a qualidade e a segurança dos produtos à base de Cannabis. Métodos como a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), a Cromatografia Gasosa (CG) e a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) desempenham um papel crucial na padronização de extratos e medicamentos derivados da planta, contribuindo para a confiança e a eficácia dos tratamentos (Stefkov, 2022). Entretanto, o alto custo e a complexidade de implementação dessas técnicas destacam a necessidade de um equilíbrio entre rigor científico e viabilidade prática (Ramirez, 2019).

Este estudo busca reunir e analisar as principais técnicas físico-químicas utilizadas na caracterização e quantificação de produtos de *Cannabis sp.*. Por meio de uma revisão integrativa, são abordadas as metodologias mais aplicadas, discutindo suas vantagens, limitações e aplicações práticas no cenário científico e industrial. Além disso, o trabalho explora as perspectivas futuras para o desenvolvimento da área, especialmente em contextos de pesquisa e regulamentação.

Organizado em seções temáticas, este trabalho apresenta inicialmente uma base teórica sobre os métodos de análise empregados, seguida da descrição detalhada da metodologia adotada para a revisão. Posteriormente, são discutidos os principais resultados e sua relevância no campo de *Cannabis medicinal*, culminando em reflexões sobre os avanços necessários para superar os desafios existentes.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A história da planta *Cannabis sp.* está profundamente entrelaçada com a evolução das civilizações, sendo utilizada para diversos fins ao longo dos milênios. Originária da Ásia Central, registros indicam que seu uso medicinal remonta a 2800 a.C., descrita como um tratamento para uma série de condições, incluindo dor e inflamação conforme descrito no livro sagrado "Pen Ts'ao", atribuído ao imperador chinês Shen Nung. Nos textos hindus, *Cannabis* aparece como uma planta sagrada, associada ao deus Shiva, reforçando seu papel espiritual e terapêutico. Seu uso se espalhou para a Grécia e Roma, onde médicos como Galeno relataram seu uso para tratar dores e melhorar o humor (Macrae, 2016).

No Ocidente, o uso medicinal de *Cannabis* foi consolidado no século XIX, quando o médico britânico William O'Shaughnessy, após viver na Índia, introduziu a planta na medicina ocidental. Ele relatou seu uso eficaz em convulsões, espasmos musculares e dores (Taffarello, 2009).

Nos Estados Unidos, em particular, a "Marihuana Tax Act" de 1937, foi um marco importante no proibicionismo de *cannabis*. Essa legislação impôs impostos massivos e regulamentações rigorosas para o cultivo, venda e posse da planta. Posteriormente, na década de 1970, a "Guerra às Drogas" intensificou ainda mais a repressão ao uso de *cannabis*, levando à criminalização e ao encarceramento em massa de recortes populacionais compostos por minorias (Romero, 2021).

O avanço nas pesquisas sobre os canabinóides, como o tetraidrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), e a descoberta do sistema endocanabinóide em humanos reacenderam o interesse médico pela planta. Estudos têm demonstrado seu potencial no tratamento de doenças como epilepsia, esclerose múltipla e dores crônicas (Felson, 2019).

Os métodos físico-químicos de caracterização, classificação, quantificação de produtos vegetais tornam possíveis a identificação e padronização de extratos obtidos a partir de *Cannabis sp.*, uma espécie extremamente rica em compostos de benefício terapêutico, porém que interagem de maneira muitas vezes desconhecida alterando positivamente ou negativamente o desfecho clínico. Efeito este conhecido como *entourage*, ou comitiva (Russo, 2011).

Separados em três principais tipos de métodos: espectroscópicos, cromatográficos e térmicos. Tais metodologias podem fornecer informações fundamentais, como a elucidação estrutural de compostos, determinação da concentração de frações de compostos em misturas, separação, isolamento e determinação do grau de pureza (Arruda, 2016).

2.1 métodos físico-químicos de caracterização, classificação, quantificação de produtos vegetais

Os métodos físico-químicos desempenham um papel fundamental na caracterização, classificação e quantificação dos produtos derivados de *Cannabis sp.*, sendo utilizados para garantir a padronização, qualidade e segurança dos produtos. Entre os principais métodos, destacam-se os métodos cromatográficos, métodos espectroscópicos e métodos térmicos. A escolha do método ideal depende das propriedades dos compostos-alvo, da matriz amostral e dos objetivos analíticos (Stefkov, 2022).

2.1.1 Métodos cromatográficos

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e a Cromatografia Gasosa acoplada à Espectroscopia de Massas (CG-EM) são amplamente utilizadas para a separação e quantificação de canabinoides. Contudo, cada método possui características distintas que influenciam sua aplicabilidade.

O HPLC é um método robusto e versátil para a análise de canabinoides, especialmente os não voláteis, como os canabinoides ácidos (THCA e CBDA). Uma das grandes vantagens do HPLC é a capacidade de operar à temperatura ambiente, o que permite analisar compostos termicamente instáveis sem induzir transformações químicas indesejadas, como a descarboxilação dos canabinoides ácidos em suas formas neutras (THC e CBD) (Stefkov, 2022).

Além disso, o HPLC pode ser acoplado a diferentes tipos de detectores, como o detector de arranjo de diodos (DAD) e o detector de Espectroscopia de

massas (MS), permitindo uma alta sensibilidade e seletividade na quantificação, oferecendo dados com precisão e reprodutibilidade (Stefkov, 2022).

A CG-EM, por outro lado, é uma técnica altamente sensível e seletiva, ideal para a identificação de compostos voláteis, como os terpenos, que contribuem significativamente para o efeito *entourage* nos produtos de Cannabis. No entanto, a necessidade de volatilizar os compostos para a análise é uma limitação importante quando se trata de canabinoides ácidos, que sofrem descarboxilação em altas temperaturas, convertendo-se em suas formas neutras. Isso pode comprometer a quantificação precisa de canabinoides como o THCA e o CBDA (Trovato, 2023).

A GC-MS, entretanto, oferece vantagens na identificação de traços de compostos em misturas complexas, sendo amplamente utilizada em estudos que visam a caracterização dos terpenos e a detecção de contaminantes (Trovato, 2023).

2.1.2 Métodos espectroscópicos

Os métodos espectroscópicos desempenham um papel central na caracterização e quantificação de compostos bioativos em *Cannabis sp.*, com destaque para a Ressonância Magnética Nuclear (RMN), a Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (EITF) e a Espectroscopia de Massas (EM).

A RMN tem sido uma ferramenta indispensável para a elucidação estrutural de compostos de Cannabis, como o THC e o CBD, especialmente através das técnicas de ^1H e ^{13}C -RMN. A RMN permite a caracterização detalhada dos compostos, fornecendo informações sobre as interações entre átomos e a geometria das moléculas. (Hazekamp, 2012).

A EITF é frequentemente utilizada para identificar grupos funcionais nos canabinoides e em outros compostos presentes em *Cannabis sp.*. A técnica é eficaz na análise rápida e não destrutiva de amostras, permitindo a detecção de compostos como o THC e o CBD através das vibrações moleculares. A EITF é particularmente útil na análise qualitativa, fornecendo um espectro característico para a detecção de diferentes classes de compostos sem a necessidade de solventes ou preparo de amostras complexo (Fischedic, 2010).

A Espectroscopia de Massas (EM) é amplamente utilizada para a quantificação dos compostos Cannabis. Diferente da RMN, a EM não é uma técnica de elucidação estrutural primária, mas sua aplicação em *Cannabis sp.* é fundamental para a identificação e quantificação de canabinoides em misturas complexas. Acoplada a métodos cromatográficos, como a Cromatografia Gasosa (CG) ou a Cromatografia Líquida (CLAE), a EM oferece uma alta sensibilidade e seletividade, permitindo a detecção de traços de compostos e a diferenciação de isômeros (Marchetti, 2019)

2.1.3 Métodos térmicos

Para avaliar a estabilidade térmica e a pureza dos compostos isolados de *Cannabis sp.*, são utilizados métodos térmicos como a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e a Análise Termogravimétrica (TG).

A DSC é uma técnica que mede a quantidade de energia necessária para aumentar a temperatura de uma amostra, permitindo a identificação de transições de fase, como ponto de fusão e decomposição térmica. No contexto de *Cannabis sp.*, a DSC é utilizada para analisar a pureza de canabinoides, como o THC e o CBD, verificando se há contaminantes ou alterações estruturais que possam comprometer sua eficácia terapêutica. Além disso, a DSC pode determinar a estabilidade térmica de extratos canabinoides em formulações farmacêuticas, garantindo que o produto mantenha sua integridade sob diferentes condições de temperatura (Ramirez, 2019).

A TG mede a variação de massa de uma amostra conforme a temperatura aumenta, fornecendo informações sobre a decomposição térmica dos compostos. No caso dos canabinoides, a TG é empregada para identificar a temperatura em que ocorre a degradação dos compostos, o que é crucial para determinar as condições ideais de armazenamento e processamento. A TG também é aplicada para medir a perda de solventes residuais em extratos de Cannabis, garantindo que os produtos atendam aos requisitos regulamentares de pureza (Ramirez, 2019).

Essa técnica é particularmente relevante no controle de qualidade de produtos farmacêuticos à base de Cannabis, pois permite a detecção de impurezas

e a avaliação da estabilidade térmica dos componentes ativos em formulações como óleos, cápsulas e tinturas (Ramirez, 2019).

3 METODOLOGIA

Esta revisão integrativa foi conduzida em cinco etapas principais: (1) Definição das palavras-chave; (2) Busca nas bases de dados; (3) Coleta de dados; (4) Análise dos artigos selecionados; e (5) Apresentação dos principais resultados e conclusões.

A busca bibliográfica foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: Portal Regional da BVS e Portal de Periódicos CAPES. Foram incluídos artigos publicados entre janeiro de 2018 e julho de 2023, nos idiomas português e inglês. Todos os tipos de artigos foram considerados, com exceção das revisões bibliográficas, monografias e capítulos de livro.

Para a triagem dos artigos, utilizamos os seguintes descritores: *Cannabis*, *chemical characterization*, *physicochemical characterization* e *extract*. O operador booleano "AND" foi utilizado para combinar os descritores, garantindo que os artigos selecionados abordassem os temas relevantes.

Os dados foram organizados em uma tabela, contendo: título da pesquisa, autores, base de dados, ano de publicação e principais metodologias aplicadas. A análise dos artigos envolveu a leitura completa e a extração de informações relacionadas aos métodos físico-químicos utilizados para caracterizar derivados de *Cannabis*, tanto na forma de droga vegetal quanto em produtos acabados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da análise dos dados obtidos pela busca inicial com os descritores foram encontrados 67 artigos, dos quais, removemos artigos em duplicata, com isso foram obtidos 42 estudos, destes, 27 continham as palavras-chaves solicitadas, observados na Tabela 1.

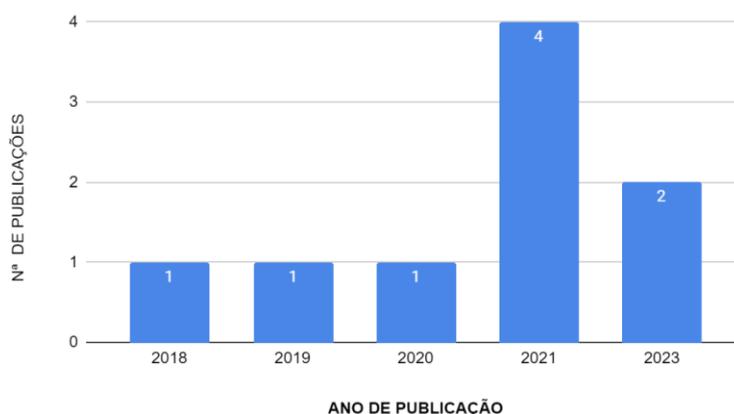
Tabela 1 – Artigos encontrados para cada palavra-chave

Base de dados	Título I	Título II	Título III	Op. Booleano	Nº Artigos
BVS	Cannabis	Chemical characterization	Extract	AND	0
S. Direct	Cannabis	Chemical characterization	Extract	AND	7
CAPES	Cannabis	Chemical characterization	Extract	AND	51
BVS	Cannabis	Physicochemical characterization	Extract	AND	0
S. Direct	Cannabis	Physicochemical characterization	Extract	AND	3
CAPES	Cannabis	Physicochemical characterization	Extract	AND	6

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024

Após a leitura do título e resumo, apenas 13 foram selecionados para a leitura na íntegra. Ao fim da análise dos artigos, somente 9 compuseram a amostra de artigos localizados nas bases de dados eletrônicos Portal Regional da BVS, Science Direct e Portal de Periódicos CAPES, entre os anos de 2018 e 2023, como pode ser visualizado na Tabela 2.

Gráfico 1 – Número de publicações relacionadas por ano



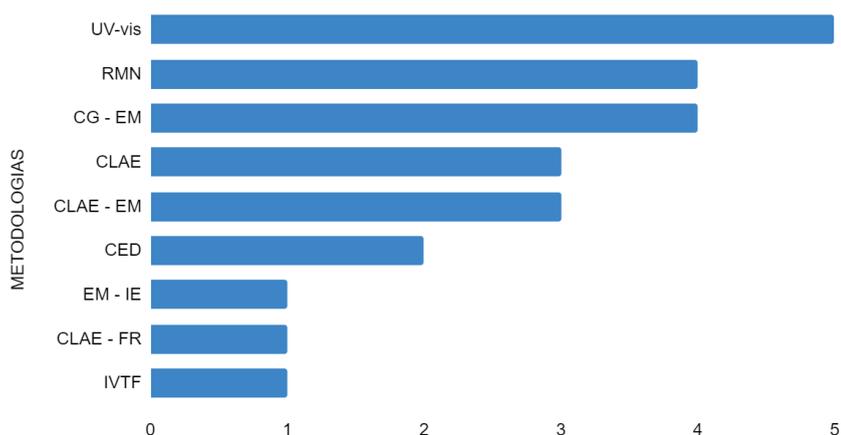
Fonte: Elaborada pelo autor, 2024

Tabela 2 – Relação de artigos selecionados por ano de publicação

Autor	Base de dados	Ano da publicação	Principais metodologias
Leite	CAPES	2018	RMN + CG-EM
Ramirez; Fanovich	ScienceDirect	2019	RMN + CG-EM + CLAE
Hidaiti	ScienceDirect	2020	CLAE-EM + UV-VIS + EITF + DSC
Alves	CAPES	2021	RMN + CG-EM
Spano	CAPES	2021	RMN + CLAE + UV-VIS
Kanabus	CAPES	2021	CLAE-EM + CG-EM
Mastellone	CAPES	2021	CLAE-EM + UV-VIS + ESI-EM
Zielińska	ScienceDirect	2023	CLAE + DSC
Khalesi	CAPES	2023	CLUP-FR

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024

Gráfico 2 – Predominância das metodologias em ordem decrescente



Fonte: Elaborada pelo autor, 2024

4.1 Métodos cromatográficos

Os métodos de natureza cromatográfica permitem a separação e identificação dos compostos presentes na amostra, que são realizados a partir das diferenças entre a polaridade dos compostos e suas respectivas afinidades com as fases estacionária e móvel (Lima, 2022).

Dos métodos utilizados, os mais citados foram a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) (Ramirez, 2019; Hidayati, 2020; Spano, 2021; Kanabus, 2021; Mastellone, 2021; zielińska, 2023), Cromatografia Gasosa (CG) acoplada a um Espectrômetro de Massas (EM) (Leite, 2018; Ramirez, 2019; Alves, 2021; Kanabus, 2021). Também foi empregado o uso da Cromatografia Líquida de Ultra Performance de Fase Reversa (RP-UPLC) (Khalesi, 2023).

No trabalho desenvolvido por Hidayati (2020), foi empregado o método de Cromatografia de Camada Delgada de Alta Eficiência (CCDAE), para obter uma fração isolada de Canabinol (CBN), que posteriormente seria caracterizada com o auxílio da CG-MS. Este método cromatográfico se mostrou eficiente em isolar compostos, sendo capaz de produzir um material de referência para uma análise posterior.

Ao realizar um comparativo entre CL-MS e CG-MS para identificação e quantificação de canabinóides presentes em alimentos, Kanabus (2021) destacou a ineficiência do CG-MS em quantificar canabinóides nas formas ácidas, pois ao sofrerem aquecimento na coluna de cromatografia gasosa, sofrem o processo de descarboxilação. Apesar disso, CG-MS se destaca pela capacidade de detectar pequenas concentrações, além de ser possível realizar o processo de derivatização, em que a amostra é previamente preparada para garantir uma maior estabilidade dos compostos. Kanabus (2021) destaca também resultados satisfatórios com o método de CL-MS, detectando uma larga faixa de compostos, especialmente aqueles na forma ácida, entretanto, aponta para uma baixa sensibilidade e especificidade, ao serem submetidas à análise, amostras em baixas concentrações.

Alves (2021) demonstrou um resultado satisfatório na análise de canabinóides sintéticos presentes em misturas de ervas apreendidas aplicando a técnica de CG-MS, utilizando MeOH (99,9% puro) como solvente para compor a fase móvel junto ao analito. As amostras solubilizadas em MeOH foram submetidas ao banho de ultrassom e posteriormente a corrida cromatográfica em coluna de CG HP-5 Agilent J&W (5% fenil 95% dimetilpolisiloxano).

A eficiência do equipamento está relacionada com o detector acoplado, sendo geralmente o espectrômetro de massas, o mais indicado quando se propõe identificar a composição química de uma mistura de compostos.

Os autores verificaram que os canabinóides investigados das amostras avaliadas foram passíveis de identificação e quantificação através dos métodos cromatográficos, verificando-se assim, que técnicas analíticas sensíveis auxiliam na padronização através da avaliação da confiabilidade e reprodutibilidade dos resultados obtidos.

4.2 Métodos espectroscópicos

Os métodos de caráter espectroscópico, tem como principal semelhança fornecer um espectro de emissão ou absorção de energia, revelando informações intrínsecas ao analito observado. Podem ser utilizadas desde a elucidação estrutural de novas moléculas, como no caso de espectros de IRTF e NMR, até mesmo para a quantificação da concentração de substâncias, como no caso do UV-Vis. (Tkachenko, 2006)

Dos métodos espectroscópicos utilizados, os de maior recorrência foram o Espectrômetro de Ultravioleta Visível (UV-Vis) (Hidayati, 2020; Spano, 2021; Mastellone, 2021), seguido da Ressonância Magnética Nuclear de H1 e C13 (NMR H1 e C13) (Leite, 2018; Ramirez, 2019; Alves, 2021; Spano, 2021). Acompanhados pelo método de Infravermelho com Transformada de Fourier (IRTF) (Hidayati, 2020), e também a Espectroscopia de massas com ionização por electrospray (ESI-MS) (Mastellone, 2021), respectivamente.

No trabalho desenvolvido por Hidayati (2020), foi empregado o uso do UV-Vis entre 200 a 400 nm para caracterizar a fração isolada de CBN, sendo observados os maiores picos em aproximadamente 219 e 284,5 nm. De forma a complementar os resultados, foi empregada a técnica de Espectroscopia infravermelha (EITF), obtendo resultados favoráveis, com bandas de estiramento sugestiva de ligação -C=C- de carbonos aromáticos em 1620,21 cm⁻¹, bandas de estiramento sugestivas de -C-O- em 1581,63 cm⁻¹, bandas de deformação indicando presença de -C-O-C- simétrico em 1026,13 cm⁻¹ e banda de deformação sugestiva de -C-O-C assimétrica em 1232,51 cm⁻¹.

Para realizar a quantificação das moléculas conhecidas obtidas de plantas em diferentes estágios de desenvolvimento, Spano (2021) fez o uso da

técnica de NMR H¹ para obter sinais não direcionados das estruturas moleculares dos compostos que integravam as inflorescências, comparando o perfil obtido com os dados da literatura.

Spano (2021) utilizou o UV-Vis para quantificar a Clorofila e os Carotenoides obtidos a partir de uma extração por clorofórmio-metanol (2:1), analisado em filtro de 200 a 800 nm, sendo as absorbâncias obtidas em 480, 648, e 666 nm utilizadas para calcular a concentração da Clorofila A, Clorofila B e Carotenoides totais, respectivamente. O autor também utilizou o UV-Vis no cálculo do conteúdo de compostos fenólicos totais, sendo aplicado filtro de 750 nm.

Em seu trabalho, Mastellone (2021) utilizou o CLAE-UV-ESI-MS/MS, associando todas as técnicas em uma análise não direcionada, a fim de obter resultados mais robustos. O autor conseguiu diferenciar dentro da amostra diversos flavonoides glicosídeos, agliconas e fitocanabinóides, com o propósito de realizar uma análise da atividade biológica antioxidante dos diferentes quimiotipos observados em plantas produtoras de fibras conhecidas como cânhamo.

Alves (2021) demonstrou um resultado satisfatório na análise de canabinoides sintéticos nas misturas apreendidas aplicando NMR H¹ e C¹³ (1D) e HSQC, HMBC e COSY (2D). Foi possível identificar a estrutura molecular dos canabinóides sintéticos XLR11, XLR11 Ciclopropil, MAM-2201, APINACA, dentre outros contaminantes presentes nas amostras.

Os autores confirmaram a importância e contribuição analítica dos métodos descritos para quantificar e caracterizar os marcadores, obtendo-se resultados mais satisfatórios e confiáveis a partir da integração e correlação das técnicas utilizadas.

4.3 Métodos térmicos

Além dos métodos cromatográficos e espectroscópicos, foram encontradas outras técnicas analíticas nos estudos de caracterização de *Cannabis*, como a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Análise Termogravimétrica (AT), como nos trabalhos desenvolvidos por Hidayati (2020) e Zielińska (2023). Estes métodos de análise térmica podem ser utilizados para a caracterização,

avaliação de pureza, compatibilidade de formulação farmacêutica, identificação de polimorfismo, estabilidade e decomposição térmica de fármacos e medicamentos (Oliveira, 2011).

Como bem demonstrado por Hidayati (2020), a DSC pode ser utilizada em determinadas situações, sendo particularmente úteis na análise de extratos purificados ou compostos isolados, possibilitando identificar com alta sensibilidade o ponto de fusão, determinando o grau de pureza do composto.

Hidayati (2020) empregou o uso da técnica de DSC para identificar o ponto de fusão da fração isolada de CBN, obtendo um resultado favorável de 74,36°C confirmando um nível de pureza de 99.35 % do extrato obtido. Não foram encontrados estudos com análise térmica para inflorescências pulverizadas de *Cannabis sativa*, entretanto estas técnicas já são muito utilizadas para caracterização de drogas vegetais, extratos e produtos fitoterápicos. Como já é descrito para outras plantas (Andrade, 2020), pode ser padronizado e implementado para inflorescências de *Cannabis sativa*, alinhado com os padrões internacionais de *Analytical Quality by Design* (AQbD) (SOUZA, 2022).

O uso das técnicas termo analíticas pode obter resultados de caracterizações térmicas promissoras e que auxiliam na questão da qualidade da droga vegetal ao produto.

5 CONCLUSÃO

Dos métodos utilizados, os de maior relevância, de acordo com a frequência de utilização nas metodologias dos artigos selecionados, foram os métodos espectroscópicos, RMN e UV-Vis. Se destacam pela sua alta sensibilidade e eficiência em identificar a concentração de compostos sensíveis, respectivamente. O UV-Vis, ainda se destaca dos demais métodos, pelo baixo custo relativo, se comparado aos demais métodos espectroscópicos.

Dos métodos cromatográficos, o de maior destaque foi a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), podendo ou não estar acoplado a um espectro de massas ou UV-vis. Este método se destaca principalmente pelo caráter apolar dos canabinóides presentes na planta *Cannabis*, tendo, portanto, maior afinidade com a fase móvel e possibilitando a separação dos compostos e conseqüentemente a sua identificação e quantificação.

Conclui-se então que a metodologia mais viável vai variar de acordo com a finalidade, estrutura e capacidade de investimento dos respectivos laboratórios de análise físico-química e controle de qualidade. Ademais, ainda existem barreiras no acesso a estes métodos analíticos, principalmente, tratando-se dos elevados custos de vários dos equipamentos necessários para a quantificação dos compostos, havendo sempre espaço para o avanço tecnológico, especialmente visando a diminuição dos custos associados às análises.

Para além das dificuldades de acesso aos equipamentos de alto custo, atualmente, também existem limitações burocráticas na obtenção de *Cannabis sativa* para realizar pesquisas e estudos acadêmicas, uma vez que a legislação em torno da planta engloba diversas leis vigentes e autorizações por órgãos regulatórios, o que inviabiliza o acesso e, conseqüentemente, estudos práticos no Brasil.

REFERÊNCIAS

AGUILAR, Sofia et al. Medicinal cannabis policies and practices around the world. **Analisis and Policy Observatory**, 2018.

ALVES, Vera L. et al. Highly sensitive screening and analytical characterization of synthetic cannabinoids in nine different herbal mixtures. **Analytical and bioanalytical chemistry**, 2021.

ANDRADE, Fabrício Havy Dantas de. Caracterização analítica da matéria-prima vegetal e extratos de *Annona muricata* L. 2020.

ARRUDA, Tathilene Bezerra Mota Gomes et al. Chromatography, spectroscopy, and thermal analysis of oil and biodiesel of sesame (*Sesamum indicum*) – An alternative for the Brazilian Northeast. **Industrial Crops and Products**, v. 91, p. 264-271, 2016.

CROCQ, Marc-Antoine. History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, 2022.

FELSON, Jacob; ADAMCZYK, Amy; THOMAS, Christopher. How and why have attitudes about cannabis legalization changed so much? **Social Science Research**, v. 78, p. 12-27, 2019.

FERNANDES, M. et al. Sourcing Cannabis sativa L. by thermogravimetric analysis. **Science & Justice: Journal of the Forensic Science Society**, 2021.

FISCHEDICK, Justin Thomas et al. Metabolic fingerprinting of Cannabis sativa L.: cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes. **Phytochemistry**, 2010.

GOUVEIA, Bruno G. et al. Good manufacturing practices for medicinal products for human use. **Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences**, v. 7, n. 2, p. 87, 2015.

HAZEKAMP, A.; FISCHEDICK, J.T.. Cannabis—from cultivar to chemovar. **Drug Testing and Analysis**, v. 4, n. 8, p. 660-667, 2012.

HIDAYATI, N.. Simple isolation method of cannabiniol from Cannabis sativa to produce secondary reference standard analysis material. In: **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**. IOP Publishing, 2020.

KANABUS, Joanna et al. Cannabinoids—Characteristics and potential for use in food production. **Molecules**, 2021.

KHALESİ, Mohammadreza; GCAZA, Luthando; FITZGERALD, Richard J.. In Vitro Digestibility, Biological Activity and Physicochemical Characterization of Proteins Extracted from Conventionally and Organically Cultivated Hempseed (*Cannabis sativa* L.). **Molecules**, 2023.

LEITE, Júlia de A. et al. Extraction and isolation of cannabinoids from marijuana seizures and characterization by ¹H NMR allied to chemometric tools. **Science & Justice**, 2018.

LIMA, Margarida Lago. Separação, identificação e caracterização dos compostos neutros da Pitch por HPLC-MS, ESI-MS/MS, GC-MS, FTIR-ATR e RMN e avaliação da sua atividade antioxidante e antibacteriana. 2022.

MACRAE, Edward; ALVES, Wagner Coutinho (Ed.). Fumo de Angola: canabis, racismo, resistência cultural e espiritualidade. **SciELO-Edufba**, 2016.

MARCHETTI, Lucia et al. Use of ¹³C-qNMR Spectroscopy for the Analysis of Non-Psychoactive Cannabinoids in Fibre-Type Cannabis sativa L. (Hemp). **Molecules**, 2019.

MASTELLONE, Giulia et al. Characterization and biological activity of fiber-type Cannabis sativa L. aerial parts at different growth stages. **Plants**, 2022.

OLIVEIRA, Marcelo Antonio de; YOSHIDA, Maria Irene; LIMA GOMES, Elionai Cassiana de. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, 2011.

RAMIREZ, Cristina Lujan; FANOVICH, Maria Alejandra; CHURIO, Maria Sandra. Cannabinoids: Extraction methods, analysis and physicochemical characterization. **Studies in Natural Products Chemistry**, 2019.

ROMERO, Lauren. Law for my Enemies: An Argument for Federal Cannabis Legalization. **Seattle Journal for Social Justice**, v. 20, n. 1, p. 24, 2021.

RUSSO, Ethan B.. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British Journal of Pharmacology**, v. 163, n. 7, 2011.

SOUZA, Maira Ribeiro de. Desenvolvimento de proposta de monografia farmacopeica de inflorescências de Cannabis sativa L. 2022.

SPANO, Mattia et al. A multimethodological characterization of Cannabis sativa L. inflorescences from seven dioecious cultivars grown in Italy: The effect of different harvesting stages. **Molecules**, 2021.

STEFKOV, **Gjoshe** et al. Analytical techniques for phytocannabinoid profiling of cannabis and cannabis-based products—A comprehensive review. **Molecules**, 2022.

TAFFARELLO, Rogério Fernando. Drogas: falência do proibicionismo e alternativas de política criminal. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2009.

TKACHENKO, Nikolai V.. Optical spectroscopy: methods and instrumentations. **Elsevier**, 2006.

TROVATO, Emanuela et al. Hemp Seed-Based Food Products as Functional Foods: A Comprehensive Characterization of Secondary Metabolites. 2023.

ZIELIŃSKA, Aleksandra et al. Phytocannabinoids: Chromatographic Screening of Cannabinoids and Loading into Lipid Nanoparticles. **Molecules**, 2023.

APÊNDICE A – Aula ministrada aos alunos da Universidade Aberta a Maturidade (UAMA/UEPB)

Fonte: Elaborada pelo autor, 2023

APÊNDICE B – Treinamento ministrado sobre *Cannabis* medicinal prestado aos ACS da UBS Odete Leandro

Fonte: Elaborada pelo autor, 2024

APÊNDICE C – Apresentação oral em modelo de Banner no V Workshop PPGCF-UEPB em agosto de 2024



Fonte: Elaborada pelo autor, 2024

APÊNDICE D – Banner apresentado no V Workshop da PPGCF-UEPB em agosto de 2024



V WORKSHOP

PRODUTOS NATURAIS E FARMACOLOGIA

Explorando a riqueza da biodiversidade na busca por novos compostos bioativos



MÉTODOS FÍSICO-QUÍMICOS DE CARACTERIZAÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE INSUMOS E PRODUTOS DE CANNABIS SATIVA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Lucas Ravelly Gomes Martins¹, Lais da Silva Nascimento², Lorene Braz Nunes Silva³, Umberto Pereira Souza Júnior⁴, Lindomar de Farias Belém⁵, Lidiane Pinto Correia Lara⁶

¹Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, PB, Brasil.

E-mail: lucasravelly@hotmail.com

OBJETIVO

Este trabalho propõe realizar uma revisão integrativa da literatura sobre metodologias de caracterização, classificação e quantificação de produtos derivados de *Cannabis sativa*.

METODOLOGIA



Selecionados os artigos publicados de 2018 à 2023 contendo os descritores: "Cannabis", "chemical characterization", "physicochemical characterization" e "extract", associados pelo operador booleano "AND".

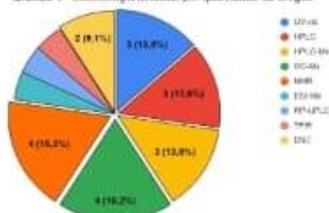
Foram encontrados 67 artigos, dos quais 25 eram duplicatas, 15 não continham as palavras chave solicitadas, restando 27 artigos, dos quais 13 foram selecionados para a leitura na íntegra, resultando em 9 artigos selecionados que cumpriam com o propósito do estudo.



RESULTADOS

Entre os métodos cromatográficos mais destacados estão a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), utilizada para quantificar canabinóides com alta precisão, e a Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (GC-MS).

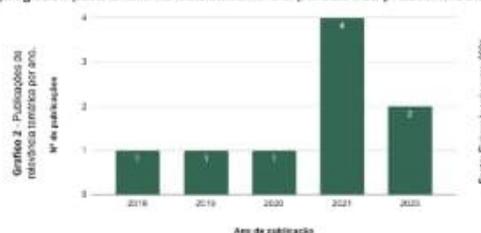
Gráfico 1 - Metodologia utilizada por quantidade de artigos.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

empregada na identificação de compostos sujeitos a volatilização, impedindo a quantificação de canabinóides ácidos. A Cromatografia Líquida de Ultra Performance de Fase Reversa (RP-UPLC) foi também mencionada pela sua eficácia na separação de componentes de polaridade intermediária, como aminoácidos.

Nos métodos espectroscópicos, a Espectrometria de Ultravioleta Visível (UV-Vis) se destacou na quantificação de canabinóides, principalmente em associação com HPLC. A Ressonância Magnética Nuclear (NMR) de ¹H e ¹³C foi crucial para a elucidação estrutural dos compostos, enquanto a Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) e a Espectrometria de Massas com Ionização por Electrospray (ESI-MS) forneceram informações complementares sobre grupos funcionais e identificação de canabinóides, respectivamente. Adicionalmente, métodos térmicos como a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e a Análise Termogravimétrica (TGA) foram empregados para avaliar a estabilidade e a pureza dos produtos isolados.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

A integração de múltiplas técnicas analíticas foi recomendada para uma caracterização completa e precisa, com a escolha dos métodos variando conforme os objetivos da análise e as capacidades dos laboratórios envolvidos. Foi observada uma lacuna de publicações durante o ano de 2022.

CONCLUSÃO

A análise dos métodos revelou que cada técnica possui vantagens específicas, tornando-as adequadas para diferentes tipos de análise. Ainda existem barreiras burocráticas no acesso aos insumos de Cannabis no Brasil. Embora justificáveis, essas restrições atrasam a construção do conhecimento na área. Políticas regulatórias voltadas para pesquisa poderiam contribuir com o avanço da ciência da Cannabis medicinal e o aumento de estudos promissores da espécie em questão.

REFERÊNCIAS



**APÊNDICE E – Trabalho intitulado “GUIA DE PESQUISA CLÍNICA DE *Cannabis sativa* L.
PARA FINS MEDICINAIS”**



GUIA PARA ENSAIOS CLÍNICOS COM *Cannabis sativa* L.

**Lindomar de Farias Belém
Lucas Ravelly Gomes Martins**

**CAMPINA GRANDE - PB
2022**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	35
2. OBJETIVO DA PESQUISA CLÍNICA	36
3. ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA CLÍNICA.....	37
4. SEGURANÇA E BEM-ESTAR DO PACIENTE	39
5. EQUIPE ENVOLVIDA NO PROCESSO DE PESQUISA CLÍNICA.....	40
6. CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS ATRAVÉS DO ESTUDO DA CANNABIS SATIVA	41
7. PROTOCOLO PARA PESQUISA COM CANNABIS SATIVA.....	42
8. RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR.....	45
9. ABRANGÊNCIA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS.....	47
11. ESTUDOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS À BASE DE CANNABIS SATIVA	52
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
APÊNDICE A - CHECK LIST DOCUMENTAL	56
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO.....	57
REFERÊNCIAS.....	57

1. INTRODUÇÃO

Pesquisa clínica é qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) e/ou identificar reações adversas ao produto em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança ou eficácia (EMEA - Agência Europeia de Medicamentos). A pesquisa clínica é o resultado de um longo processo dentro de um laboratório onde os cientistas desenvolvem e testam novas ideias (ZUCCHETTI, 2012).

Durante a Segunda Guerra Mundial, médicos alemães realizaram testes desumanos em prisioneiros em campos de concentração nazistas, onde muitos morreram ou tiveram danos irreparáveis à sua saúde. É por meio da pesquisa clínica que os cientistas e investigadores encontram novas e melhores maneiras de prevenir, detectar, diagnosticar, controlar e tratar doenças. A pesquisa clínica existe há muitos anos, porém, não era realizada de forma legal, pois não existia nenhuma regulamentação que protegesse os pacientes (ADAMI, 2014).

As pesquisas clínicas mais expressivas realizam-se no Brasil predominantemente em cerca de duas dezenas de centros, em sua grande maioria de natureza pública, fortemente concentrados no Sul e Sudeste, em especial universidades federais e estaduais e algumas instituições isoladas (ZAGO, 2004). Os estudos na pesquisa clínica têm sido importantes na compreensão do mecanismo de uma doença, na descoberta de novas opções terapêuticas e consequentemente possibilitar o desenvolvimento de novos tratamentos. Nos últimos tempos, devido ao grande progresso na farmacologia, houve a possibilidade dessas descobertas através da pesquisa científica (ZUCCHETTI, 2012).

No decorrer dos séculos, experimentações com seres humanos apresentaram relatos diversos da falta de ética, muitos deles ligados a motivações políticas, ideológicas ou econômicas. Os abusos cometidos em nome do Estado e da Ciência, apurados e denunciados mundialmente em 1947, no relatório final do Tribunal Internacional de Nuremberg, levaram à elaboração do primeiro código de conduta em pesquisas internacionalmente aceito – o Código de Nuremberg. A necessidade

de objetivos cientificamente relevantes para a realização de um estudo, sua condução por pessoal adequadamente qualificado e a obrigação de um consentimento informado, foram alguns dos ganhos com tal código (ADAMI, 2014).

Outros documentos éticos importantes são a Declaração de Helsinki – elaborada pela Associação Médica Mundial, em 1964, em Helsinki, Finlândia – que é o primeiro esforço da comunidade médica mundial para estabelecer critérios imprescindíveis a serem seguidos na investigação biomédica – e o Relatório Belmont, cujos princípios de respeito à autonomia, beneficência e justiça serviram de base para a proposição do principal documento que norteará a pesquisa clínica, o conhecido GCP (Good Clinical Practices / Boas Práticas Clínicas), um conjunto de normas reconhecido e adotado pela Organização Mundial da Saúde desde 1995 (ADAMI, 2014).

2. OBJETIVO DA PESQUISA CLÍNICA

O principal objetivo da pesquisa clínica é avaliar a segurança e a eficácia dos novos medicamentos. Dessa forma, a pesquisa clínica busca encontrar o melhor caminho para tratar doenças e conseqüentemente, ajudar as pessoas (PESTANA, 2006). A pesquisa clínica é o único caminho para a descoberta de novos medicamentos. Pois, assim é necessário passar por todo o rigoroso processo para se obter medicamentos mais eficazes e procedimentos mais precisos contra as doenças. Além do estudo de novos medicamentos, também são realizados estudos de novos procedimentos cirúrgicos, técnicas de tratamento radioterápico e estudos de prevenção para evitar o desenvolvimento de doenças (BRASIL, 1997).

A necessidade de regulamentação e aperfeiçoamento no setor da pesquisa clínica é evidenciada pelo surgimento da Instrução Normativa N°04, de 11/05/2009 que trata da “Inspeção para verificação do cumprimento de Boas Práticas Clínicas” pela ANVISA, com o intuito de promover ação regulatória em vigilância sanitária além de garantir a segurança de todas as partes envolvidas em um ensaio clínico. Nos Estados Unidos, a agência Food and Drug Administration (FDA) é o órgão soberano que regulamenta e supervisiona a condução de um estudo clínico. A

grande missão da agência é a proteção e promoção da saúde pública por intermédio da avaliação da segurança, eficácia e qualidade dos produtos com que trabalha (ZUCCHETTI, 2012).

Todos esses códigos e condutas contribuíram para que atualmente a pesquisa clínica seja alicerçada por regras e códigos nacionais e internacionais. O que implica em benefícios para os participantes de uma pesquisa clínica que todos os benefícios, direitos e deveres estejam assegurados.

3. ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA CLÍNICA

O protocolo é o plano de ação da pesquisa clínica. Nele, está descrito tudo que deve acontecer durante o estudo, como as justificativas teóricas, critérios de inclusão e exclusão de pacientes, desenho do estudo e tudo o que o médico juntamente com a equipe irão realizar.

Pode ser **multicêntrico**, quando realizado em diferentes locais, vários Centros de Pesquisa, inclusive, em outros países. Ou **randomizado**, desenvolvido a partir de uma espécie de sorteio aleatório para decidir em que grupo do estudo o paciente será alocado (ONCOGUIA, 2020). As fases da pesquisa clínica são classificadas em (BRASIL; CNS, 1997):

Pré-clínica. A fase pré-clínica é composta por testes em laboratório e sua conclusão pode durar até 15 anos. O objetivo desta fase é verificar se o produto com Cannabis sativa em questão tem potencial para tratar doenças nos seres humanos. Posteriormente vem a fase clínica que é composta por quatro fases sucessivas e necessárias para a aprovação da nova medicação pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), no Brasil, para posterior liberação e disponibilização para uso geral.

Fase 1. Um estudo de fase I é a primeira etapa de testes em seres humanos do medicamento a base Cannabis sativa cuja eficácia foi comprovada na fase pré-clínica. Nesta fase, o medicamento é testado em pequenos grupos (de 20 a 100 pessoas) de voluntários saudáveis. O objetivo é avaliar se o medicamento é seguro, sua farmacocinética e farmacodinâmica. Também busca a melhor forma de utilização

(oral, nasal), a dose mais segura (maior dose tolerável), menor dose efetiva, relação dose/efeito, duração do efeito e efeitos colaterais.

Fase 2. O número de pacientes que participarão nessa fase será maior (de 100 a 200). Nesta fase os voluntários são portadores da doença a ser tratada. Os estudos desta fase são realizados para obtenção de informações mais detalhadas sobre a segurança e avaliação da eficácia do produto. Busca-se também a dose mais efetiva. A taxa de resposta para um estudo desta fase precisa ser igual ou maior que a obtida com um tratamento padrão para seguir para um estudo de fase 3.

Fase 3. Nesta fase, o medicamento a base de *Cannabis sativa* é comparado com o tratamento padrão existente. O número mínimo de participantes é de aproximadamente 800 pacientes. Estes estudos normalmente são internacionais e multicêntricos (realizados em vários centros ao mesmo tempo). Normalmente, são divididos em dois grupos: o grupo controle (recebe o tratamento padrão) e o grupo investigacional (recebe o produto a base de *Cannabis sativa*). Alguns estudos de fase 3 envolvem a adição de um novo medicamento a uma combinação comprovada de medicações para verificar se a combinação da nova droga com uma droga do tratamento padrão é mais efetiva. Se não existir um tratamento padrão para a comparação, será utilizada além do novo medicamento, uma pílula sem efeito algum, com cheiro, cor e tamanho idênticos ao medicamento ativo, denominada placebo. O placebo servirá apenas como uma forma de avaliar a eficácia do novo medicamento em estudo, sem causar qualquer benefício ou malefício ao paciente. Nesta fase há o estabelecimento do perfil terapêutico como indicações, dose e via de administração, contra indicações, efeitos colaterais, medidas de precaução e demonstração de vantagem terapêutica (comparação com outros medicamentos). Estudos de fase 3 determinam o resultado do risco/benefício a curto e longo prazo e as reações adversas mais frequentes.

Fase 4. Estes estudos são realizados para confirmar que os resultados obtidos na fase anterior (fase 3) são aplicáveis em uma grande parte da população com a doença. Esta fase se dá após a aprovação do medicamento, quando ele já é

comercializado. São estudos de vigilância pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas a longo prazo ou confirmação das reações já conhecidas e estratégias de tratamento.

No que se diz respeito às moléculas selecionadas e estudadas, o índice de sucesso é extremamente baixos, pois de cada 10.000 compostos estudados, 250 chegam a fase pré-clínica, cinco entram em fase clínica (I-III) e apenas um composto é aprovado para registro no mercado (ZUCCHETTI, 2012).

4. SEGURANÇA E BEM-ESTAR DO PACIENTE

Na pesquisa clínica a segurança do paciente está sempre em primeiro lugar. Todo o estudo é regido pelos Princípios de ICH/GCP (Boas Práticas Clínicas do Conselho Internacional de Harmonização) e pelos comitês de ética das agências regulatórias. Em todo o tempo, o paciente é acompanhado pelo médico, que fica disponível 24 horas por dia em caso de qualquer reação ou evento adverso que possa ocorrer. Quando há alguma situação fora do previsto, o médico é comunicado e faz o alerta imediato à indústria e à ORPC. Ambos geram um relatório a todos os centros de pesquisa do mundo que participam do mesmo estudo (ABRACRO, 2021).

Durante a avaliação, a segurança do paciente é um parâmetro bastante importante em todo o processo de condução de um estudo clínico, pois os ensaios clínicos trata-se de pesquisas 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 estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia. E o protocolo de pesquisa clínica, é o conjunto de documentos relacionados ao projeto: folha de rosto, TCLE, projeto, declaração de coparticipação, entre outros.

5. EQUIPE ENVOLVIDA NO PROCESSO DE PESQUISA CLÍNICA

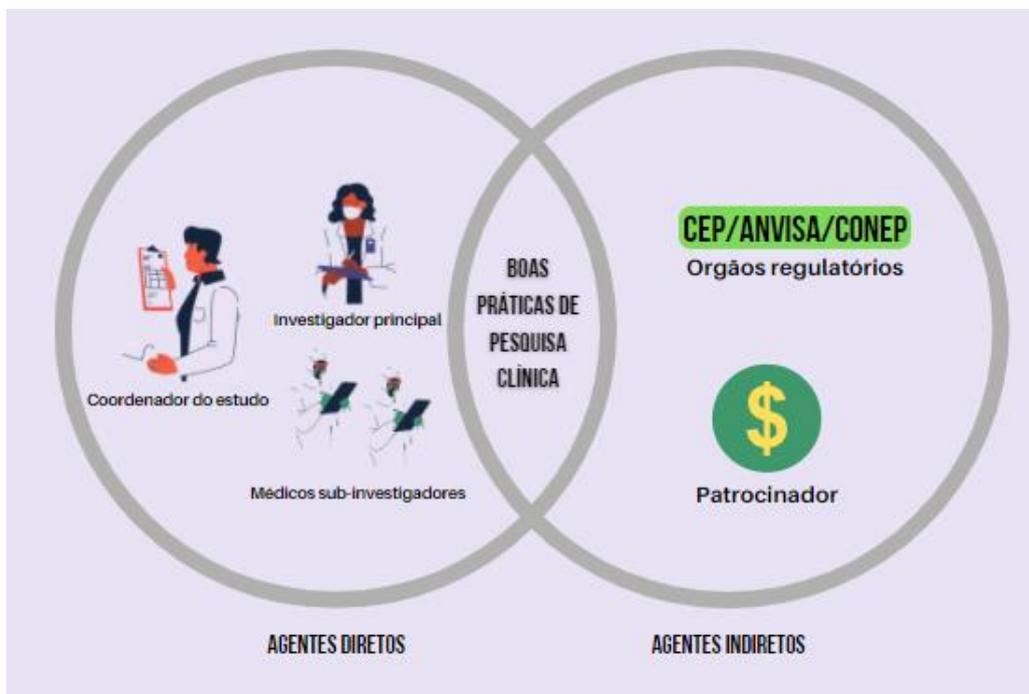
No ano de 2009, a área de atuação farmacêutica obteve um avanço importante, com a criação da Resolução 509/09 do Conselho Federal de Farmácia que regula a atuação do farmacêutico em centros de pesquisa clínica, indústrias ou organizações representativas de pesquisa clínica. A capacitação técnica contribui para maior atuação do profissional nessa área que apresenta crescente desenvolvimento. O farmacêutico, por sua vez, pode desempenhar um papel essencial na condução de um ensaio clínico. É o profissional que pode usar seus conhecimentos e auxiliar diretamente nas atividades relacionadas ao medicamento em estudo, como indicação, dosagem, administração, contra indicações, efeitos adversos e possíveis interações medicamentosas (ZUCCHETTI, 2012).

A estrutura de um estudo clínico requer uma equipe multidisciplinar que inclui um médico investigador, médicos sub-investigadores, coordenadores do estudo clínico, pacientes, CEPs, patrocinador, órgãos regulatórios do Ministério da Saúde e a indústria farmacêutica ou Organizações Representativas de Pesquisa Clínica, ORPC (em inglês Clinical Research Organizations, CROs). O investigador principal, que pode ser um médico ou dentista, é o profissional responsável pela condução da pesquisa clínica. Normalmente, fazem parte da equipe os sub-investigadores que são também médicos ou dentistas que prestam ajuda ao investigador e que podem substituí-lo sempre que houver necessidade, além do coordenador do estudo clínico, peça fundamental na coordenação das atividades do estudo (ZUCCHETTI, 2012).

O patrocinador é quem investe financeiramente na pesquisa clínica. Pode ser representada por uma empresa, instituição pública ou privada que é responsável pela implementação e gerenciamento dos ensaios. Já os Órgãos Regulatórios são os responsáveis por aprovar a realização de um estudo clínico. É de responsabilidade dos órgãos acompanhar todo o andamento do estudo a fim de garantir que a segurança, direitos e respeito por todos os participantes sejam priorizados. No Brasil, o CEP, a CONEP e a ANVISA são os órgãos regulatórios responsáveis pela avaliação e acompanhamento dos ensaios clínicos. Os ensaios clínicos necessitam ser conduzidos sob rigorosas normas éticas nacionais e internacionais. Todos os estudos são aprovados por CEPs, que têm a

responsabilidade de garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários participantes (ZUCCHETTI, 2012).

Figura 1: Agentes envolvidos nas boas práticas de pesquisa clínica



Elaborado pelo autor, 2021

6. CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS ATRAVÉS DO ESTUDO DA *CANNABIS SATIVA*

- Transformar o conhecimento empírico e uso popular da *Cannabis sativa L.* em conhecimento científico;
- Contribuição no desenvolvimento de resoluções e regulamentos que levem em consideração o consenso da comunidade científica sobre a Cannabis;
- Contribuir com a melhora da qualidade de vida dos vários possíveis beneficiários do tratamento por suplementação de canabinóides
- Buscar novos ativos em plantas de *Cannabis sativa L.*, cultivadas no Brasil;
- Desenvolvimento tecnológico na produção dos produtos a base de *Cannabis sativa L.*, padronizando a produção e o controle de qualidade;

- Analisar se as substâncias derivadas da Cannabis apresentam parâmetros importantes como atividade farmacológica.

7. PROTOCOLO PARA PESQUISA COM CANNABIS SATIVA

A resolução 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo os seres humanos e constitui o primeiro marco regulatório nacional da ética aplicada à pesquisa. Por meio dessa resolução, o sistema brasileiro de revisão ética foi criado, composto pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), também conhecido como Sistema CEP/CONEP (NÓVOA, 2014).

A Resolução CNS 466/12, item II.12, considera "pesquisa - processo formal e sistemático que visa à produção, ao avanço do conhecimento e/ou à obtenção de respostas para problemas mediante emprego de método científico". Considera também no II.14 "pesquisa envolvendo seres humanos - pesquisa que, individual ou coletivamente, tenha como participante o ser humano, em sua totalidade ou partes dele, e o envolva de forma direta ou indireta, incluindo o manejo de seus dados, informações ou materiais biológicos". Assim, também são consideradas pesquisas envolvendo seres humanos as entrevistas, aplicação de questionários, utilização de banco de dados e revisões de prontuários.

A Norma Operacional CNS/MS nº 001/2013, item 3.1, considera "protocolo de pesquisa é o conjunto de documentos, que pode ser variável a depender do tema, incluindo o projeto, e que apresenta a proposta de uma pesquisa a ser analisada pelo Sistema CEP-CONEP".

1- A todo protocolo de pesquisa deve corresponder um pesquisador responsável perante o CEP/ CONEP e a instituição, mesmo que seja realizado por uma equipe. Em projetos multicêntricos deve haver um pesquisador responsável em cada local onde será realizada a pesquisa. A submissão do protocolo a um CEP independe do nível da pesquisa, se um trabalho de conclusão de curso de

graduação, se de iniciação científica ou de doutorado, seja de interesse acadêmico ou operacional, desde que dentro da definição de “pesquisas envolvendo seres humanos”.

2- Projeto na íntegra nas normas da ABNT contendo: Resumo - palavras chaves; Introdução; Objetivos gerais e/ou específicos; Metodologia (tipo de pesquisa, local de realização da pesquisa, período de coleta de dados, população a ser estudada - participantes, critérios de exclusão e inclusão, riscos e benefícios envolvidos na pesquisa, aspectos éticos); Metodologia para análise de dados; Resultados esperados; Cronograma detalhado da execução da pesquisa; Planilha de custos – orçamento; Referências; Anexos/apêndices. Obs.: se você contemplar todos esses itens fica mais fácil para submeter;

3- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE, Resolução 466/2012) ou Registro de consentimento livre e esclarecido (Resolução 510/2016) redigido na forma de convite e contendo: Título do projeto e nome do pesquisador responsável Justificativa, os objetivos e os procedimentos que serão utilizados na pesquisa, com o detalhamento dos métodos a serem utilizados Explicação dos possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa, além dos benefícios esperados dessa participação.

O CEP assumirá com o pesquisador a co-responsabilidade pela preservação de condutas eticamente corretas no projeto e no desenvolvimento da pesquisa, cabendo-lhe ainda:

- Emitir parecer consubstanciado apreciando o embasamento científico e a adequação dos estudos das fases anteriores, inclusive pré-clínica, com ênfase na segurança, toxicidade, reações ou efeitos adversos, eficácia e resultados;
- Aprovar a justificativa do uso de placebo e “washout”;
- Solicitar ao pesquisador principal os relatórios parciais e final, estabelecendo os prazos (no mínimo um relatório semestral) de acordo com as características da pesquisa. Cópias dos relatórios devem ser enviadas à SVS/MS.

- No caso em que, para o recrutamento de sujeitos da pesquisa, se utilizem avisos em meios de comunicação, os mesmos deverão ser autorizados pelo CEP. Não se deverá indicar de forma implícita ou explícita, que o produto em investigação é eficaz e/ou seguro ou que é equivalente ou melhor que outros produtos existentes.
- Convocar sujeitos da pesquisa para acompanhamento e avaliação.
- Requerer à direção da instituição a instalação de sindicância, a suspensão ou interrupção da pesquisa, comunicando o fato à CONEP e à SVS/MS;
- Qualquer indício de fraude ou infringência ética de qualquer natureza deve levar o CEP a solicitar a instalação de Comissão de Sindicância e comunicar à CONEP, SVS/MS e demais órgãos (direção da Instituição, Conselhos Regionais pertinentes), os resultados.
- Comunicar à CONEP e a SVS/MS a ocorrência de eventos adversos graves;
- Comunicar à instituição a ocorrência ou existência de problemas de responsabilidade administrativa que possam interferir com a ética da pesquisa: em seguida dar ciência à CONEP e à SVS/MS, e, se for o caso, aos Conselhos Regionais;

Fica assim, esclarecido ao CEP a aprovação do ponto de vista da ética, dos projetos de pesquisa com novos fármacos, medicamentos e testes diagnósticos, devendo, porém, ser encaminhado à CONEP, e à SVS/MS:

- Cópia do parecer consubstanciado de aprovação, com folha de rosto preenchida;
- Parecer sobre os relatórios parciais e final da pesquisa;
- Outros documentos que, eventualmente, o próprio CEP, a CONEP ou a SVS considerem necessários.

Em pesquisas que abrangem pacientes submetidos a situações de emergência ou de urgência, caberá ao CEP aprovar previamente as condições ou limites em que se dará o consentimento livre e esclarecido, devendo o pesquisador comunicar oportunamente ao sujeito da pesquisa sua participação no projeto.” Sendo assim

importante avaliar se estão sendo asseguradas todas as medidas adequadas, nos casos de pesquisas em seres humanos cuja capacidade de autodeterminação seja ou esteja reduzida ou limitada.

Figura 2: Documentos e informações que compõem o protocolo de pesquisa (Norma operacional 001/13 CNS)



Elaborado pelo autor, 2021

8. RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, reafirma-se a responsabilidade indelegável e intransferível do pesquisador nos termos da Resolução 196/96. Da

mesma forma reafirmam-se todas as responsabilidades previstas na referida Resolução, em particular a garantia de condições para o atendimento dos sujeitos da pesquisa.

O pesquisador responsável deverá:

- Apresentar ao Comitê de Ética em Pesquisa - CEP - o projeto de pesquisa completo, nos termos da Resolução.
- Manter em arquivo, respeitando a confidencialidade e o sigilo das fichas correspondentes a cada sujeito incluído na pesquisa, por 5 anos, após o término da pesquisa.
- Apresentar relatório detalhado sempre que solicitado ou estabelecido pelo CEP, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP ou pela Secretaria de Vigilância Sanitária - SVS/MS.
- Comunicar ao CEP a ocorrência de efeitos colaterais e ou de reações adversas não esperadas.
- Comunicar também propostas de eventuais modificações no projeto e ou justificativa de interrupção, aguardando a apreciação do CEP, exceto em caso urgente para salvaguardar a proteção dos sujeitos da pesquisa, devendo então ser comunicado o CEP a posteriori, na primeira oportunidade.
- Colocar à disposição, do CEP, da CONEP e da SVS/MS toda informação devidamente requerida.
- Proceder à análise contínua dos resultados, à medida que prossegue a pesquisa, com o objetivo de detectar o mais cedo possível benefícios de um tratamento sobre outro ou para evitar efeitos adversos em sujeitos de pesquisa.
- Apresentar relatórios periódicos dentro de prazos estipulados pelo CEP havendo no mínimo, relatório semestral e relatório final.
- Dar acesso aos resultados de exames e de tratamento ao médico do paciente e ou ao próprio paciente sempre que solicitado e ou indicado
- Recomendar que a mesma pessoa não seja sujeita de pesquisa em novo projeto antes de decorrido um ano de sua participação em pesquisa anterior, a menos que possa haver benefício direto ao sujeito da pesquisa

9. ABRANGÊNCIA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

A Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014 dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos e define as categorias de medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico e estabelece os requisitos mínimos para o registro e renovação de registro de medicamento fitoterápico, e para o registro, renovação de registro e notificação de produto tradicional fitoterápico.

A resolução se aplica a produtos industrializados que se enquadram nas categorias de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos. Deixando claro que, são considerados medicamentos fitoterápicos os compostos obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade. Além disso, os produtos tradicionais fitoterápicos são considerado obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e efetividade sejam baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica e que sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização.

Os produtos tradicionais fitoterápicos não podem se referir a doenças, distúrbios, condições ou ações consideradas graves, não podem conter matérias-primas em concentração de risco tóxico conhecido e não devem ser administrados pelas vias injetável e oftálmica. Enfatizando que não se considera medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico aquele que inclua na sua composição substâncias ativas isoladas ou altamente purificadas, sejam elas sintéticas, semi sintéticas ou naturais e nem as associações dessas com outros extratos, sejam eles vegetais ou de outras fontes, como a animal.

Os medicamentos fitoterápicos são passíveis de registro e os produtos tradicionais fitoterápicos são passíveis de registro ou notificação. No que diz respeito aos medicamentos e produtos obtidos de fungos multicelulares e algas deverão ser avaliados conforme esta Resolução até que tenham regulamentação específica.

Conforme previsto no Art. 22 do Decreto no 8.077, de 14 de agosto de 2013, às plantas medicinais sob a forma de droga vegetal, doravante denominadas chás medicinais, serão dispensadas de registro, devendo ser notificadas de acordo com o descrito nesta Resolução na categoria de produto tradicional fitoterápico. Os chás medicinais notificados não podem conter excipientes em suas formulações, sendo constituídos apenas de drogas vegetais. Também não são objeto de registro ou notificação as preparações elaboradas pelos povos e comunidades tradicionais do país sem fins lucrativos e não industrializadas.

10. ORIENTAÇÕES GERAIS SOBRE OS DOCUMENTOS NECESSÁRIOS PARA A SUBMISSÃO DE PROJETOS DE PESQUISA AO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Em cumprimento a Norma operacional 001/2013 e a Resolução 466/12 e suas complementares. Para submissão de projetos de pesquisa na plataforma Brasil ao Comitê de ética faz-se necessário inserir no sistema os seguintes documentos:

Protocolo de pesquisa: é o conjunto de documentos, que pode ser variável a depender do tema, incluindo o projeto, e que apresenta a proposta de uma pesquisa a ser analisada pelo Sistema.

Folha de rosto: este documento é gerado pelo próprio sistema da Plataforma Brasil e faz parte do Protocolo da pesquisa. Deve ser impresso e devidamente preenchido manualmente (OBS: não preencher manualmente o item área temática se o mesmo estiver em branco, pois se o projeto se inserir em uma dessas áreas o espaço será preenchido pela própria plataforma antes da impressão). O pesquisador e o responsável pela instituição proponente devem datar e assinar. A identificação da assinatura do responsável deve conter, com clareza, o nome completo e a função de quem assina, preferencialmente, indicados por carimbo. Após preenchimento digitalizar e inserir na plataforma;

Pesquisadores responsáveis: Investigador principal responsável por todas as questões relacionadas à condução do projeto.

Centro de pesquisa: onde ocorre a condução do projeto e para isso, no centro de pesquisa é necessário ter participantes.

11. ESTUDOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS À BASE DE CANNABIS SATIVA

Uma extensa revisão dos estudos de toxicidade e efeitos adversos do CBD, na qual foram avaliados mais de 120 trabalhos, a maioria em animais e poucos em humanos, sugere que este canabinóide é bem tolerado e seguro, mesmo em doses elevadas e com uso crônico, todavia, não há estudos suficientes em humanos que possam ser caracterizados como das Fases 2 e 3 dos estudos clínicos que comprovem sua segurança e eficácia. Os estudos existentes envolvem número limitado de participantes de pesquisa (Bergamaschi et al., 2011).

Os estudos de toxicidade e efeitos adversos do uso continuado de CBD em humanos envolveram voluntários saudáveis, pacientes com epilepsia, pacientes com doença de Huntington, pacientes com doença de Parkinson e pacientes com esquizofrenia. Nesses estudos, as doses de CBD variaram de 200 a 1.500 mg (dosagem mais frequente de 800 mg), por períodos entre quatro e 18 semanas. As medidas de acompanhamento incluíram: testes bioquímicos e laboratoriais de sangue, eletrocardiograma, eletroencefalograma, pressão arterial, frequência cardíaca, exame físico e neurológico e relato subjetivo de sintomas adversos. Nesses estudos não foram encontradas alterações consistentes associadas ao uso do CBD a não ser alguns relatos de sonolência com doses mais altas (Leweke et al., 2012).

Ao lado desse perfil favorável de efeitos adversos, nos últimos 40 anos vêm sendo acumuladas evidências experimentais que apontam o CBD como uma substância com um amplo espectro de ações farmacológicas. Muitas dessas ações têm um potencial interesse terapêutico em diversos quadros nosológicos, entre eles: a epilepsia, a esquizofrenia, a doença de Parkinson, a doença de Alzheimer,

isquemias, diabetes, náuseas, câncer, como analgésico e imunossupressor, em distúrbios de ansiedade, do sono e do movimento.

Das aplicações do CBD, uma das de maior destaque é a para o tratamento da epilepsia, distúrbio cerebral que acomete em torno de 1% da população mundial (Schmidt, et al., 2012), prejudicando gravemente a qualidade de vida e podendo provocar danos cerebrais, especialmente no período de desenvolvimento (Berg et al., 2012). Na definição proposta pela International League Against Epilepsy, as epilepsias resistentes a tratamento são aquelas em que ocorre falha de resposta a adequado ensaio clínico com dois anticonvulsivantes tolerados e apropriadamente usados (seja como monoterapia ou em combinação) para alcançar remissão de crises de modo sustentado.

O efeito antiepiléptico foi um dos primeiros efeitos farmacológicos do CBD, descrito em roedores por um grupo de pesquisadores brasileiros, no início dos anos 1970. Além disso, o CBD foi testado em 16 modelos de convulsões em animais, com resultados indicativos de efeito terapêutico em 15 deles (Shirazi-zand et al, 2013). O primeiro estudo prospectivo, duplo cego, controlado por placebo, foi realizado com 15 pacientes portadores de epilepsia de lobo temporal, com crises convulsivas secundariamente generalizadas, resistentes aos tratamentos habituais. Neste estudo, o CBD (200 a 300 mg/dia) ou placebo, foi adicionado à medicação que os pacientes vinham utilizando, por um período de até 18 semanas. Quatro dos oito pacientes tratados com CBD evidenciaram melhora significativa da sua condição, mantendo-se praticamente isentos de crises na maior parte do estudo. Outros três pacientes, em tratamento com CBD, apresentaram melhora parcial em sua condição clínica e apenas um dos oito pacientes não mostrou melhora. Além disso, três pacientes tratados com CBD mostraram melhora no eletroencefalograma (EEG). Entre os pacientes que receberam o placebo, apenas um melhorou, enquanto sete permaneceram inalterados. O CBD foi bem tolerado por todos os participantes.

Em 2013, foi publicado um estudo retrospectivo, com a aplicação de um questionário a 19 pais de crianças com epilepsia resistente aos tratamentos habituais e que estavam sendo tratadas com um extrato de Cannabis, rico em CBD. Este estudo relatou que 83% deles relataram redução no número de crises (Porter & Jacobson, 2013). Outro ensaio clínico aberto e prospectivo, do CBD em crianças e

adultos jovens com crises convulsivas resistentes ao tratamento, vem sendo realizado, desde o final de 2013, no Centro Médico Langone da Universidade de Nova York e na Universidade da Califórnia em São Francisco. Foi divulgada uma análise parcial deste estudo, com 27 pacientes, que completaram pelo menos 12 semanas de tratamento. Desses pacientes, o diagnóstico mais frequente foi síndrome de Dravet (n=9). Os demais pacientes compreendem uma gama de epilepsias resistentes. Todos os pacientes que participaram desse estudo foram observados por quatro semanas com a medicação que vinham fazendo uso, em média 2,7 medicações antiepilépticas (linha de base). Após esse período, passaram a receber o CBD (5 a 20 mg/kg/dia) durante pelo menos 12 semanas, em adição à medicação que recebiam na linha de base. A porcentagem de redução de crises na 12ª semana foi comparada com as quatro semanas da linha de base. A redução média da frequência de crises em relação a frequência das crises da linha de base foi de 44%. Uma redução de pelo menos 70% de crises foi obtida em 41% de sujeitos e 15% de todos os pacientes ficaram livres de crises. Para os nove pacientes com Síndrome de Dravet a redução média de crises foi de 52% (GW Pharmaceuticals, 2014).

Em 2013 uma droga, que contém o CBD como seu ingrediente ativo recebeu a designação de Droga Órfã (DO) pelo FDA para o tratamento da síndrome de Dravet - uma forma rara e grave de epilepsia infantil resistente a drogas. Sete estudos de acesso expandido foram concedidos pelo FDA, dos EUA, para o tratamento com esta droga (Epidiolex) em crianças que sofrem de síndromes epilépticas intratáveis.

Outro medicamento já aprovado em 21 países Europeus é o Sativex (RUBIN, 2018), que é distribuído na forma de spray para pulverização na mucosa e possui tanto o CBD, quanto o canabinóide $\Delta 9$ -THC em sua composição. Este produto vem ganhando destaque no tratamento da Esclerose Múltipla (EM), tanto no controle da rigidez dos membros, quanto na dor neuropática promovida pela doença (RABELO, 2019). No Brasil, o medicamento comercializado com as mesmas características é chamado de Merval.

Atualmente, as conclusões disponíveis para a utilização do CBD permitem inferir que: (1) somente as formulações farmacêuticas de CBD que possam

satisfazer as exigências de produção e purificação, com padronização e controle de qualidade seriam adequadas para a administração em crianças; (2) estudos controlados com placebo devem ser realizados com urgência, a fim de fornecer evidências robustas acerca da segurança e eficácia do CBD. Desta forma, o uso do CBD fora do escopo experimental e passivo somente poderá ser autorizado frente a dados científicos obtidos dentro das normas internacionais de estudos clínicos que venham a demonstrar de forma definitiva a segurança, efetividade e aplicabilidade clínica.

Em novembro do ano de 2021, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) assinou a autorização sanitária de mais dois produtos à base de *Cannabis*. A novidade desses produtos, em relação aos outros cinco já aprovados, é que eles são compostos por extratos vegetais, ou seja, possuem em sua composição um conjunto de substâncias extraídas da planta, ao contrário dos demais, que são compostos por canabidiol isolado. Os dois produtos são:

- EXTRATO DE *CANNABIS SATIVA* PROMEDIO
- EXTRATO DE *CANNABIS SATIVA* ZION MEDPHARMA 200 MG/ML

Ambos são obtidos a partir de extrato etanólico das partes aéreas de *Cannabis Sativa* e são fabricados na Suíça. No Brasil, serão importados e distribuídos como produtos acabados prontos para uso.

Os extratos vegetais têm composição complexa, podendo conter muitas substâncias ativas, que podem agir por diferentes mecanismos no corpo humano, o que torna ainda mais importante o controle e o monitoramento aplicados a esses produtos pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). Há também toda a verificação de ausência de contaminantes que podem existir em extratos vegetais, a qual é realizada em detalhes pela empresa fabricante e verificada pela Anvisa, para que se possa garantir o uso seguro desses produtos.

Os dois novos produtos autorizados estarão disponíveis sob a forma de solução gotas, contendo 50 mg/mL de canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de

tetrahydrocannabinol (THC), e, portanto, deverão ser comercializados em farmácias e drogarias a partir da prescrição médica por meio de receita do tipo B (de cor azul). O CBD e o THC informados são considerados marcadores no controle de qualidade desses extratos, os quais são compostos também por outras substâncias, como demais canabinóides e taninos.

A regulamentação de produtos medicinais de Cannabis é um desafio para a Anvisa e para as principais autoridades reguladoras internacionais. A RDC 327/2019, pautada na relação benefício x risco, é um primeiro passo da Agência na avaliação desses produtos previamente à sua disponibilização no mercado e ao monitoramento de seu uso. Permanecemos vigilantes e aprimorando nossas ações, buscando sempre promover o acesso da população brasileira a produtos adequados ao seu uso.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, o Brasil vivenciou significativos e importantes avanços na área de pesquisa e de desenvolvimento de novas substâncias, dentre elas a *Cannabis Sativa*. Com isso, é possível observar um crescimento nas pesquisas da área oncológica além das outras condições clínicas, porém esse avanço se deu principalmente por investimentos por parte de indústrias de capital estrangeiro, sendo uma pequena parcela por indústrias nacionais. O caminho da pesquisa clínica no Brasil engloba em diversos aspectos, cenários considerados desafiadores, mas o futuro para o setor de Pesquisa e Desenvolvimento na área farmacêutica no Brasil é, sem dúvida, muito promissor. Por fim, a relação benéfica entre a indústria farmacêutica e a comunidade acadêmica são extremamente necessárias, e eficientes para ambas as partes e atender ao interesse público, desde que respeitados limites éticos e códigos de conduta que protejam o pesquisador e o público participante das pesquisas clínicas.

REFERÊNCIAS

- Araújo, Laís Záu Serpa de. **Aspectos éticos da pesquisa científica**. Odontol. Brás, São Paulo , v. 17, supl. 1, p. 57-63, May 2003. Available at <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-74912003000500009>.
- Palácios M, Rego S, Schramm FR. **A regulamentação brasileira na ética em pesquisa envolvendo seres humanos**. In: Machado RM, Carvalho DM, Block CK, Luiz RR, Werneck GL (org.) Epidemiologia. São Paulo, Atheneu. 2002.
- ZUCCHETTI, Chaiane; MORRONE, Fernanda Bueno. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. **Clinical & Biomedical Research**, v. 32, n. 3, 2012.
- ADAMI, Eliana Rezende; CHEMIN, Márcia Regina Chizini; FRANÇA, Beatriz Helena Sottile. **Aspectos éticos e bioéticos da pesquisa clínica no Brasil**. Estudos de Biologia, v. 36, 2014.
- ZAGO, Marco Antônio. A pesquisa clínica no Brasil. **Ciência & saúde coletiva**, v. 9, p. 363-374, 2004.
- PESTANA, José Osmar Medina; CASTRO, M.; PEREIRA, W. **Pesquisa clínica e farmacovigilância**. Prática Hospitalar, v. 44, 2006.
- Brasil CNS. Resolução CNS 251/97 - **Normas de Pesquisa com Novos Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Envolvendo Seres Humanos**. Diário Oficial da União 1997.
- Pesquisa clínica**, 2015/2020 Equipe Oncoguia. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/pesquisa-clinica/138/50/>>. Acesso em: 10 de Novembro de 2021.
- ABRACRO. **Etapas de uma pesquisa clínica**, 2021. Disponível em: <<https://abracro.org.br/etapaspesquisaclinica>>. Acesso em: 10 de Novembro de 2021.
- OPAS; OMS. **Boas Práticas Clínicas, documento das Américas**. Organização Panamericana de Saúde, Organização Mundial de Saúde, Rede Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica. República Dominicana, 2005.

NÓVOA, Patricia Correia Rodrigues. **O que muda na ética em pesquisa no Brasil: Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde**. Einstein (São Paulo), v. 12, n. 1, p. vii-vix, 2014.

GOUY, Cíntia M. Lanzarini; PORTO, Tiago F.; PENIDO, Carmen. **Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades**. Revista Bioética, v. 26, p. 350-359, 2018.

RUBIN, Rita. **The path to the first FDA-approved cannabis-derived treatment and what comes next**. Jama, v. 320, n. 12, p. 1227-1229, 2018.

APÊNDICE A - CHECK LIST DOCUMENTAL

1. Folha de rosto: SIM () ; NÃO (), N/A ()
2. Projeto na íntegra : SIM (), NÃO (), N/A ()
3. Termo de consentimento livre e esclarecido (Resolução 466/2012) ou Registro de consentimento livre e esclarecido (Resolução 510/2016) para o participante: SIM (), NÃO (), N/A ()
- 3.1 Termo de consentimento livre e esclarecido (Resolução 466/2012) ou Registro de consentimento livre e esclarecido (Resolução 510/2016) para o responsável legal (caso houver): SIM (), NÃO (), N/A ()
4. Termo de assentimento (Resolução 466/2012) ou Registro de assentimento (Resolução 510/2016) para o participante menor de idade (caso houver): SIM (), NÃO (), N/A ()
5. Termo de compromisso do pesquisador, devidamente assinado, de anexar o relatório final na Plataforma Brasil tão logo conclua a pesquisa: SIM (), NÃO (), N/A ()
6. Termo de compromisso do pesquisador, devidamente assinado, de iniciar a pesquisa somente após aprovação do CEP/CONEP: SIM (), NÃO (), N/A ()
7. Declaração de concordância da instituição co participante na pesquisa: SIM (), NÃO (), N/A ()
8. Questionário a ser aplicado, caso houver: SIM (), NÃO (), N/A ()
9. Roteiro de entrevistas semiestruturadas, caso houver: SIM (), NÃO (), N/A ()
10. Termo de autorização para utilização de áudio e/ou imagem (caso houver) :
SIM (), NÃO (), N/A ()

LEGENDA: SIM () em caso positivo, NÃO () caso negativo), N/A = não se aplica.

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(modelo a ser adaptado segundo as necessidades de cada protocolo de pesquisa)

Declaro, por meio deste termo, que concordei em ser entrevistado(a) e/ou participar na pesquisa de campo referente ao projeto/pesquisa intitulado(a) _____ desenvolvida(o) por _____.

Fui informado(a), ainda, de que a pesquisa é [coordenada / orientada] por _____, a quem poderei contatar / consultar a qualquer momento que julgar necessário através do telefone nº _____ ou e-mail _____. Afirmando que aceitei participar por minha própria vontade, sem receber qualquer incentivo financeiro ou ter qualquer ônus e com a finalidade exclusiva de colaborar para o sucesso da pesquisa. Fui informado(a) dos objetivos estritamente acadêmicos do estudo, que, em linhas gerais é _____. Fui também esclarecido(a) de que os usos das informações por mim oferecidas estão submetidos às normas éticas destinadas à pesquisa envolvendo seres humanos, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde.

Minha colaboração se fará de forma anônima, por meio de [descrever o tipo de abordagem p. ex: entrevista semi-estruturada / observação / aferição / exame / coleta / análise do meu prontuário / grupo, etc.

O acesso e a análise dos dados coletados se farão apenas pelo(a) pesquisador(a) e/ou seu(s) orientador(es) / coordenador(es). Fui ainda informado(a) de que posso me retirar desse(a) estudo / pesquisa / programa a qualquer momento, sem prejuízo para meu acompanhamento ou sofrer quaisquer sanções ou constrangimentos.

Atesto recebimento de uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme recomendações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

_____(Cidade-Estado), _____ de _____ de _____

Assinatura do(a) participante

Assinatura do coordenador (a) da pesquisa

ANEXO A – Certificado de conclusão da V Turma do Curso de extensão sobre Cannabis medicinal promovido pela UNIFESP



Certificado

Certificamos que

Lucas Ravelly Gomes Martins,

portador(a) do CPF nº 108.742.334-10, participou do curso de extensão "**V Curso sobre Cannabis Medicinal - 2ª Turma**", coordenado por Prof.a Dr.a ELIANA RODRIGUES, entre os dias 02/03/2021, 09/03/2021, 16/03/2021, 23/03/2021, 30/03/2021, 06/04/2021, 13/04/2021, 20/04/2021, 27/04/2021, 04/05/2021, 11/05/2021, 18/05/2021, 25/05/2021, 01/06/2021, 08/06/2021, 15/06/2021, 22/06/2021 e 29/06/2021 com carga horária total de 50 horas, sendo 14 horas de atividades práticas e 36 horas de atividades teóricas.

Diadema, 27 de Dezembro de 2021.

Prof.ª Dr.ª Taiza Stumpp Teixeira
Pró-Reitora de Extensão e Cultura

Prof. Dr. Roberto Nasser Junior
-Coordenador da Câmara de Extensão e Cultura - CaEC -
ICAQF - Campus Diadema

Código de Autenticação: QZ98gOX6COOM5gGJ
Data: 27/12/2021
Horário: 18:13:22

A autenticidade documento poderá ser confirmada no endereço <https://www.unifesp.br/verificacao-de-autenticidade> com as informações acima de data, hora e código.

**ANEXO B – Certificado de conclusão da disciplina de Farmacologia e Toxicologia dos
Canabinóides – MD934/UNICAMP como aluno especial**



CERTIFICADO

Certificamos que Lucas Ravelly Gomes Martins
concluiu a disciplina MD934 - Farmacologia e Toxicologia dos Canabinoides
no primeiro semestre de 2024 na Universidade Estadual de Campinas com carga
horária de 30 horas, tendo sido aprovado(a) com média final 10,0.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "A. Almeida Schenka", is positioned above the printed name and title.

Prof. Dr. André Almeida Schenka
Gestor da disciplina MD934
Departamento de Medicina Translacional
Faculdade de Ciências Médicas
UNICAMP

**ANEXO C – Certificado de conclusão da disciplina de Farmacologia e Toxicologia dos
Canabinóides – MD934/UNICAMP como aluno especial**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



Diretoria Acadêmica

CERTIFICADO DE ESTUDOS REALIZADOS SOB REGIME DE ESTUDANTE ESPECIAL
DISCIPLINAS CURSADAS EM NÍVEL DE GRADUAÇÃO

Nome		Registro Acadêmico	
Lucas Ravelly Gomes Martins		289773	
Documento de Identidade	CPF	Nascimento	Sexo
3912927-PB	108.742.334-10	18/05/1996	Masculino
Naturalidade		Nacionalidade	
Campina Grande-PB		Brasileiro	

Observações

Este documento contém todas as disciplinas cursadas pelo aluno.

1º Semestre de 2024 - 28/02/2024 até 06/07/2024

Código	Nome da Disciplina	Média	CH	Crd	Situação
MD934	Farmacologia e Toxicologia dos Canabinóides Prof. Dr. Andre Almeida Schenka	----	15	2	Suficiente

CERTIFICADO

Certifico que o interessado cursou como estudante especial as disciplinas acima mencionadas, totalizando 15 horas/aula, correspondentes a 2 créditos, considerando-se apenas as que obteve aprovação.

CÓDIGO DE AUTENTICAÇÃO

Verifique a autenticidade deste documento na página www.dac.unicamp.br

Código: 9efd36aecf2cbb910195df35460a29a42812956d

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas
CNPJ: 46.068.425/0001-33
DAC - Diretoria Acadêmica
Rua Sérgio Buarque de Holanda, 290 - Cidade Universitária - Barão Geraldo - Campinas/SP - 13083-859
www.dac.unicamp.br

Pag.: 1 de 1

Emissão: 25/07/2024

ANEXO D – GUIA PARA ENSAIOS CLÍNICOS COM Cannabis sativa L publicado no Green Science Times

COLUNISTAS

CONHECIMENTO

EDITORIAL

Guia para ensaios clínicos com Cannabis Sativa L.

📅 junho 6, 2023 👤 Agatha Cardoso 💬 0 comentários 🏷️ ABICANN, Associação Brasileira das Indústrias de Cannabis, Camila Abreu, Cannabis Industry in Brazil, Cannabis Sativa L., Ednilza Dias, ensaios clínicos, FITOTERÁPICOS E CANABINÓIDES, Green Science, Green Science Times, Leonardo de Souza Teixeira, Lindomar de Farias Belém, Lucas Ravelly Gomes Martins, Milene Borges, Nírive Pinto, pesquisa clínica, Sabrina de Cássia Macêdo Batista

Por *Agatha Cardoso* | 06 de junho de 2023

Esse conteúdo faz parte da série *"Cannabis: Conhecimentos Científicos made in Brazil"*, em que o site [Green Science Times](#) reproduzirá artigos técnicos e científicos, produzidos por especialistas que compõem o Grupo de Trabalho Farmacêutico da [Associação Brasileira das Indústrias de Cannabis \(ABICANN\)](#).

“

Nos créditos, acima e no final da página, será possível que você conheça um pouco mais sobre os perfis destas e destes profissionais, que contribuem para orientação de interessados em pesquisas, ciências, saúde e inovações com a planta Cannabis sativa. Acompanhe o artigo desta edição:

Fonte: Green Science Times, 2023