



**INSTITUTO
FEDERAL**
Rio de Janeiro

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro

Campus Realengo
Graduação em Farmácia

Camila Penizollo Pontes

Cannabis sativa: A importância
de seus canabinoides na
terapêutica.

Rio de Janeiro
2021

Camila Penizollo Pontes

***Cannabis sativa*: A importância de seus canabinoides na
terapêutica.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal do Rio de
Janeiro, como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia

Orientadora: Prof^a Dr^a Mariana Martins
Gomes Pinheiro

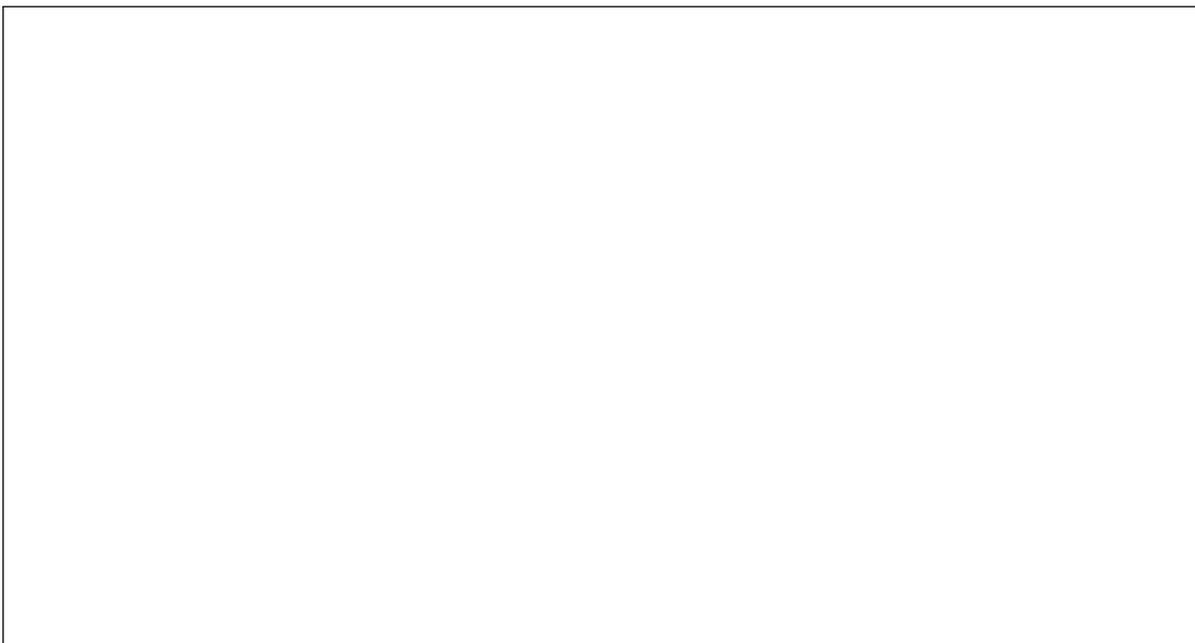
Rio de Janeiro

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.

Elaborada por

Bibliotecária -



Página para insirir digitalizado o certificado de aprovação do TCC assinado pelo membro da banca

Dedico este trabalho ao meu tio-avô Antônio Pontes, tia-avó Euza Pontes, irmão Gustavo Alves, primo Moisés Penizollo e tio Noel, que foram essenciais na minha vida e que agora cuidam de mim lá de cima. Para sempre vocês estarão no meu coração e serão luz durante toda a minha caminhada. Essa conquista é para vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me permitir chegar até aqui, me dando força, saúde, determinação, ânimo e esperança para não desistir e lutar pela realização do meu sonho e objetivo de vida. A Ele eu devo todo o meu amor e gratidão.

Em segundo lugar agradeço aos meus pais, que sempre acreditaram em mim. Eles que me incentivam e inspiram a ser melhor a cada dia. Aos meus pais eu sou eternamente grata por sempre estenderem a mão nos momentos mais difíceis e me ajudarem a levantar mais forte e corajosa. Eles que são meu alicerce, minha direção e minha vida. Sou quem sou porque vocês sempre estiveram do meu lado.

Agradeço também a minha filha de quatro patas, que chegou em um momento muito delicado da minha vida e me trouxe brilho no olhar. Ela que todo dia me faz sentir viva, amada e forte.

Aos meus amigos de vida, agradeço por todo apoio, incentivo e momentos inesquecíveis. Em cada conversa, abraço, ligação, mensagem, risada e choro vocês foram essenciais e me ajudaram a chegar até aqui. Em especial agradeço aos meus melhores amigos Lucas Machado e Stella Peres por sempre acreditarem em mim e serem meu coração fora do peito há mais de 10 anos. Por fazerem sempre o que podem para arrancar um sorriso meu e me amarem do jeitinho que sou. Eu amo vocês, amo todos os meus amigos que estiverem comigo ao longo dessa caminhada.

Aos meus amigos e colegas de faculdade, com quem convivi de maneira intensa nos últimos anos, agradeço por todo companheirismo, experiências trocadas e por sempre segurarem minha mão e não me deixarem desistir. Em especial agradeço a minha amiga Carolina Villar, a ariana mais companheira que eu já conheci. Nos conhecemos em outra faculdade, passamos juntas para o IFRJ e vivemos os últimos 7 anos uma segurando a mão da outra. Passamos por muitos momentos juntas, momentos esse que só fortaleceu nossa amizade e nosso amor. Eu te amo.

Agradeço aos professores incríveis pelos ensinamentos e conselhos. Vocês foram essenciais para a minha formação acadêmica e formação como pessoa. Serei eternamente grata por todo aprendizado. Mil vezes obrigada.

A minha maravilhosa orientadora Mariana Pinheiro, agradeço por todo carinho, compreensão, cuidado, ensinamento e ajuda. Além de uma professora maravilhosa, você foi uma ótima orientadora. Obrigada por ter aceitado me ajudar e estar ao meu lado nesse momento tão importante. Meu carinho, admiração e amor por você cresce a cada dia.

Ao IFRJ Realengo, eu agradeço imensamente por cada funcionário da instituição. A faculdade começou como minha casa e se tornou meu lar nos últimos 5 anos. Nela eu ri, chorei, dormi, cai, levantei, conheci pessoas maravilhosas, profissionais incríveis e cresci como mulher.

PONTES, CAMILA PENIZOLLO. *Cannabis sativa*: A importância de seus canabinoides na terapêutica. 63 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2021.

RESUMO

O uso de plantas medicinais é feito há muitos anos com a finalidade de curar ou amenizar sintomas e doenças. Com o passar do tempo, a indústria farmacêutica foi transformando essas plantas em medicamentos fitoterápicos, garantindo uma maior qualidade, segurança e eficácia. Dentro da variedade de plantas medicinais existe a *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha, que é considerada legalmente como uma droga ilícita, mas que evidências científicas comprovam grande eficácia terapêutica de seus constituintes químicos, os canabinoides. O número de pessoas diagnosticadas com algum tipo de transtorno mental, doença crônica ou neurológica é significativamente elevado, e muitas das vezes a medicação convencional não proporciona qualidade de vida ao paciente devido aos seus efeitos adversos, ou então, já não há mais opções terapêuticas que promovam o efeito terapêutico desejado. Por essa razão, o estudo da *Cannabis sativa* e o potencial terapêutico de seus canabinoides auxiliam nessas doenças e levam a um resultado clínico satisfatório além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Neste contexto, este trabalho visa apresentar os canabinoides e suas atividades biológicas destacando a importância da investigação do seu potencial terapêuticos, mesmo em meio as limitações enfrentadas desde a pesquisa até o uso medicinal.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*; canabinoides; maconha; potencial terapêutico.

PONTES, CAMILA PENIZOLLO. *Cannabis sativa*: The importance of its cannabinoids in therapeutics. 63 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2021.

ABSTRACT

Medicinal plants have been used for many years with the aim of curing or alleviating symptoms and illnesses. Over time, the pharmaceutical industry has been transforming these plants into herbal medicines, ensuring greater quality, safety and efficacy. Within the variety of medicinal plants there is *Cannabis sativa*, popularly known as marijuana, which is legally considered an illicit drug, but scientific evidence proves great therapeutic efficacy of its chemical constituents, the cannabinoids. The number of people diagnosed with some type of mental disorder, chronic or neurological disease is significantly high, and often conventional medication does not provide quality of life for the patient due to its adverse effects, or there are no more therapeutic options than promote the desired therapeutic effect. For this reason, the study of *Cannabis sativa* and the therapeutic potential of its cannabinoids help in these diseases and lead to a satisfactory clinical result, in addition to improving the quality of life of patients. In this context, this work aims to present cannabinoids and their biological activities highlighting the importance of investigating their therapeutic potential, even amid the limitations faced from research to medicinal use.

Keywords: *Cannabis sativa*; cannabinoids; marihuana; therapeutic potential.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Anagrama da palavra cânhamo.....	15
Figura 2: Imagem da planta <i>Cannabis Sativa</i>	16
Figura 3: Morfologia da <i>Cannabis sativa</i>	17
Figura 4: Diferença das três espécies de <i>Cannabis</i>	18
Figura 5: Estrutura química de alguns canabinoides.....	19
Figura 6: Estrutura da anandamida e 2-araquidonoil glicerol.....	21
Figura 7: Representação do sistema endocanabinoide.....	23
Figura 8: Localização dos receptores CB1 e CB2 no corpo humano.....	24
Figura 9: Sinalização intracelular envolvendo o sistema endocanabinoide.....	25
Figura 10: Etapas do processo de autorização para importação.....	29
Figura 11: Principais pontos de dor de fibromialgia.....	33
Figura 12: Sinais elétricos de cérebro normal e de cérebro em crise epiléptica.....	35
Figura 13: Neurônio normal e neurônio acometido pela EM.....	37
Figura 14: Sintomas e sinais clínicos mais comuns na EM.....	38
Figura 15: Imagem comparativa entre o cérebro saudável e o cérebro com DA.....	39
Figura 16: Doença de Parkinson.....	41
Figura 17: Possível ação do canabidiol na infecção por SARS-CoV 2.....	46

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Distribuição do CB1 no SNC e suas funções.....	25
Quadro 2: Vantagens do tratamento com canabinoides.....	39
Quadro 3: Produtos à base de canabidiol passíveis de importação.....	45
Quadro 4: Associações que defendem e ajudam pacientes no tratamento com <i>Cannabis Sativa</i>	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classes de compostos encontrados na <i>Cannabis Sativa</i>	18
Tabela 2: Canabinoides e seus derivados sintéticos para uso medicinal.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG	2-araquidonoil glicerol
5-HT	Serotonina
AC	Adenilato ciclase
AEA	Anandamida
AMPc	3'5'-adenosina-monofosfato-cíclico
ATP	Adenosina trifosfato
CB1	Receptor endocanabinoide subtipo B1
CB2	Receptor endocanabinoide subtipo B2
CBD	Canabidiol
CBG	Canabigerol
CBN	Canabinol
COX-1	Ciclooxigenase isoforma-1
COX-2	Ciclooxigenase isoforma-2
DA	Doença de Alzheimer
DM	Diabetes mellitus
DOP	Dopamina
DP	Doença de Parkinson
DAGL	Diacilglicerol lipase
EM	Esclerose Múltipla
EMT	Transportador de membrana
ETNH ₂	Etanolamina
FAAH	Ácido graxo amida hidrolase
FM	Fibromialgia
ISRS	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
MAGL	Monoacilglicerol lipase
NOR	Noradrenalina
NAPE-PLD	N-araquidonil-fosfatidil-etanolamina-fosfolipase-D
NAT	N-acetiltransferase
PPAR γ	Proliferadores de peroxissoma tipo gama

RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SNC	Sistema Nervoso Central
THC	Δ^9 -Tetra-hidrocanabinol

SUMÁRIO

<u>1 INTRODUÇÃO</u>	13
1.1 PLANTAS MEDICINAIS	13
<u>1.2 CONTEXTO HISTÓRICO DA PLANTA CANNABIS SATIVA</u>	14
1.3 PROPRIEDADES QUÍMICAS E FARMACOLÓGICAS DA CANNABIS SATIVA	18
1.4 SISTEMA ENDOCANABINOIDE	20
1.5 REGULAMENTAÇÃO DA CANNABIS SATIVA NO BRASIL	25
<u>1.6 OBJETIVOS</u>	27
<u>1.6.1 Objetivo geral</u>	27
<u>1.6.2 Objetivos específicos</u>	27
<u>1.8 METODOLOGIA</u>	28
<u>2 DESENVOLVIMENTO</u>	28
<u>2.1 USO TERAPÊUTICO DOS CANABINOIDES</u>	28
2.1.1 Atividade Analgésica Central	28
2.1.1.1 <i>Dor neuropática</i>	30
2.1.1.2 <i>Fibromialgia</i>	31
2.1.2 Atividade em Doenças neurológicas	33
2.1.2.1 <i>Epilepsia</i>	33
2.1.2.2 <i>Ansiedade</i>	34
2.1.3 Atividade em Doenças Neurodegenerativas	35
2.1.3.1 <i>Esclerose Múltipla</i>	35
2.1.3.2 <i>Doença de Alzheimer</i>	37
2.1.3.3 <i>Doença de Parkinson</i>	39
2.1.4 Atividade no Câncer	41
<u>2.2 ANÁLOGOS DE CANABINOIDES</u>	41

2.3 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DOS CANABINOIDES NA PROGRESSÃO DO SARS-CoV 2	43
2.4 DESAFIOS DA TERAPIA COM MEDICAMENTOS A BASE DE CANABINOIDES.....	45
<u>3 CONSIDERAÇÕES FINAIS</u>	47
<u>REFERÊNCIAS</u>	49
ANEXO 1 - RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 17, DE 06 DE MAIO DE 2015.....	55
ANEXO 2 – RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019.....	57

1 INTRODUÇÃO

1.1 PLANTAS MEDICINAIS

Plantas medicinais como recurso terapêutico tem sido uma prática milenar, e conforme os anos se passaram, diversas propriedades curativas de diversas plantas foram sendo descobertas e estudadas. E a partir do século XX, estabeleceu-se o controle de qualidade, eficácia e segurança de medicamentos à base de espécies vegetais (CARVALHO *et al.*, 2012; SILVA *et al.*, 2012). São consideradas plantas medicinais, as espécies vegetais que possuem substâncias para fins terapêuticos ou que sejam ponto de partida para a síntese de produtos químicos ou farmacêuticos (EMBRAPA, 2010).

As crescentes pesquisas e conseqüentemente o uso das plantas medicinais trouxeram para a Medicina, fármacos com importante relevância clínica, como o anti-inflamatório ácido salicílico da casca do salgueiro (*Salix alba* L.) e posteriormente dando origem a síntese do ácido acetilsalicílico; a morfina e a codeína opioides isolados do látex da *Papaver somniferum* (FIOCRUZ, 2013).

A capacidade em aliviar ou curar alguma enfermidade faz com que muitas plantas medicinais sejam estudadas quanto às suas propriedades biológicas, e sendo objeto de interesse das indústrias farmacêuticas para elaboração de um medicamento fitoterápico. Os fitoterápicos então são medicamentos em que seus

constituintes ativos são plantas ou derivados vegetais (SILVA *et al.*, 2012; TEIXEIRA *et al.*, 2018).

As plantas medicinais apresentam grande diversidade de compostos químicos que podem ser classificados como metabólitos primários e secundários. Os metabólitos primários têm função importante no vegetal, realizam atividades como crescimento, divisão celular, armazenamento, reprodução e respiração. É o caso dos açúcares, aminoácidos, ácidos graxos, lipídeos, nucleotídeos, carboidratos e clorofila (BORGES, 2020; OLIVEIRA, 2013). Já os metabólitos secundários, conhecidos como fitoconstituintes, são específicos e têm papel importante na evolução dos vegetais em fatores bióticos (defesa contra herbívoros e patógenos) e fatores abióticos (proteção na mudança de temperatura, exposição a UV e deficiência de nutrientes minerais). Estes metabólitos secundários têm grande importância na indústria farmacêutica, tendo aplicabilidade em medicamentos para o tratamento de diversas doenças e também são polímeros usados para preparação de novos sistemas de liberação de fármacos (OLIVEIRA, 2013; PERES, 2004; VIZZOTTO, 2010).

Os metabólitos secundários possuem diversas classes de compostos, como alcaloides (atropina, de *Atropa belladonna*; hiosciamina, de *Datura stramonium*), terpenos (artemisinina, de *Artemisia annua*), flavonoides (quercetina; canferol), xantinas (cafeína, teobromina) entre outros (CUNHA *et al.*, 2016; FERRERA *et al.*, 2016). Dentre os compostos de metabólicos secundário, está a classe dos canabinoides, que são fitocannabinoides encontrados nas plantas do gênero *Cannabis* que funcionam mantendo as plantas saudáveis e, se mostraram em pesquisas promissoras quanto ao potencial terapêutico (CANNABIS E SAÚDE, 2020).

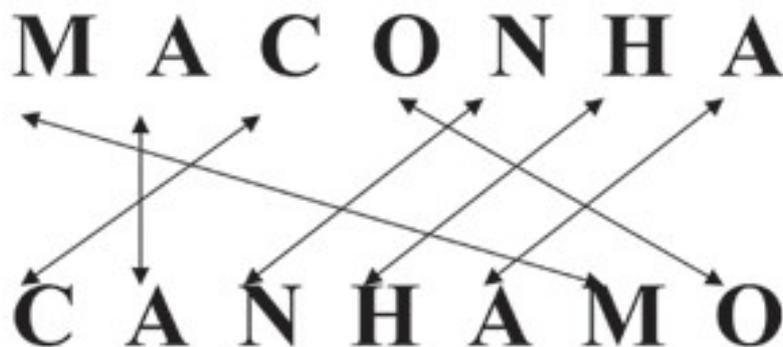
1.2 CONTEXTO HISTÓRICO DA *CANNABIS SATIVA*

A espécie vegetal *Cannabis sativa* L., popularmente conhecida como maconha, tem o seu cultivo e uso seja de forma recreativa ou terapêutica há mais de 4.000 anos. (SANTOS, 2016). Os primeiros relatos, citam a descoberta por um imperador chinês, farmacêutico, descrevendo o uso terapêutico da *Cannabis sativa* nas doenças reumáticas, distúrbios menstruais e constipação. Além do uso terapêutico, a planta era muito empregada em rituais religiosos por curandeiros e

feiticeiros, por proporcionar euforismo, prazer e motivação, levando ao uso recreativo cada vez maior com o passar dos anos (MIRANDA, 2016).

A maconha, conhecida como cânhamo, chegou ao Brasil em 1500 pelos escravos africanos, sendo uma planta de boa adaptação ao solo úmido e ao clima quente e seco do país. A Figura 1, mostra a origem por anagrama da palavra maconha. A coroa portuguesa passou a se interessar e incentivar o plantio da *Cannabis sativa*, visto que o uso trazia efeitos agradáveis para os escravos negros e índios. Ao longo do tempo, seu uso começou a ser vinculado a classes socioeconômicas menos favorecidas, considerando-se uma prática ilícita (CARLINI, 2006; SANTOS, 2016).

Figura 1: Anagrama da palavra cânhamo.



Fonte: CARLINI, 2006.

No século XIX, chegou ao Brasil relatos de que a maconha tinha efeitos hedonísticos, tendo sido considerado seu uso medicinal com maior força e aceitação pela classe médica na década de 1930; quando era indicada pelos prescritores e

citada em catálogos de produtos farmacêuticos por suas propriedades terapêuticas na forma do extrato fluido da *Cannabis*:

Hipnótico e sedativo de ação variada, já conhecido de Dioscórides e de Plínio, o seu emprego requer cautela, cujo resultado será o bom proveito da valiosa preparação como calmante e anti-espasmódico; a sua má administração dá às vezes em resultados, franco delírio e alucinações. É empregado nas dispepsias (...), no cancro e úlcera gástrica (...) na insônia, nevralgias, nas perturbações mentais ... disenteria chronica, asma, etc (CARLINE, 2006).

Na década de 60, o uso popular da maconha passou a ser comparado ao uso de drogas ilícitas, e controladas internacionalmente frente a problemática social gerada, decaindo drasticamente seu uso medicinal (SANTOS, 2016). Contudo, no início da década de 1990 houve o aumento de pesquisas em relação a planta como suas propriedades farmacológicas, mecanismos de ação, receptores canabinoides em diferentes partes do organismo e efeitos terapêuticos (PASSAGLI, 2018).

Cannabis sativa L. pertence à família Canabiceae e popularmente denominada como maconha, cânhamo, marijuana, haxixe, ganja, charas e sinsemila. É uma espécie vegetal crescente em várias partes do mundo, principalmente em lugares de clima tropical e temperado. Apresenta porte pequeno podendo atingir até 3m de altura e folhas com bordas serrilhadas, bem característica da planta, como ilustrada na Figura 2 (HONÓRIO, 2006; SILVA, 2016). Por ser uma planta dioica, encontramos a espécie na natureza nas formas masculinas e femininas. Esta última, não polonizada é utilizada para obtenção dos principais canabinoides bioativos, por apresentar maior quantidade de constituintes químicos do que a espécie masculina (MACONHA BRASIL, 2018).

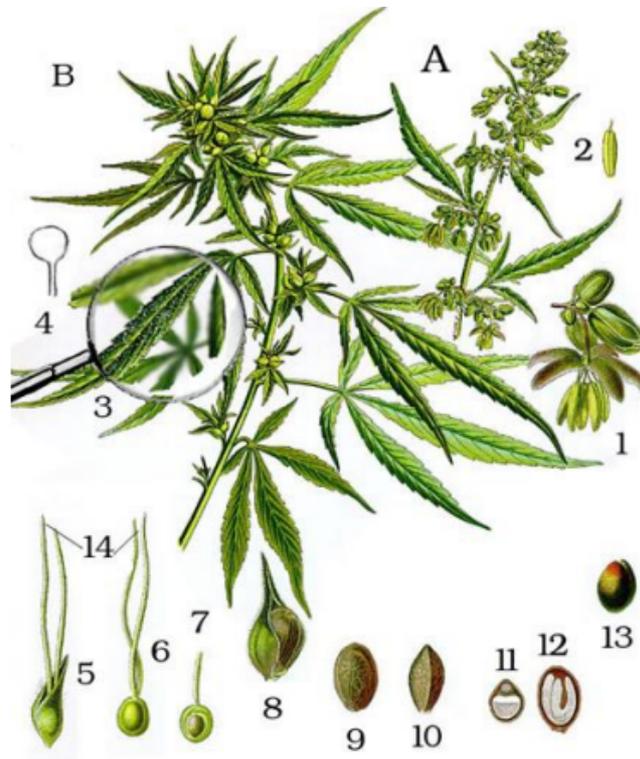
Figura 2: Imagem da planta *Cannabis Sativa*.



Fonte: PLANTANDO BEM, 2020.

A *C. sativa* feminina é composta por cálices, colas, folhas, folhas de açúcar, hastes, pestilos, pistilos e tricomas. Destas oito partes, o cálice é a que tem maior importância medicinal, localizado na cola. A cola é a parte da planta onde a flor se desenvolve. O cálice também é conhecido por broto e compõe a flor (Figura 3) (MACONHA BRASIL, 2018; UNODOC, 2009).

Figura 3: Morfologia da *Cannabis sativa*.



Legenda: A – planta do sexo masculino; B – planta do sexo feminino; 1 – Conjunto de flor da planta masculina; 2 – folha da planta masculina envolvida de tricomas; 3 – folha da planta feminina envolvida de tricomas; 4 – desenho de forma ilustrada de um tricoma; 5 – flor da planta do sexo feminino (pistilo com bráctea); 6 – flor da planta do sexo feminino (pistilo sem bráctea); 7 – flor da planta do sexo feminino (pistilo mostrando ovário); 8 – semente com bráctea; 9 – semente sem bráctea; 10 – semente com visão lateral; 11 – semente com corte transversal; 12 – semente com corte longitudinal; 13 – semente descascada; 14 – estilos.

Fonte: UNODOC, 2009.

O gênero *Cannabis* possui três principais espécies, a *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*, que se diferenciam pelo aspecto morfológico, pelo crescimento e principalmente pelo perfil de constituintes químicos (Figura 4). A *Cannabis sativa* é encontrada em climas quentes e secos, como África, América central, Sudeste Asiático e partes ocidentais da Ásia. São plantas altas, finas e com folhas serradas, que apresentam crescimento mais lento. A *Cannabis indica* é nativa do Afeganistão, Índia, Paquistão e Turquia, e por isso tendem a se adaptar ao clima seco e turbulento. São plantas curtas, com vegetação espessa e folhas mais espessas; de crescimento mais rápido que a *C. sativa*. A *Cannabis ruderalis* se adaptou na Europa Oriental, Sibéria, Rússia e em regiões do Himalaia na Índia devido ao ambiente frio e com pouca luz solar. São plantas pequenas e espessas e que após um pouco mais de um mês favorecem uma boa colheita (SILVA *et al.*, 2018).

Figura 4: Diferença das três espécies de *Cannabis*.



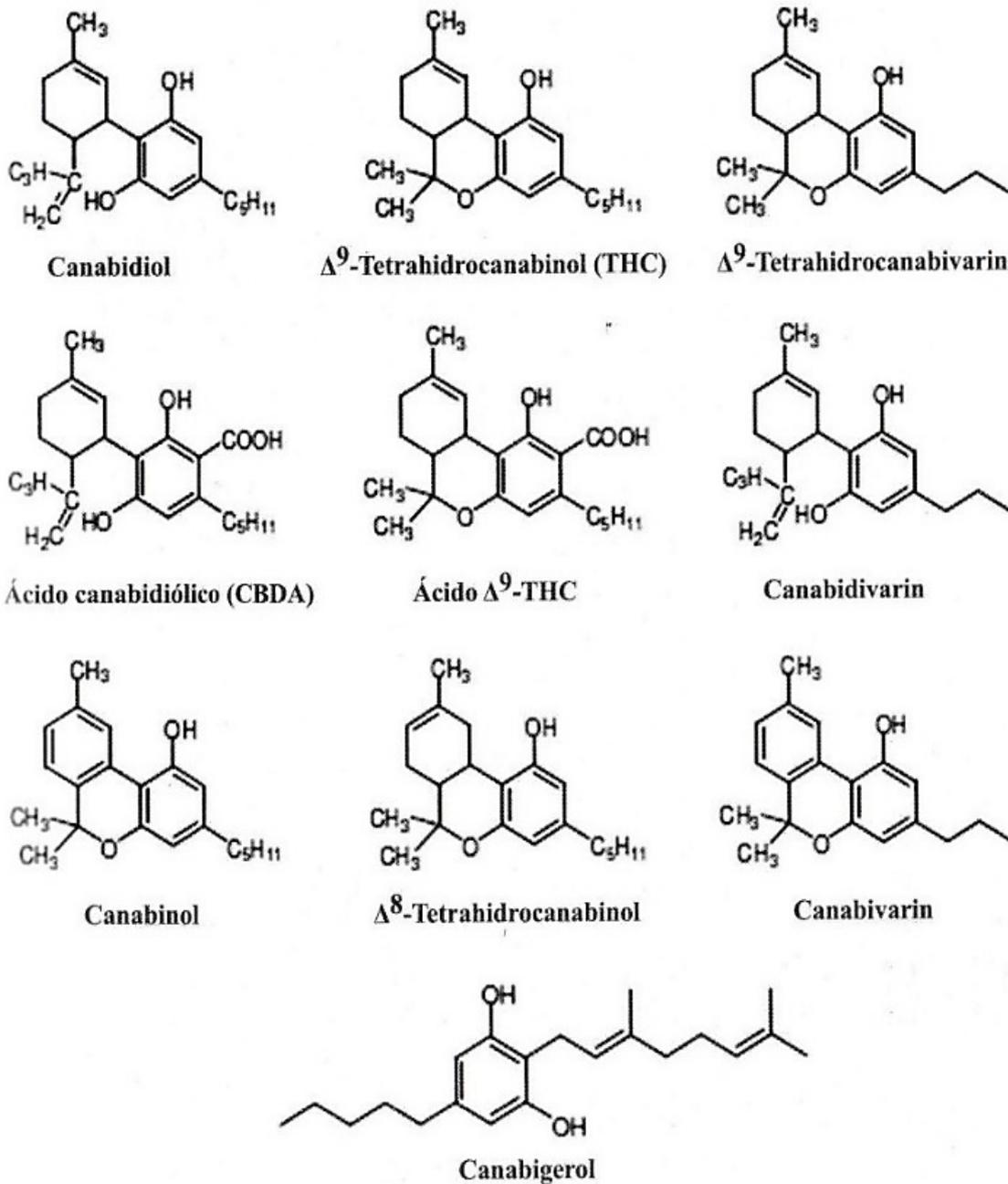
Fonte: MACONHA BRASIL, 2018.

1.3 PROPRIEDADES QUÍMICAS E FARMACOLÓGICAS DA *CANNABIS SATIVA*

Da espécie *Cannabis sativa* é possível extrair diversos compostos, de diferentes classes químicas como alcanos, açúcares, compostos nitrogenados, flavanoides, fenilpropanóides, esteroides, ácidos graxos, aproximadamente 140 terpenos e mais de 100 canabinoides. Existem mais de 545 compostos identificados, sendo a classe dos canabinoides a que mais se destaca por seu potencial biológico e terapêutico (GONÇALVES *et al.*, 2019).

Os canabinoides são metabólitos secundários da classe dos terpenofenóis presentes na *Cannabis sativa*. São encontrados mais de 70 canabinoides, como Δ^9 -Tetra-hidrocanabinol (THC), canabidiol (CBD), canabinol (CBN) e o canabigerol (CBG) sendo os mais estudados quanto aos fins terapêuticos (Figura 5) (HONÓRIO, 2006).

Figura 5: Estrutura química de alguns canabinoides.



Fonte: PASSAGLI, 2018.

O canabinoide Δ⁹-Tetra-hidrocanabinol (THC) se apresenta como um óleo viscoso e praticamente insolúvel em água, constitui o principal componente da *C. sativa* com ações no sistema nervoso central (SNC), produzindo efeitos

psicotomiméticos e depressoress, junto com efeitos autonômicos periféricos mediados centralmente (PASTRO, 2012; EL BIALI, 2020). Possui propriedades analgésica, anti-inflamatória, antiemética e antioxidante (HANG E DALE, 2011).

O canabidiol (CBD), fitocanabinoide também encontrado na planta *C. sativa*, apresenta efeitos benéficos para diversas doenças e transtornos, principalmente em doenças psiquiátricas e neurológicas. É um dos principais canabinoides com ação antipsicótica. Destaca-se por contrabalancear e inibir o senso de humor causado pelo THC (ALVES, 2020; EL BIALI, 2020).

O canabinol (CBN) potencializa o efeito do THC e possui atividade pronunciada no sistema imunológico. Apresenta propriedades analgésica, anti-inflamatória, anticonvulsivante, hipnóticas, além de modulador do sistema imune (EL BIALI, 2020; PASSAGLI, 2018).

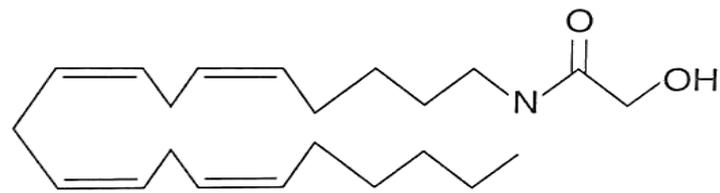
O canabigerol (CBG) não apresenta propriedade psicoativa. É um potente antimicrobiano com perfil bactericida contra Gram-positivas. Apresenta eficácia em doenças inflamatórias intestinais, como doença de Crohn e câncer de intestino (EL BIALI, 2020; MONTEIRO, 2019).

1.4 SISTEMA ENDOCANABINOIDE

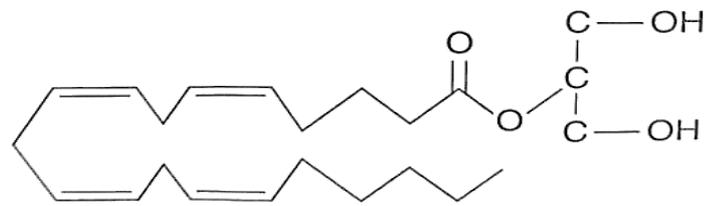
O sistema endocanabinoide exerce função reguladora no SNC e no sistema imunológico, sendo assim alvo terapêutico para diversas fisiopatologias. É composto por receptores canabinoides, endocanabinoides, enzimas envolvidas no metabolismo de endocanabinoides, como N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPE-PLD) e lipase de diacilglicerol (DAGL), enzimas amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e lipase de monoacilglicerol (MAGL) e pelo transportador membranar ("*Endocannabinoid membrane transporter*" – EMT) (AMARAL *et al.*, 2020).

Os endocanabinoides anandamida (AEA) e 2-araquidonoil glicerol (2-AG) são agonistas endógenos produzidos mediante estimulação fisiológica nos neurônios pós-sinápticos e agem como mensageiros cerebrais retrógrados, que vão mediar a transferência das informações dos terminais pós aos pré-sinápticos de uma forma retrógrada (Figura 6) (FONSECA *et al.*, 2013).

Figura 6: Estrutura da anandamida e 2-araquidonoil glicerol.



Anandamida

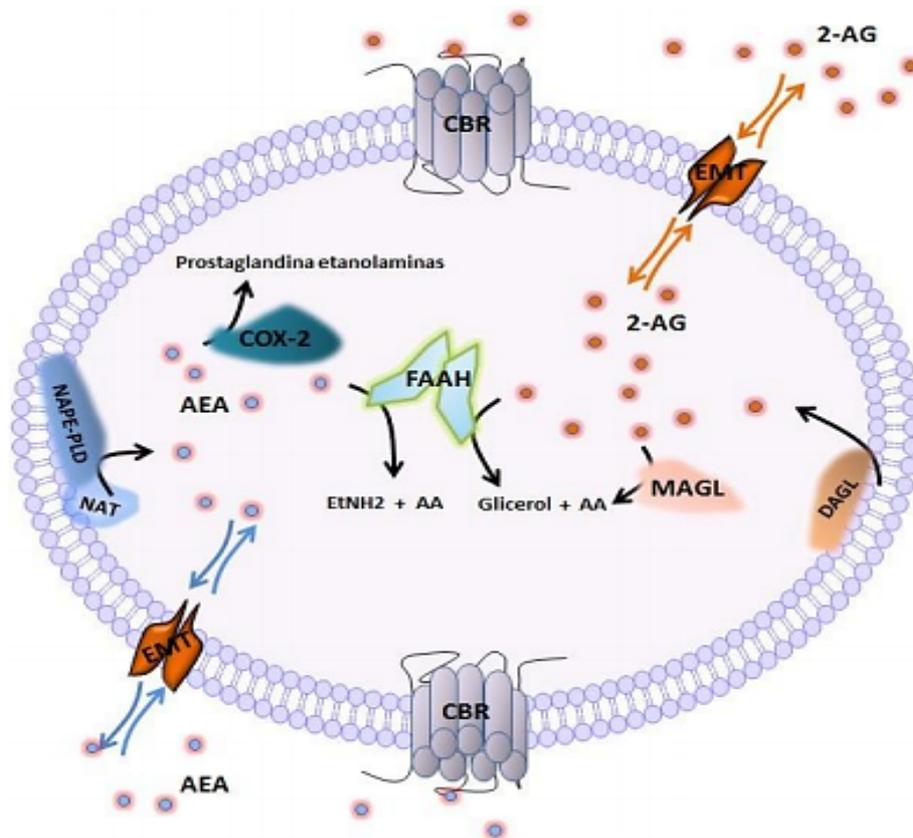


2-Araquidonoil glicerol (2-AG)

Fonte: RANG *et al.*, 2011

Precusores membranares são estimulados a sintetizar os endocanabinoides; AEA sintetizada por ação das enzimas N-acetiltransferase (NAT) e fosfolipase N-araquidonil-fosfatidil-etanolamina-fosfolipase-D (NAPE-PLD) a partir de precursores de fosfolípidos da membrana. O 2-AG é sintetizado a partir de componentes lipídicos da membrana celular por intermédio da enzima fosfolipase diacilglicerol lipase (DAGL). Após serem sintetizados, estes endocanabinoides se ligam ao transportador de membrana EMT ficando disponíveis para interação com os receptores canabinoides. Quando não há ligação aos receptores, o EMT remove rapidamente os endocanabinoides e no interior do neurônio ocorre a degradação do AEA por ácido graxo amida hidrolase (FAAH) em ácido araquidônico (AA) e etanolamina (EtNH₂) e do 2-AG em glicerol e AA pelas enzimas FAAH e monoacilglicerol lipase (MAGL) (Figura 7) (FONSECA *et al.*, 2013).

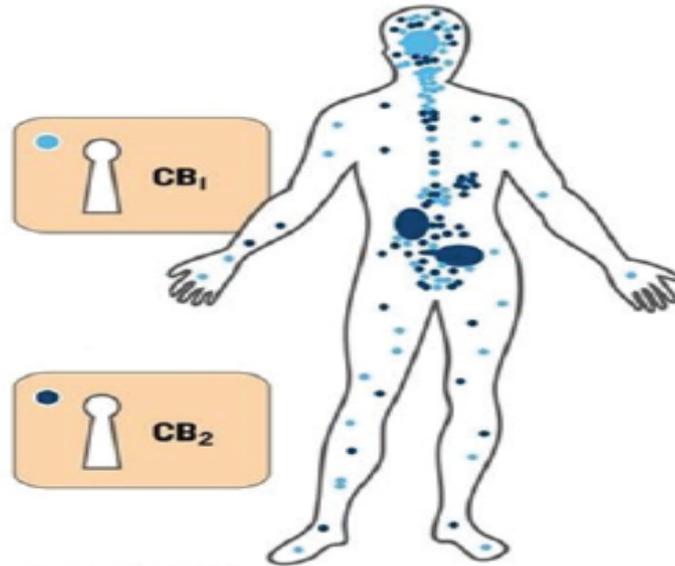
Figura 7: Representação do sistema endocanabinoide.



Fonte: FONSECA et al., 2013.

Os receptores CB1 e CB2 são os dois principais receptores do sistema endocanabinoide. São receptores metabotrópicos acoplados à proteína G inibitória e estão distribuídos no organismo em diferentes tecidos, incluindo SNC, nervos e sistema imunológico (PASSAGLI, 2018). Os receptores CB1 localizam-se nos terminais nervosos pré-sinápticos e estão relacionados na maior parte dos efeitos neurocomportamentais. O receptor CB2 pode ser expresso nos neurônios mais é predominantemente encontrado no sistema imunológico, como ilustrado na Figura 8 (MOREIRA, 2010).

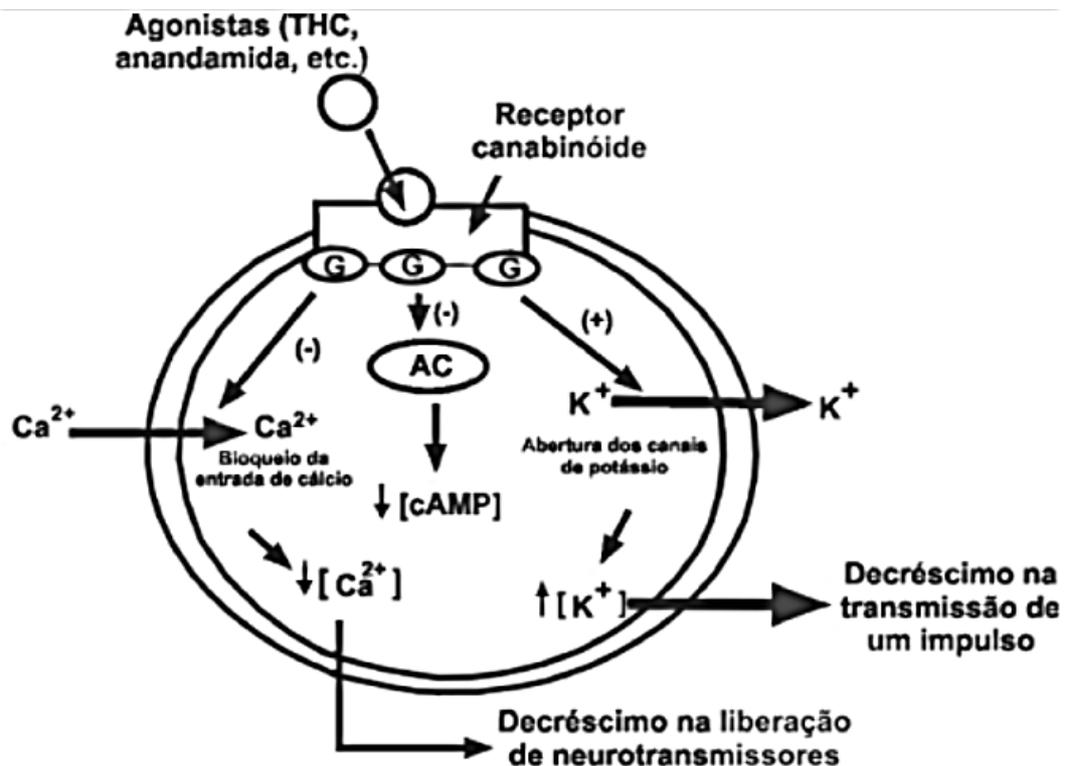
Figura 8: Localização dos receptores CB1 e CB2 no corpo humano.



Fonte: FONSECA *et al.*, 2013.

Quando os ligantes AEA ou Δ^9 -THC interagem com o receptor CB1, acoplado a proteína G inibitória, há inibição da enzima adenilato ciclase (AC) e redução dos níveis de 3'5'-adenosina-monofosfato-cíclico (AMPC) que proporcionam a abertura dos canais de potássio, fechamento dos canais de cálcio e diminuição na liberação de neurotransmissores, conforme esquematizado na Figura 9.

Figura 9: Sinalização intracelular envolvendo o sistema endocanabinoide.



Fonte: HONORIO, 2006.

Apesar de abundantemente expresso no SNC, e concentrado principalmente nas áreas do hipocampo, cerebelo, hipotálamo, da substância nigra estriatal, mesolímbica dopaminérgica e em regiões corticais, os receptores CB1 também são encontrados em tecidos periféricos, como células endoteliais, adipócitos e nervos periféricos, conforme o Quadro 2 (RANG *et al.*, 2011).

Quadro 2: Distribuição do CB1 no SNC e suas funções.

REGIÕES NO SNC DE MAIOR DISTRIBUIÇÃO DO CB1	FUNÇÕES
HIPOTÁLAMO	Regulação da temperatura corporal, controle do apetite, função endócrina reprodutiva
HIPOCAMPO	Aprendizagem, memória, stress
CEREBELO	Coordenação dos movimentos do corpo
CÓRTEX CEREBAL	Cognição

Fonte: Adaptado de HONÓRIO, 2006.

Os receptores CB2 estão localizados no sistema imunológico como baço, tonsilas, timo, linfócitos, monócitos circulantes e mastócitos no tecido, e ainda nas células imunológicas do SNC, a micróglia (RANG *et al.*, 2011).

1.5 REGULAMENTAÇÃO DA CANNABIS SATIVA NO BRASIL

A ANVISA em 2016 atualizou o anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/98 incluindo na lista A3 de substâncias psicotrópicas sujeita a notificação de receita o medicamento a base de derivados de *Cannabis sativa* com concentração máxima de 30 mg de THC por mililitro e 30 mg de CBN por mililitro. Essa atualização ocorreu no momento de fase final do processo de registro pela empresa Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda., do medicamento Mevatyl® (tetraidrocanabinol 27 mg/ml/canabidiol 25 mg/ml) obtido a partir da *Cannabis sativa*, na forma farmacêutica solução oral (spray). Tal medicamento é registrado em outros países com o nome comercial Sativex®.

Em 2017, a ANVISA publicou uma nota informando não ser contra o uso da maconha para fins medicinais desde que o seu registro seja aprovado pela agência comprovando a sua segurança e eficácia. E neste mesmo ano, ocorreu a aprovação do registro do medicamento Mevatyl®, indicado para o tratamento de esclerose múltipla em adultos (ANVISA, 2017).

A importação dos medicamentos à base de canabidiol ou algum outro canabinoides é permitida pela ANVISA. Esta autorização ocorre desde 2014, e atualmente está de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 17/2015, conforme anexo 1 (ANVISA, 2017).

Em 2020 a diretoria colegiada da ANVISA aprovou o texto com a regulamentação que esclarece os requisitos necessários para a regularização de produtos derivados da *Cannabis* no Brasil. Na regulamentação da RDC, a ANVISA encontra uma forma de garantir o acesso pela assistência farmacêutica para ter um mínimo de garantia ao usuário em eficácia e segurança, estabelecendo critérios para comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização dos produtos à base da *Cannabis* para fins terapêuticos (ANVISA, 2020).

Em 9 de março de 2020, foi permitido a comercialização em farmácias e drogarias de medicamentos à base de *Cannabis* desde que seja prescrito por médicos e que a receita seja entregue e retida por um profissional farmacêutico no balcão seguindo o padrão de segurança dos medicamentos controlados. Para isso, a ANVISA aprovou uma RDC que fala sobre o uso medicinal da *Cannabis* no Brasil e sobre a venda em farmácias. A RDC 327/2019 (Anexo 2) (ANVISA, 2019) deverá ser revisada em até três anos (REIS, 2019; XAVIER, 2020;).

Para a autorização e importação de produtos derivados de *Cannabis* é preciso ter a prescrição de um médico legalmente habilitado. Os critérios para a importação legal estão na RDC 335/2020 (ANVISA, 2020) que:

Define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de *Cannabis*, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde.

Para conseguir a autorização é preciso entrar no site da ANVISA e realizar o cadastro. A autorização obtida pelo paciente tem dois anos de validade para importação (Figura 10) (ANVISA, 2021).

Figura 10: Etapas do processo de autorização para importação.



Fonte: ANVISA, 2021.

1.6 OBJETIVOS

1.6.1 Objetivo geral

Realizar um levantamento bibliográfico afim de avaliar os compostos derivados da planta *Cannabis sativa* quanto a aplicabilidade terapêutica.

1.6.2 Objetivos específicos

- Descrever os principais canabinoides da *C. sativa* e suas propriedades biológicas;
- Descrever as principais aplicações terapêuticas dos canabinoides da *C. sativa* na farmacoterapia da dor, doenças neurológicas, doenças neurodegenerativas e câncer.
- Apontar os estudos que sugerem a eficácia científica dos canabinoides na diminuição da progressão do SARS-Cov2.

- Discutir os desafios terapêuticos envolvendo os medicamentos à base de canabinoides.

1.7 METODOLOGIA

O trabalho foi realizado a partir de uma revisão bibliográfica. Foram utilizados para o levantamento bibliográfico livros, artigos científicos, periódicos, site da ANVISA entre outros. As buscas foram realizadas de dezembro de 2020 a março de 2021 nas bases de dados Scielo, Pubmed, ANVISA, Google Acadêmico, Google Livros, PMC-NCBI (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*), Scientia Naturalis, The British Pharmacological Society. Durante a busca foram usados descritores de forma isolada ou em combinação, fazendo uso dos operadores booleanos, como “Cannabis medicinal”, “análogos Cannabis”, “política de drogas”, “cannabidiol”, “*cannabis sativa*”, “história da maconha”, “canabinol”, “terapia com canabinoides”, “receptores canabinoides”, “sistema endocanabinoide”, “terapia farmacológica”, “canabidiol”, “*Cannabis* e dor”, “*Cannabis* e esclerose múltipla”, “*Cannabis* e Alzheimer”, “*Cannabis* e Parkinson”, “*Cannabis* e ansiedade”, “*Cannabis* e epilepsia”. Como critério de inclusão foram utilizados artigos nos idiomas inglês e português publicados nos últimos 17 anos (2004 a 2021). Como critérios de exclusão foram desconsiderados os artigos que, após a leitura do título e resumo, não se aplicavam ao tema ou que se repetiam nas diferentes bases de dados.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 USO TERAPÊUTICO DOS CANABINOIDES

A aplicação terapêutica da *C. sativa* se dá pela presença dos fitocannabinoides que produzirão efeitos biológicos semelhantes as moléculas dos endocannabinoides. Dentre os diversos compostos canabinoides que existem o canabidiol (CBD) demonstra um elevado potencial em tratamentos relacionados a dor, distúrbios neurológicos, transtornos mentais e câncer. O que não quer dizer que outros canabinoides não apresentem também ação nesses tratamentos (PERNONCINI *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2018).

2.1.1 Atividade Analgésica Central

A dor é uma sensação de desconforto decorrente de estímulos dos nervos sensitivos que interfere na qualidade de vida. Pode ser classificada em dor aguda e crônica. A dor aguda é aquela que tem uma duração limitada, sendo uma resposta previsível a um estímulo claro e correlacionada a intensidade do estímulo. A dor crônica caracteriza-se pelo tempo de duração ultrapassar o período esperado e podendo levar a destruição tecidual podendo gerar diversos estágios patológicos, inclusive incapacitantes (MANZANARES *et al.*, 2006).

O processo inflamatório crônico pode ser um estímulo para anomalia sensorial persistente, como a dor crônica, que pode resultar de uma resposta aumentada a um estímulo prejudicial, gerando um resultado de dor intensa e com longa duração bem como a diminuição do limiar, ocasionando um quadro algésico em resposta a estímulos que não são prejudiciais (hiperalgesia). Nesses dois casos a resposta da dor é alterada, resultando na dor crônica. Geralmente, a dor crônica é tratada com medicamentos analgésicos como os opioides (ex. morfina, tramadol) associados a muitos efeitos colaterais, o que impulsiona inúmeros estudos dos derivados da *C. sativa* com aplicação clínica na dor (FERREIRA, 2019).

Diversos mecanismos sugerem a ação dos canabinoides no controle da dor. É demonstrado que o THC afeta a biossíntese de prostaglandina e estimula a ação das lipoxigenases, sem interagir com a ciclooxigenase 1 (COX-1) ou ciclooxigenase 2 (COX-2). As ações dopaminérgicas são alteradas e é visto inibição da liberação pré-sináptica do neurotransmissor excitatório glutamato, o que pode proporcionar uma analgesia. O CBD é descrito como capaz de inibir a enzima FAAH, responsável pela hidrólise da anandamida, aumentando a disponibilidade desse endocanabinoide; de promover a inibição do metabolismo hepático do THC; de exercer efeitos anti-inflamatórios como redução na geração de espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias; em induzir a apoptose de células T e reduz a migração de células imunes, causando uma redução do processo inflamatório. O CBG apresenta atividade miorelaxante que contribui para alívio da dor crônica. Pelo exposto, os canabinoides aliviam a dor crônica não causando os efeitos indesejáveis da terapia com opiáceos, como constipação, apneia e elevado risco de desenvolvimento de tolerância e dependência, proporcionando melhor qualidade de vida do usuário (BREIJYEH *et al.*, 2021).

2.1.1.1 Dor neuropática

A dor neuropática ocorre quando os nervos sensitivos periférico ou do SNC são lesionados. Pode ser caracterizada por quadros algésicos contínuos, presente na maior parte do tempo ou intermitentes, em momentos de crise. As principais causas da dor neuropática são: infecções causadas por vírus ou bactérias, traumas (acidentes, fraturas ou cirurgias), alcoolismo, deficiência em nutrientes (afetam a função nervosa significativamente) e diabetes mellitus (PFIZER, 2021).

A diabetes mellitus (DM) é uma síndrome metabólica caracterizada por descontrole da concentração sérica de glicose. A diabetes tipo 1 normalmente ocorre em crianças e adolescentes, podendo se manifestar também em adultos. Pessoas com esse tipo de DM dependem da administração de insulina devido sua incapacidade de liberar esse hormônio em níveis adequados para controlar a glicemia. A diabetes tipo 2 é caracterizada pela resistência à insulina e menor capacidade de captação de glicose pelos tecidos (FRÁGUAS, 2009).

A hiperglicemia pode ocasionar falência de diversos órgãos e estruturas fisiológicas. Danos progressivos no SNC provocados pela glicemia descontrolada continuamente, por lesão da camada de bainha de mielina nos neurônios resultando na neuropatia diabética, em que os pacientes diabéticos sofrem quadros hiperalgesia. Observa-se que o cérebro é um dos mais afetados pela hiperglicemia, sendo correlacionado com a alta incidência de depressão em pacientes diabéticos. A depressão em diabéticos pode resultar da mudança no estilo de vida, devido à restrição alimentar, tratamento diário, frequência em hospitais e/ou alteração fisiológica decorrentes da diabetes. Estudos em animais com diabetes mostraram diversas alterações cerebrais como neurotransmissão perturbada, redução da neurogênese e aumento do estresse oxidativo em áreas do cérebro relacionadas a depressão (hipocampo e córtex pré-frontal). A causa da depressão relacionada a diabetes ainda é inconclusiva, levando a dificuldade no tratamento. Tal fato piora com o tratamento com antidepressivos, visto que estes podem induzir efeitos significativos sobre as condições metabólicas nos pacientes diabéticos. Dessa

forma, o sistema endocanabinoide tem se mostrado um potencial alvo terapêutico para o diabetes e tratamento da depressão (MORAIS *et al.*, 2016).

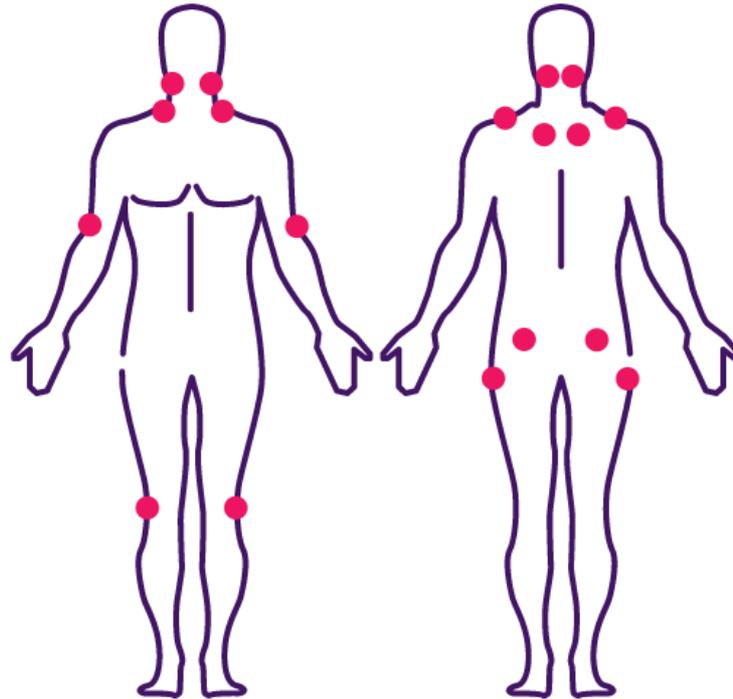
Estudos foram realizados em modelos animais, onde foi avaliado o comportamento antidepressivo de ratos diabéticos tratados com três injeções de AEA. As cobaias apresentaram reduzidos níveis de 5-HT no hipocampo e córtex pré-frontal e elevados níveis de NOR no córtex pré-frontal e reduzidos no hipocampo. Os resultados apontaram a restauração dos níveis reduzidos de 5-HT no hipocampo e níveis elevados de NOR no córtex pré-frontal; uma maior expressão de receptor CB1 no hipocampo; melhora do estresse oxidativo do hipocampo e córtex pré-frontal (MORAIS *et al.*, 2016, ZANOVELI, 2021).

Em outro estudo, com 2 (duas) semanas de tratamento com CBD foi verificada redução do efeito antinociceptivo sobre a alodinia (dor provocada por estímulos que normalmente não gerariam dor); aumento de serotonina no hipocampo, córtex pré-frontal e no cordão espinhal; redução da perda de peso dos animais; diminuição dos níveis de glicemia e aumento nos níveis de insulina plasmática (JESUS *et al.*, 2019).

2.1.1.2 Fibromialgia

A fibromialgia pode se manifestar em todo o corpo, mas principalmente na musculatura. É uma síndrome ligada ao sistema nervoso que faz com que os sinais de dor sejam enviados para o cérebro de maneira muito intensa. As dores são em diversas partes do corpo, não aguentando nenhuma pressão nos pontos de algia. O principal sintoma é a alta sensibilidade a dor, além de possuir distúrbios do sono, fadiga e depressão. Seu diagnóstico é feito de maneira clínica, com critérios de dor por mais de três meses em todo o corpo e a presença de pontos dolorosos na musculatura (11 de 18 pontos pré-estabelecidos) (Figura 11) (SBR, 2011; UNIMED, 2021).

Figura 11: Principais pontos de dor de fibromialgia.



FONTE: UNIMED, 2021.

A terapia medicamentosa para essa síndrome está baseada em antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos, inibidores da recepção da serotonina, analgésicos, anti-inflamatórios, neuromoduladores, miorelaxantes e anticonvulsivantes. A escolha dos fármacos vai variar de paciente para paciente, já que por vezes podem se mostrar ineficazes e proporcionando diversos efeitos adversos (JUNIOR *et al.*, 2018).

A *Cannabis sativa* pode ser uma opção terapêutica para pacientes insatisfeitos e que não respondem a terapia convencional da fibromialgia, porém a sua eficácia clínica não foi totalmente comprovada apesar de inúmeros estudos experimentais. Um destes estudos avaliou pacientes portadores da síndrome de fibromialgia na União Europeia. O estudo cruzado, duplo-cego e controlado com

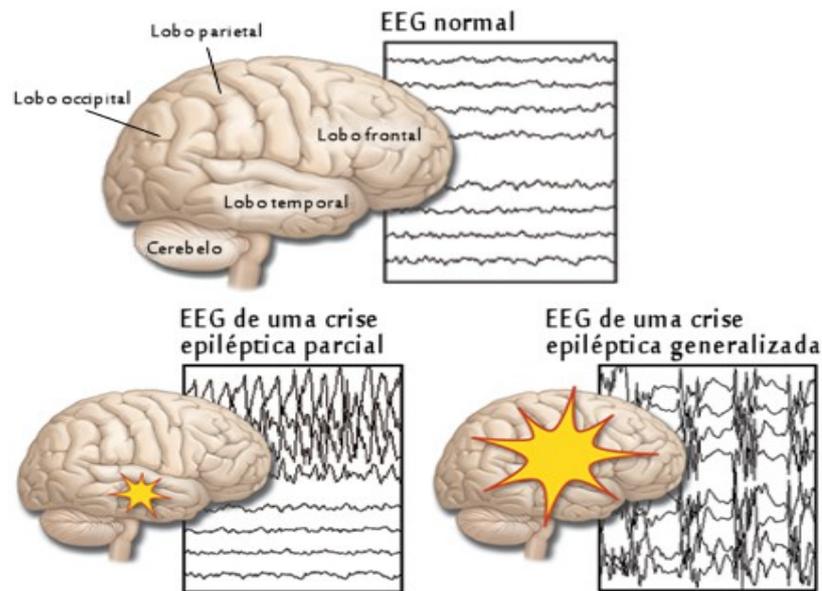
placebo, avaliou o tratamento destes pacientes com 3 (três) medicamentos canabinoides já existentes no mercado, são eles: Bedrocan®, Bediol® e Bedolite®. Como resultado, o tratamento com os canabinoides inalados apresentaram leve resposta analgésicas após uma única inalação. Em um estudo realizado na Itália por 6 (seis) meses com pacientes tratados com medicamentos à base de *C. sativa* com diferentes doses foi observado melhora na qualidade do sono, ansiedade e depressão. Em Israel, estudo realizado por um período de 3 (três) meses com 26 pacientes com doses de até 1 g/dia de *C. sativa* na forma fumada, inalada ou oral por gotas de óleo, demonstrou controle da dor por fibromialgia, poucos efeitos colaterais e melhora na qualidade de vida (ALVES, 2020).

2.1.2 Atividade em Doenças Neurológicas

2.1.2.1 Epilepsia

A epilepsia é uma alteração temporária e reversível do cérebro. Por alguns minutos ou segundos, uma parte do cérebro emite sinais incorretos que podem se espalhar ou ficar em apenas um hemisfério cerebral. Se localizado em apenas um ponto a crise é chamada de parcial, e se envolver os dois hemisférios do cérebro a crise é chamada de generalizada. É um distúrbio caracterizado por crises epiléticas repetidas. Sua causa pode ser desde uma lesão cerebral, traumatismo, infecções, abuso de bebidas alcoólicas e drogas e outras síndromes neurológicas que facilitam a epilepsia (Figura 12) (CABOCLO, 2019; CARDOSO, 2013).

Figura 12: Sinais elétricos de cérebro normal e de cérebro em crise epilética.



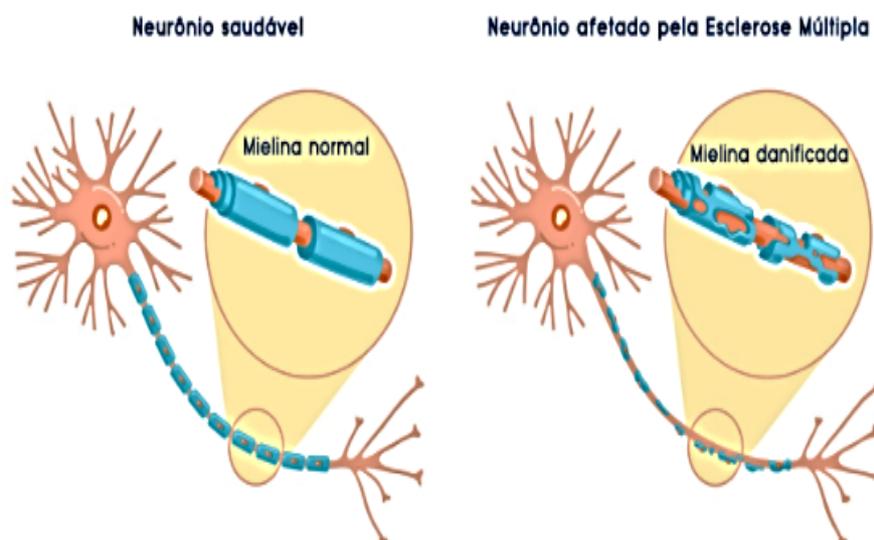
Fonte: CORREIA *et al.*, 2012

Existem vários tipos de crises epilépticas, cada uma com sua característica. A crise mais comum é a chamada de convulsão, que apresenta salivação excessiva, abalos musculares e o ato de morder a língua. Em crises generalizadas, o indivíduo fica inconsciente por alguns segundos ou minutos e depois retoma a consciência. Em crises parciais há movimentos descontrolados em uma parte do corpo. A farmacoterapia é realizada com agentes anticonvulsivantes que podem variar em relação ao mecanismo de ação e eficácia clínica em relação ao tipo de crise apresentada pelos pacientes, além de fatores como efeitos indesejáveis e limitações, como idade do paciente e histórico clínico (nefropatias e hepatopatias). Assim, muitos pacientes apresentam limitações quanto a terapia com anticonvulsivantes para controle de suas crises convulsivas. Os estudos com canabinoides permitiram esperança a esses pacientes para o controle das crises sem efeitos indesejáveis significativos. É descrito que os endocanabinoides modulam o papel de neurotransmissores, como a acetilcolina, dopamina, ácido gama-aminobutírico, glutamato, 5-HT e NOR. O CBD vai atuar no CB1, inibindo a transmissão sináptica e bloqueando canais de cálcio e potássio, e com isso controlando as crises convulsivas. Ademais, o CBD tem função neuroprotetora e promove o equilíbrio excitação/inibição neural prevenindo futuros episódios de desordem elétrica central (BELGO *et al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2018).

2.1.2.2 Ansiedade

O transtorno de ansiedade é um distúrbio em que há um excesso de medo e expectativa, interfere em atividades do dia a dia e desencadeia sintomas físicos como cansaço, falta de ar, insônia, inquietação, dificuldade de concentração, sudorese, tonturas e tremores. Evidências sugerem que a causa não envolva apenas um único fator, mas pode estar associada a outros fatores tais como ambientais, familiares, *bullying*, luto, desemprego e outros. Estudos apontam que indivíduos com ansiedade apresentam desequilíbrio em alguns neurotransmissores cerebrais, como 5-HT, NOR, ácido gama-aminobutírico e glutamato (PINHEIRO, 2019).

A classe de medicamentos benzodiazepínicos, como diazepam e bromazepam são os mais empregados clinicamente para controle da ansiedade. Na maioria das vezes ocasionam efeitos indesejáveis, como falta de coordenação motora e sedação, além do elevado risco de tolerância e dependência física e psíquica nos pacientes. Os estudos realizados com os derivados da *C. sativa* tem demonstrado que a cannabidiol apresenta efeito ansiolítico sendo uma opção



2.1.3.1 Esclerose múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica, autoimune e inflamatória que compromete a bainha de mielina, que reveste os neurônios no SNC (Figura 13).

Figura 13: Neurônio normal e neurônio acometido pela EM.

Dentre as causas da EM está a predisposição genética e fatores ambientais, como infecções virais, obesidade, tabagismo, deficiência de vitamina D e exposição a solventes orgânicos. Pessoas com EM apresentam tremor, visão turva, fadiga, diplopia, espasticidade, sensibilidade, alterações cognitivas e dores (Figura 14) (THOMAZ *et al.*, 2018).

Figura 14: Sintomas e sinais clínicos mais comuns na EM.



Fonte: SANOFI, 2021.

O tratamento para EM visa reduzir a atividade inflamatória e a estabilizar a desmielinização que leva a interrupção da transmissão dos impulsos nervosos. Os medicamentos utilizados na EM são imunossupressores, imunomoduladores e glicocorticoides, porém são medicamentos que podem causar muitos efeitos colaterais, além de apresentarem resposta clínica limitada e insucesso terapêutico (RABELO, 2019).

Com isso, os estudos apontam que os compostos canabinoides, como Δ^9 -THC e CBD, são capazes de reduzir os episódios de movimentos espásticos e apresentam efeito analgésico. Interessante destacar, que devido CBD antagonizar

os efeitos psicoativos do Δ^9 -THC, o efeito potencial analgésico não irá comprometer o psicológico do usuário. Verifica-se também a desaceleração do processo neurodegenerativo, a neuroregeneração e a limitação da doença devido a propriedade anti-inflamatória do CBD. Os canabinoides são indicados para os pacientes que não respondem ao tratamento convencional. No Quadro 3 estão descritas as vantagens do tratamento com canabinoides (ABEM, 2021; BARBOSA, 2021).

Quadro 3: Vantagens do tratamento com canabinoides.

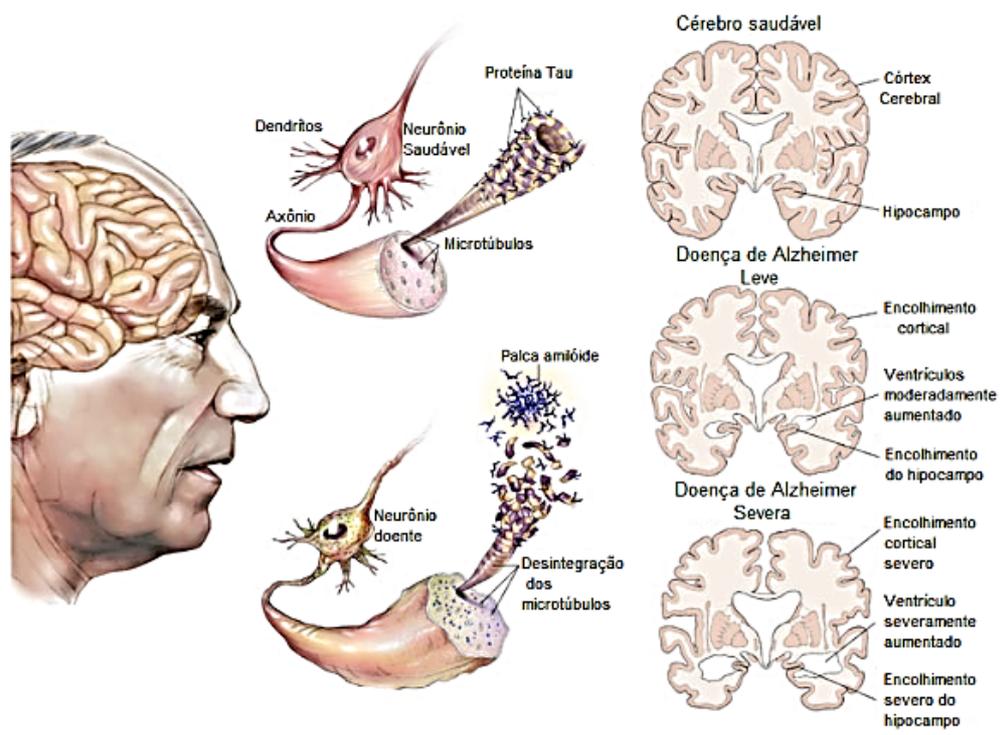
Vantagens dos Canabinoides na EM
Efeito analgésico comprovado em dores neuropáticas
Potência 200 vezes maior que a morfina, sem apresentar os efeitos colaterais dos opioides
Comprovação de eficácia na redução da dor
Alta tolerabilidade a efeitos adversos e colaterais

Fonte: Adaptado de RABELO *et al.*, 2019

2.1.3.2 Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) caracteriza-se pela perda progressiva da função mental associada ao avanço da idade, comprometendo funções cerebrais como a memória, linguagem, raciocínio e comportamento. A DA decorre do acúmulo de placas senis, conseqüente do depósito de uma proteína chamada beta-amiloide anormalmente produzida e o desenvolvimento de tranças neurofibrilares que bloqueiam a informação transmitida pelos neurônios. Somado a isso, há hiperfosforilação da proteína tau, proteína anormal componente das tranças neurofibrilares e de beta-amiloide, fazendo com que a comunicação entre as células nervosas seja impossível e resultando na morte celular. As áreas mais afetadas são o hipocampo, córtex entorrinal e córtex cerebral (Figura 15) (APOLINÁRIO *et al.*, 2011; HUANG, 2020).

Figura 15: Imagem comparativa entre o cérebro saudável e o cérebro com DA.



FONTE: SANTIAGO, 2016.

Os pacientes com DA apresentam demência, alterações de memória e de habilidades cognitivas e comportamentais interferindo de modo significativo na capacidade de manter as atividades diárias. A doença possui três estágios como leve, moderado e grave, e conforme a doença avança, o comprometimento cognitivo aumenta. Conforme a doença evoluiu os sintomas mais graves aparecem como a irritabilidade, falha na linguagem e dificuldade de se orientar no tempo e no espaço (ALBERT EINSTEN, 2020).

A farmacoterapia convencional apenas proporciona o alívio de sintomas, mas não impede a progressão da doença. Os fármacos anticolinesterásicos, como a rivastigmina e donepezil, frequentemente empregados nesses pacientes, porém

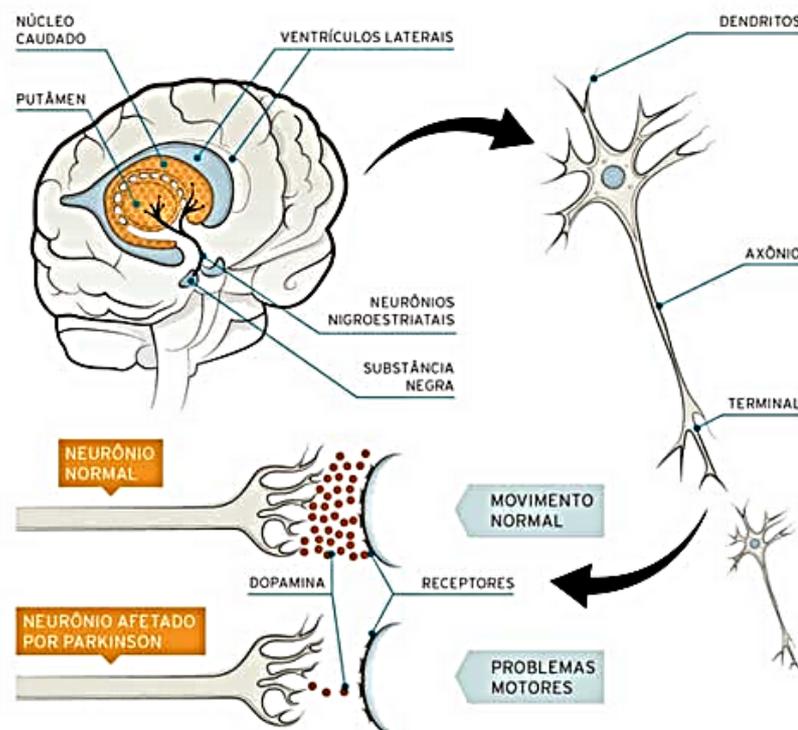
apresentam cerca de 20% de eficácia e diversos efeitos adversos. Alguns pacientes utilizam para controle dos sintomas comportamentais fármacos da classe dos antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivantes e benzodiazepínicos, aumentando as chances de reações adversas e interações medicamentosas, principalmente pelo fato de serem pacientes idosos (ALBERT EINSTEN, 2020).

Estudos apontam que o tratamento com canabinoide reduzir o estresse oxidativo, a neuroinflamação e a apoptose causada pelo acúmulo da proteína beta-amiloide, promovendo uma espécie de mecanismo de reparo no cérebro do paciente com DA. Foi demonstrado que o CBD previne a neurotoxicidade e a hiperfosforilação da proteína tau e o THC reduz a agitação e a atividade involuntária nestes pacientes (FILHO *et al.*, 2019; GARCÍA *et al.*, 2015).

2.1.3.3 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa do SNC, crônica e progressiva. A fisiopatologia da doença se dá pelo aparecimento de uma proteína chamada sinucleína, que ajuda na comunicação das células nervosas, e forma aglomerados chamados corpos de Lewy. A sinucleína tende a se acumular em várias regiões do cérebro, principalmente na substância nigra (gânglios basais) região que coordena mudanças de postura, suaviza os movimentos musculares voluntários e suprime movimentos involuntários. Na substância nigra há atuação de neurotransmissores, como dopamina que atua suprimindo a excitabilidade promovida pela acetilcolina, e dessa forma coordena os movimentos modulando a intensidade dos impulsos nervosos para os músculos (Figura 16). Quando ocorre a degeneração da substância nigra, tem-se a diminuição da concentração de dopamina levando a redução de suas ações sobre as células nervosas, e com isso prevalecendo a excitabilidade promovida pela acetilcolina, resultando em descontrole dos movimentos musculares percebido pelos tremores (MONTEIRO *et al.*, 2017; USIGLI, 2019).

Figura 16: Doença de Parkinson.



Fonte: Barcellos, 2017.

Os sintomas motores da DP são bem específicos: tremor, que é uma agitação involuntária de um membro; a rigidez dos membros ou articulações; a bradicinesia ou acinesia, que é lentidão dos movimentos ou ausência dos movimentos e instabilidade postural, uma deficiência de equilíbrio e coordenação. Os sintomas não motores são depressão, alteração cognitiva e alteração na qualidade da voz. A terapia farmacológica habitual se dá pela reposição parcial de dopamina através de fármacos precursores como a levodopa, agonistas dopaminérgicos (pramipexol e ropinirol) e inibidores do metabolismo da dopamina pela monoaminoxidase-isoforma B, como a selegilina. Tais classes terapêuticas melhoram os sintomas da doença, porém são ineficazes a longo prazo e os efeitos colaterais intoleráveis para os pacientes. Pesquisas científicas sobre DA têm impulsionado novas opções

terapêuticas, dentre elas destaca-se o uso de canabidiol. Estudos comprovam a eficácia do CBD capaz de interagir no CB1 promovendo efeitos anti-inflamatórios, antioxidante, antipsicóticos, sedativos e de redução da excitabilidade, proporcionando nos pacientes diminuição de episódios de quedas, de dores e melhora dos movimentos e sono (ALBERT EINSTEN, 2020; DINIZ *et al.*, 2020; GARCÍA, 2015).

2.1.4 Atividade No Câncer

Os fármacos usados na quimioterapia apresentam efeito emético acentuado, com quadros de náuseas e vômitos, sendo muitas vezes um fator que implica na adesão e tolerabilidade do paciente ao tratamento. Os antieméticos vão promover o alívio de sintomas como náuseas e êmese decorrentes da ativação do centro do vômito no SNC pelos agentes antineoplásicos. Como protocolo antiemético na quimioterapia, podemos empregar fármacos como a ondansetrona e granisetrone, antagonista dos receptores serotoninérgicos (5-HT₃) (RENAME, 2010). Apesar do elevado potencial antiemético, alguns pacientes não atingem o controle efetivo da êmese. Para tal situação, os canabinoides podem ser indicados na profilaxia desses pacientes que apresentam tais desconfortos intestinais. Essa ação se dá pela interação dos canabinoides com CB1 localizados na zona quimiorreceptora do gatilho e trato núcleo solitário, áreas centrais localizadas no centro do vômito (PERNONCINE, 2014).

Além disso, os estudos apontam para os efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos do CBD. Estudos de Ligresti *et al* (2006) mostraram que o CBD inibiu o crescimento de diferentes de células de câncer de mama, retardando o crescimento de tumores e o processo de metástase. Tanto o CBD quanto Δ^9 -THC foram apontados como capazes de inibir células de adenocarcinoma de pulmão.

2.2 ANÁLOGOS DE CANABINOIDES

O avanço nas pesquisas com a planta *Cannabis sativa* proporcionou a síntese de canabinoides ativos puros. Em diversos países, foi autorizado a comercialização de medicamentos à base de canabidiol isolado e em associação, para diversas indicações clínicas, conforme demonstrado no Quadro 4. Os produtos à base de *Cannabis* tem um amplo espectro de indicações terapêuticas humana (FONSECA, 2019).

Quadro 4: Canabinóides e seus derivados sintéticos para uso medicinal.

Canabinóides	Nome comercial	Vias de administração	Indicação terapêutica	País em que se encontra disponível
22%: <1% (THC: CBD)	Bedrocan®	Vaporização, óleo, chá	Náuseas, vômitos, anorexia, glaucoma	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
13,5%: <1% (THC: CBD)	Bedrobinol®	Vaporização, óleo, chá	Náuseas, vômitos, anorexia, glaucoma	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
14%: <1% (THC: CBD)	Bedica®	Vaporização, óleo, chá	Náuseas, vômitos, anorexia, glaucoma	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
6,5 %: 8% (THC: CBD)	Bediol®	Vaporização, óleo, chá	Dor neuropática, doenças inflamatórias, epilepsia	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
0,4%: 9% (THC: CBD)	Bedrolite®	Vaporização, óleo, chá	Dor neuropática, doenças inflamatórias, epilepsia	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
Diferentes % e proporções de THC e CBD	Cannimed®	Vaporização, óleo	Dores inflamatórias	Canadá
2,7 mg de THC e 2,5 mg (por µl)	Sativex®	Oromucosa (spray)	Dores neuropáticas e inflamatórias	Reino Unido
Dronabinol (2,5 – 10 mg/cps)	Marinol®	Oral (cápsulas)	Náuseas, vômitos, anorexia relacionada à AIDS	EUA, Austrália, Nova Zelândia, Alemanha, África do Sul
Nabilona (1mg/cps)	Cesamet®	Oral (cápsulas)	Náuseas, vômitos	EUA, Canadá, Alemanha, Austrália, Reino Unido
0 %: 98 % (THC: CBD)	Epilodex®	Solução oral	Epilepsias raras (ex. Síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet)	Estudos Clínicos multicêntricos em fase III

Fonte: BELGO, 2020

Dos canabinóides citados acima, apenas o Mevatyl® é registrado no Brasil. Contudo, é um medicamento que contém substâncias extraídas da *Cannabis*, e não a planta em si, o que quer dizer que é obtido a partir de extratos isolados desta

espécie. Em 2018, a ANVISA atualizou a lista das Denominações Comuns Brasileira (DCB), lista de nomes oficiais para todas as substâncias de interesse da indústria farmacêutica no Brasil, e nesta atualização houve a inclusão da *Cannabis sativa* (ANVISA, 2018).

A ANVISA acrescentou ainda na RDC 17/2015 produtos à base de canabidiol em associação com outros canabinoides, que possibilita a importação por pacientes mediante a apresentação médica que sinalize a opção de tratamento. Importante destacar que os produtos são aprovados para importação, mas sem avaliação de eficácia e segurança pela ANVISA. Na relação são listados 11 produtos, conforme indicado no Quadro 5 (FEBRAFAR, 2016).

Quadro 5: Produtos à base de canabidiol passíveis de importação.

Produto	Forma Farmacêutica	Empresa
Cibdex Hemp CBD complex	Gotas – 1 a 2	Cibdex Inc.
Cibdez Hemp CBD complex	Cápsulas	Cibdex Inc.
Hemp CBD oil 2000 mg canabidiol – 240mL	Óleo	Bluebird Botanicals
Real Scientific Hemp oil (RSHO) CBD 14-25% 3-10g	Pasta	Hemp Meds Px
Revivid LLC Hemp Tincture 500 mg (22:1 CBD/THC)	Tintura em gotas	Revivid
CBDRX CBD Oil	Óleo	CBDRX
Charlotte Web Hemp Extract 100-5000mg CBD	Extrato	CW Botanicals
Endoca Hemp Oil CBD 300-3000mg	Óleo	Endoca
Elixinol Hemp Oil CBD	Óleo	Elixinol
EVR Hemp Oil CBD	Óleo	EVR
Mary's Elite CBD Remedy Oil (55:1 CBD/THC) 3000mg/60mL	Óleo	Mary's Nutritionals
Purodiol CBD 50 e 200 mg/mL	Solução oral	Purodiol Limited UK

Fonte: Adaptado de ANVISA, 2016; APEPI, 2021.

2.3 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DOS CANABINOIDES NA PROGRESSÃO DO SARS-CoV 2

Coronavírus é um vírus da família Coronaviridae que causam infecções respiratórias. Foram isolados pela primeira vez em 1937 e descritos em 1965 devido ao seu formato de coroa. Existem alguns tipos de Coronavírus descritos até o momento, e dentre eles está o SARS-Cov2, que foi descrito no final de 2019 após casos registrados na China, em Wuhan. Sua origem tem sido atribuída a morcegos e que conseguiu fazer a transição de animais para humanos no mercado de frutos do mar de Huanan (LIMA, 2020).

Houve então um surto no novo corona vírus em quase 50 países e no dia 11 de março de 2020, a doença COVID-19, foi anunciada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (NOVIANTY *et al.*, 2019) Diante do cenário medidas foram feitas para reduzir a transmissão de pessoa para pessoa como o uso obrigatório de máscaras; higienes com a mãos; confinamento chamado de lockdown, onde foi proibido o movimento de pessoas e cargas nas ruas; quarentena, pessoas que estavam com suspeita de estarem infectadas e pessoas infectadas deveriam ficar sozinhas por 15 dias e detecção dos casos (NETTO *et al.*, 2020). Até 23 de junho de 2021 a pandemia de COVID-19 afetou 210 países e territórios, causando 179.595.550 números de casos e 3.891.758 óbitos no mundo (DASA, 2021).

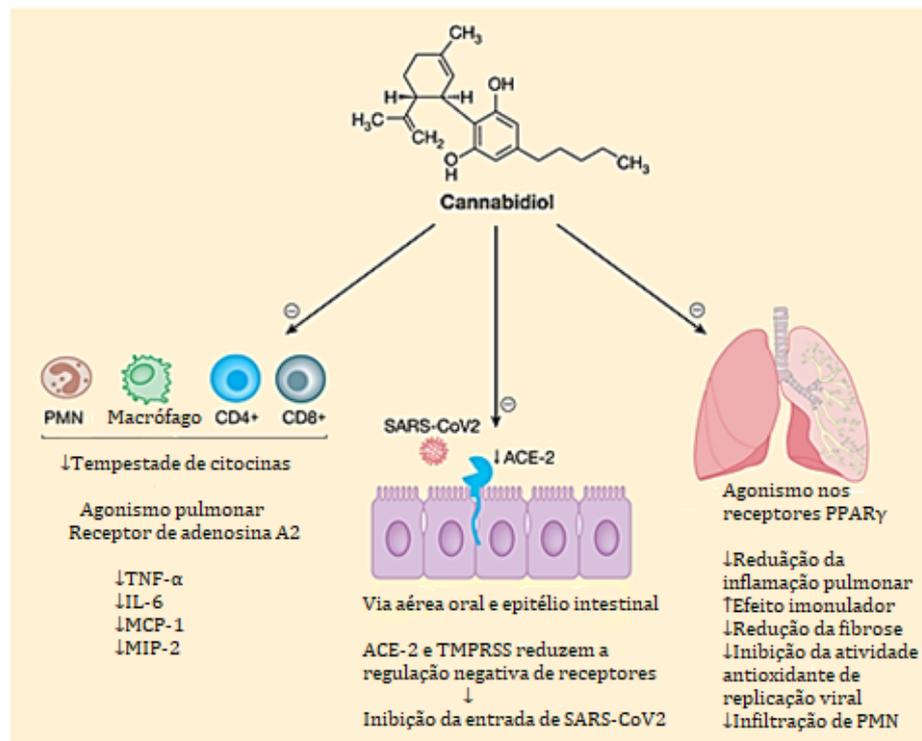
A transmissão do vírus de pessoa para pessoa se dá por gotículas originárias do nariz e boca quando, quem está infectado, fala, tosse ou espirra. Outra forma de transmissão ocorre quando a pessoa toca em algumas superfícies ou objetos contaminados, e em seguida toca olhos, nariz ou boca. O período de incubação do SARS-Cov2 é de 14 dias (NETTO *et al.*, 2020).

Os pacientes infectados pelo novo coronavírus e sintomáticos apresentam sintomas de gripe, falta de ar, pneumonia e fibrose por vezes associada com trombose em pequenos vasos pulmonares. Além disso, pode ocorrer a síndrome respiratória aguda grave (SARS), que é uma inflamação pulmonar grave, relacionada a uma liberação intensa de citocinas e moléculas pró-inflamatórias. Desde a pandemia, inúmeras pesquisas se voltaram para o combate ao corona vírus. Nesse contexto, estudos demonstraram que o canabidiol (CBD) é capaz de inibir a migração de macrófagos pela ativação do CB2 no sistema imune apresentando propriedades imunossupressora por inibir diretamente as células microgliais, inatas e T e por induzir a apoptose de células T reguladoras e anti-inflamatória por inibir a liberação de citocinas pró-inflamatórias e regulação de

receptores nucleares envolvidos na inflamação (ex. PPAR- γ). Acredita-se que a modulação do sistema imunológico pelo CBD seja mediada pela regulação de FAAH e ação direta sobre o CB2. Atividades biológicas estas que desregulam a enzima conversora de angiotensina e as enzimas serina protease 2 que são vias de invasão pelo SARS-Cov2, refletindo na redução do processo inflamatório pulmonar e de infiltrados polimorfonucleares, na ação antioxidante durante a replicação viral e no aumento do efeito imunodulador, com consequente diminuição do risco de fibrose pulmonar (Figura 17) (ESPOSITO, 2020; EL BIALI, 2020).

Apesar das pesquisas apontarem uma promissora ação do CBD na infecção por SARS-CoV 2. Os estudos têm apresentado limitações devido a inviabilidade de ensaios clínicos em humanos para comprovação da eficácia e a dose eficaz dos compostos de *C. sativa* e no tratamento de COVID-19 (SOUZA, 2020).

Figura 17: Possível ação do canabidiol na infecção por SARS-CoV 2.



FONTE: Adaptado de ESPOSITO, 2020.

2.4 DESAFIOS DA TERAPIA COM MEDICAMENTOS A BASE DE CANABINOIDES

A maconha, como é mais conhecida no Brasil, é usada de maneira recreativa e indiscriminada desde muito anos e se tornou uma droga ilícita em quase todo o

mundo. Com isso a representação social que a planta traz é de forma negativa e preconceituosa, pois o senso comum não possui as informações necessárias sobre quais os reais potenciais terapêuticos da planta (SILVA, 2018).

No Brasil, a planta com fins terapêuticos por muitos anos foi vista de forma negativa mesmo possuindo diversos estudos que comprovam as suas propriedades terapêuticas e seu emprego na farmacoterapia. Entretanto, em 2014 a ANVISA começou a romper esse paradigma autorizando a importação de medicamentos à base de canabidiol e outros canabinoides para o uso clínico em pessoas com comprovada indicação clínica, desde que estejam prescritas por algum médico recomendando essa opção terapêutica (ANVISA, 2017).

Mesmo com essa autorização e diversos fitocannabinoides e medicamentos à base de canabinoides, a questão do uso medicinal ainda é muito polarizada no que diz respeito ao conflito entre legalizar ou proibir a maconha, não permitindo a discussão sobre a *Cannabis* para o uso medicinal, que tem por objetivo preservar e melhorar a qualidade de vida de diversos pacientes que não respondem ou não toleraram o uso de um medicamento convencional (SILVA, 2018).

Observa-se ainda que o tratamento com canabinoides ainda é inacessível para muitos pacientes, por isso, aqui no Brasil, muitas associações levam informações aos pacientes e auxiliam quanto ao acesso ao tratamento com *Cannabis* (Quadro 6) (CANNABIS&SAÚDE, 2020).

Quadro 6: Associações que defendem e ajudam pacientes no tratamento com *Cannabis sativa*.

Associações
Associação Brasileira de Apoio Cannabis Esperança (Abrace)
Apoio à pesquisa e a Pacientes de Cannabis Medicinal (Apepi)
Sociedade Brasileira de Estudos de Cannabis (SBEC)
Associação para Pesquisa e Desenvolvimento de Cannabis Medicinal no Brasil (Associação Cannab)
Associação Brasileira de Cannabis Medicinal (Abracam)
Associação Brasileira para a Cannabis (ABRACannabis)
Associação Goiana de Apoio e pesquisa à Cannabis Medicinal (Agape)
Associação Brasileira de Pacientes de Cannabis Medicinal (AMA+ME)

Associação Terapêutica Cannabis Medicinal Flor da Vida
Santa Cannabis – Associação Brasileira de Cannabis Medicinal

Fonte: CANNABIS&SAÚDE, 2020.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A *Cannabis sativa* é uma planta que produz diversos metabólitos e dentre esses merece destaque os canabinoides. Desde muitos anos já se sabe que é uma planta que possui fins medicinais pelos povos antigos, porém devido ao seu uso indiscriminado, por possuir componente psicoativo, a maconha, popularmente conhecida, se tornou uma droga ilícita.

Nos últimos anos diversos estudos foram feitos e observaram que os compostos canabinoides possuem efeitos terapêuticos que amenizavam sintomas de diversas doenças. Dos canabinoides encontrados, o canabidiol é o canabinoide mais estudado e indicado por não possuir efeito psicoativo e que pode amenizar e controlar diversas patologias. O uso de fitocannabinoides e medicamentos que possuem canabidiol é uma esperança para pessoas que convivem com determinadas doenças e que não se adaptam as medicações controladas e convencionais.

Mesmo ainda sendo considerada uma droga ilícita, o Brasil já se mostrou de acordo com o uso (ANVISA), permitindo a importação de fitocannabinóides e registrando um medicamento para vendas. Existem grupos de pesquisas e estudos se aprofundando e entendendo cada vez mais o funcionamento da planta no organismo para ajudar a melhorar a qualidade de vida dos seus usuários.

O farmacêutico é o responsável pela dispensação do medicamento à base de *Cannabis*, e será preciso habilidade e conhecimento sobre a planta em relação a ação terapêutica e segurança ao tratamento para que possa orientar o paciente adequadamente no momento da aquisição. Para isso é necessário que a discriminação no meio científico seja dissipada para que mais estudos científicos e clínicos possam ser feitos para maiores comprovações e permitir o avanço terapêutico.

A indústria farmacêutica através da manipulação dos medicamentos garante um maior controle de qualidade permitindo que os medicamentos, de diversas formas farmacêuticas, tenham a quantidade certa de ativo e estejam em condições adequadas para o consumo, garantindo segurança ao paciente. Com a indústria farmacêutica e o avanço nas pesquisas, os derivados de *C. sativa* podem ganhar um espaço com a possibilidade de se tornar uma nova opção terapêutica com diversas indicações clínicas.

Nesse trabalho, foi possível verificar a importância do estudo do potencial terapêutico da *C. sativa*, além de se destacar a necessidade de avançarmos na elucidação da melhor forma de tratamento, dose e administração eficazes para cada paciente, e assim exercer melhor acompanhamento farmacoterapêutico aos usuários.

REFERÊNCIAS

- ABEM: O potencial da Cannabis medicinal para a Esclerose Múltipla. 2021. Disponível em: <https://www.abem.org.br/o-potencial-da-cannabis-medicinal-para-a-esclerose-multipla/>. Acesso em: 15 abr. 2021.
- ALBERT Einstein: Alzheimer. 2020. Disponível em: <https://www.einstein.br/doencas-sintomas/alzheimer>. Acesso em: 17 abr. 2021.
- ALMEIDA, José *et al.* O tratamento atual da fibromialgia. **Br J Pain**. v. 3, p. 252-262, 2018.
- ALVES, Paula *et al.* USO DA CANNABIS NO TRATAMENTO DA FIBROMIALGIA. **REVISTA CIENTÍFICA ELETRÔNICA DE CIÊNCIAS APLICADAS DA FAIT**, [s. l.], v. 2, p. 1-14, 2020.
- AMARAL, A *et al.* Potenciais terapêuticos dos canabinoides. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 9, n. 2, p. 63-76, 2020.
- ANVISA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 17, DE 06 DE MAIO DE 2015 nº RDC Nº 17, de 6 de maio de 2015**. Seção II Abrangência. 2015. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0017_06_05_2015.pdf. Acesso em: 9 fev. 2021.
- ANVISA. *In: Atualizada lista de produtos com canabidiol importados*. 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2016/atualizada-lista-de-produtos-com-canabidiol-importados>. Acesso em: 5 maio 2021.
- ANVISA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 327 nº Nº 327, de 9 de dezembro de 2019**. CAPÍTULO II DAS DISPOSIÇÕES GERAIS. 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>. Acesso em: 9 fev. 2021.

APEPI. *In: AUTORIZAÇÃO NA ANVISA*. 2021. Disponível em: <https://www.apepi.org/acesso/>. Acesso em: 5 maio 2021.

APOLINÁRIO, D *et al.* **Doença de Alzheimer**. 2011. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/ans/doenca_de_alzheimer-diagnostico.pdf. Acesso em: 17 abr. 2021.

BARBOSA, Gabriel. **Esclerose Múltipla Rio**: O papel do canabidiol na Esclerose Múltipla. 2019. Disponível em: <https://esclerosemultiplario.com.br/emfoco/o-papel-do-canabidiol-na-esclerose-multipla/>. Acesso em: 15 abr. 2021.

BELGO, Bruna *et al.* Canabidiol e epilepsia -o uso do canabidiol para tratamento de crises epiléticas. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, p. 32667-32683, 2021.

BRAGA, Carla. **Histórico da utilização de plantas medicinais**. 2011. 24 p. Monografia (Consórcio setentrional de educação a distância. Licenciatura em Biologia) - Universidade de Brasília e universidade estadual de Goiás, 2011.

BREIJYEH , Zeinab *et al.* Cannabis: uma planta produtora de toxinas com usos terapêuticos potenciais. **Toxins (Basel)**. v. 13, p. 117, 2021.

BORGES, Larissa *et al.* METABÓLITOS SECUNDÁRIOS DE PLANTAS SECONDARY PLANT METABOLITES. **Revista Agrotecnologia**, v. 11, p. 54-67, 2020.

CABOCLO, Luiz. **Epilepsia**. 2019. Disponível em: <https://www.einstein.br/doencas-sintomas/epilepsia>. Acesso em: 18 abr. 2021.

CANNABIS&SAÚDE. *In: Cannabis medicinal*: História, Importância e Desafios no Brasil. 2020. Disponível em: <https://www.cannabisesaude.com.br/cannabis-medicinal/>. Acesso em: 20 abr. 2021.

CANNABIS&SAÚDE. *In: Canabinoides: o que são, tipos e indicações*. Disponível em: <https://www.cannabisesaude.com.br/o-que-sao-canabinoides-tem-muito-mais-do-que-cbd-e-thc/>. Acesso em: 3 jun. 2021. Acesso em: 3 jun. 2021.

CARDOSO, Ingrid *et al.* Considerações sobre epilepsia. **Boletim científico de pediatria**, v. 2, p. 71-76, 2013.

CARLINI, Elisaldo. A história da maconha no Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria** , v. 4, p. 314-317, 2006.

CARVALHO, Ana *et al.* Regulação Brasileira em Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Revista Fitos**, v. 7, p. 5-16, 2012.

CORREIA, Ana *et al.* Programa Harvard Medical School Portugal. *In: Epilepsia*. 2012. Disponível em: <https://hmsportugal.wordpress.com/category/neurologia/>. Acesso em: 6 abr. 2021.

CULTIVO Indoor Com Lâmpadas – LED, HPS, HQL e Fluorescentes. *In: Plantando Bem*. 239. ed. [S. l.], 2018. Disponível em: <https://plantandobem.com.br/cultivo-indoor-lampadas/>. Acesso em: 13 abr. 2021.

CUNHA, Amanda *et al.* Os metabólitos secundários e sua importância para o organismo. *Diversitas Journal*, [s. l.], v. 1, p. 175-181, 2016.

DASA ANALYTICS. 23 jun. 2021. Disponível em: <https://dadoscoronavirus.dasa.com.br/#lp-pom-block-195>. Acesso em: 23 jun. 2021.

DINIZ, João *et al.* O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE PARKINSON. *Revista Saúde em Foco*, v. 2, p. 311-323, 2020.

EL BIALI, Myriam *et al.* Cannabinoids and COVID-19. *Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA*, v. 3, p. 111/115, 2020.

EMBRAPA. **Qualidade em plantas medicinais**, 2010.

ESPOSITO, Giuseppe *et al.* The potential of cannabidiol in the COVID-19 pandemic. *The British Pharmacological Society*, v. 177, p. 4967-4970, 2020.

FEBRAFAR. *In: PRODUTOS À BASE DE CANABIDIOL TEM IMPORTAÇÃO AGILIZADA* 2016. Disponível em: <https://www.febrafar.com.br/canabidiol-agilizada-importacao/>. Acesso em: 12 maio 2021.

FERREIRA, Miléne. **Plantas Medicinais na Dor Neuropática**. 2019. 60 p. Monografia (Mestrado em ciências farmacêutica) - Universidade D Coimbra, 2019.

FERRERA, T.S *et al.* Substâncias fenólicas, flavonoides e capacidade antioxidante em erva-de-são-paulo sob diferentes coberturas do solo e sombreamentos. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 2, p. 588-596, 2016.

FILHO, Marcelo *et al.* Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. *Rev Bras Neuro*, v. 21, p. 17-32, 2019.

FONSECA, Bruno *et al.* Cânabis e canabinóides para fins medicinais. *Revista portuguesa de farmacoterapia*, v. 11, p. 21-31, 2019.

FRÁGUAS, Ronério *et al.* Depressão e diabetes mellitus. *Archives of Clinical Psychiatry*, v. 3, p. 93-99, 2009.

GARCÍA, Carlos *et al.* Efeito neuroprotetor dos canabinoides em doenças neurodegenerativas. *Ars Pharm*, v. 56, p. 77-87, 2015.

HONÓRIO, Kathia *et al.* Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. *Química Nova*, v. 29, p. 318-325, 2006.

- HUANG, Juebin. **Doença de Alzheimer**. 2020. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-cerebrais,-da-medula-espinhal-e-dos-nervos/delirium-e-dem%C3%A2ncia/doen%C3%A7a-de-alzheimer>. Acesso em: 17 abr. 2021.
- JESUS, Carlos *et al.* Cannabidiol attenuates mechanical allodynia in streptozotocin-induced diabetic rats via serotonergic system activation through 5-HT_{1A} receptors. **Brain Research**, v. 1715, p. 156-164, 2019.
- JUNIOR, José *et al.* O tratamento atual da fibromialgia. **BrJP**, v. 3, p. 255-262, 2018.
- LIMA, Claudio *et al.* Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). **Radiologia Brasileira**, v. 2, 2020.
- LIGRESTI, Alessia *et al.* Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 3, p. 1375-1387, 2006.
- MACONHA Brasil. *In: Maconha para iniciante: Guia completo para entender a erva*. 13 ago. 2018. Disponível em: <https://maconhabrasil.com.br/maconha/>. Acesso em: 5 jan. 2021.
- MANO-SOUSA, B.J *et al.* Os derivados da *Cannabis sativa* tem potencial para limitar a severidade e a progressão da COVID-19? Uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, p. 83-96, 2020.
- MANZANARES, J; JULIAN, MD; CARRASCOSA, A. Role of the Cannabinoid System in Pain Control and Therapeutic Implications for the Management of Acute and Chronic Pain Episodes. **Curr Neuropharmacol**. v. 4, p. 239- 257, 2006.
- MIRANDA, Raianny. **O CANABIDIOL: Seu Uso No Brasil**. 2016. Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) - FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE, 2016.
- MONTEIRO, Elren *et al.* Aspectos biomecânicos da locomoção de pessoas com doença de Parkinson: revisão narrativa. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, v. 39, p. 450-457, 2017.
- MORAIS, Helen *et al.* Anandamide reverses depressive-like behavior, neurochemical abnormalities and oxidative-stress parameters in streptozotocin-diabetic rats: Role of CB₁ receptors. **European Neuropsychopharmacology**, v. 26, p. 1590-1600, 2016.
- NETTO, Raimundo *et al.* PÍDEMIOLOGIA DO SURTO DE DOENÇA POR CORONAVÍRUS (COVID-19). **Revista desafios**, v. 7, p. 19-25, 2020.
- NOVIANTY, R *et al.* Herbal plants from Riau Province as inhibitors of COVID-19 binding to ACE2 receptor by computer aided molecular design an in-silico method. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 1788, p. 1-8, 2020.

OLIVEIRA, Luiz. **Metabolismo secundário**. 2013. Disponível em: <http://www.ledson.ufra.br/metabolismo-secundario/>. Acesso em: 3 jun. 2021.

PASSAGLI, Marcos. **Toxicologia Forense: Teoria e Prática**. 5°. ed. rev. e atual: Millennium, p. 207-220, 2018.

PASTRO, Rogério. IDENTIFICAÇÃO DE THC EM SEMENTES DE MACONHA. **Cadernos ANP: Teoria e Prática**, v. 8, ed. 1°, p. 1-48, 2012.

PEIXOTO, Luana *et al.* Ansiedade: o uso da Cannabissativa como terapia alternativa frente aos benzodiazepínicos. **BrasileiroJournal of Development**, v. 6, p. 50502-50509, 2020.

PERES, Lázaro E. P. In: **Metabolismo secundário**. São Paulo: Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, 2004.

PERNONCINI, Karine *et al.* USOS TERAPÊUTICOS POTENCIAIS DO CANABIDIOLÓBTIDO DACannabis sativa. **Revista UNINGÁ Review**, v. 20, p. 101-106, 2014.

PFIZER. In: **DOR NEUROPÁTICA**. 2021. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/sua-saude/dor-e-inflamacao/dor-neuropatica>. Acesso em: 5 jun. 2021.

PINHEIRO, Pedro. **TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA**. 2019. Disponível em: <https://www.mdsaude.com/psiquiatria/transtorno-de-ansiedade-generalizada/>. Acesso em: 18 abr. 2021.

RABELO, Andressa *et al.* USO TERAPÊUTICO DE CANABINÓIDES NA ESCLEROSE MÚLTIPLA. **Ensaio USF**, v. 3, p. 12-26, 2019.

RANG, H.P. *et al.* **Rang & Dale: Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 768 p. v. 1.

REIS, Fabio. Pfarma. In: **RDC 327/2019 - norma sobre produtos derivados da Cannabis**. 2019. Disponível em: <https://pfarma.com.br/noticia-setor-farmaceutico/legislacao-farmaceutica/4909-rdc-327-2019-norma-sobre-produtos-derivados-da-cannabis.html>. Acesso em: 8 abr. 2021.

RENAME. **FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL**, ed. 2, p. 1136, 2010.

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019. In: **ANVISA**. 239. ed, 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>. Acesso em: 13 jan. 2021.

SBR: Sociedade Brasileira de Reumatologia. In: **Fibromialgia – Definição, Sintomas e Porque Acontece..** 2011. Disponível em:

<https://www.reumatologia.org.br/orientacoes-ao-paciente/fibromialgia-definicao-sintomas-e-porque-acontece/>. Acesso em: 4 jun. 2021.

SANOFI: O que é Esclerose Múltipla (EM) ?. 2018. Disponível em: [https://www.sanofi.com.br/pt/sua-saude/esclerose-multipla#:~:text=A%20Esclerose%20M%C3%BAItipla%20\(EM\)%20%C3%A9,no%20c%C3%A9rebro%20e%20na%20medula](https://www.sanofi.com.br/pt/sua-saude/esclerose-multipla#:~:text=A%20Esclerose%20M%C3%BAItipla%20(EM)%20%C3%A9,no%20c%C3%A9rebro%20e%20na%20medula). Acesso em: 15 abr. 2021.

SANTIAGO, Isabella. **Liga de fisioterapia neurológica: Alzheimer**. 2016. Disponível em: <http://lifineucb.blogspot.com/search/label/Alzheimer?max-results=12>. Acesso em: 17 abr. 2021.

SANTOS, Solange *et al.* A cannabis no Brasil. *In*: SANTOS, Solange *et al.* **USO MEDICINAL DA CANNABIS SATIVA E SUA REPRESENTAÇÃO SOCIAL**. 2016. Trabalho de conclusão de curso (Pós-graduação em Especialização em Saúde Mental e Atenção Básica) - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, [S. l.], 2016.

SILVA, Adriana *et al.* A MACONHA NAS PERSPECTIVAS CONTEMPORÂNEAS: BENEFÍCIOS E MALEFÍCIOS. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA**, v. 9, p. 786-795, 2018.

SILVA, Natália *et al.* A UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS EM PROL DA SAÚDE. **ÚNICA CADERNOS ACADÊMICOS**, v. 3, p. 1-5, 2012.

SUERO-GARCIA, Carlos; MARTIN-BANDERAS, Lucia; HOLGADO, M^a Ángeles. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. **Ars Pharm**, v. 56, n. 2, p. 77-87, 2015.

THOMAZ, Rodrigo *et al.* **Albert Einstein: Esclerose Múltipla (EM)**. 2018. Disponível em: <https://www.einstein.br/doencas-sintomas/esclerose-multipla>. Acesso em: 15 abr. 2021.

UNIMED. *In*: **O que é fibromialgia**. 2021. Disponível em: <https://www.unimed.coop.br/web/guest/viver-bem/saude-em-pauta/fibromialgia-o-que-e-e-como-lidar>. Acesso em: 4 jun. 2021.

UNODOC, United Nations Office on Drugs and. **Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products**: Manual for Use by National Drug Testing Laboratories. United Nations Publications, f. 25, 2009. 50 p.

USIGLI, Hector. **Doença de Parkinson (DP)**. 2019. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-cerebrais,-da-medula-espinhal-e-dos-nervos/doen%C3%A7as-do-movimento/doen%C3%A7a-de-parkinson-dp>. Acesso em: 17 abr. 2021.

VIEIRA, Lindicacia *et al.* O uso de Cannabis sativa para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura. **SCIENTIA NAURALIS**, [s. l.], v. 2, p. 901-919, 2020.

VIZZOTTO, Márcia *et al.* Metabólitos Secundários Encontrados em Plantas e sua Importância. **Embrapa**, v. 1, p. 1-16, 2010.

XAVIER, Naísia. Venda controlada de produtos à base de Cannabis começa este mês, nas farmácias do Brasil. *In: Universidade Federal de Alagoas*. 2020. Disponível em: <https://ufal.br/ufal/noticias/2020/3/pesquisadora-esclarece-diferenca-entre-cannabis-medicinal-e-outros-usos-da-maconha>. Acesso em: 9 fev. 2021.

ZANOVELI, Janaína. **Efeito do canabidiol nas psicopatologias (depressão) associadas ao diabetes**. 11 jun. 2021. Sessões de Videocolaboração RUTE.

ANEXO 1 - RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 17, DE 06 DE MAIO DE 2015

Abrangência

Art. 2º Esta Resolução estabelece os critérios e os procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos à base de Canabidiol em associação com outros canabinóides, dentre eles o THC, constantes do Anexo I desta Resolução, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado para tratamento de saúde.

§1º A importação de que trata o caput também pode ser realizada pelo responsável legal pelo paciente.

§2º A aquisição do produto poderá ainda ser intermediada por entidade hospitalar, unidade governamental ligada à área da saúde, operadora de plano de saúde ou entidade civil representativa de pacientes legalmente constituída, para o atendimento exclusivo e direcionado ao paciente previamente cadastrado na Anvisa, de acordo com esta Resolução.

§3º Para a aquisição citada no §2º, o paciente deve informar no momento do seu cadastro, o responsável pela intermediação da importação.

Art. 3º Fica permitida a importação, em caráter de excepcionalidade, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado para tratamento de saúde, de produto industrializado tecnicamente elaborado, constante do Anexo I desta Resolução, que possua em sua formulação o Canabidiol em associação com outros canabinóides, dentre eles o THC.

§1º O produto a ser importado deve:

I– Ser constituído de derivado vegetal;

II– Possuir teor de THC inferior ao de Canabidiol;

III– Ser produzido e distribuído por estabelecimentos devidamente regularizados pelas autoridades competentes em seus países de origem para as atividades de produção, distribuição ou comercialização;

IV – Conter certificado de análise, com especificação e teor de Canabidiol e THC, que atenda às respectivas exigências regulatórias das autoridades competentes em seus países de origem.

§2º A importação que trata o caput somente será permitida desde que todos os requisitos deste regulamento sejam atendidos.

§3º Caberá à Anvisa a verificação e a decisão se o produto a ser importado se enquadra nos requisitos definidos neste artigo.

Art. 4º Somente será permitida a importação de produtos à base de Canabidiol quando a concentração máxima de THC for de conhecimento da Anvisa.

Art. 5º Não poderá ser importada a droga vegetal da planta Cannabis sp ou suas partes, mesmo após processo de estabilização e secagem, ou na sua forma rasurada, triturada ou pulverizada.

Art. 6º Não poderão ser importados cosméticos, produtos fumígenos, produtos para a saúde ou alimentos que possuam na sua formulação o Canabidiol em associação com outros canabinóides e/ou a planta citada no Art. 5º.

**ANEXO 2 – RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 327, DE 9 DE
DEZEMBRO DE 2019**

CAPÍTULO II

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 4º Os produtos de Cannabis contendo como ativos exclusivamente derivados vegetais ou fitofármacos da Cannabis sativa, devem possuir predominantemente, canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC).

Parágrafo único. Os produtos de Cannabis poderão conter teor de THC acima de 0,2%, desde que sejam destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem outras alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais.

Art. 5º Os produtos de Cannabis podem ser prescritos quando estiverem esgotadas outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro.

Art. 6º O registro de medicamentos à base de Cannabis spp. e seus derivados e fitofármacos deve seguir a legislação específica vigente.

Art. 7º A Anvisa concederá Autorização Sanitária para a fabricação e a importação de produtos de Cannabis.

Art. 8º A Autorização Sanitária dos produtos de Cannabis terá prazo improrrogável de 5 (cinco) anos, contados após a data da publicação da autorização no Diário Oficial da União - DOU.

§ 1º A empresa responsável pelo produto para o qual foi concedida a Autorização Sanitária poderá, dentro do prazo de vigência da autorização, pleitear a regularização do produto pelas vias de registro de medicamento, seguindo a legislação específica vigente.

§ 2º Até o vencimento da Autorização Sanitária, a empresa que pretenda fabricar, importar e comercializar no Brasil produto de Cannabis deve solicitar a regularização pela via de registro de medicamentos.

Art. 9º Os produtos de Cannabis não podem ostentar nomes comerciais, devendo ser designados pelo nome do derivado vegetal ou fitofármaco acompanhado do nome da empresa responsável.

Parágrafo único. Quando a empresa pretender solicitar Autorização Sanitária para mais de um produto de Cannabis com composição qualitativa semelhante, variando apenas as concentrações de THC e CBD, a concentração desses canabinoides deve fazer parte do nome do produto.

Art. 10. Os produtos de Cannabis serão autorizados para utilização apenas por via oral ou nasal.

§ 1º Os produtos de Cannabis devem possuir qualidade farmacêutica para uso humano.

§ 2º Não podem ser adicionados aos produtos de Cannabis substâncias isoladas de origem sintética ou semissintética, excetuando-se aquelas com função de excipiente.

§ 3º Os produtos de Cannabis não podem conter substâncias que sejam potencialmente tóxicas nas dosagens utilizadas.

§ 4º Os produtos de Cannabis não podem ser de liberação modificada, nanotecnológicos e peguilhados.

§ 5º Não são considerados produtos de Cannabis para fins medicinais os cosméticos, produtos fumígenos, produtos para a saúde ou alimentos à base de Cannabis spp. e seus derivados.

§ 6º Não é permitido que os produtos de Cannabis sejam comercializados sob a forma de droga vegetal da planta Cannabis spp. ou suas partes, mesmo após

processo de estabilização e secagem, ou na sua forma rasurada, triturada ou pulverizada, ainda que disponibilizada em qualquer forma farmacêutica.

Art. 11. Os produtos de Cannabis importados devem estar devidamente regularizados pelas autoridades competentes em seus países de origem.

Art.12. É proibida qualquer publicidade dos produtos de Cannabis.

Art.13. A prescrição dos produtos de Cannabis é restrita aos profissionais médicos legalmente habilitados pelo Conselho Federal de Medicina.

Art.14. Não é permitida "Amostra Grátis" para os produtos de Cannabis.

Art. 15. É vedada a manipulação de fórmulas magistrais contendo derivados ou fitofármacos à base de Cannabis spp.

CAPÍTULO III

DA AUTORIZAÇÃO SANITÁRIA

Seção I

Dos requisitos gerais

Art. 16. O procedimento de concessão da Autorização Sanitária dos produtos de Cannabis terá rito simplificado, a partir de requerimento específico petitionado pela empresa interessada, previamente à fabricação, importação ou comercialização do produto, com a juntada dos documentos exigidos nesta Resolução.

§ 1º Será concedido número da Autorização Sanitária para cada apresentação comercial dos produtos de Cannabis, por meio de publicação no Diário Oficial da União -DOU desde que preenchidos todos os requisitos solicitados nesta Resolução.

§ 2º A comercialização do produto de Cannabis somente está autorizada após a publicação da concessão da Autorização Sanitária.

§ 3º Findo o prazo de validade da concessão de Autorização Sanitária, o produto não poderá ser fabricado e importado para fins de comercialização no Brasil.

§ 4º Os produtos de Cannabis comercializados devem, obrigatoriamente, corresponder ao que foi submetido no processo de autorização protocolado na Anvisa.

§ 5º A empresa solicitante da Autorização Sanitária é a responsável pela qualidade e segurança dos Produtos de Cannabis.

§ 6º A documentação técnica da qualidade que sustenta o pedido de autorização deve ser mantida por um ano após expirada a validade do lote a que se refere ou por pelo menos, cinco anos, após a liberação à venda, o que for mais longo.

§ 7º Caso a documentação solicitada nesta norma não seja apresentada de forma adequada, a Anvisa poderá fazer exigências, inclusive após a concessão da Autorização Sanitária, ao responsável pelo produto de Cannabis, nos termos já estabelecidos para o procedimento de petições submetidas da Anvisa.

Art. 17. O processo administrativo para fins da Autorização Sanitária dos produtos da Cannabis seguirá procedimento de submissão e publicação da área responsável pelo registro de medicamento da Anvisa.

§ 1º Para fins da concessão da Autorização Sanitária não é necessária a avaliação prévia da documentação submetida pela empresa.

§ 2º As autorizações Sanitárias concedidas nos termos desta Resolução poderão ser avaliadas pela Anvisa a qualquer tempo ou verificadas in loco, podendo resultar em alteração da decisão, solicitação de provas adicionais, recolhimento de lotes, suspensão de fabricação e/ou comercialização e o cancelamento da Autorização Sanitária do produto de Cannabis, sem prejuízo às demais medidas legais cabíveis.

§ 3º As medidas administrativas citadas no parágrafo anterior serão aplicadas de forma unilateral pela Anvisa.

Art. 18. Para fins da fabricação e comercialização de produto de Cannabis, em território nacional, a empresa deve importar o insumo farmacêutico nas formas de derivado vegetal, fitofármaco, a granel, ou produto industrializado.

Parágrafo único. Não é permitida a importação da planta ou partes da planta de Cannabis spp.

Art. 19. A empresa responsável pela solicitação da Autorização Sanitária do produto de Cannabis deve possuir as seguintes informações documentadas:

I- Informações apresentadas na solicitação da Autorização Sanitária no produto, bem como o conteúdo de toda a documentação técnica da qualidade, produzida durante o processo de fabricação ou importação desses produtos;

II- Lista de lotes fabricados ou importados durante o ano, destinados exclusivamente à comercialização no mercado brasileiro, incluindo data de fabricação, número e tamanho do lote (massa/volume e unidades);

III- Racional técnico de todas as mudanças efetuadas no produto após Autorização Sanitária de implementação imediata, com ou sem protocolo na Anvisa;

IV - Última versão do(s) documento(s) contendo testes, limites de especificação e métodos analíticos de controle de qualidade do produto, conforme aprovado pela empresa;

V - Relatórios de estudos de estabilidade;

VI - Racional técnico e científico que justifique a formulação do produto de Cannabis e a via de administração; e

VII - Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco para o produto de Cannabis.

Art. 20. Os documentos descritos no art. 19 serão objeto de controle sanitário pela Anvisa, inclusive, em inspeções sanitárias.

Seção II

Das Medidas Antecedentes à Submissão da Autorização Sanitária

Art. 21. A empresa responsável pela submissão da Autorização Sanitária do produto de Cannabis deve possuir:

I - Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) emitida pela Anvisa com atividade de fabricar ou importar medicamento;

II - Autorização Especial (AE);

III - certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) de Medicamentos para a empresa fabricante do produto;

IV - Boas Práticas de Distribuição e Armazenamento de medicamento;

V - Racional técnico e científico que justifique a formulação do Produto de Cannabis e a via de administração;

VI - Documentação técnica da qualidade do produto;

VII - Condições operacionais para realizar as análises do controle de qualidade em território brasileiro;

VIII - Capacidade para receber e tratar as notificações de efeitos adversos e queixas técnicas sobre o produto; e

IX - Conhecimento da concentração dos principais canabinoides presentes na formulação, dentre eles, minimamente, CBD e THC e, ser capaz de justificar o desenvolvimento do produto de Cannabis, seja ele fitoterápico ou fitofármaco.

Parágrafo único. Para o racional técnico e científico, a empresa deve considerar a formulação, a dose, a duração do uso e a população alvo.