

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Eduardo Henrique de Arruda Santos

DESAFIOS À REGULAÇÃO DE PRODUTOS DE CANNABIS NO BRASIL NA
PERSPECTIVA DO LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Rio de Janeiro

2020

Eduardo Henrique de Arruda Santos

DESAFIOS À REGULAÇÃO DE PRODUTOS DE CANNABIS NO BRASIL NA
PERSPECTIVA DO LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Profissional do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Vigilância Sanitária.

Orientador: Prof. Dr. Armi Wanderley da
Nóbrega

Coorientador: Prof. Dr. Danilo Ribeiro de
Oliveira

Rio de Janeiro

2020

Catálogo na Fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Biblioteca

Santos, Eduardo Henrique de Arruda

Desafios à Regulação Sanitária de Produtos de Cannabis na perspectiva do Laboratório de Vigilância Sanitária. / Eduardo Henrique de Arruda Santos. - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2020.
161 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Vigilância Sanitária) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020.

Orientador: Armi Wanderley da Nóbrega.

Co-orientador: Danilo Ribeiro de Oliveira .

1. Monitoramento Sanitário. 2. Laboratório de Vigilância Sanitária. 3. Gestão do Risco Sanitário. 4. Produtos de Cannabis. 5. Regulação Sanitária.
I. Título.

Challenges to health regulation of Cannabis derived products in Brazil from the perspective of health surveillance laboratory .

Eduardo Henrique de Arruda Santos

DESAFIOS À REGULAÇÃO DE PRODUTOS DE CANNABIS NO BRASIL NA
PERSPECTIVA DO LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Profissional do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Vigilância Sanitária.

Aprovado em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Bernardete Ferraz Spisso (Doutora em Vigilância Sanitária)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Hélio de Mattos Alves (Doutor em Biotecnologia Vegetal)
Universidade Federal do Rio de Janeiro – Faculdade de Farmácia

Marismary Horst De Seta (Doutora em Saúde Coletiva)
Escola Nacional de Saúde Pública

ORIENTADORES

Orientador: Armi Wanderley da Nóbrega (Doutor em Química Analítica)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Coorientador: Danilo Ribeiro de Oliveira (Doutor em Química de Produtos Naturais)
Universidade Federal do Rio de Janeiro – Faculdade de Farmácia

Dedico este trabalho ao guerreiro Luís Fernando Guimarães,
Amigo e irmão que a vida me deu.

In memoriam

AGRADECIMENTOS

À Maria Alícia Castells, pela paciência e pelos fins de semana perdidos.

Aos meus filhos, Henrique e Diego, pelas mesmas razões e milhões de outras...

Ao meu orientador Armi da Nóbrega, pelo estímulo e apoio.

Ao meu coorientador Danilo Oliveira (coorientador), pela confiança e disponibilidade.

“A ciência é um diálogo com a natureza.”
Ilya Prigogine

“Pensar é dialogar com as circunstâncias.”
Ortega y Gasset

RESUMO

O tema do presente trabalho é o da regulação de produtos derivados da espécie *Cannabis sativa* L. para uso medicinal no Brasil, com o recorte sobre o monitoramento analítico-laboratorial destes produtos no âmbito das ações em vigilância sanitária. O presente estudo se volta para os desdobramentos da RDC nº 327/2019 da Anvisa, que dá início à regulação exclusiva dos produtos industrializados de uso medicinal derivados da Cannabis no Brasil, da qual destaca duas características: a especificidade regulatória em relação aos derivados de uma mesma espécie e a abrangência de elementos abordados pela referida norma (produção, comercialização, monitoramento e uso). Diante da amplitude e da incipiência desta regulamentação, o trabalho propõe uma abordagem sobre as influências e os desafios que o contexto decorrente deste escopo regulatório coloca para o desenho e a atuação da avaliação laboratorial destes produtos no âmbito das ações de vigilância sanitária. O trabalho parte da premissa de que os contextos produtivo, regulatório e de uso terapêutico dos produtos de Cannabis compõem um sistema complexo, cujas potenciais interações constituem-se como objeto de análise necessária ao aprimoramento regulatório destes produtos. A partir da categorização do universo regulatório em domínios de contexto relacionados ao Cidadão (universo de uso), Setor Regulado (produção e comercialização), Anvisa (regulatório) e Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (regulatório), seleciona fatores relevantes e de potencial influência na constituição (Recursos, Atividades, Produtos e Resultados) do monitoramento analítico destes produtos, dentre os quais destaca: a atual reconfiguração do componente laboratorial do SNVS a partir da RDC nº 390/2020 da Anvisa, o aumento significativo de importações individuais nos últimos dois anos, a vinculação dos produtos consumidos nacionalmente a cadeias produtivas do exterior, os diferentes formatos regulatórios dos países fornecedores e a diversidade de produtos atualmente utilizados no país. Conclui pela necessidade de aprofundamento e sistematização das informações relacionadas a estes contextos como um subsídio fundamental para o aprimoramento do papel da atividade analítico-laboratorial, em sintonia com os demais aspectos e funções regulatórias voltadas a este objeto. O estudo propõe como produto tecnológico uma dinâmica colaborativa que aprofunde a análise e a identificação de elementos contextuais e a interação destes com os elementos constitutivos de um programa voltado para o monitoramento analítico de produtos derivados da Cannabis.

Palavras-chaves: Planejamento; Monitoramento de Produtos; Laboratório de Vigilância Sanitária; Gestão do Risco Sanitário; Produtos de Cannabis; Regulação Sanitária.

ABSTRACT

The theme of this work is the sanitary regulation of products derived from the species *Cannabis sativa* L. for medicinal use in Brazil, with the focus on the analytical-laboratory monitoring of these products in the context of health surveillance actions. The present study focuses on the developments of RDC n. 327/2019 of Anvisa that initiates the exclusive regulation of industrialized products derived from cannabis for medical use in Brazil, which highlights two characteristics: the regulatory specificity in relation to derivatives of the same species, and the scope of elements covered by that standard (production, marketing, monitoring and use). In view of the breadth and incipience of this standard, the work proposes an approach to the influences and challenges that the context arising from this regulatory scope poses for the design and performance of the laboratory evaluation of these products within the scope of health surveillance actions. The work starts from the premise that the productive, regulatory and therapeutic use context of Cannabis Products are constituted as a complex system whose potential interactions constitute an opportune object of analysis in order to improve and regulate these products. Based on the categorization of the regulatory universe in context domains related to Citizens (use), the Regulated Sector (production and marketing), Anvisa (regulatory) and the National Health Surveillance System (regulatory), selects relevant factors and potentially influencing the constitution (Resources, Activities, Products and Results) of the analytical monitoring of these products, with emphasis on: the current reconfiguration of the SNVS laboratory component, the significant increase in individual imports in the last two years, consumed products linked to abroad production chains, the different regulatory formats supplier countries and the diversity of products currently used in the country. It concludes by the need to deepen and systematize the information related to these contexts as a fundamental subsidy for improving the role of the analytical-laboratory activity in line with the other regulatory aspects and functions aimed at this object. The study proposes a collaborative dynamic as a technological product that deepens the analysis and identification of contextual elements and their interaction with the constituent elements of a program aimed at the analytical monitoring of products derived from Cannabis.

Keywords: Planning; Product Monitoring; Health Surveillance Laboratory; Health Risk Management; Cannabis Product; Sanitary Regulation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mapa Conceitual da Interação entre Contexto e Modelo Lógico do Programa	9
Figura 2- A Dinâmica de sistema adaptativo complexo	12
Figura 3 - <i>Cynefin</i> "framework" e a atuação do Laboratório analítico em Vigilância Sanitária	14
Figura 4 - Estratégia em Vigilância Sanitária	23
Figura 5 - Paradigma do Risco	27
Figura 6- O processo de Análise Laboratorial	36
Figura 7- O universo técnico–operacional do laboratório analítico	37
Figura 8- Modelo Lógico-Teórico das Ações de Vigilância Sanitária	42
Figura 9 - Monitoramento Analítico como intervenção em saúde	44
Figura 10 - Modelo Lógico de Programa de Monitoramento Analítico	46
Figura 11- Interações do contexto e o Modelo Lógico do Programa	46
Figura 12 - Interação Programa X Ambiente Situação Problema	47
Figura 13 - Produtos de origem Vegetal	49
Figura 14–Derivados Vegetais de uso medicinal	51
Figura 15 - Fatores influenciadores das características químicas dos derivados vegetais	59
Figura 16 - Etapas de Produção de Fitoterápicos e Fitofármacos	60
Figura 17 - Distribuição geográfica dos 4 maiores grupos domesticados de Cannabis sativa	63
Figura 18 - Estrutura química dos canabinóides	65
Figura 19 – Tipos Produtos de Cannabis disponíveis no mercado	67
Figura 20- Relatório de impactos por segmento Consulta pública nº654 – Registro e Monitoramento.	77
Figura 21- Relatório de impactos por segmento Consulta Pública 655	77
Figura 22 - Percentual de Produtos de Cannabis importados até janeiro de 2019 por país exportador	89
Figura 23 - Numera de médicos prescritores de Produtos de Cannabis de uso medicinal por estado em janeiro 2019	91
Figura 24 - Mapa sintético do status regulatório na Europa	97
Figura 25 - Regulação da Cannabis nos Estados Unidos	100
Figura 26 - Proposta de Modelo Lógico do Programa de Monitoramento Analítico	118

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estratégias de Ação em Vigilância Sanitária	17
Quadro 2 – Modelos de Vigilância Sanitária	17
Quadro 3 - Recursos de Cálculo do Planejamento	23
Quadro 4 - Categorias de Recursos de uma Intervenção	24
Quadro 5 - Processos e Macroprocessos da Gestão do Risco Sanitário	25
Quadro 6 - Outros tipos de análises laboratoriais	33
Quadro 7 - Requisitos de Processo exigidos pela ISO/IEC 17025	38
Quadro 8 - Componentes, subcomponentes e atividades da Vigilância Sanitária	40
Quadro 9 - Definições de Produtos e insumos de origem vegetal	51
Quadro 10 - Tipologia de ensaio de controle de qualidade	56
Quadro 11 - Etapas de análises que determinam a qualidade de plantas medicinais	59
Quadro 12 - Conteúdo do relatório técnico para registro de Fitoterápicos	62
Quadro 13 - Amostra de variedades de Produtos de Cannabis presentes no mercado brasileiro	67
Quadro 14–Planejamento ANVISA para os laboratórios em 2020	72
Quadro 15 - Diversidade de produtos e fornecedores de Produtos de Cannabis por País de origem	87
Quadro 16 – Evolução das autorizações para importação de Produtos de Cannabis entre 2019 e 2020	91
Quadro 17- Autorizações de importação de Produtos de Cannabis por estado. Comparação 2019 e 2020	92
Quadro 18 - Autorizações por aplicação terapêutica 2019 e 2020	92
Quadro 19 - Anexos das Convenções sobre Narcóticos da ONU de 1961 e 1971	96
Quadro 20 - Agências reguladoras do uso medicinal da Cannabis nos Estados Unidos	100
Quadro 21 - Fatores de Contexto relacionado ao domínio “ANVISA e SNVS”	109
Quadro 22 - Fatores do contexto relacionado ao domínio “Cidadãos”	112
Quadro 23 - Fatores do contexto relacionado ao domínio “Setor Regulado”	114
Quadro 24 - Conteúdo Relatório Técnico Fatores de Contexto Regulação Sanitária de Produtos de Cannabis	117
Quadro 25 - Matriz de Contextualização	119
.Quadro 26 - Quadro de Interações entre Contexto- Programa de Monitoramento Analítico.	119

LISTA DE SIGLAS

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas
ABRACE - Associação Brasileira de Apoio Cannabis EsperançaAIR – Análise de Impacto Regulatório
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOAC – *Association of Official Analytical Chemists*
ASTM – *American Society for Testing and Materials*
BCC – *Bureau of Cannabis Control*
CBC - Canabicromeno
CBD – Canabidiol
CBG - Canabigerol
CBN – Canabinol
CBDA – Ácido Canabidiólico
CFM - Conselho Federal de Medicina
CNES - Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
COFID – Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados
ENSP – Escola Nacional de Saúde Pública
EMCDDA – European Monitoring Centre for Drugs and Addiction
GELAS – Gerência de Laboratórios da Anvisa
Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz
IFA – Insumo Farmacêutico Ativo
IFAV – Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal
INCQS – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Inmetro – Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
IAAC – Inter-American Accreditation Cooperation
ISO/IEC – *International Organization for Standardization/International Electrotechnical Commission*
LACEN – Laboratório Central de Saúde Pública
MAPA – Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MAUCRSA – *Medicinal and Adult Use Cannabis Regulation and Safety Act*
NBR – Norma Técnica
OMS – Organização Mundial da Saúde
PIC/S – *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada
REBLAS – Rede Brasileira de Laboratórios de Saúde
RNLVS – Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária
SISLAB – Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública
SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SUS – Sistema Único de Saúde
THC – Δ^9 -tetrahydrocannabinol
THCA – Ácido tetrahydrocannabinólico

UNODC- Escritório de Drogas e Crimes da Organização das Nações Unidas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1. Regulação complexa e em expansão global	
1.2. O Programa Monitoramento Analítico-Laboratorial de Produtos de Cannabis enquanto Objeto de Estudo	2
1.3. Justificativa	3
2 OBJETIVOS	6
2.1. Objetivo Geral	6
2.2. Objetivos Específicos	6
3 METODOLOGIA	7
3.1. Fontes de dados, literatura científica, legislação e marco regulatório.	7
3.2. Fatores e domínios do contexto a partir das categorias utilizadas na AIR	8
3.3. Análise da interação/influência dos fatores selecionados sobre os elementos do Modelo Lógico do Programa.	9
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
4.1. Referencial Teórico - Regulação e Vigilância Sanitária	11
4.1.1. As ações e as interações da vigilância Sanitária enquanto Sistema Adaptativo Complexo	
4.1.1.1. Os Sentidos do Trabalho Analítico-Laboratorial em Vigilância Sanitária e seus Níveis de Complexidade	12
4.1.2. Vigilância Sanitária – conceitos, prerrogativas e atribuições.	15
4.1.3. O Laboratório de Vigilância Sanitária – local de encontro entre logica normativo-programática e complexidade-sistêmica.	21
4.1.4. A dimensão política e social da vigilância sanitária	24
4.1.5. Risco sanitário como objeto de atuação do Laboratório de Vigilância Sanitária	25
4.1.6. A inserção do laboratório analítico no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária	28
4.1.7. Aspectos operacionais dos Laboratórios de Vigilância Sanitária	30
4.1.8. Localização do Laboratório Analítico nas ações de Vigilância Sanitária	40

4.1.9. Concebendo o Modelo do Programa de Monitoramento Analítico-Laboratorial em Vigilância Sanitária	43
4.2. Objeto Regulatório – Produtos Naturais Originários da <i>Cannabis sativa</i> L.	48
4.2.1. A Regulamentação Sanitária dos Derivados Vegetais	48
4.2.2. Qualidade de Produtos com princípios ativos de origem vegetal.	52
4.2.3. O registro para comercialização e o caso dos Produtos de Cannabis.	62
4.2.4. A Cannabis medicinal	63
4.3. Contextualização	69
4.3.1. O contexto institucional do Laboratório Analítico do SNVS	
4.3.2. Complexidade e a ação analítico-laboratorial	69
4.3.3. A capacidade analítica laboratorial do SNVS para testes em Derivados Vegetais	74
4.3.4. A regulação da Cannabis medicinal no Brasil	
4.3.5. Participação social na regulamentação da Cannabis medicinal.	75
4.3.6. O monitoramento analítico dos produtos da Cannabis segundo a RDC 327/2019	82
4.3.7. A preocupação social com a qualidade de produtos derivados da Cannabis	84
4.3.8. Algumas características do universo de uso nacional	
4.3.8.1. O Associativismo e o Universo do Auto Cultivo no Brasil	
4.3.8.2. A Questão dos Planos e Operadoras de Saúde	
4.3.8.3. Cannabis Medicinal nas Diretrizes da 16ª Conferência Nacional de Saúde	
4.3.9. O panorama internacional	94
4.4. Análise dos Fatores de Contexto	107
4.4.1. Fatores de contexto relacionados ao domínio Anvisa e Sistema Nacional de Vigilância	108
4.4.2. Fatores de contexto relacionados ao Cidadão	110
4.4.3. Fatores de Contexto relacionados ao Setor Regulado	112
5. CONCLUSÃO	115
6. PRODUTO TECNOLÓGICO	116
6.1. Proposta de Dinâmica de Contextualização para delineamento das Atividades (estruturantes e operativas) e dos Recursos necessários ao Programa de Monitoramento Analítico-laboratorial de Produtos de Cannabis.	116
O uso complementar das ferramentas de análise ambiental em gestão (SWOT e PESTAL)	147

1 INTRODUÇÃO

Após uma longa jornada de pressões da sociedade civil, debates e audiências públicas, a Anvisa publicou, no dia 11 de dezembro de 2019, a Resolução da Diretoria Colegiada nº 327, que regulamenta a produção, o comércio e o uso de produtos de uso medicinal derivados da *Cannabis* no Brasil. Trata-se de uma norma singular pela abrangência de aspectos e pela especificidade em relação a produtos derivados de uma mesma espécie, para os quais cria uma nova categoria, “Produtos de Cannabis”, definida na norma como: “Produto industrializado, objeto de Autorização Sanitária pela Anvisa, destinado à finalidade medicinal, contendo como ativos, exclusivamente, derivados vegetais ou fitofármacos da *Cannabis sativa* Linnaeus (BRASIL, 2019b).

A regulamentação estabelece, a uma só vez, regramento e procedimentos autorizativos para a importação e comercialização de produtos acabados e fabricação em solo nacional de produtos a partir de matéria-prima (semiprocessada) importada. Além disso, são colocadas diversas disposições e responsabilidades regulatórias, como procedimentos de inspeção sanitária, acesso a dados de controle de qualidade dos detentores, sanções e normas sanitárias vinculadas. Dentre todas as disposições constantes desta complexa e abrangente norma, destaca-se aqui a relacionada ao estabelecimento de um programa de monitoramento analítico especial para a nova categoria de produtos (BRASIL, 2019b).

Pelo seu caráter incipiente, é possível supor que esta regulamentação venha a trazer um conjunto significativo de desafios às ações de vigilância sanitária decorrentes. Com relação a estas, o foco do presente trabalho é a função analítico-laboratorial na avaliação sanitária destes produtos. Tal recorte está assentado na abordagem sistêmica das análises laboratoriais no conjunto de ações de vigilância sanitária, focada em um objeto regulatório específico. Trabalha-se aqui na linha proposta por Hartz (1997, p. 25) quanto ao delineamento de intervenções em saúde, segundo a qual é preciso conhecer as “leis de interação entre um objeto e seu ambiente (auto-eco-organização)”, viabilizando a compreensão do problema no “todo do sistema em que está inserido” e respeitando sua unidade, “contendo ela mesma um conjunto de subproblemas que é preciso conhecer”.

Neste sentido, propõe-se uma abordagem sobre as interações entre o Monitoramento Analítico de Produtos de Cannabis e os diferentes sistemas aos quais se vincula (regulatório, produtivo, comercial e de uso terapêutico), de forma a dialogar, a

partir da perspectiva analítico-laboratorial, com os desafios impostos à regulação destes produtos.

A necessidade desta abordagem está na oportunidade de explorar os sentidos da atuação laboratorial em vigilância sanitária diante da perspectiva sistêmica e complexa desta nova regulamentação e sua relação com uma gama tão ampla de objetos regulatórios (produção, comercialização e uso) relacionados a derivados e produtos de uma mesma espécie vegetal.

1.1. Regulação Complexa e em Expansão Global

A regulamentação nacional se inicia em meio a um cenário internacional constituído de diversas iniciativas regulatórias sobre produtos de Cannabis, pelas quais 28 países efetivaram a regulação do uso medicinal da Cannabis para fins terapêuticos (AGUILAR; GUTIÉRREZ; SÁNCHEZ, 2018).

Neste universo regulatório, surgem questões oriundas da diversidade de produtos comercializados e respectivas características, como as dosagens, formulações e demandas terapêuticas, assim como as incertezas sobre vários aspectos relativos à matéria-prima, tais como fenótipos (características físicas) e quimiotipos (características químicas) das plantas utilizadas, processos produtivos, rotulagem, controle de qualidade e os impactos da variação de composição química sobre os efeitos farmacológicos e efeitos adversos (THOMAS; POLLARD, 2016).

Segundo Simpson (2019), os desafios relacionados ao desempenho terapêutico dos produtos derivados da Cannabis se somam aos de controle de qualidade, aos produtivos e às trajetórias regulatórias assumidas ao redor do mundo.

A preocupação com aspectos de qualidade, segurança e eficácia destes produtos vem por sua vez acompanhada da proliferação de laboratórios analíticos e do crescimento e intensificação da vertente tecnológica de testes para o controle de qualidade destes produtos (CRAVEN; WAWRYK; JIANG; LIU *et al.*, 2019).

Surgem daí importantes desafios e avanços técnicos para o monitoramento da qualidade, tais como a combinação de técnicas e equipamentos analíticos, desenvolvimento de testes rápidos, sensíveis em nível local, e desenvolvimento de padrões analíticos frente aos variados produtos disponíveis para consumo (CIOLINO; RANIERI; TAYLOR, 2018).

Apesar da diversidade de iniciativas ao redor do mundo, a literatura sobre aspectos estruturantes das políticas regulatórias e seus resultados é escassa (BELACKOVA, 2018). Neste sentido, optou-se no presente trabalho por abordar um objeto específico do processo regulatório, qual seja, o papel do laboratório analítico, no caso, identificado através de um programa particular e direcionado.

1.2. O Programa Monitoramento Analítico-Laboratorial de Produtos de Cannabis enquanto Objeto de Estudo

O monitoramento analítico disposto pela RDC 327/2019 é o objeto do presente trabalho, no qual é concebido como uma intervenção em saúde no âmbito das ações de vigilância sanitária que incidem sobre os diferentes sistemas relacionados aos produtos de Cannabis, ou seja, a sua produção, importação, comercialização, consumo e aplicação terapêutica.

Parte-se conceitualmente da intervenção em saúde enquanto constituição lógico-teórica segundo seus “componentes e práticas” (HARTZ, 1997), cuja congruência se orienta pelo ambiente (contexto) no qual está se encontra, de maneira a ter orientados, dinâmica e continuamente, o seu desenho e implementação (ROBERT-GRAY, 1988). Segundo CHAMPAGNE *et al* (2011), a intervenção em saúde pode ser considerada como um sistema organizado de ação destinado a corrigir uma situação problemática em um determinado ambiente ou contexto.

A influência do ambiente se dá através dos fatores de contexto, os quais, segundo CASSIOLATO (2010), correspondem às variáveis relevantes, cuja governabilidade se encontra fora do alcance dos formuladores, e dos responsáveis pela ação, cujo comportamento favorece, ou desafia o desempenho de uma intervenção.

A hipótese que aqui se coloca é a de que os contextos produtivo, regulatório e de uso medicinal dos produtos derivados da Cannabis apresentam elementos – ainda que fora do controle dos executores e formuladores – relevantes para o aprimoramento do desenho, da implementação e da contribuição do programa de monitoramento analítico na regulação e na promoção da segurança sanitária relacionada a estes produtos.

Desta forma, serão abordados aspectos teóricos, conceituais e normativos da atuação do componente analítico-laboratorial no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e dos sentidos e interações deste componente com o universo sob regulação e de uso dos produtos aqui delimitados. O desafio é o de propor uma abordagem

que contribua para a percepção e identificação das interfaces e interações entre este espaço técnico-científico e o respectivo macroambiente.

1.3. Justificativa

Em 2019 a Anvisa realizou as Consultas Públicas de nºs 654 e 655 sobre, respectivamente, o registro de produtos derivados da Cannabis para uso medicinal e o cultivo de Cannabis como matéria-prima e droga vegetal (ANVISA, 2019d, 2019e). Diante destas, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), um dos laboratórios do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, realizou oficinas de trabalho para analisar as minutas constantes das propostas e propor iniciativas relacionadas ao papel laboratorial. Foi sugerida pelo instituto a inclusão de um programa de monitoramento que envolvesse os laboratórios do SNVS, disposição não prevista nas minutas originais da regulamentação proposta pela Agência. A proposta por fim foi incorporada no texto final da RDC 327/2019, expressando a oportuna e pertinente contribuição do INCQS no processo de regulamentação.

A implementação de um programa de monitoramento analítico-laboratorial de produtos de Cannabis passa a ser incorporado como prerrogativa objetiva da Anvisa, cujo relatório produzido por sua Gerência de Laboratórios (GELAS) em 2019 já aponta a sua constituição como meta para 2020. Neste relatório estão assinaladas algumas ações para 2020, tais como: a aquisição de equipamentos e insumos analíticos; capacitação de recursos humanos; capacitação de laboratórios para análises fiscais e de monitoramento; credenciamento de laboratórios para ampliação da capacidade analítica e gerenciamento das informações de produção e controle de qualidade por parte dos detentores dos produtos (ANVISA, 2019e).

Supõe-se que as atividades dispostas na regulação foco deste trabalho e no planejamento da Agência devam vir a sofrer influência de vários fatores na sua implementação. Neste sentido, como afirmam Denis e Champagne (1997), modelos racionais de planejamento e controle muitas das vezes demandam uma abordagem da complexidade social dos meios de implantação”, os quais, quando não observada, tende “a mascarar as tensões ou contradições que se articulam em torno dos processos de implantação das intervenções”. O que se pretende oferecer com o presente trabalho, portanto, é localizar tais fatores no que tange ao monitoramento analítico-laboratorial

enquanto função dentro do espectro das ações regulatórias dos produtos e derivados da Cannabis para uso medicinal, como forma de contribuir na sua implementação.

O presente trabalho dissertativo, e de cunho profissional, no âmbito do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do INCQS tem como objetivo subjacente contribuir para o aprimoramento da atuação do Instituto junto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, e em especial à Anvisa, no que diz respeito às ações relacionadas a este objeto regulatório.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

A partir das potenciais interações entre os contextos regulatório, produtivo e de uso terapêutico de produtos de Cannabis, e o respectivo monitoramento analítico-laboratorial, identificar aspectos relevantes para o seu delineamento programático e inserção sistêmica na dinâmica regulatória destes produtos.

2.2. Objetivos Específicos

- Descrever a função analítico-laboratorial em vigilância sanitária e propor uma concepção lógico-teórica do Programa Monitoramento Analítico-Laboratorial de Produtos de Cannabis, a partir da disposição normativa específica da RDC nº 327/2019 da Anvisa;
- Explorar aspectos dos contextos regulatório, produtivo e de uso dos produtos de Cannabis;
- Categorizar e destacar fatores potencialmente influentes sobre os elementos constitutivos do monitoramento analítico enquanto componente sistêmico da regulação sanitária destes produtos.

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de cunho qualitativo, cujo alcance dos objetivos específicos demandou uma análise bibliográfica, documental, de sites e literatura científica, com vistas a elaborar a contextualização no que diz respeito ao programa de monitoramento de produtos, com recorte sobre os derivados da Cannabis para uso medicinal.

A pesquisa bibliográfica, os estudos e o suceder dos fatos políticos, institucionais e regulatórios ao longo do desenvolvimento deste trabalho, desde sua concepção original, levaram ao estabelecimento de seu desenho final: a necessidade de contextualização situacional do monitoramento sanitário de produtos derivados da Cannabis.

3.1. Fontes de Dados, Literatura Científica, Legislação e Marco Regulatório

A pesquisa foi realizada no período entre março de 2019 e setembro de 2020, a partir dos trabalhos científicos publicados em títulos e livros especializados sobre Farmacognosia, Fitoterápicos, Vigilância Sanitária, Avaliação e Planejamento em Saúde.

O papel do laboratório analítico no âmbito das ações de vigilância sanitária foi obtido a partir de uma revisão do marco regulatório e da legislação relacionada às ações de vigilância sanitária, das quais foram extraídas prerrogativas normativas deste componente do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. Também foram abordados aspectos conceituais do papel deste componente a partir da literatura técnico-científica relacionada ao tema da vigilância sanitária e da organização do Sistema Único de Saúde.

O marco legal e regulatório relacionado às ações de vigilância sanitária, de regulação de fitoterápicos e de produtos de Cannabis foi identificado no acervo “legislação”, constante do sítio eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

A contextualização regulatória internacional foi realizada ao longo do ano de 2019 e até junho de 2020 e tomou como base a literatura científica obtida no Google Scholar e PUBMED, através das palavras-chave “Regulação de produtos da Cannabis”, “Controle de Qualidade de Produtos da Cannabis de uso medicinal”, “*Medical Cannabis Quality Control*” e “*Medical Cannabis Regulation*”.

Os dados relacionados ao número de usuários, aplicações terapêuticas, número de prescritores, distribuição geográfica e nome dos produtos derivados de Cannabis importados no país foram obtidos mediante consulta à central de atendimento da Anvisa (ANVISA; 2019c, 2020c).

As informações sobre a capacidade analítico-laboratorial do SNVS foram obtidas na ferramenta “Perfil Analítico dos Laboratórios de Vigilância Sanitária” e no “Perfil Analítico da REBLAS”, disponíveis no site da Anvisa (ANVISA, 2019j). A caracterização da produção analítica do laboratório do SNVS foi baseada nos dados dos catálogos do Sistema de Gerenciamento de Amostras Laboratoriais (Harpya) e de dados sobre programa e produção analítica relacionada à categoria de produtos naturais de origem vegetal de uso medicinal.

3.2. Fatores e Domínios do Contexto a partir das Categorias Utilizadas na AIR

A contextualização aqui proposta envolve a identificação de fatores de contexto inseridos nos aqui propostos, domínios de contexto, cuja divisão tomará como referência às categorias de agentes envolvidos e afetados propostas pela metodologia de Análise de Impacto Regulatório – AIR (Cidadão, Setor Regulado, Anvisa e SNVS) adotada pela Anvisa (ANVISA, 2019f).

A escolha desta categorização a partir dos referenciais utilizados na Análise de Impacto Regulatório adotada pela Anvisa tem o intuito de contribuir e harmonizar a abordagem do presente estudo com a metodologia de análise do processo regulatório. A AIR é uma técnica avaliativa que qualifica a coleta de dados adotando critérios de valoração para a avaliação das consequências dos atos regulatórios e apontando os rumos necessários ao processo, seja a adoção, a rejeição ou o seu redirecionamento (MENDONÇA, 2010).

Com relação aos domínios de contexto Anvisa e SNVS, foram abordados aspectos da organização e do papel coordenativo desta agência em relação à rede de laboratórios analíticos de vigilância sanitária. No que diz respeito ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, apresentam-se aspectos da atuação sistêmica desses laboratórios na gestão do risco e nas ações de vigilância sanitária. Optou-se por unir os dois domínios Anvisa e SNVS por constituírem o mesmo sistema, ainda que nos resultados os aspectos individuais tenham sido identificados e registrados.

A atuação específica do Laboratório de Vigilância Sanitária foi delimitada através de modelização lógico-teórica do monitoramento analítico de produtos, no caso, os derivados da Cannabis para uso medicinal, enquanto intervenção em saúde através de programa a ser estabelecido conforme disposto pela RDC nº 327/2019 (ANVISA, 2019).

O domínio Cidadão está associado ao universo de uso terapêutico dos produtos de Cannabis, envolvendo pacientes, usuários e mobilizações (legislativas e da sociedade civil) voltadas para o exercício de diversos direitos relacionados ao uso medicinal destes produtos. As discussões relacionadas a este contexto decorrerão das informações obtidas sobre os quantitativos de solicitações de autorização de importação individual, localização geográfica e aplicação terapêutica informada no processo de autorização e disponibilizadas pela Anvisa. Além disso, foram incluídas informações acerca dos processos legislativos e de participação social relacionados ao acesso a produtos e respectivas práticas terapêuticas.

A abordagem do Setor Regulado se ateve aos resultados obtidos a partir de pesquisa exploratória acerca dos contextos produtivos e regulatórios internacionais e alguns dados relacionados ao incipiente cenário regulatório nacional. Em fevereiro de 2020 inicia-se a abertura regulatória para a atuação dos setores produtivo e comercial, no entanto, as informações sobre esse setor (domínio) no Brasil ainda não se encontram disponíveis, e sistematizadas na literatura específica.

3.3 Análise das Interações/Influências dos Fatores de Contexto Seleccionados sobre os Elementos do Modelo Lógico do Programa

Serão identificadas, a partir de uma análise interpretativa, as possíveis influências dos fatores de contexto seleccionados sobre os elementos constituintes do modelo lógico do programa (Figura 1), ou seja, Recursos, Atividades, Produtos e Resultados (MCLAUGHLIN; JORDAN, 2004), no caso, aplicados à atividade analítico-laboratorial no âmbito das ações de vigilância sanitária.

Figura 1 – Mapa Conceitual da Interação entre Contexto e Modelo Lógico do Programa



Fonte: adaptada de MCLAUGHLIN; JORDAN, 2004.

A concepção dos elementos constituintes de um modelo lógico do programa de monitoramento (Recursos, Atividades, Produtos e Resultados), para o caso da atividade de monitoramento analítico-laboratorial em vigilância sanitária, decorrerá da análise interpretativa sobre a literatura e legislação específica acerca do papel das análises laboratoriais na vigilância sanitária.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Referencial Teórico – Regulação e Vigilância Sanitária

O *Dicionário Priberam da Língua Portuguesa* aponta o primeiro significado da palavra “contexto” como o “conjunto de circunstâncias à volta de um acontecimento ou de uma situação. = conjuntura, enquadramento”. Em seu segundo significado, coloca-o como “aquilo que envolve algo ou alguém (ex.: contexto social). = ambiente”. Por fim, o dicionário on-line aponta o aspecto narrativo do contexto e a sua natureza encadeadora de um discurso, a qual produz a “ligação entre as partes de um todo”, ou seja, a sua “contextura” (PRIBERAM, 2020).

Segundo o *Dicionário Michaelis*, a palavra “contexto” se refere a um “conjunto de circunstâncias inter-relacionadas de cuja tessitura se depreende determinado fato ou situação; circunstância(s), conjuntura, situação” ou “conjunto de circunstâncias que envolvem um fato e são imprescindíveis para o entendimento deste” (MICHAELIS, 2020).

4.1.1. As Ações e as Interações da Vigilância Sanitária enquanto Sistema Adaptativo Complexo

Um sistema pode ser considerado de caráter complexo e adaptativo quando seus agentes interagem dinamicamente entre si, onde cada um destes agentes atuam como um subsistema e cujos resultados individuais se ampliam a partir desta interação (CASSANEGO JR., 2008; DEMO, 2011).

Segundo Agostinho (2003) *apud* CASSANEGO JR. (2008), a propriedade básica de sistemas adaptativos complexos é a adaptação voltada para o ajustamento comportamental, “a partir do que ele é percebido sobre as condições do seu meio ambiente e sobre o seu desempenho”. Um exemplo da característica adaptativa do processo de regulação sanitária são os efeitos e impactos que as intervenções relacionadas à gestão e à avaliação do risco realizadas pela vigilância sanitária produzem nos demais sistemas produtivo, comercial e terapêutico.

Segundo Morin (2007), três princípios caracterizam os sistemas complexos. O princípio hologramático afirma que o todo está na parte assim como a parte expressa o todo no qual esta se insere, de modo que é possível “enriquecer o conhecimento das partes

pelo todo, e do todo pelas partes, num movimento produtor de conhecimento”. O segundo princípio, da “*autorrecursividade, ou da recursão organizacional*”, propõe “que os produtos e os efeitos são ao mesmo tempo causas e produtores do que os produz”, de onde “tudo que é produzido volta-se por sobre o que o produz de forma autoconstitutiva, auto-organizativa e autoprodutora”. E o terceiro princípio, o dialógico, aborda a interação entre ordem e desordem, cuja relação de complementaridade e antagonismo se expressa na complexidade sistêmica. Wittman (2008) aponta este último princípio, no âmbito organizacional, como a relação entre cooperação e individualismo, em que a perspectiva cooperativa está imbuída de interesses individuais, os quais concebem aquela como forma de satisfazê-los.

A interação entre as ações de vigilância do sistema regulatório com os demais agentes e sistemas envolvidos (cidadãos, setores regulados, Sistema Único de Saúde) expressa a natureza sistêmica, complexa e autorrecursiva do processo regulatório.

Os riscos sanitários presentes em toda a cadeia de produção e consumo, enquanto objeto da vigilância sanitária, configuram-se, segundo COSTA (1999), como um objeto complexo, intersetorial e de cunho interinstitucional, podendo, a partir da conceituação da autora, ser considerados como objeto de convergência entre os diversos elementos a comporem um sistema complexo.

Um conceito importante é o de propriedades emergentes oriundas de sistemas adaptativos (Figura 2) através dos comportamentos e das novas interações entre as partes envolvidas e por sua vez estabelecendo novos padrões e trajetórias (OBADIA; VIDAL; MELO, 2007).

É possível afirmar que a incipiência regulatória, de uso e de produção dos produtos da Cannabis no Brasil e no resto do mundo vem estabelecer novas interações entre os diferentes agentes envolvidos, quais sejam, reguladores, produtores, comerciantes, técnicos, pesquisadores e pacientes. Tal característica corrobora o aspecto sistêmico, complexo e particularmente emergente deste processo regulatório em específico.

Figura 2 – A Dinâmica de um Sistema Adaptativo Complexo



Fonte: (OBADIA; VIDAL; MELO, 2007).

4.1.1.1. Os Sentidos do Trabalho Analítico-Laboratorial em Vigilância Sanitária e seus Níveis de Complexidade

KURTZ e SNOWDEN (2003) propõem um método de decisão e análise de sistemas complexos chamado de “*Cynefin framework*” (Figura 3) ou, como os autores o definem, “*a sensemaking framework*”, que através de processos decisórios colaborativos propõe a troca de visões e entendimentos com o objetivo de possibilitar o surgimento (ou a emergência) de múltiplas narrativas em meio a um contexto de complexidade. Os autores afirmam que as posturas e discursos reducionistas assumem uma relação linear de causa e efeito, podendo ser efetivos em contextos simples ou complicados, mas não adequados a situações de complexidade. Propõem um modelo constituído por quatro domínios. Nos chamados domínios do simples e do complicado, predominam as relações internas de característica ordenada. Já nos domínios complexos e caóticos, a desordem das relações é o elemento característico (SNOWDEN; BOONE, 2007).

Figura 3 – *Cynefin* “Framework” e a Atuação do Laboratório Analítico em Vigilância Sanitária

Figura - Domínios da abordagem *Cynefin*



Fonte: KURTZ; SNOWDEN, 2003

Sobre os contextos de simplicidade, ou domínios do simples ou do óbvio, os autores apontam a aplicabilidade de soluções padronizadas, de causa e efeito consolidados, cujas melhores práticas estão legitimadas e cuja repetição produz resultados efetivos. Predominam nestes domínios os processos lineares e repetitivos.

Sob esta perspectiva metodológica, os (domínios) complicados se referem à suficiência da atuação dos especialistas, ou seja, a partir das boas práticas procedimentais (não necessariamente repetitivas), no desenho de cenários possíveis e apropriáveis (em termos de causas e efeitos), bem como no estabelecimento de sistemas de análise e pensamento. Neste caso, tomem-se como exemplos os modelos e dinâmicas de planejamento e gerenciamento de projetos ou nos sistemas de gestão da qualidade no âmbito laboratorial.

Sobre contextos complexos, os autores sugerem a necessidade da incorporação de dinâmicas colaborativas entre múltiplos agentes, que, apoiadas por técnicas narrativas, viabilizem a emergência de padrões aceitáveis. Propõem a concepção de espaços que incorporem as múltiplas visões acerca da natureza de um sistema de forma exploratória (não prescritiva) e perceptiva. Acredita-se aqui que um exemplo de domínio complexo é o que resulta da interação entre sistema regulatório, sistema regulado e a população.

O quarto domínio apresentado, o caótico, refere-se às relações de causa e efeito não imediatamente perceptíveis, predominando a situação de crise, a impor a necessidade de agir para a estabilização situacional, ocupando no imediato a atividade perceptiva e analítica. Os imperativos de isolamento social e os decretos governamentais do chamado *lockdown* em face do início da pandemia do novo coronavírus podem ser incluídos neste quarto domínio. A perspectiva de contenção da progressão dos óbitos e contaminações com intervenções, sobre as quais sabe-se pouco em termos de efetividade, impõe a prerrogativa de ações imediatas de estabilização, em meio ao progressivo reconhecimento das relações de causa e efeito clínico.

A importância deste modelo analítico para o presente estudo está nas analogias possíveis acerca das práticas e interações sistêmicas e contextuais do universo analítico-laboratorial em vigilância sanitária (Figura 4). As diferentes categorias de domínios, na realidade, não estão delimitadas fisicamente, mas a sua concepção remete à questão sobre o nível de interação entre estes diferentes níveis de complexidade e o papel que os contextos internos e externos ao Laboratório de Vigilância Sanitária exercem sobre estes diferentes espaços. O presente estudo não pretende responder a este questionamento, mas o considera fundamental como elemento orientador da presente abordagem.

No caso dos produtos e derivados de Cannabis, é possível afirmar que todos estes domínios estão em fase inicial de concepção. Há necessidade de serem concebidos inúmeros processos, desde os mais simples, no âmbito interno do laboratório, até os mais complexos, relacionados aos sentidos e interações das atividades deste estabelecimento com os demais agentes regulatórios, econômicos e sociais.

4.1.1.2. Segurança Sanitária como conceito de convergência

Pode-se afirmar que a segurança sanitária é um conceito-chave para esta concepção interativa e sistêmica. Trata-se de um desafiador sentido estratégico da Vigilância Sanitária, o qual abrange múltiplos sentidos, interações e contribuições entre os agentes implicados na sua produção. Segundo Eduardo (1998) tal conceito impõe a necessidade de responsabilização conjunta de todos os integrantes envolvidos na materialização e na eficácia da ação sanitária.

Segundo COSTA (2009), a segurança sanitária é um objeto cujo conceito está em constante transformação dada a multiplicidade de relações e interações na sociedade

(produção-consumo, ambiental, políticas, desenvolvimento tecnológico e científico, valores), associadas aos respectivos tempos históricos, e a influência destes elementos na noção de risco sanitário (BARBOSA; COSTA, 2010).

4.1.2. Vigilância Sanitária – Conceitos, Prerrogativas e Atribuições

As ações de vigilância sanitária e as normas sanitárias se constituem como ações preventivas voltadas para as situações de risco (SILVA; PEPE, 2012, p. 834). Tendo como objeto a ocorrência de evento danoso se faz necessária a construção de conhecimentos necessários à formulação – bem como à revisão – das ações de controle do risco tanto na expectativa da eficácia destas como em atenção às expectativas e pressões da sociedade, que envolvem

- Grau de desenvolvimento das forças produtivas;
- Nível de exigência e conhecimento da sociedade consumidora;
- Conhecimento técnico-científico dos especialistas envolvidos na formulação;
- Poder constituído para traçar políticas de estado (SILVA; PEPE, 2012).

A Lei nº 6.360, de 1976 (BRASIL, 1976), dispõe em seu artigo 75 o estabelecimento de mecanismos que garantam a fiscalização e a qualidade dos medicamentos, abrangendo parâmetros de “identidade, atividade, pureza, eficácia e inocuidade”. Estes envolvem a verificação das infrações e o exercício das sanções de ilícitos em relação ao registro, ao licenciamento sanitário e a garantia da qualidade nos processos produtivos, logísticos e comerciais, conforme a Lei nº 6.347, de 1977 (BRASIL, 1977).

A Lei nº 8.080, de 1990, por sua vez institui de forma ampliada a responsabilidade das ações de vigilância sanitária ao eliminar, diminuir ou prevenir os riscos por meio da intervenção sobre problemas sanitários oriundos do ambiente, da produção e circulação de bens e serviços (BRASIL, 1990).

Segundo a Lei Federal nº 9.782, de 1999, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária congrega instituições da Administração Pública direta e indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios para a execução de ações de regulação, normatização, controle e fiscalização na área de vigilância sanitária, coordenadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, cuja missão é a de:

Proteger e promover a saúde da população, mediante a intervenção sobre os riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em ação coordenada e integrada no âmbito do Sistema Único de Saúde (BRASIL, 1999b).

Costa (2009) ressalta o conceito, em desenvolvimento, de segurança sanitária enquanto objeto estratégico da vigilância sanitária. Do ponto de vista técnico-operacional, ele envolve a operacionalização de ferramentas e processos de análise, dentre os quais os de risco-benefício, bem como arranjos institucionais e tecnológicos, que compreendem

a legislação, a fiscalização, a inspeção, o monitoramento, o laboratório, a vigilância de eventos adversos e agravos, a pesquisa epidemiológica, e as ações em torno da informação, comunicação e educação para a saúde(COSTA, 2009)..

A organização das práticas em vigilância sanitária e suas dimensões tecnológicas, sistêmicas, intersetoriais, éticas e sociais (COSTA, 2009) podem ser divididas em três grupos de estratégias (Quadro 1): prevenção de riscos, proteção da saúde e promoção da saúde (ALMEIDA FILHO, 2008, p. 35). Pressupõe-se em princípio a integração sistêmica destas estratégias e a interação entre seus respectivos recursos (cognitivos, econômicos, organizativos, políticos).

A vigilância sanitária pode ser considerada como um campo de “convergência de disciplinas” (DE SETA; REIS; PEPE, 2011), em que os arranjos dos saberes, práticas e tecnologias constituem as estratégias de prevenção, proteção e promoção da saúde, tendo o risco como objeto.

Quadro 1 – Estratégias de Ação em Vigilância Sanitária

Grupos e Estratégias de Vigilância Sanitária	Ações	Risco enquanto objeto
Prevenção	Enfrentamento dos fatores de risco de doença ou específicos com base na probabilidade de ocorrência	São indetificados e analisados os riscos específicos
Proteção à saúde	Ampliamiento do espectro de ações, dos instrumentos, e dos saberes intra e intersetoriais (interdisciplinares)	Incerteza epistêmica relacionada à identificação e à
Promoção à saúde	Capacitação, Conscientização, Educação	Não envolvem riscos específicos

Fonte: adaptado de (ALMEIDA FILHO, 2008)

Costa (2008) aponta a transformação do modelo e práticas para a construção de uma nova vigilância sanitária, na qual o centralismo fiscalista e policialesco dá lugar a

ações sobre os “riscos, danos, necessidades sanitárias e determinantes do processo saúde-doença-cuidado-qualidade de vida” (Quadro 2).

Quadro 2 – Modelos de Vigilância Sanitária

Modelo	Sujeito	Objeto	Meios de trabalho	Risco quanto objeto
Vigilância Sanitária Tradicional	Fiscal	Produtos e Serviços	Inspeção, Fiscalização, Blitz	Gerenciamento por áreas (produtos e serviços), atendimento a demanda espontânea
Nova Vigilância	Equipe de Saúde, Vigilância Sanitária, Representantes das distintas instâncias do SNVS e da população organizada	Riscos, danos, necessidades sanitárias, e determinantes do processo saúde-doença-cuidado-qualidade-de-vida	Tecnologias sanitárias ampliadas, tecnologias de comunicação social	Planejamento estratégico, integração social, e ações intersetoriais orientadas, pro políticas públicas saudáveis

Fonte: (COSTA, 2008, p. 86).

Segundo Costa (2009, p. 27), este conjunto de conhecimento e práticas pode ser categorizado através das seguintes dimensões:

Tecnológica – relacionada aos instrumentos com distintas potencialidades sobre o controle dos riscos;

Sistêmica – a conformação institucional expressa no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, um subsistema do SUS;

Intersetorial – refere-se ao compartilhamento de ações com outros setores reguladores e produtivos (ambiente, agricultura, comércio etc.);

Legislação sanitária – estabelece medidas preventivas, punitivas, restritivas e prevê as operações da vigilância sanitária;

Fiscalização – representa a verificação do cumprimento das normas; exercida pelas ações de inspeção, analítico-laboratoriais, controle publicitário etc.;

Inspeção sanitária – conhecimento técnico alocado para verificação das condições de produção e de realização de serviços, confrontados com as normas sanitárias;

Laboratório – produtor de informações sobre os produtos em si e os efeitos que estes produzem nos indivíduos e grupos.

Monitoramento – voltado para as “situações de risco, processos, qualidade”, com foco na identificação de risco potencial bem como nos “resultados das ações de controle”;

Pesquisa epidemiológica, de laboratórios e de outra natureza – conjunto de instrumentos voltados para a elucidação de associações entre fatores de risco e as doenças e agravos;

Vigilância de eventos adversos e outros agravos – farmacovigilância, hemovigilância, tecnovigilância, toxicovigilância, queixas técnicas são exemplos de ações a serviço da vigilância sanitária;

Informação, comunicação, educação e promoção da saúde – envolve desde o direito à informação sobre os riscos como ações de promoção de uma consciência sanitária.

As diferentes dimensões acima apontadas se relacionam mútua e continuamente e em diferentes composições. A interação entre as tecnologias (as disponíveis e as em desenvolvimento), o conhecimento e os arranjos institucionais são fundamentais para os resultados da ação de vigilância sanitária. As especificidades relacionadas aos produtos e serviços objetos de regulação e vigilância demandam diversificação e rearranjos organizativos, propiciando novas abordagens e possibilidades para a proteção da saúde e a promoção da segurança sanitária.

Leão (2013) ressalta um assunto a ser problematizado, mas de grande relevância, que é a necessidade da vigilância se situar em uma perspectiva integradora, que incorpore a integração das Vigilâncias do SUS, dos setores governamentais (previdência, meio ambiente, trabalho, agricultura, desenvolvimento, indústria e comércio exterior, entre outros), da inserção do controle social pela “incorporação dos saberes de atores e grupos da sociedade civil, comunidade local, trabalhadores, população e movimento social em geral” e da perspectiva transdisciplinar entre campos científicos e outros saberes. O autor propõe a cadeia produtiva como objeto de atuação das vigilâncias, ou de uma vigilância integrada, e como forma de prover materialidade às ações intersetoriais em saúde. Abordagem que possibilitaria o estabelecimento de conexões entre distintos setores reguladores do Estado, e em que as

competências legais e técnicas de cada setor e seus órgãos específicos, em articulação protagonizada pelo setor saúde, seriam canalizadas para uma cadeia específica, gerando processos e ações em todos os seus elos nos estados e municípios que atravessa (LEÃO, 2013).

4.1.2.1. A Análise de Impacto Regulatório como Referência

A divisão dos domínios de contexto aqui utilizada se orienta pela categorização de agentes envolvidos e afetados no processo regulatório, conforme proposta pela metodologia de Análise de Impacto Regulatório adotada pela Anvisa. Nesta, os critérios de avaliação de impactos são elencados por categoria de agentes afetados ou envolvidos no processo regulatório: Setor Regulado, Anvisa, Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e Cidadão (ANVISA, 2019f). O intuito é o de harmonizar a proposta de análise dos contextos regulatório, produtivo, comercial e de uso com as expectativas do processo de AIR. A multiplicidade de elementos contextuais de uma intervenção em vigilância sanitária sugere a impossibilidade de qualquer categorização que se pretenda totalizante, cuja insuficiência, *a priori*, deve ser inclusive verificada e identificada como aperfeiçoamento metodológico. Desta forma, a proposta de aplicar a divisão Cidadãos/Setor Regulado/SNVS/Anvisa presta-se a esta crítica, sendo aqui colocada como categorização seminal e declaradamente passível de aprimoramentos.

A ideia de voltar o laboratório para o ambiente externo sugere a inclusão de diferentes perspectivas relacionadas ao contexto regulatório e mais especificamente sobre a atividade analítico-laboratorial. A concepção dos agentes interessados, afetados ou influenciadores como referências para o processo regulatório se associa à “*stakeholders theory*”, aplicada originalmente ao campo corporativo que estuda a relação entre grupo e indivíduos que afetam ou podem ser afetados pelos negócios da organização (FREEMAN, 1984, 2010; SALGADO, 2010; DONALDSON, 1995).

A AIR é uma técnica avaliativa que qualifica e coleta dados, adotando critérios de valoração para a avaliação das consequências dos atos regulatórios e apontando os rumos necessários ao processo, seja a adoção, a rejeição ou o redirecionamento (MENDONÇA, 2010).

Segundo a Anvisa, trata-se de um processo sistemático de análise e avaliação dos possíveis impactos das alternativas de ação regulatórias disponíveis, a partir da definição de um problema regulatório. Tem como finalidade orientar e subsidiar a tomada de decisão e contribuir para que as ações regulatórias sejam efetivas, eficazes e eficientes. Em síntese, trata-se do diagnóstico de um problema regulatório, seguido da análise sobre a necessidade e a melhor forma de atuação regulatória sobre este problema (ANVISA, 2019f).

A Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) recomenda que a Análise de Impacto Regulatório deve avaliar a capacidade institucional

do país em implementar a regulação (OCDE, 2012). As naturezas planificadora e avaliativa da AIR impõem neste sentido a apropriação de indicadores que sejam capazes de apreender a realidade operativa das instituições vinculadas ao processo regulatório.

A adoção instrumental da AIR no âmbito do governo federal, em 2003, surgiu de um relatório no qual se destacaram lacunas e disfunções do modelo regulatório brasileiro. Esse relatório aponta diretrizes para o bom funcionamento das agências reguladoras avaliadas, e em grande medida discute o aperfeiçoamento do modelo institucional das agências reguladoras. Em documento capitaneado pela Casa Civil foram apontadas inadequações na formulação de políticas por parte das agências: impropriedades no poder concedente (conferido às agências reguladoras); risco de captura das agências; inadequação de quadros de pessoal; uso insuficiente de instrumentos de transparência e participação social; baixo grau de *accountability* dos reguladores; falta de cooperação entre agências reguladoras; insuficiência de controle social e de gestão; e nível de qualidade regulatória abaixo dos parâmetros internacionais (BRASIL, 2003).

Destaque-se que o processo regulatório está inserido na seara do processo administrativo, sendo este o espaço de diálogo entre regulador e regulado. Os canais participativos previstos na AIR no âmbito da formulação das ações e normas contribuem para superar a perspectiva unilateral na identificação dos problemas e das consequências da decisão regulatória (OLIVEIRA, 2014). Segundo o autor, a implementação da AIR passa por três fases:

Inicial (expositiva): definição dos objetivos e das consequências da ação regulatória proposta ou já existente;

Intermediária (debate/ponderação): debate, com a participação dos regulados (empresários, usuários e consumidores), para a definição dos critérios de escolha da melhor decisão, com a atribuição de pesos valorativos às alternativas apresentadas;

Final (decisória): implementação ou revisão da regulação (OLIVEIRA, 2014).

A metodologia da AIR hoje adotada pela Anvisa considera perguntas orientativas, que apontam para a questão estratégica e operativa da ação regulatória no que diz respeito à atuação das demais instâncias da vigilância sanitária, das quais se destacam aqui:

As atividades necessárias à implementação, fiscalização e monitoramento das opções regulatórias selecionadas foram descritas e os agentes afetados por essas atividades foram identificados?

Os impactos das atividades necessárias à implementação, fiscalização e monitoramento das opções regulatórias, sobre os agentes afetados, foram descritos?

Foram considerados os possíveis impactos sobre os cidadãos, setor regulado (incluindo micro e pequenas empresas), Anvisa e demais entes do SNVS? (ANVISA, 2019f).

4.1.3. O Laboratório de Vigilância Sanitária – Local de Encontro entre Lógica Normativo-Programática e Complexidade Sistêmica

Morin (2007) aponta a oposição conceitual entre a natureza predeterminada e normativa da atividade programática e a adaptativa da ação estratégica. Segundo o teórico do pensamento complexo, a programação é irreflexiva e atua por automatismo de forma incompatível com a variabilidade e as incertezas do mundo real, cujo enfrentamento demanda a visão e a ação estratégica. Para Morin, agir é desafio e estratégia; pressupõe decisão, mas com a consciência do risco e da incerteza, para o que é preciso um pensamento complexo:

A ação pode, claro, contentar-se com a estratégia imediata que depende das intuições, dos dons pessoais do estrategista. Também lhe seria útil beneficiar-se de um pensamento da complexidade. Ora, o pensamento da complexidade é antes de mais nada um desafio (MORIN, 2007).

O pensamento complexo proposto por Edgar Morin é uma importante orientação para a reflexão sobre o contexto institucional, sua aplicação no campo da administração e nos trabalhos teóricos sobre gestão de sistemas e das organizações (MARCHI; WITMANN, 2008).

Neste sentido, o Laboratório Analítico de Vigilância Sanitária pode ser identificado e analisado a partir da sua inserção sistêmica, na qual se instalam as duas perspectivas (normativo-programática e estratégica), cujas tensões entre elas são fundamentais para a análise dos desafios da atividade da vigilância sanitária frente à complexidade na qual se insere.

A dimensão estratégica está relacionada à atuação do laboratório no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, ou seja, no “conjunto de ações” que envolvem a “regulação, a normatização, o controle e a fiscalização” (BRASIL, 1999b). Diz respeito ao papel deste componente no processo de gestão do risco sanitário, no âmbito das ações

de prevenção, proteção e promoção da saúde e nas relações institucionais entre os componentes do SNVS.

A dimensão normativo-programática da atuação do Laboratório Analítico de Vigilância Sanitária, por sua vez, vincula-se às prerrogativas funcionais, normativamente prescritas e circunscritas ao espectro tático-operacional, ou seja, à mobilização e à execução dos recursos para realização de análises laboratoriais para o SNVS.

A predeterminação legal e normativa se associa a funções fiscais e elucidatórias da atividade laboratorial e se encontra prevista na Lei nº 6.437, de 1977, na Lei nº 6.360, de 1976, e no espectro normativo que rege os diversos parâmetros, requisitos para o desempenho adequado das funções analíticas, tais como: confiabilidade, certeza e reprodutibilidade (BRASIL, 2012a) (ABNT, 2017) (ABNT, 2017) (BRASIL, 2017c).

Além disso, é necessário ressaltar a complexidade dos objetos sob regulação, seus contextos produtivos, sociais e culturais e a interação destes com os componentes do sistema regulatório, elementos produtores de incerteza na avaliação e na administração do risco sanitário (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2002).

Desta forma, é possível afirmar que a gestão e a execução das ações laboratoriais se projetam para o campo de interação entre os aspectos normativos e a dimensão estratégica da vigilância sanitária.

Segundo MORIN (2007), a irreflexividade do pensamento programático, sob os moldes normativos, encontra, diante da variabilidade e das incertezas do mundo real, a necessidade de um pensamento estratégico que a oriente:

A estratégia permite, a partir de uma decisão inicial, prever certo número de cenários segundo as informações que vão chegar no curso da ação, e segundo os acasos que vão se suceder e perturbar a ação (MORIN, 2007).

A estratégia (MATUS, 2007, p. 33) pode ser considerada como a aplicação da mudança situacional imediata para alcançar uma situação-objetivo desejada, o que, no caso de uma ação em vigilância sanitária, pode ser expressa pela construção da capacidade de identificar, caracterizar e avaliar o risco (a mudança situacional imediata), de forma a viabilizar o seu controle, redução ou eliminação (situação-objetivo).

Figura 4 – Estratégia em Vigilância Sanitária



Fonte: elaboração do autor

A estratégia é elemento necessário à atuação no jogo social, permeado pela incerteza, indeterminação e complexidade (FORTIS, 2010), cujas regras estabelecidas são passíveis de violação e alteração. A variabilidade e a incerteza decorrentes impõem desafios, oportunidades e ameaças aos atores do jogo, que precisam de uma estratégia, de um plano (MATUS, 2007).

A perspectiva estratégica aqui colocada se projeta fundamentalmente no enfrentamento da incerteza e da governabilidade e na necessidade de utilização dos chamados “recursos de cálculo” (Quadro 3) (SÁ; PEPE, 2000, p. 204).

Quadro 3 – Recursos de Cálculo do Planejamento

Capacidade de predição	Expectativa de resultados descontextualizada; lógica normativo-legal: planejamento das operações laboratoriais
Capacidade de previsão	Aposta no futuro com base em cenários e planos específicos
Capacidade de reação ante as surpresas	Correção de cálculos e planos de forma ágil, com base na capacidade de monitoramento da realidade
Capacidade de aprendizagem com os erros	Dependente da potencialidade dos métodos em se apropriar dos erros e experiências

Fonte: adaptado de (SÁ; PEPE, 2000).

A identificação e a categorização dos desafios do laboratório para a realização do controle e monitoramento de produtos estão relacionadas à mobilização dos recursos (Quadro 4) necessários, que, conforme classificação de Matus (2007), se dividem em: econômicos, cognitivos, organizativos e políticos. Esta categorização de recursos está associada à análise estratégica da intervenção, ou seja, aos seus quatro campos de viabilidade, neste sentido, a política, a econômica, a organizativa e a cognitiva (MATUS, 2007).

Quadro 4 – Categorias de Recursos de uma Intervenção

Recursos Econômicos	Capacidade de financiamento da execução das atividades
Recursos Cognitivos	Conhecimentos, saberes, valores, tecnologias, experiência, capacitação e informações
Recursos Organizativos	Infraestrutura laboratorial, logística amostral, sistema de qualidade, estrutura organizacional, rede de comunicação
Recursos (poder) Políticos	Votos, apoios, adesões, afiliações, carisma, capacidade de influenciar, poder decisório etc.

Fonte: adaptado de (SÁ; PEPE, 2000).

4.1.4. A Dimensão Política e Social da Vigilância Sanitária

As ações de vigilância sanitária estão associadas às chamadas duas vertentes da regulação (Paumgarten; Nascimento, 2014, p. 207-208). A primeira, de natureza econômica, cuida da correção das falhas de mercado, como a oligopolização (ou monopolização) do mercado, assimetrias informacionais, restrições à concorrência e os conflitos de interesses entre consumo e financiamento. A de natureza sanitária se volta para a garantia da eficácia da qualidade e da segurança dos produtos, com base nos padrões e parâmetros estabelecidos.

A complexidade das ações de vigilância sanitária se situa no caráter mediador do conflito entre os interesses sanitários e os do setor produtivo (Costa, 2004). Estas interações terminam por moldar o campo normativo através da oscilação da

predominância dos interesses incidentes, conferindo aproximações e afastamentos quanto ao objetivo de proteger a saúde da coletividade

Neste sentido, os aspectos intrínsecos aos produtos, assim como a diversidade de valores, interesses, e potenciais conflitos econômicos, políticos e culturais presentes em seus contextos produtivos conferem às ações de vigilância sanitária um alto nível de incerteza e complexidade (GAMARRA; PORTO, 2015).

Diante disto, os autores apontam a importância da aplicação dos pressupostos da ciência pós-normal propostos por De Marchi e Funtowicz (2000) no trato da complexidade regulatória, como o compartilhamento do conhecimento; congruência entre ideias e ações; ampla concepção dos recursos envolvidos (cognitivos, organizativos, políticos e econômicos); e a relação de confiança entre sociedade e agentes reguladores. Tais pressupostos, em especial o compartilhamento do conhecimento, partem da valorização dos diferentes saberes envolvidos, através do diálogo ampliado de maneira a incluir experiências e saberes não restritos aos campos técnico e científico.

4.1.5. Risco Sanitário como Objeto de Atuação do Laboratório de Vigilância Sanitária

As funções dos laboratórios de vigilância sanitária estão distribuídas nos distintos macroprocessos e processos de gestão do risco sanitário (Quadro 5), como a identificação e a avaliação do risco, nas diversas ações voltadas para o seu gerenciamento, até a sua comunicação por meio da produção e difusão de informações em saúde (SILVA; PEPE, 2012).

Quadro 5 – Macroprocessos e Processos de Gestão do Risco Sanitário

Macroprocessos	Processos	Órgãos SNVS
Identificação e Avaliação do Risco		
Investigação	Aprovação de ensaios clínicos controlados	Anvisa
	Controle sanitário em portos, aeroportos e fronteiras	Anvisa
	Identificação de viajantes portadores de patologias erradicadas no Brasil	Visa Estadual e Municipal
	Investigação de surtos	Visa Estadual e Municipal
	Análises laboratoriais	Laboratórios da RNLVS
	Coleta de amostras	Visa Estadual e Municipal
Monitoramento	Programas laboratoriais	Visa Estadual e Municipal Laboratórios da RNLVS Anvisa
	Avaliação pós-comercialização	Visa Estadual e Municipal Laboratórios da RNLVS Anvisa
	Avaliação de serviços	Visa Estadual e Municipal Laboratórios da RNLVS Anvisa

	Avaliação da água para consumo	Visa Estadual e Municipal
Pesquisa e desenvolvimento tecnológico	Identificação dos padrões	Visa Estadual e Municipal Laboratórios da RNLVS Anvisa
Inspeção sanitária	Avaliação da qualidade de serviços, produção, comércio	Visa Estadual e Municipal Laboratórios da RNLVS Anvisa
Gerenciamento do Risco		
Normatização	Elaboração e publicação de normas	Visa Estadual e Municipal Laboratórios da RNLVS Anvisa
Integração intrasetorial	Ações conjuntas com órgãos pertencentes ao setor saúde	Visa Estadual e Municipal Laboratórios da RNLVS Anvisa
Integração intersetorial	Ações conjuntas com órgãos pertencentes ao setor saúde	Visa Estadual e Municipal Laboratórios da RNLVS Anvisa
Classificação da infração sanitária e sanções	Avaliação da gravidade da infração	Visa Estadual e Municipal Laboratórios da RNLVS Anvisa
Registro sanitário	Avaliação tecnológica e deferimento	Visa Estadual e Municipal Laboratórios da RNLVS Anvisa
Licença sanitária	Avaliação de serviços	Visa Estadual e Municipal
Autorização de funcionamento	Avaliação da Qualidade de empresas	Anvisa
Comunicação do Risco		
Produção e difusão de informação de saúde	Comunicação em saúde	Visa Estadual e Municipal Laboratórios da RNLVS Anvisa
	Comunicação de agravos e danos	Visa Estadual e Municipal Laboratórios da RNLVS Anvisa

Fonte: (SILVA; PEPE, 2012).

A ampla inserção do papel do laboratório de vigilância sanitária nos processos de Gestão do Risco Sanitário impõe o aprofundamento conceitual do risco enquanto objeto de trabalho deste tipo de estabelecimento.

Uma primeira abordagem está na abrangência e na complexidade dos elementos que se vinculam ao risco como objeto da vigilância sanitária, inclusive contemplados no plano do marco legal específico. Segundo Costa e Rosenfeld (2000), a Lei Orgânica da Saúde, nº 8.080, de 1990, veio a incluir de forma objetiva o risco e o processo produtivo como alvo das ações de vigilância sanitária, e assim expressa no primeiro parágrafo do seu artigo 6º:

Entende-se por vigilância sanitária como um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo:

I - o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo; e

II - o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde (BRASIL, 1990).

Portanto, “risco sanitário é a propriedade que tem uma atividade, serviço ou substância, de produzir efeitos nocivos ou prejudiciais à saúde humana”, e cujo monitoramento e controle se voltam para a relação entre os comportamentos produtivos, os de consumo e os de comercialização frente às medidas executadas para seu gerenciamento (ANVISA, 2015b).

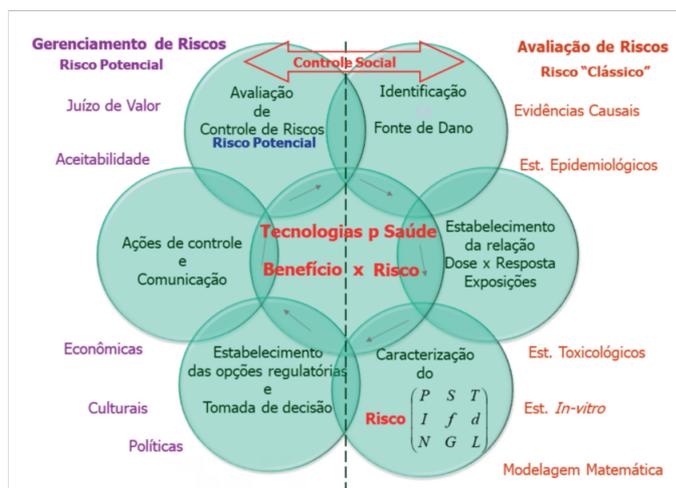
Segundo BEAUCHAMP E CHILDRESS (2002), o risco possui duas dimensões, uma valorativa e outra descritiva. A valorativa está associada ao impacto gerado pela ocorrência do dano, como também pela ação de prevenção à ocorrência deste, e a dimensão descritiva está relacionada à probabilidade de ocorrência deste dano. Estas dimensões são de significativa importância para o papel das análises laboratoriais e a forma como são concebidas e implementadas particularmente na participação destes estabelecimentos no processo de identificação e caracterização dos riscos em relação aos produtos sob vigilância.

A potencialidade do risco é condição e justificativa das ações de vigilância sanitária (COSTA, 2009, p. 14). Além da dimensão potencial, o risco em vigilância sanitária é trabalhado em termos da sua aceitabilidade e resulta da avaliação da relação entre os benefícios gerados, a partir de uma tecnologia médica, por exemplo, e os riscos decorrentes da produção e do uso desta tecnologia. Sua aceitabilidade, portanto, está associada à relação entre o benefício que tal tecnologia produz e a possibilidade de ocorrência de um efeito danoso em consequência de sua utilização (NAVARRO, 2007; ANVISA, 2015b).

O *Red Book Risk assessment in the government: managing the process* (LOFSTEDT, 2003), publicado em 1983, é um documento de referência internacional e conceitual para o estabelecimento dos sistemas de avaliação e gerenciamento de riscos ou, como se denomina, “paradigma do risco” (Figura 5). A publicação tem forte influência na organização e estruturação das ações de vigilância sanitária e estabelece os seguintes estágios de regulação do risco: a identificação do risco; a avaliação dose X resposta; a avaliação das exposições; a caracterização dos riscos; o estabelecimento das opções regulatórias; a decisão e implementação da opção de regulação; e a avaliação da ação regulatória. Os estágios 1 a 4 compõem as ações de avaliação do risco, e os de 5 a 7 as ações de gerenciamento e controle do risco (NAVARRO, 2009).

A atuação da vigilância sanitária sobre o risco sanitário está essencialmente vinculada à possibilidade de ocorrência de um evento danoso, justificando a atuação dos órgãos de controle sanitário. A avaliação deste risco potencial e seu controle é o que orienta a conjugação dos instrumentos disponíveis e dos a serem desenvolvidos pela vigilância e regulação sanitária (LEITE; NAVARRO, 2009; NAVARRO, 2007; SILVA; LANA, 2014).

Figura 5 – Paradigma do Risco



Fonte: LEITE, H. J. D.; NAVARRO, M. V. T., 2009.

A conjugação de instrumentos apontados acima sinaliza para as possibilidades de expansão interativa (intra e extrassetorial) por parte das diferentes instâncias e estabelecimentos de Visa, em especial a do laboratório analítico, considerando a sua ampla inserção e contribuição sobre os diferentes processos de gestão e controle do risco sanitário.

A respeito destas interfaces, é importante destacar o ponto crítico apontado por FREITAS (2003) da vinculação regulatória ao chamado modelo ou paradigma do risco e como resultado a insuficiente apropriação da complexidade e das incertezas relacionadas aos riscos oferecidos pelos produtos e processos produtivos. O autor destaca a criticidade desta perspectiva frente às variabilidades sistêmicas relacionadas aos objetos sob regulação, como também os problemas de extrapolação normativa para diferentes ambientes e cenários. Esta ponderação crítica destaca um importante desafio sobre as

expectativas das ações de Vigilância Sanitária e de seu componente analítico-laboratorial na regulação do risco sanitário.

4.1.6. A Inserção do Laboratório Analítico no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

O trabalho analítico desempenhado pelo laboratório é fundamental para o processo de avaliação e gerenciamento do risco em vigilância sanitária. Sua função principal é a de fornecer subsídios para a eliminação, diminuição e prevenção de riscos à saúde (SILVA, 2000). Além do papel de cunho preventivo e fiscalizatório, é fundamental na elucidação de suspeitas, identificação de causalidades e de agentes danosos aos usuários e consumidores (COSTA, 2003, p. 354).

O laboratório analítico oficial também é responsável pela avaliação da qualidade do produto disponível para consumo e, portanto, deve dominar o desenvolvimento e o estabelecimento de metodologias analíticas necessárias e preconizadas para o monitoramento dos produtos em uso e em comercialização.

Os laboratórios oficiais estão inseridos no Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (SISLAB), conjunto de redes nacionais de laboratórios, organizadas em sub-redes por agravos ou programas, de forma hierarquizada por grau de complexidade das análises relacionadas à vigilância epidemiológica, vigilância ambiental em saúde, vigilância sanitária e assistência médica (BRASIL, 2004), constituído por redes nacionais com as seguintes denominações:

- I - Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Epidemiológica;
- II - Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância em Saúde Ambiental;
- III - Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária;
- IV - Rede Nacional de Laboratórios de Assistência Médica de Alta Complexidade.

A Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária é constituída pelos 27 Laboratórios Centrais Estaduais, vinculados às suas respectivas Secretarias de Saúde, e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade, vinculado administrativamente à Fundação Oswaldo Cruz. É importante destacar que os laboratórios centrais, assim como os regionais e municipais efetivamente constituídos, compartilham as funções de vigilância

epidemiológica, vigilância em saúde ambiental e de apoio diagnóstico à alta complexidade.

Segundo a Portaria do Ministério da Saúde de nº 2.031, de 2004 (BRASIL, 2004), as redes nacionais devem ser estruturadas por sub-redes específicas, com identificação dos laboratórios de referência, área geográfica de abrangência e respectivas competências. No caso da Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária, os objetos de análises elencados na referida portaria são:

- I - Produtos, tais como: alimentos, medicamentos, cosméticos e saneantes;
- II - Imunobiológicos e hemoderivados;
- III - Toxicologia humana;
- IV - Contaminantes biológicos e não biológicos em produtos relacionados à saúde;
- V - Produtos, materiais e equipamentos de uso para a saúde; e
- VI - Vigilância em portos, aeroportos e **fronteiras**.

Dentre a implementação de sub-redes proposta pela portaria 2.031/2004, é possível identificar no site da Anvisa as seguintes sub-redes:

- Sub-Rede de Análise da Qualidade de Alimentos;
- Sub-Rede de Análises para Monitoramento de Vegetais Minimamente Processados;
- Sub-Rede de Análises de Teor Nutricional;
- Sub-Rede de Análises para Monitoramento de Aditivos e Contaminantes;
- Sub-Rede de Análises da Qualidade do Leite;
- Sub-Rede de Análises para Monitoramento do Teor de Iodo no Sal para Consumo Humano;
- Sub-Rede de Análises para Monitoramento de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos;
- Sub-Rede Analítica de Resistência Microbiana;
- Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos Expostos ao Consumo.

Por meio de credenciamentos, os laboratórios da Rede Brasileira de Laboratórios de Saúde (Reblas) podem realizar produção analítica para o Sistema Nacional de

Vigilância Sanitária. Esta relação, instituída pela Resolução nº 229, de 24 de junho de 1999, e alterada posteriormente pela de nº 12, de 16 de fevereiro de 2012, recebe uma nova configuração com a RDC 390 de 2020 (BRASIL, 2020b), esta que vem a reorganizar os “critérios, requisitos e procedimentos para o funcionamento, a habilitação na Reblas e o credenciamento de laboratórios analíticos para ações de vigilância sanitária”.

4.1.7. Aspectos Operacionais dos Laboratórios de Vigilância Sanitária

4.1.7.1. As Modalidades de Análises para a Vigilância Sanitária

São apontadas hoje no marco legal três modalidades de análises laboratoriais para o SNVS: análise prévia, análise de controle e análise fiscal. A análise prévia tem a função de apoiar na decisão sobre o registro do produto (INCQS, 2019b), sendo necessária:

- Quando solicitada a comprovação das condições sanitárias para a utilização do produto;
- Quando há necessidade de avaliação da metodologia analítica nova apresentada pelo requerente do registro;
- Quando o analista do processo de registro verificar a necessidade de apresentação de amostras do produto;
- Quando não existe padrão de referência aplicável ao produto de registro, sendo portanto a amostra o padrão utilizado para a análise (INCQS, 2019b).

Prevista no Decreto nº 986, de 1969, em seu artigo 2º, inciso XVIII (BRASIL, 1969), que instituiu as normas básicas de regulação de alimentos, a análise de controle deve ser realizada após o registro do produto e a partir da efetivação de sua distribuição para consumo. Esta análise tem como objetivo verificar a conformidade com os padrões de qualidade e segurança constantes no registro (BRASIL, 1969). Posteriormente, através do Decreto nº 79.094, de janeiro de 1977, a análise de controle foi formalmente estendida para medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos e produtos de higiene, com o objetivo de comprovação da conformidade do produto com as informações de registro (BRASIL, 1977).

O Decreto 79.094/1977 acabou sendo revogado pelo Decreto presidencial de nº 8.077, de 2013 (BRASIL, 2013d), deixando uma lacuna, em termos legais, em relação à extensão da realização de análises de controle aos demais produtos. A Resolução de nº 23, de 15 de março de 2000, veio por fim dispensar a obrigatoriedade do registro de alimentos para comercialização, reduzindo ainda mais o espectro e a base legal para a atuação desta modalidade analítica (BRASIL, 2000).

A despeito das discontinuidades normativas em relação às análises de controle, estas seguem sendo realizadas e consideradas na dinâmica do monitoramento sanitário, em especial com relação à necessidade de realização de análises pós-registro sanitário e autorização para comercialização (FELISBERTO, 2018). Cabe destacar que Silva (2000, p. 282) considera esta modalidade fundamental para verificar a certidão de nascimento dos produtos, bem como a sua identidade, e aponta alguns objetivos adicionais desta modalidade analítica para a saúde pública:

Saneamento da oferta: respeito às informações constantes do ato de concessão de registro.

Conhecimento da oferta do mercado: verifica a realidade de circulação dos produtos no mercado, considerando que muitos dos produtos registrados não entram em circulação.

Acompanhamento epidemiológico: após a entrada do produto no mercado, as análises de controle podem subsidiar os estudos de avaliação da eficácia ou da nocividade do produto.

Esta modalidade estaria relacionada, na prática, às iniciativas de monitoramento pós-mercado, ou de farmacovigilância, no caso específico dos medicamentos. Contudo, vale ressaltar que a regulamentação de farmacovigilância não faz menção ao monitoramento laboratorial, tendo o cunho de transferir essa responsabilidade para o produtor e detentor do registro do produto, através do estabelecimento de um plano de farmacovigilância e outro de minimização de riscos (BRASIL, 2009c). É possível afirmar que a modalidade de análise de controle está associada à discricionariedade e capacidade institucional e técnica do SNVS de estabelecer ações de monitoramento laboratorial da qualidade, segurança e eficácia dos produtos comercializados.

A modalidade de análise fiscal, de maior amparo legal, está apontada em quase todos os capítulos das leis sanitárias (Decreto-Lei nº 986/69, na Lei nº 5.991/73, na Lei nº 6.360/76 e na Lei nº 6.437/77) e deve compor as rotinas fiscalizatórias da Vigilância Sanitária. Segundo SILVA (2000, p. 285), estas análises têm caráter programático e servem de instrumentos para a elucidação das fontes de agravos e de descumprimento da legislação sanitária. Resta uma dúvida quanto à viabilidade e a estratégia programática das análises fiscais dada a sua natureza em grande parte apuratória de eventos isolados. Contudo, são imprescindíveis como ações elucidatórias, de identificação e classificação do risco.

Silva (2000) alerta para a predominância da execução das análises fiscais em detrimento das medidas preventivas que envolvem as demais categorias de análise, em

especial as de controle, o que, segundo a autora, tem contribuído para a não resolução de problemas sanitários. Esta situação deveria ser substituída por medidas programáticas promotoras do direito à proteção da saúde e a prevenção (SILVA, 2000, p. 287) central para a estratégica de enfrentamento dos fatores de risco.

É importante destacar que o laboratório de vigilância sanitária realiza a avaliação analítica com referência às intenções expostas no ato de coleta das amostras e que constem do Termo de Coleta de Amostra. Na perspectiva do controle pós-comercialização, o laboratório deve se ater à verificação da conformidade do produto com as informações de registro. Se o cunho colocado no Termo de Coleta de Amostra for o de análise fiscal, é preciso que o respectivo termo indique as suspeitas que motivaram a solicitação de análise, no sentido da efetiva elucidação e esclarecimento do fato sanitário (SILVA, 2000, p. 294).

O Guia de Coleta de Amostras Laboratoriais, publicado pela Anvisa em janeiro de 2020 (ANVISA, 2019g), oferece um espectro maior de tipologias, ainda que não tenham valor em processos administrativo-sanitários (Quadro 6): Análise de orientação; Análise de apoio à pesquisa; Análise para desenvolvimento de metodologia analítica; Análise de proficiência; Análise para estudo colaborativo e Análise para estabelecimento de materiais de referência.

Quadro 6 – Outros Tipos de Análises Laboratoriais

Análise de orientação	Análise solicitada por órgãos oficiais e executada em produtos cuja natureza, forma de coleta ou finalidade da análise não permita a realização de análise fiscal. É também utilizada em programas oficiais de monitoramento ou implantação de novas metodologias com escopo predefinido para a realização da análise nessa modalidade
Análise de apoio à pesquisa	Análise realizada em amostras relacionadas a programas de pós-graduação, referente a uma tese ou projeto específico, com prazo determinado
Análise para desenvolvimento de metodologia analítica	Análise efetuada em amostras adquiridas pelo laboratório, para utilização no desenvolvimento de novas metodologias de controle de qualidade de produtos ou de aprimoramento de alguma metodologia já empregada
Análise de proficiência	Análise efetuada em amostras de insumos ou produtos, através de estudo interlaboratorial que tem por finalidade avaliar o desempenho dos laboratórios, em consonância com a NBR ISO/IEC 17025

Análise para estudo colaborativo	Análise efetuada em amostras de insumos ou produtos, através de estudo interlaboratorial que tem por finalidades estabelecer a eficácia e a comparabilidade dos novos métodos e determinar as características de desempenho de um método entre outros
Análise para estabelecimento de materiais de referência	Análise efetuada em amostras destinadas ao estabelecimento de materiais de referência necessárias à realização do controle de insumos e produtos

Fonte: (ANVISA, 2019g).

A categorização analítica do monitoramento laboratorial bem como a sua implementação de forma sistemática recebem um novo horizonte com a RDC 390/2020 (BRASIL, 2020), que dispõe sobre credenciamento de laboratórios analíticos para ações de vigilância sanitária. Segundo a norma, as modalidades ganham uma definição atualizada, a saber:

Análise de controle: análise efetuada em amostra de produtos sob o regime de vigilância sanitária coletada pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, após sua entrega ao consumo e destinada a comprovar a conformidade do produto com a fórmula que deu origem ao registro;

Análise de orientação: análise solicitada por órgãos oficiais como parte de programas de monitoramento ou a análise executada em amostras de produtos cuja natureza, forma de coleta ou finalidade da análise não permita a realização de análise fiscal;

Análise fiscal: análise efetuada nos produtos sujeitos à vigilância sanitária definidos na Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, destinada a comprovar a sua conformidade com a sua fórmula original, ou em alimentos apreendidos pela autoridade fiscalizadora competente e que servirá para verificar a sua conformidade com os dispositivos do Decreto-Lei nº 986, de 21 de outubro de 1969, e de seus Regulamentos (BRASIL, 2020).

4.1.7.2. Apreensão de Amostras

O objetivo da fiscalização sanitária é verificar o cumprimento das normas sanitárias de forma rotineira (SILVA, 2000, p. 288), estando relacionada às ações de identificação e avaliação do risco (SILVA; PEPE, 2012, p. 842).

A função da apreensão das amostras é a de concluir e retroalimentar o ciclo de inspeção, enfatizando as provas por esta coletadas (SILVA, 2000). A apreensão está associada à necessidade de exame laboratorial por conta das ações de controle e

monitoramento sanitário, inseridos no âmbito das ações de identificação e avaliação do risco. Trata-se, portanto, de um dos elementos do conjunto de ações de vigilância sanitária, cujo aspecto administrativo está associado à sua formalização através do Termo de Coleta de Amostra (TCA).

4.1.7.3. Inspeção de Amostras

Segundo a RDC nº 207/2018, inspeção sanitária é o

conjunto de procedimentos técnicos e administrativos que visa à proteção da saúde individual e coletiva, por meio da verificação in loco do cumprimento dos marcos legal e regulatório sanitários relacionados às atividades desenvolvidas e às condições sanitárias de estabelecimentos, processos e produtos. A inspeção permite a adoção de medidas de orientação e correção de situações que possam causar danos à saúde da população (Brasil, 2018).

A inspeção sanitária tem o intuito de verificação das Boas Práticas de Fabricação, que, no caso de produtos objeto da RDC nº 327/2019, se circunscrevem aos requisitos de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos, constantes da RDC nº 69/2014. Vale notar que os produtos derivados da Cannabis hoje consumidos no Brasil são de origem internacional, o que pressupõe significativa complexidade logística para a atividade de inspeção sanitária.

4.1.7.4. Monografias Farmacopeicas

Cabe ao laboratório oficial a realização da avaliação analítica, orientada por uma Monografia Oficial, que é um conjunto de normas com o objetivo de estabelecer padrões para a decisão de manter ou retirar um produto para consumo, sendo específicas para cada produto (SILVA, 2000). Estas não possuem a função de avaliar de forma definitiva a eficácia do produto, mas tem a função de analisar e informar suas características, subsidiando a avaliação do efeito terapêutico ou a avaliação de risco-benefício, por exemplo. As monografias assumem na prática o papel de normas positivas de ordem pública, sob o qual determinam os limites mínimos de risco/benefício aprováveis.

Guardam uma relação direta com a viabilidade de medição, determinada pela disponibilidade tecnológica e instrumental (SILVA, 2000).

A avaliação da qualidade de um produto se baseia na monografia, literatura e padrões, sem os quais não é possível realizá-la. Desta maneira, o desenvolvimento de requisitos, montagem e especificações de qualidade deveriam *a priori* ser disponibilizadas antes da sua oferta mercadológica (MASSUD, 2016, p. 223). Segundo este autor, monografias representam um conjunto de normas aplicadas na avaliação analítica e estabelecem padrões de decisão para a aprovação ou reprovação de produtos, representando o risco aceitável e o conhecimento disponível relacionado.

A Farmacopeia Brasileira é o código oficial que estabelece requisitos mínimos de pureza, identidade e qualidade para produtos sujeitos à vigilância sanitária. Cabe à Agência Nacional de Vigilância Sanitária a sua revisão e atualização periódica (BRASIL, 1999a). Quando esta não apresentar menção aos padrões mínimos relacionados com matéria-prima, forma farmacêutica, correlatos, bem como aos métodos analíticos, é permitida a utilização dos compêndios oficiais atualizados (Farmacopeias) do seguintes países, especificamente: Alemanha, Estados Unidos, Argentina, Reino Unido, França, Comunidade Europeia, México, Portugal, Japão e a Farmacopeia Internacional (BRASIL, 2009b).

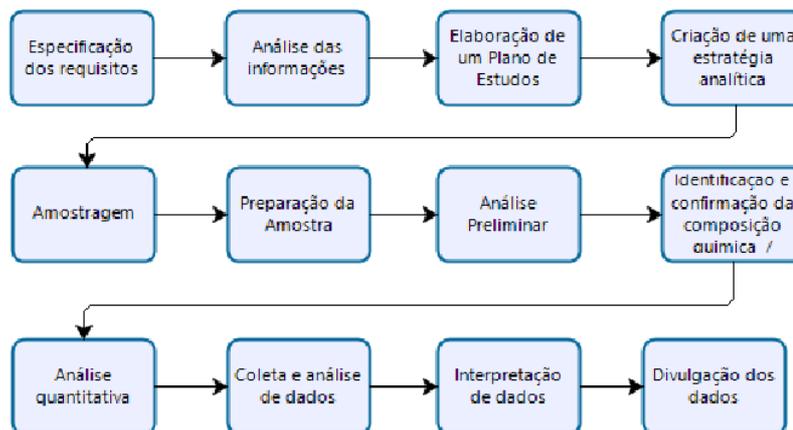
Somente as Farmacopeias Alemã, Dinamarquesa, Holandesa e a American Herbal Pharmacopeia apresentam monografia para derivados da Cannabis de uso medicinal (CIBG, 2017; LOXTERKAMP; MONKS, 2017; ECA, 2019); contudo, os parâmetros previstos em cada farmacopeia se voltam para a apresentação da droga vegetal (Flores da Cannabis).

O estabelecimento de padrões analíticos para produtos de Cannabis é um esforço internacional e impõe a ampliação de estudos que associem estudos analíticos aos farmacológicos e que considerem a complexidade e a diversidade de produtos e suas aplicações terapêuticas (GERTSCH, 2018; LEGHISSA; HILDENBRAND; SCHUG, 2019; WARD, 2018). A gestão do risco depende disto, seja para o referenciamento normativo-regulatórias (gerenciamento do risco), seja para a identificação e avaliação dos riscos relacionados ao uso destes produtos.

4.1.7.5. O Contexto Interno do Laboratório Analítico: Recursos, Estrutura e Requisitos de Funcionamento

A análise laboratorial é um trabalho complexo, composto de múltiplos estágios, que pode ser sintetizado na sequência apresentada na Figura 6, abaixo:

Figura 6 – O Processo de Análise Laboratorial



Fonte: elaboração do autor, com base no Guia de Qualidade em Química Analítica (ANVISA, 2004).

A realização das ações analítico-laboratoriais está vinculada, no âmbito institucional interno, a um amplo espectro de requisitos de qualidade operacional, gestão dos insumos, de recursos, com destaque para os voltados a realização dos registros produzidos pelo laboratório (ANVISA, 2004). Este universo, junto com as questões do cenário externo, configura um conjunto complexo de fatores que desafiam a gestão laboratorial (Figura7).

Figura 7 – O Universo Técnico-Operacional do Laboratório Analítico



Fonte: elaboração do autor.

Segundo MCDOWALL (1993), gerir um laboratório demanda um balanceamento delicado entre quatro recursos principais: Recursos Humanos, Equipamentos Analíticos, Métodos Analíticos e Carga de Trabalho. O autor propõe a integração das dimensões estratégica, logística e operacional do laboratório. O desafio apontado é o de efetivamente produzir informações a um mesmo tempo úteis ao processo decisório e estratégico do laboratório e que reflitam o complexo fluxo e o adequado balanceamento de recursos e operações envolvidas.

Uma das referências principais para o planejamento, gestão e avaliação de laboratórios e operações analíticas é a norma ABNT ISO IEC 17025, que dispõe sobre os “Requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração”. O atendimento aos requisitos desta norma vale tanto para todos os laboratórios analíticos inseridos no âmbito do controle de qualidade do setor produtivo como também sobre os atuantes nas análises voltadas para a regulação e a vigilância sanitária. A norma dispõe uma série de requisitos de referência para o processo de acreditação e habilitação destes estabelecimentos, a saber, gerais, estruturais, recursos, processos, gestão, comuns, específicos, declaratórios e interpretativos (ABNT ISO IEC 17025, 2017).

Os requisitos gerais são a imparcialidade e a confidencialidade; a primeira está alicerçada na ausência de conflitos de interesses, na gestão e cumprimento de requisitos e na não sujeição dos agentes do laboratório às eventuais pressões internas e externas sobre os resultados e a produção analítica. A confidencialidade se refere à formalização legal e à responsabilização do laboratório sobre todas as informações obtidas ou

produzidas nas atividades laboratoriais, que é extensiva também aos seus profissionais (ABNT, 2017).

Por requisitos estruturais entendem-se a identificação e responsabilização legal dos laboratórios como de seus colaboradores, bem como a formalização legal das atividades que executam. Esses requisitos estão associados à existência de um sistema de gestão do laboratório na produção dos registros relacionados aos critérios de performance e aos eventuais desvios relacionados a estes (ABNT ISO/IEC 17025, 2017).

Os requisitos relacionados aos recursos estão associados ao pessoal, às instalações laboratoriais e condições ambientais, aos equipamentos, à rastreabilidade metrológica e aos produtos e serviços de fornecedores (ABNT ISO/IEC 17025, 2017). Esses recursos são influenciados pela natureza dos objetos a serem analisados, pois impõem a alocação de recursos tecnológicos e cognitivos que, em grande medida, estão associados à capacitação técnica de seus colaboradores, à infraestrutura laboratorial e à qualidade dos fornecedores e dos insumos necessários à realização da produção laboratorial.

Os requisitos de processos da norma *ISO/IEC 17025* reúnem um grande número de itens a serem observados, que vão desde a capacidade de analisar a viabilidade de atendimento a uma demanda por serviços analíticos específicos, até a gestão da informação laboratorial produzida neste âmbito (Quadro 7).

Quadro 7 – Requisitos de Processo Exigidos pela ISO/IEC 17025

Análise crítica de pedidos, propostas e contratos
Seleção, verificação e validação de métodos
Amostragem
Manuseio de itens de ensaio e calibração
Registros técnicos
Avaliação da incerteza de medição
Garantia da qualidade dos resultados
Apresentação de resultados
Reclamações
Gerenciamento das inconformidades
Controle de dados e gestão da informação

Fonte: ABNT ISO/IEC 17025.

Em termos de requisitos de gestão, a norma *ISO/IEC 17025* aponta a necessidade de o laboratório dispor de instrumentos necessários ao funcionamento do sistema de gestão, controle documental e dos registros do sistema. Coloca como requisitos a

enumeração de ações de gestão, avaliação dos riscos, proposta de melhorias, análises críticas e auditorias. Por fim, a norma enumera a necessidade de sistematização e disponibilização de um conjunto de relatórios, certificados e declarações de conformidades em relação aos critérios externos e construídos internamente e com os quais trabalha (ABNT ISO/IEC 17025, 2017).

O alinhamento formal à *ISO/IEC 17025* se dá por meio de processo de acreditação, através da atestação, por uma terceira parte, do reconhecimento da competência do laboratório para realizar atividades de avaliação da conformidade (ABNT, 2005). Refere-se, portanto, à competência do laboratório em avaliar um dado produto, processo ou serviço em relação aos requisitos que lhe são exigidos do ponto de vista regulatório (AMORIM, 2016).

A acreditação no Brasil na referida norma é concedida exclusivamente pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro), signatário de acordos internacionais entre instituições de acreditação, os quais têm como objetivo viabilizar a aceitação mútua de resultados, viabilizando a redução de barreiras técnicas e auxiliando processos regulatórios entre mais de 70 países (AMORIM, 2016; ILAC'S, 2020).

No âmbito das Américas, existe uma associação de organismos de acreditação, a Inter-American Accreditation Cooperation (IAAC), que tem o objetivo de promover as acreditações concedidas e viabilizar a melhoria da qualidade dos produtos em um conjunto de 21 países. Vale destacar que todos estes signatários apresentam um só órgão interno de acreditação, com exceção dos Estados Unidos da América, que dispõe de cinco entidades em seu território (AMORIM, 2016).

A acreditação de laboratórios na norma ISO/IEC 17025 é de caráter voluntário e se volta para ensaios e calibrações específicas, e não ao laboratório como um todo. Ainda que não seja uma condição para o exercício analítico dos laboratórios de vigilância sanitária, é uma exigência da Anvisa para a habilitação de laboratórios na Reblas (BRASIL, 2012b), cuja normatização se encontra atualmente em franco processo de atualização. Trata-se de um aspecto contextual relacionado ao SNVS e à Anvisa e bastante relevante para o delineamento das ações dos laboratórios de vigilância sanitária.

Apesar da não obrigatoriedade, a ABNT ISO/IEC 17025 serve como referência técnica para as atividades e dimensionamento dos recursos necessários à produção analítico-laboratorial, seja pela abrangência e especificidade, seja pela pertinência em

termos de padrões de funcionamento. Representam um conteúdo importante e orientador para o planejamento e a gestão da ação laboratorial.

Do ponto de vista da regulamentação sanitária, existem outras referências que orientam a constituição da ação laboratorial. A primeira delas, de caráter normativo, a RDC Anvisa de nº 11, de 2012, que dispõe sobre o funcionamento de laboratórios que analisam produtos sujeitos à vigilância sanitária (BRASIL, 2012a). De maneira geral, esta norma guarda forte relação com os requisitos e processos elencados pela norma ABNT NBR ISO/IEC 17025. A norma define princípios e requisitos para a realização de análises com qualidade, confiabilidade e segurança e se aplica a todos os laboratórios, públicos ou privados, que realizam análises na vigilância sanitária (BRASIL, 2012a).

O documento Guia para Elaboração de Relatório de Avaliação de Laboratórios Analíticos da Anvisa, por sua vez, expõe procedimentos, rotinas, métodos, requisitos técnicos e administrativos para os laboratórios. O guia possui caráter recomendatório e envolve os seguintes itens: Sistema de gestão da qualidade; Controle de documentação e registros; Pessoal; Instalações; Equipamentos; Materiais; Subcontratação de ensaios; Gerenciamento de amostras; Validação e verificação de métodos analíticos; Investigação de resultados fora de especificação; Avaliação da conformidade do laboratório às Boas Práticas Laboratoriais; e Cronograma de ações corretivas (ANVISA, 2019h).

As referências acima apontadas expõem a complexidade de recursos e atividades dos laboratórios analíticos. Muitos de seus elementos são de caráter geral e se somam às especificidades técnicas das diferentes demandas analíticas sobre os diferentes produtos, como no caso do presente estudo, os relacionados aos produtos derivados da Cannabis.

4.1.8. Localização do Laboratório Analítico nas Ações de Vigilância Sanitária

FELISBERTO *et al.* (2018) apontam, a partir de uma perspectiva avaliativa, os seguintes componentes das Ações de Vigilância Sanitária: a Gestão, a Regulação, o Controle e o Monitoramento do risco sanitário e a Informação/Comunicação/Educação para a saúde (Quadro 8).

Quadro 8 – Componentes, Subcomponentes e Atividades da Vigilância Sanitária

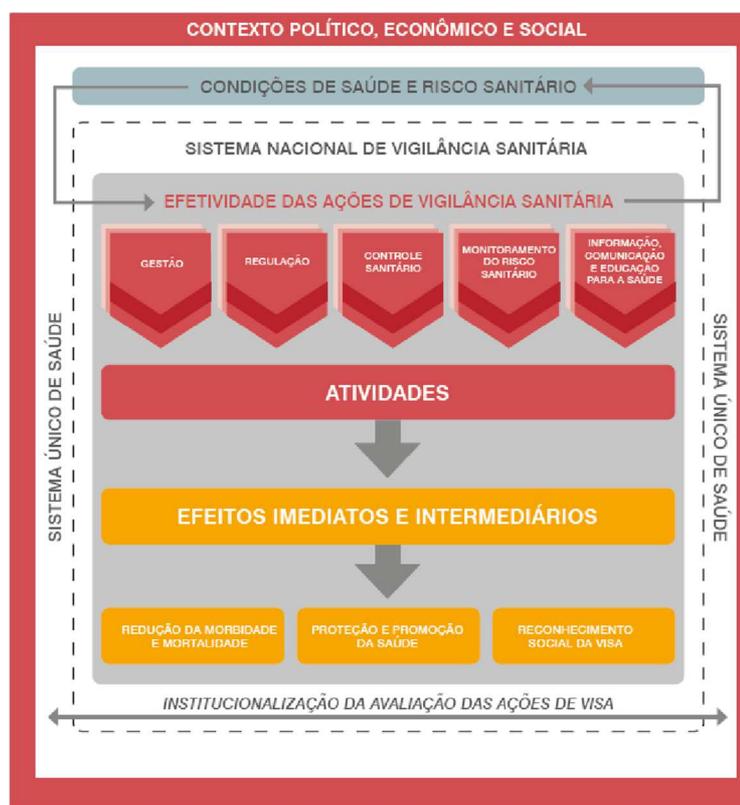
Componentes	Subcomponentes	Atividades
-------------	----------------	------------

Gestão	Planejamento	<ul style="list-style-type: none"> • Mapeamento da situação sanitária dos estabelecimentos sujeitos à VISA • Estabelecimento de metas de cobertura e de desempenho • Articulação de ações de VISA com as prioridades dos Planos de Saúde nas três instâncias de gestão
	Formação de Competências	<ul style="list-style-type: none"> • Qualificação profissional (formação e aperfeiçoamento) • Fomento à produção de estudos e pesquisas em VISA • Cooperação técnico-científica nacional e internacional
	Gestão do Conhecimento	<ul style="list-style-type: none"> • Intercâmbio de conhecimento (eventos, seminários, redes colaborativas etc.) • Produção e disponibilização de informações para tomada de decisão
Regulação	Legislação e Marco Regulatório	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboração e atualização do marco normativo das boas práticas regulatórias • Análise de impacto regulatório
	Licenciamento Sanitário	<ul style="list-style-type: none"> • Autorização de funcionamento • Emissão de licença sanitária • Certificação de boas práticas • Habilitação de centros de equivalência farmacêutica • Habilitação e credenciamento de laboratórios
	Regularização de Produtos e Serviços	<ul style="list-style-type: none"> • Registro de produtos • Alterações pós-registro • Cadastro e notificação de produtos de baixo risco • Anuência da importação e exportação de bens e produtos • Atualização da Farmacopeia • Anuência de pesquisa clínica
	Regulação de Mercado	<ul style="list-style-type: none"> • Acompanhamento de preços de medicamentos • Apreciação de preços de produtos novos e novas apresentações de medicamentos • Monitoramento do desabastecimento de medicamentos
Controle do Risco Sanitário	Controle do Risco Sanitário	<ul style="list-style-type: none"> • Análises fiscais para avaliação da qualidade de produtos • Fiscalização sanitária • Controle da venda de antimicrobianos • Processo administrativo sanitário
Monitoramento do Risco Sanitário	Produtos	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoramento de alimentos • Monitoramento dos níveis de agrotóxicos em alimentos • Monitoramento de queixas técnicas e eventos adversos de produtos • Monitoramento da qualidade da água para consumo humano • Monitoramento da qualidade dos medicamentos disponíveis no mercado • Monitoramento da propaganda de produtos
	Serviços	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoramento dos serviços de saúde • Monitoramento dos serviços de interesse à saúde
	Resistência aos Microbianos	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoramento de resíduos de antimicrobianos em alimentos • Monitoramento da resistência a antimicrobianos
	Segurança do Paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoramento dos níveis de infecção relacionados à assistência à saúde • Monitoramento dos eventos adversos da assistência à saúde
	Emergências de VISA	<ul style="list-style-type: none"> • Investigação de emergências em VISA • Gestão da informação de emergências em VISA
Informação. Comunicação e Educação para a Saúde	Relacionamento com a Sociedade	<ul style="list-style-type: none"> • Comunicação do risco sanitário • Atendimento às demandas espontâneas da população e gestão das informações delas decorrentes • Articulação com órgãos/instâncias de controle social
	Parcerias Intersetoriais	<ul style="list-style-type: none"> • Articulação com as instituições de ensino para inclusão de conteúdos relacionados às ações de VISA nos vários níveis do ensino formal • Realização de campanhas e eventos sobre vigilância sanitária

Fonte: (ANVISA, 2018).

Segundo o modelo lógico das ações de vigilância sanitária proposto pela Anvisa (2018), os resultados imediatos e intermediários destas ações estão relacionados aos efeitos produzidos pelas atividades dos componentes de vigilância sanitária, os resultados intermediários decorrem das interações entre diferentes componentes deste modelo e os resultados finais (redução da morbidade e mortalidade, proteção e promoção da saúde, reconhecimento social da vigilância sanitária) decorrem das interações entre o conjunto de ações de vigilância sanitária, os diversos sistemas e o contexto político, econômico e social. (Figura 8).

Figura 8 – Modelo Lógico-Teórico das Ações de Vigilância Sanitária



Fonte: (ANVISA, 2018).

Os componentes Controle e Monitoramento do Risco Sanitário, constantes do Quadro 8 acima, envolvem objetivamente a atuação dos laboratórios de vigilância sanitária, atuação que se incorpora aos diferentes macroprocessos da Gestão do Risco Sanitário proposta por SILVA; PEPE (2012). Aplicando-se estas funções ao objeto regulatório Produtos de Cannabis, tem-se como resultado o Quadro 9, que abrange as funções e atividades do laboratório analítico na regulação desses produtos.

Quadro 9 – Componentes Relacionados ao Laboratório Analítico de Vigilância Sanitária em Relação aos Produtos de Cannabis

Componente	Objeto Regulatório	Funções	Atividades
Analítico-Laboratorial	PRODUTOS DE CANNABIS	Planejamento e Gestão	Planejamento e gestão estratégica, tática e operacional do laboratório
		Identificação, Caracterização, Monitoramento e Controle do Risco Sanitário	Realização de análises laboratoriais (fiscais, controle, orientação etc.) Fiscalização e inspeção sanitária Processo administrativo sanitário – * a partir do Termo de Coleta de Amostra até a anexação do Relatório de Resultados das Análises Laboratoriais (Laudo Analítico) Monitoramento de produtos Monitoramento de queixas técnicas e eventos adversos de produtos
		Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico	Pesquisa e desenvolvimento de metodologias analíticas
		Comunicação do Risco	Produção e difusão de informação analítico-laboratorial
		Credenciamento de Laboratórios	Inspeção, auditoria e avaliação de boas práticas laboratoriais

Fonte: elaboração do autor.

Dentre os subcomponentes e atividades constantes do quadro acima, cabe destacar a inserção dos laboratórios oficiais de vigilância sanitária, a partir da publicação da RDC nº 390/2020, na habilitação e credenciamento de laboratórios para realizarem análises de vigilância sanitária. Esta resolução cria o papel do Laboratório Credenciador, a ser exercida por este conjunto de estabelecimentos, ampliando portanto o seu escopo de atividades e funções no SNVS.

Tais funções encontram-se no âmbito da regulação dos Produtos de Cannabis, agrupadas no objeto do presente estudo, que é a concepção do Programa de Monitoramento para estes produtos, e cuja modelização teórica é apresentada no tópico a seguir.

4.1.9. Concebendo o Modelo do Programa de Monitoramento Analítico-Laboratorial em Vigilância Sanitária

Segundo MCLAUGHLIN e JORDAN (2004), um programa (intervenção) deve ser constituído por objetos mensuráveis e avaliáveis, concebidos através de uma estrutura lógico-teórica composta de objetivos, atividades, recursos, produtos e resultados esperados (MCLAUGHLIN; JORDAN, 2004). O Modelo Lógico é uma ferramenta voltada para o desenho de como o programa irá funcionar, além de tornar possível a sua inteligibilidade (CHAMPAGNE; BROUSSELLE; HARTZ, 2011; MCLAUGHLIN; JORDAN, 2004).

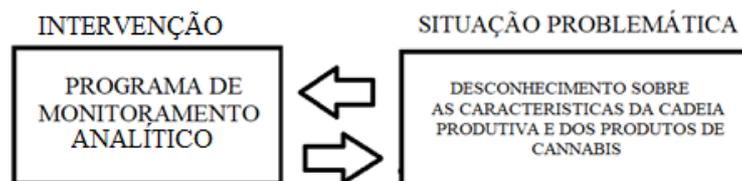
CHAMPAGNE *et al.* (2011) e WHOLEY (1987) conceituam intervenção como um sistema de agentes, processos e objetivos, cuja estrutura se orienta por regras, compondo um conjunto de recursos e de atividades que se relacionam com resultados desejados.

Os componentes de uma intervenção possuem dimensão física, organizacional e simbólica. A dimensão física corresponde à magnitude e à estrutura dos recursos envolvidos. A dimensão organizacional corresponde ao conjunto das chamadas “regras do jogo” do “sistema de ação” em relação ao fluxo e à distribuição de recursos abrangidos na intervenção. Finalmente, a dimensão simbólica representa os “valores, sentidos, crenças e representações” adotados pelos atores envolvidos nas ações da intervenção (CHAMPAGNE *et al.*, 2011).

Uma intervenção em saúde refere-se à conjugação e organização de meios (físicos, humanos, financeiros e simbólicos) inseridos em contexto e momento específicos, cujos produtos têm o objetivo de modificar uma situação problemática (CONTANDRIOPOULOS; CHAMPAGNE; DENIS, 1997).

Considera-se aqui que tal situação problemática está associada à incipiência regulatória e à inexistência prévia no país de monitoramento destes produtos, o que resulta em baixo conhecimento sistematizado sobre as suas características intrínsecas, produtivas e de uso (Figura 9).

Figura 9 – Monitoramento Analítico como Intervenção em Saúde



Fonte: elaboração do autor.

O monitoramento analítico é aqui concebido a partir de um modelo lógico de referência, composto de recursos, atividades, produtos e resultados (imediatos, intermediários e finais) (MCLAUGHLIN; JORDAN, 2004). Tal modelo se baseia na ideia de que toda intervenção traz uma teoria subjacente, na qual se pretende estabelecer as interações entre os resultados, as ações e as hipóteses consideradas na sua concepção (CHAMPAGNE; BROUSSELLE; HARTZ, 2011).

Os recursos podem ser divididos em Recursos de Cálculo (predição, previsão, reação, aprendizagem), Cognitivos (conhecimentos, saberes, tecnologias, experiências e informações), Organizativos (infraestrutura laboratorial, apoio logístico, apoio operacional, estrutura organizacional, rede de comunicação), Políticos (apoio, decisões, votos, carisma, influência, poder decisório) e Econômicos (capacidade de financiamento) (SÁ e PEPE, 2000; MATUS, 2007).

As atividades do programa envolvem as específicas dos laboratórios e as que dependem da interação deste com as demais instâncias do sistema regulatório, a saber: Planejamento e coordenação sistêmica do SNVS; Planejamento e gestão das ações relacionadas às vigilâncias estaduais e municipais; Planejamento estratégico, tático e operacional do laboratório; Análises laboratoriais, fiscalização sanitária, processo administrativo sanitário, monitoramento de produtos; Monitoramento de queixas técnicas e efeitos adversos (farmacovigilância); Pesquisa e desenvolvimento; Validação e implementação de metodologias analíticas; Produção e difusão de informação analítica; Inspeção e auditoria; Avaliação de boas práticas de fabricação e laboratoriais; e Credenciamento e avaliação de laboratórios analíticos vinculados à regulação em foco.

Quanto aos Produtos, é possível afirmar um conjunto básico: Relatórios de inspeção; Elucidação de ilícitos; Laudos analíticos; Metodologias analíticas desenvolvidas, validadas e implementadas; E a divulgação de resultados analíticos.

Por sua vez os Resultados de um programa dependem da associação entre os produtos e atividades sob domínio e controle técnico-científico do laboratório e da articulação destes com as demais ações de vigilância sanitária no âmbito do SNVS (resultados intermediários) e por fim da interação destas com o macro ambiente produtivo, social e econômico relacionado aos produtos em questão, no caso aqui os derivados da Cannabis (resultados finais) (Ver figura 10).

Neste sentido, concebe-se aqui o seguinte Modelo Lógico de Programa de Monitoramento Analítico-Laboratorial, conforme representado na Figura abaixo:

Figura 10 – Modelo Lógico de Programa de Monitoramento Analítico

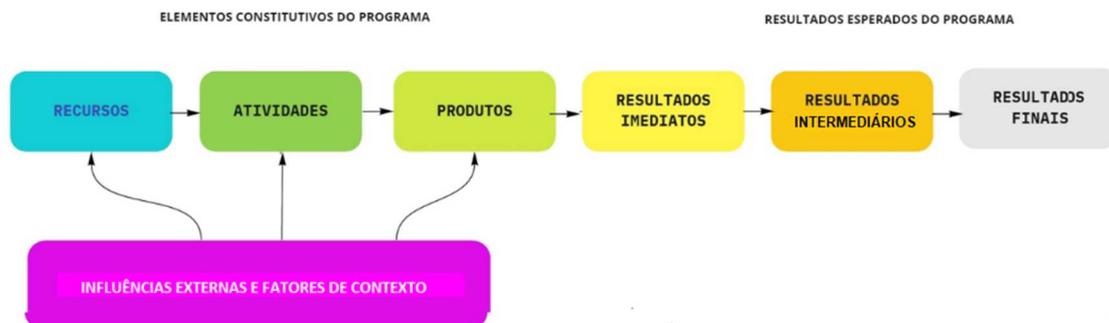


Fonte: elaboração do autor a partir do modelo lógico básico de (MCLAUGHLIN; JORDAN, 2004).

4.1.9.1. A Influência dos Fatores de Contexto sobre a Intervenção

Segundo BICKMAN (1987), toda intervenção estará sujeita a certas condições ambientais para resolver determinado problema. MCLAUGHLIN (1999) aponta que os recursos, as atividades, os produtos e os resultados, enquanto elementos de um modelo lógico de intervenção (Figura 11), sofrem inequivocamente a influência dos fatores de contexto que a envolvem.

Figura 11 – Interações do Contexto e o Modelo Lógico do Programa



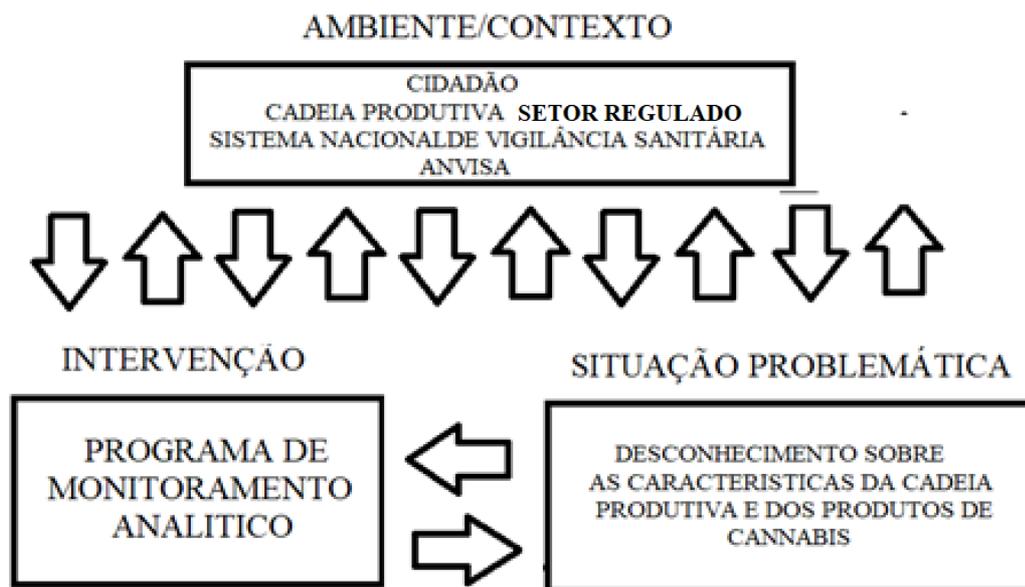
Fonte: adaptada de (MCLAUGHLIN; JORDAN, 2004).

Os fatores de contexto e as influências externas representam os fatores institucionais, culturais e socioeconômicos que impactam os beneficiários, afetados e implementadores do programa. Tais fatores operam fora do controle do programa e podem influenciar sua implementação (EBENSO, 2019).

A intervenção se projeta em um contexto “físico, jurídico, simbólico, histórico, econômico e social” que “estrutura” o campo em que a ação se realiza e as demais interações sistêmicas que esta estabelece para sua consecução (CHAMPAGNE *et al.*, 2011).

Tal contexto não se limita a objeto de curiosidade; pelo contrário, envolve elementos relevantes por exercerem influência sobre os efeitos desejados pelo programa (MCLAUGHLIN, 1984). Os fatores de contexto, cabe destacar, constituem-se como variáveis fora da governabilidade dos responsáveis pela ação e seu comportamento pode levar a condições favoráveis ou desfavoráveis ao desempenho do programa ou da intervenção.

Figura 12 – Interação Programa X Ambiente da Situação Problema



Fonte: elaboração do autor.

As interações entre o Programa de Monitoramento Analítico e os contextos regulatório, produtivo e de uso dos produtos aqui abordados demandam por sua vez uma aproximação categórica sobre cada um destes universos em específico. Até aqui foi exposta a inserção e as responsabilidades do laboratório analítico no âmbito das ações de vigilância sanitária. A caracterização desta função e a sua delimitação no Programa de

Monitoramento de Produtos de Cannabis enquanto exercício lógico-teórico trouxeram elementos que expressaram de forma teórica as interações entre o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e o papel desta intervenção em especial.

A seguir, serão abordados aspectos particulares do objeto regulatório Produtos de Cannabis, acerca do qual serão discutidos os parâmetros teóricos e normativos relacionados à avaliação destes produtos, os marcos regulatórios relacionados a esta categoria de substância bem como informações relativas ao estado regulatório internacional e uso nacional destes produtos.

4.2. Objeto Regulatório – Produtos Naturais Originários da *Cannabis sativa* L.

A especificidade normativa da RDC nº 327/2019 é uma característica central para analisar-se a regulação sanitária da Cannabis. A nova categoria criada, Produtos de Cannabis, é um fato peculiar e de destaque entre produtos sob vigilância sanitária. A categoria envolve produtos naturais de origem vegetal e, ao mesmo tempo, análogos sintéticos, estes ainda inexistentes no mercado (pelo menos atualmente). As especificidades conceituais e regulatórias relacionadas ao controle de qualidade dos derivados vegetais se tornam centrais e orientam a análise dos desafios produtivos e regulatórios ligados a estes produtos. Em seguida, tais conceitos serão trabalhados como forma de embasar teórica e normativamente a discussão do presente estudo.

4.2.1. A Regulamentação Sanitária dos Derivados Vegetais

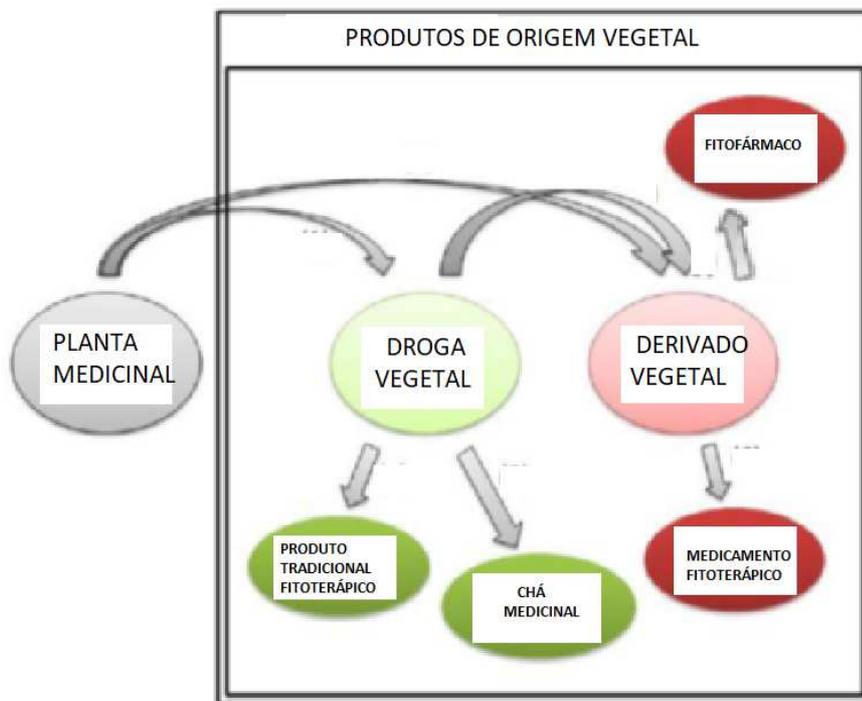
Os produtos derivados da Cannabis para uso medicinal aqui abordados se enquadram no espectro de Produtos Naturais de Origem Vegetal, os quais resultam da obtenção de derivados vegetais da espécie. Normativamente, derivados vegetais são definidos como:

Produtos da extração da planta medicinal fresca (in *natura*) ou da droga vegetal, que contenha as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, podendo ocorrer na forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros (BRASIL, 2011a; 2013a; 2014a; 2014b)

A regulamentação a que se refere o objeto do presente trabalho, os produtos derivados da Cannabis de uso medicinal no Brasil, está vinculada às regulamentações já

vigentes acerca das categorias de substâncias resultantes do uso de derivados vegetais (Figura 13).

Figura 13 – Produtos de Origem Vegetal



Fonte: adaptada do Consolidado de Normas da Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados – COFID (ANVISA, 2015a).

Neste sentido, o conjunto de normas relacionadas são as que dispõem sobre:

- O registro de Medicamentos Fitoterápicos e Produtos Tradicionais Fitoterápicos, através da RDC nº 26/2014 (BRASIL, 2014a);
- O registro de medicamentos específicos, com fitofármacos como princípio ativo, através da RDC nº 24/2011 (BRASIL, 2011, #303);
- As boas práticas de Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF), através da RDC nº 13/2013 (BRASIL, 2013a);
- As boas práticas de produção de insumos ativos de medicamentos, através da RDC nº 69/2014 (BRASIL, 2014b);
- As boas práticas relacionadas às atividades da Farmácia Viva no Âmbito do SUS, através da RDC nº 18/2013 (BRASIL, 2013b).

Segundo as normas acima apontadas, a matéria-prima vegetal pode ser definida como planta medicinal, droga vegetal ou derivado vegetal. A matéria-prima vegetal se

situa no processo de transformação que culmina em produtos finais que fazem uso deste tipo de substância, como medicamentos fitoterápicos, medicamentos específicos (que contêm fitofármacos como princípio ativo) ou produtos tradicionais fitoterápicos.

Não existe no país uma regulamentação específica para insumos farmacêuticos ativos vegetais. A normatização aplicada para esta categoria de substâncias se encontra na RDC nº 69/2014, que regula de forma genérica Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA), fazendo menção aos derivados e matéria-prima vegetal bem como às plantas medicinais enquanto insumos da produção de medicamentos fitoterápicos. Os insumos farmacêuticos ativos vegetais não têm normas de registro no Brasil, ao contrário dos Insumos Farmacêuticos Ativos (não vegetais) constantes da RDC nº 57/2009 (BRASIL, 2009a) (Brasil, 2014b).

As matérias-primas vegetais, ao sofrerem processo de purificação e isolamento, são denominadas fitofármacos, os quais, segundo a RDC nº 24/2011, apresentam “estrutura química definida e atividade farmacológica”, cuja definição exclui compostos isolados que sofram qualquer etapa de semissíntese ou modificação de sua estrutura química.

A RDC nº 69/2014 dispõe sobre as boas práticas de fabricação de insumos ativos e traz uma série de requisitos para a garantia e controle da qualidade, incluindo parâmetros laboratoriais para os insumos que compõem a cadeia produtiva de medicamentos fitoterápicos, cujas definições relacionadas a estas substâncias são:

Extratos: preparações de consistência líquida, sólida ou intermediária, obtidas a partir de matéria-prima de origem vegetal, preparados por percolação, maceração ou outro método adequado e validado, utilizando como solvente etanol, água ou outro solvente adequado;

Insumo farmacêutico ativo: qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e o funcionamento do organismo humano;

Matéria-prima: termo usado para denotar material de partida, reagente, solvente e catalisador para uso na produção de intermediários e insumos farmacêuticos ativos;

Planta medicinal: espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos;

Planta medicinal fresca: qualquer espécie vegetal com finalidade medicinal, usada logo após a colheita/coleta, sem passar por qualquer processo de secagem (BRASIL, 2014b).

A matéria-prima, ou a planta medicinal, recebem distintas definições, dependendo da apresentação e destinação final, podendo ser considerada como droga vegetal, matéria-prima ou insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV), conforme a destinação produtiva ou produto final. É importante destacar que os requisitos de qualidade a serem seguidos são iguais e compreensivos a todas estas categorias, ou seja, mesmo que se opte por um extrato padronizado, é preciso saber a procedência do mesmo, seja da planta medicinal ou da droga vegetal (MANFIO; JUNIOR, 2017).

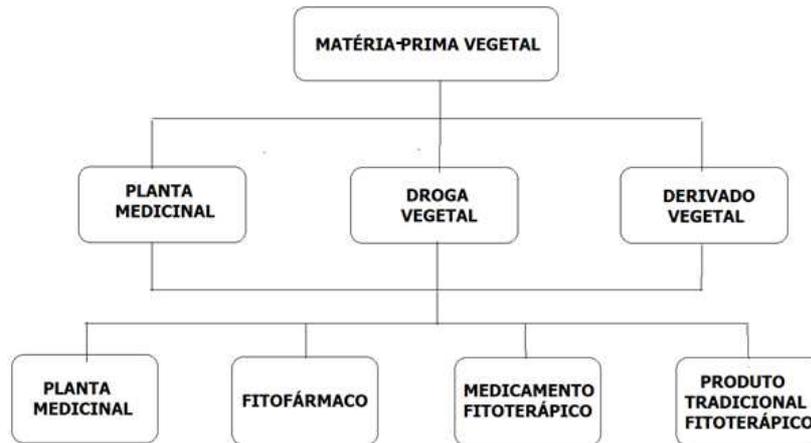
Quadro 9 – Definições de Produtos e Insumos de Origem Vegetal

Definições relacionadas a medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos	
Derivado vegetal	Produto da extração da planta medicinal fresca, ou da droga vegetal, que contenha as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, podendo ocorrer na forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros
Droga vegetal	Planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada
Planta medicinal	A espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos
Insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV)	A matéria-prima ativa vegetal, ou seja, droga ou derivado vegetal, utilizada no processo de fabricação de um fitoterápico
Matéria-prima vegetal	Compreende a planta medicinal, a droga vegetal ou o derivado vegetal

Fonte: RDC nº 26/2014 (BRASIL, 2014a).

O extrato vegetal por vezes utilizado como insumo farmacêutico ativo vegetal ou como derivado vegetal pode ser utilizado como produto final para fins terapêuticos. Há de fato uma variabilidade das definições para uma mesma substância, dependendo do uso que recebe e da sua função na cadeia produtiva e de uso (Figura 14).

Figura 14 – Derivados Vegetais de Uso Medicinal



Fonte: adaptada de (TORRES, 2013).

4.2.2. Qualidade de Produtos com Princípios Ativos de Origem Vegetal

A qualidade dos derivados vegetais pode ser definida como a totalidade de características (identidade, pureza, constituintes químicos, contaminação microbiológica e testes de estabilidade) em condições de satisfazer as necessidades definidas ou implícitas. Para o atendimento e aferição desta premissa, existe um importante arsenal de técnicas e instrumentos analíticos, compartilhados entre os distintos aspectos enumerados, sugerindo uma aplicabilidade irrestrita destes nos diferentes estágios produtivos ou de processamento da matéria vegetal (MONTORO; PIACENTE; PIZZA, 2011).

Por sua vez, a qualidade de um medicamento deve ser concebida e alcançada em seu desenvolvimento e depois incorporada no processo produtivo propriamente dito. As variáveis de qualidade devem ser identificadas para serem controladas. Significa dizer que “a qualidade somente será controlada e assegurada se forem monitorados o conjunto de atributos e parâmetros críticos de insumos e processos” (MASSUD, 2016, p. 207).

Segundo a RDC nº 120, de 25 de junho de 2018, que dispõe sobre a contratação de serviços laboratoriais, o controle de qualidade é um “Conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade dos medicamentos, dos produtos biológicos e dos insumos farmacêuticos, objetivando verificar se satisfazem os critérios de atividade, pureza, eficácia e segurança” (BRASIL, 2018a).

As medidas de controle da qualidade de medicamentos, além dos aspectos de infraestrutura e operações laboratoriais, envolvem o planejamento amostral, a definição

das especificações a serem atendidas, a elencação de ensaios, a organização, a documentação e aplicação incondicional dos critérios de satisfatoriedade dos materiais e produtos acabados (BRASIL, 2010). Trata-se da função do departamento de controle de qualidade do fabricante, cuja existência é exigência regulatória, e que acumula, além destas, outras funções, tais como:

Estabelecer, validar e implementar todos os procedimentos de controle de qualidade, avaliar, manter e armazenar os padrões de referência, garantir a rotulagem correta dos reagentes, padrões e outros materiais de sua utilização, garantir que a estabilidade dos ingredientes ativos e medicamentos seja monitorada, participar da investigação de reclamações relativas à qualidade do produto e participar do monitoramento ambiental (BRASIL, 2018a).

Um aspecto distintivo dos derivados vegetais, e em especial, da subclasse fitoterápicos, está expresso no artigo 592 da RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, que regula as boas práticas de fabricação: “devido à complexidade inerente às plantas medicinais, a produção e o processamento exercem influência direta sobre a qualidade dos medicamentos fitoterápicos (ANVISA, 2010)”.

Tal consideração também se encontra no artigo 594 e seu parágrafo único, relacionado às características microbiológicas destes produtos e suas matérias-primas. Assim dispõe o texto do artigo:

Devido à sua origem, os materiais vegetais podem conter contaminantes microbiológicos. Parágrafo único. Para evitar alterações e reduzir qualquer tipo de contaminação, é necessário um nível adequado de sanitização e higiene em todas as etapas do processo de fabricação (ANVISA, 2010).

Dois aspectos principais influenciam a qualidade destes derivados: a variação da composição química e a contaminação. A variabilidade química é afetada basicamente pelos fatores ambientais presentes no cultivo, no pós-cultivo e nas condições de armazenamento, extração e secagem. A contaminação pode ser influenciada por substituição botânica da matéria-prima (acidental ou inescrupulosa), adição de drogas convencionais para potencializar os princípios ativos, adição de substâncias venenosas, utilização de agrotóxicos no cultivo, contaminação por metais pesados, como também variabilidade de qualidade não controlada de fornecedores e processadores de material vegetal (CALIXTO, 2000; MONTORO; PIACENTE; PIZZA, 2011; TOLEDO; HIRATA; BUFFON, 2003; WHO, 1998).

Há a necessidade de caracterização da concentração dos derivados, a fim de relacioná-los às doses necessárias e aos efeitos terapêuticos almejados, o que determina a necessidade de sua padronização (MASSUD, 2016, p. 221).

A avaliação da composição química pode ser realizada por confrontação com padrões (quando os constituintes ativos são conhecidos), ou por marcadores quando não se tem a identificação do princípio ativo (MONTORO; PIACENTE; PIZZA, 2011; SOUZA-MOREIRA; SALGADO; PIETRO, 2010). Marcadores são constituintes ou conjunto de constituintes quimicamente definidos e são peças-chave no processo de controle de qualidade de fitoterápicos e de matéria-prima vegetal. Presentes em drogas e derivados vegetais, fitoterápicos e outros medicamentos de origem natural, assumem ou não atividade terapêutica, mas, preferencialmente, devem possuir alguma correlação com esta atividade (SIMÕES; SCHENKEL; DE MELLO; MENTZ *et al.*, 2016). Os marcadores podem ser classificados como: clínicos, ativos, analíticos ou negativos, a saber:

- a) Clínicos, quando são os principais responsáveis pela atividade terapêutica;
- b) Ativos, quando apresentam evidências de suas contribuições para a resposta clínica;
- c) Analíticos, aqueles quimicamente relevantes, mas que não apresentam qualquer evidência de sua participação para a eficácia;
- d) Negativos, aqueles que apresentam algum risco para o usuário e que devem atender limites máximos ou serem eliminados (SIMÕES; SCHENKEL; DE MELLO; MENTZ *et al.*, 2016).

Massud (2016, p. 223) categoriza o controle de qualidade a partir de aspectos relacionados aos problemas de identidade (da planta medicinal), problemas de pureza, problemas de qualidade química e de atendimento aos parâmetros regulatórios preconizados para a matéria-prima:

Problemas de identidade: em face do volume, da similaridade morfológica e da denominação popular comum, muitas espécies são confundidas ou substituídas de forma mal-intencionada, demandando serviço técnico especializado de identificação taxonômica como fase primordial do processo produtivo.

Problemas de pureza: frequentemente, por conta da origem natural, as drogas apresentam diversas sujidades, tais como pedras, penas, matérias orgânicas indesejáveis e insetos. Também são identificados e devem ser avaliados: a presença de matérias orgânicas indesejáveis (algumas espécies têm limites definidos nas respectivas monografias), teor de umidade, teor de cinzas totais (resíduos de combustão de

substâncias orgânicas com limites definidos), presença de metais pesados, presença de agrotóxicos e de aflatoxinas.

Problemas de qualidade química: referem-se aos níveis de substâncias ativas necessárias aos efeitos terapêuticos bem como aos respectivos marcadores químicos, para os quais existem concentrações previstas, tanto para a matéria-prima como para o produto acabado, a serem avaliadas qualitativa e quantitativamente por diferentes métodos analíticos, já apontados acima.

Atendimento às especificações técnicas das matérias-primas: envolve critérios e substâncias de referência preexistentes e necessárias à avaliação. Trata-se de uma questão crítica, especialmente por conta da usual variação da qualidade (característica) da matéria-prima vegetal produzida. Diante disto, a incorporação de boas práticas agrícolas voltadas ao monitoramento desta concentração se torna fundamental.

O alcance dos resultados esperados para a matéria-prima vegetal e seus derivados se inicia antes do processo de cultivo, ou seja, já na identificação botânica, quando objetiva-se a escolha de variedades genéticas (produtoras de maior quantidade de fitomassa e com maiores teores de princípios ativos), do local e da época de plantio (MARCHESE; FIGUEIRA, 2005).

Os derivados vegetais são obtidos através da transformação. Os fatores presentes nos diferentes ciclos produtivo, de armazenagem e distribuição, e os aspectos de qualidade e segurança destes produtos – composição química e contaminação –, enfatizam a necessidade do trabalho analítico-laboratorial em todo o ciclo produtivo (BRASIL, 2011; 2014b); (CECHINEL FILHO; YUNES, 1998); (MONTORO; PIACENTE; PIZZA, 2011).

Existe a necessidade de obtenção de material em quantidade padronizada e com uniformidade suficiente para a realização dos diversos estudos de segurança e eficácia (ensaios pré-clínicos e clínicos), de pureza, estabilidade, entre outros (BRAGA, 2017).

Vale ressaltar que, para averiguar a qualidade da matéria-prima, seja no desenvolvimento, seja na produção, é preciso dispor de aparato e capacidade analítica para avaliar a efetividade dos manejos produtivos sobre as características da planta.

Os métodos analíticos de controle de qualidade descritos nas farmacopeias e demais compêndios normativos estão divididos basicamente em ensaios de identificação, ensaios de pureza e ensaios de quantificação de compostos químicos de interesse. Os

ensaios de quantificação de substâncias químicas (teor) apresentam as maiores dificuldades por se tratarem de substâncias muitas vezes desconhecidas. Neste caso, são utilizados marcadores que, apesar de não possuírem evidência de atuação no efeito terapêutico, servem para o propósito do controle de qualidade. Nesse sentido, destaque-se que todos os tipos de ensaios devem estar descritos nos compêndios farmacopeicos ou ser devidamente validados (SOARES, 2017). O Quadro 10 apresenta a categorização geral de ensaios de controle de qualidade de produtos derivados de matéria-prima vegetal:

Quadro 10 – Tipologia de Ensaio de Controle de Qualidade

Categorias de Ensaios	Tipos de Ensaios
Ensaios de Identificação	Análise Macroscópica
	Análise Microscópica
	Pesquisa de Constituintes Químicos Típicos
	Análise Cromatográfica
Ensaios de Pureza	Pesquisas de Matéria Estranha
	Determinação de Teor de Água
	Determinação de Cinzas Totais
	Determinação do Teor de Extrativos
	Índice de Intumescimento
	Índice de Amargor
	Índice de Afrogenicidade
	Pesquisa de Contaminantes Microbiológicos
	Pesquisa de Micotoxinas
	Pesquisa de Metais Pesados
Análise Quantitativa de Marcadores	Análise de Marcadores Clínicos (responsáveis pela ação terapêutica)
	Análise de Marcadores Ativos (contribuem na ação terapêutica)
	Análise de Marcadores Analíticos (não apresentam evidência de ação terapêutica)
	Análise de Marcadores Negativos (apresentam risco e possuem limites máximos de presença)

Fonte: (SOARES, 2017).

Do ponto de vista normativo, pode-se afirmar que os testes preconizados pela RDC nº 69/2014 (BRASIL, 2014b) representam o conjunto básico de parâmetros regulatórios a que estão sujeitos os derivados vegetais:

- I - nomenclatura botânica completa;
- II - parte da planta utilizada;
- III - caracterização organoléptica;
- IV - líquidos extratores, excipientes e/ou veículos utilizados na extração;
- V - teor alcoólico;
- VI - análise qualitativa e quantitativa dos princípios ativos e/ou marcadores;
- VII - proporção quantitativa entre a planta medicinal fresca ou droga vegetal e o extrato;
- VIII - análise microbiológica;
- IX - testes de pureza e integridade que envolvem basicamente: pesquisas de matéria estranha; determinação de teor de água; Determinação de cinzas totais; determinação do teor de extrativos; índice de intumescimento, índice de amargor, índice de afrogenicidade; pesquisa de contaminantes microbiológicos; pesquisa de micotoxinas; e pesquisa de metais pesados (BRASIL, 2014b).

A lista de ensaios preconizada não é exaustiva e podem ser adicionados ensaios e parâmetros eventualmente presentes em outras normas e conforme as características produtivas e intrínsecas dos produtos ou derivados vegetais. A escolha dos ensaios não é exaustiva, como aponta o Consolidado de Normas da Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados (COFID), disponibilizado pela Anvisa (ANVISA, 2015a).

O desenvolvimento de tecnologias analíticas para o controle de qualidade impulsionadas pelo advento da regulação da Cannabis medicinal compreende um campo importante de aplicações conjuntas, como a identificação taxonômica e a quantificação das características da planta quanto ao aproveitamento de princípios ativos e estruturas de potencial efeito terapêutico (ROCHA; SILVA; PEREIRA, 2020).

A configuração deste arsenal analítico enfrenta muitas das vezes desafios de ordem organizativa (recursos físicos e materiais), cognitiva (conhecimento e técnicas) bem como econômicas, relacionadas à capacidade de financiar as tecnologias analíticas necessárias (CASANOVA; COSTA, 2017; PINTO *et al.*, 2002).

Como aponta SOARES (2017), as determinações de marcadores por técnicas cromatográficas enfrentam desafios ligados à disponibilidade de substâncias químicas de referência para a validação dos métodos analíticos. Além disso, frequentemente a identificação de um ou alguns marcadores não assegura a qualidade terapêutica do

material em função de esta se dar por ação de um fitocomplexo¹. Neste sentido, são empregados e preconizados métodos não seletivos.

Esta abordagem de multicomponentes é realizada por análises da “impressão digital” e vem ganhando espaço nos métodos de controle de qualidade. A impressão digital, ou o “*fingerprint*”, é utilizada para avaliar globalmente a qualidade do fitoterápico, com foco na totalidade de seus constituintes, conhecidos ou não. As técnicas cromatográficas e espectrográficas são as mais utilizadas, sendo que hoje em dia vem avançando o uso das chamadas técnicas hífenadas: GC-MS (Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas), HPLC-MS (Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas), HPLC-DAD-MS (Cromatografia líquida acoplada a detector por arranjo de diodos e a espectrômetro de massas) e LC-NMR (Cromatografia líquida acoplada a espectrômetro de ressonância magnética nuclear (MONTORO; PIACENTE; PIZZA, 2011).

Na ausência de métodos preconizados pela farmacopeia, é possível desenvolver e validar o método analítico, sendo a melhor estratégia a validação de método obtido a partir de outras farmacopeias ou na literatura científica (MANFIO; JUNIOR, 2017; SOARES, 2017; WHO, 1998). A validação analítica visa diminuir ou controlar os fatores que geram a imprecisão e a inexatidão do resultado obtido. Trata-se de procedimento requerido pelas agências nacionais e internacionais e é realizada através da avaliação do desempenho analítico sobre os seguintes parâmetros: seletividade, linearidade, limite operacional de detecção (LOD), limite operacional de quantificação (AIRES, 2017), precisão, exatidão e robustez (SOUSA; BASTOS, 2017).

A produção de derivados vegetais seguros e de qualidade envolve a realização de desenvolvimento tecnológico prévio, com etapas e processamento previamente estabelecidos. Demanda conhecimentos e habilidades específicas sobre todos os ciclos de produção a envolver boas práticas agrícolas e agropecuárias, de fabricação e de controle de qualidade (SOARES, 2017; TOLEDO; HIRATA; BUFFON, 2003).

Os maiores desafios relacionados à regulação sanitária de produtos naturais podem ser considerados os analíticos e os de comprovação de segurança e eficácia. O produto sintético, por exemplo, apresenta parâmetros analíticos, segurança e eficácia

¹ Fitocomplexo: conjunto de todas as substâncias, originadas do metabolismo primário ou secundário, responsáveis, em conjunto, pelos efeitos biológicos de uma planta medicinal ou de seus derivados (BRASIL, 2014a).

associados a uma composição química definida, assim como os respectivos (e definidos) níveis de pureza e produtos de degradação. Na síntese química, os padrões de referência já se encontram devidamente mapeados. Já o fitoterápico atua por intermédio de um conjunto de constituintes às vezes desconhecidos e que em alguns casos atuam em sinergia. Neste caso, é necessária uma criteriosa seleção e utilização de marcadores presentes na substância, cuja aplicação e validação impõem custosos métodos analíticos e de longa duração em seu desenvolvimento (Quadro 11) (MANFIO; JUNIOR, 2017).

Quadro 11 – Etapas de Análises que Determinam a Qualidade de Plantas Mediciniais

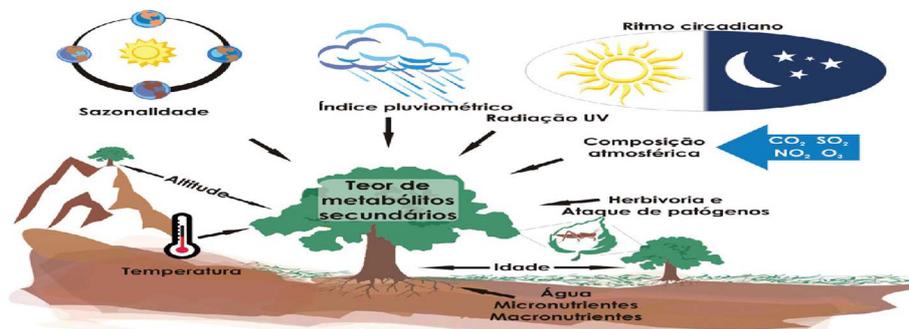
1- Obtenção da Materia prima vegetal	2 - Controle de Qualidade Básico
<p>Processamento</p> <p>Colheita</p> <p>Cultivo Autenticidade</p> <p>Coleta</p>	<p>Análises Organolépticas (Cor, aroma, textura)</p> <p>Análise Físico-químicas Ceras, cinzas, e princípios ativos</p>
3 - Tecnicas Analíticas Sofisticadas	4 - Controle de Qualidade Avançado
<p>CLAE- EM</p> <p>CLAE-RMN</p> <p>CLAE-UV-EM/ELSD</p> <p>EC-EC/EM</p> <p>MALDI</p> <p>CCAV-UV-EM</p> <p>CLUE-EMEM</p> <p>CGxCG</p>	<p>CCDC</p> <p>Cromatografias em colunas</p> <p>CCDP</p> <p>CLAE-UV</p> <p>EC-UV</p> <p>CCAV</p> <p>EM</p> <p>RMN'H, ¹³C, DEPT 135</p> <p>CG-DIC</p> <p>CG</p>

Fonte: SOUSA; BASTOS, 2017.

As características dos derivados vegetais são determinadas pelas características da matéria-prima vegetal, cuja qualidade depende do manejo dos fatores ambientais atuantes sobre o cultivo e beneficiamento. A instabilidade do ambiente de cultivo e a necessidade do controle sobre os fatores ambientais, associadas à irreversibilidade da característica química da planta, são aspectos fundamentais; além dessas, a limitação técnica para a realização de procedimentos de desinfecção também influencia diretamente nas características químicas destas substâncias (Figura 15) (SOARES, 2017).

O uso eficaz e seguro de produtos derivados da Cannabis impõe o estabelecimento de padrões e métodos analíticos sensíveis e com grau adequado de exatidão, voltados para a quantificação e a qualificação de ingredientes ativos, impurezas e outros elementos, em todos os processos da cadeia produtiva, a fim de promover homogeneidade e estabilidade para os produtos (THOMAS; POLLARD, 2016).

Figura 15 – Fatores Influenciadores nas Características Químicas dos Derivados Vegetais

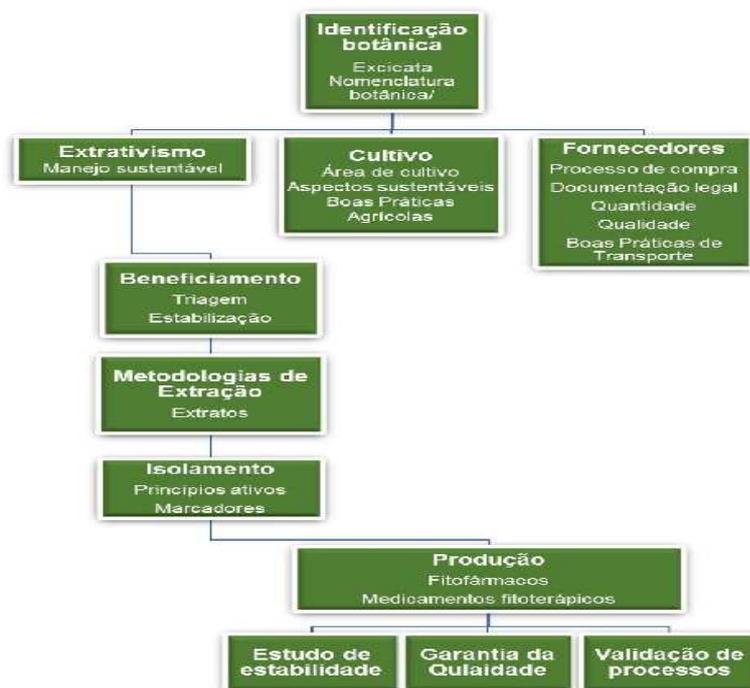


Fonte: GOBBO-NETTO; LOPES, 2007.

Os fatores agrícolas têm um efeito crítico sobre as características quantitativas e qualitativas das plantas, influenciando principalmente a biossíntese de metabólitos secundários (BLANK, 2007). Os resultados da fase de cultivo impactam irremediavelmente a cadeia produtiva, pois não há como melhorar a qualidade da matéria-prima vegetal, somente buscar a minimização de perdas ao longo do processo (GOBBO-NETTO; LOPES, 2007).

A qualidade desta categoria está associada a um conjunto complexo de elementos técnicos, que se distribuem por todo o processo de desenvolvimento e produção (Figura 16) e se mantêm no âmbito do monitoramento e dos processos necessários à sua manutenção (GOMES; RÜCKER; NEGRELLE, 2004; TOLEDO; HIRATA; BUFFON, 2003; LOPEZ, 2006).

Figura 16 – Etapas de Produção de Fitoterápicos e Fitofármacos



A garantia da qualidade é responsabilidade do produtor, regulamentada pela norma de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, constante da RDC nº 17/2010, que abrange todas as categorias de medicamentos, incluindo os fitoterápicos. Segundo o documento, trata-se de um conceito que envolve todos os procedimentos para garantir que o produto esteja dentro dos padrões de qualidade exigidos, antes de ser consumido. A norma institui a necessidade de um sistema de garantia de qualidade, requisitos e procedimentos para a sua efetivação e comprovação (BRASIL, 2010b).

O controle de qualidade deve ser constituído como setor distinto da área de produção e possuir recursos (humanos, físicos, cognitivos etc.) e gestão exclusivos. Deve estar dedicado ao monitoramento e ao controle dos requisitos em todo o processo produtivo, com as Boas Práticas de Fabricação. No caso de derivados vegetais, a norma de BPF destaca a necessidade de conhecimento, experiência, qualificação técnica para a realização de análises em droga vegetal, derivado de droga vegetal e medicamentos fitoterápicos (BRASIL, 2010b).

4.2.3. O Registro para Comercialização e o Caso dos Produtos de Cannabis

O registro sanitário é um passo-chave para o gerenciamento do risco, através da avaliação das tecnologias dos bens de saúde em termos de segurança e eficácia. Segundo

a norma que regula o registro de medicamentos fitoterápicos, a RDC nº 26/2014 (BRASIL, 2014a), trata-se do:

Instrumento por meio do qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia no órgão ou na entidade competente, pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a eficácia, segurança e qualidade destes produtos, para sua introdução no mercado e sua comercialização ou consumo (BRASIL, 2014a).

É importante entender o registro como o ponto de convergência dos parâmetros e requisitos usados no sistema de regulação sanitária e sobre os quais a Vigilância Sanitária atua. Estão relacionados à estrutura e ao sistema de controle da qualidade produtiva, necessários à garantia da segurança sanitária, e aos benefícios à saúde esperados por estes produtos. Em outras palavras, é o ponto de verificação geral sobre as condições de produção, de controle de qualidade, de fornecimento de matéria-prima, bem como dos estudos e trabalhos realizados para a comprovação da segurança e eficácia terapêutica do produto a ser registrado (Quadro 12). Todos estes elementos compõem o chamado dossiê de registro (ANVISA, 2015a).

Quadro 12 – Conteúdo do Relatório Técnico para Registro de Fitoterápicos

Dados da(s) Matéria(s)-Prima(s) Vegetal(is) – Contendo nomenclatura botânica completa e parte da planta utilizada
Layout dos rótulos de embalagem e bula ou folheto informativo
Documentação referente a cada local de fabricação
Relatório de estudo de estabilidade
Relatório de produção
Relatório de Controle de Qualidade
Relatório de segurança, eficácia e efetividade
Descrição do Sistema de Farmacovigilância
Laudo de controle de qualidade de um lote do produto para cada um dos fornecedores

Fonte: Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico (ANVISA, 2014).

Existem situações, como no caso das preparações homeopáticas e medicamentos novos de uso experimental, nas quais o registro para comercialização não é exigido e para as quais são exigidas autorização prévia específica da Anvisa. A nova categoria Produtos de Cannabis, criada pela RDC nº 327/2019 (ANVISA, 2019), tem como requisito administrativo para comercialização o cumprimento das exigências para Autorização Sanitária Específica, com prazo de 5 anos, a partir do qual será exigido o devido registro como medicamento.

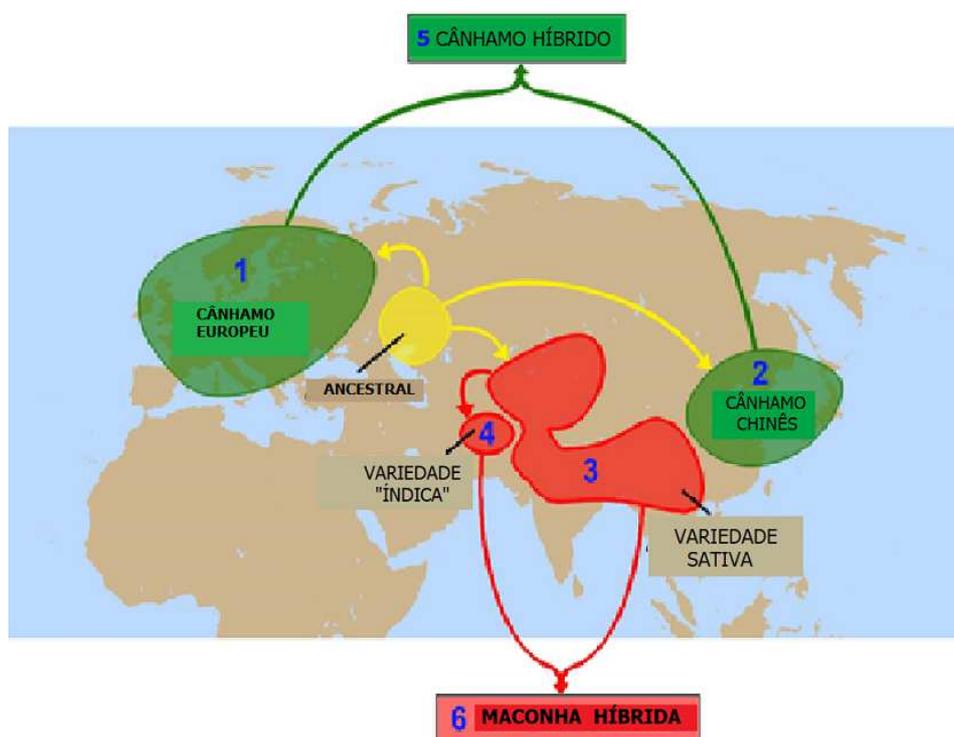
Cabe destacar que a inexigência de registro, por sua vez, não exclui a responsabilidade da garantia e do controle de qualidade em todas as etapas de fabricação por parte do fabricante (ANVISA, 2019; BELLAN; PINTO, 2016).

4.2.4. A Cannabis Medicinal

Originária do centro-oeste asiático, a maconha é uma erva anual dioica, representada por duas espécies principais, *Cannabis sativa* L. e *Cannabis indica* Lam., cuja forma silvestre já foi extinta. Existe uma terceira espécie, a *Cannabis ruderalis*, que se trata de espécie de menor importância do ponto de vista medicinal (PERELLA-MIRANDA; TAKETA, 2017, p. 420; WHO, 2016).

A evidência mais antiga de utilização medicinal da Cannabis está na farmacopeia do imperador chinês Shen Nong, datada de 2700 A.C. Afirma-se que o conhecimento de seus efeitos farmacológicos tenha surgido no Himalaia e se espalhado gradualmente para o resto do mundo (Figura 17). Na Índia antiga, foi utilizada como alimento redutor da ansiedade. O'Shaughnessi, médico britânico residente na Índia, observou no século 19 o uso da espécie pela medicina tradicional indiana no tratamento de desordens convulsivas e espásticas, dando sequência, na Inglaterra, a estudos clínicos com a droga. A planta passou a ser usada na virada do século 19 para o século 20 como agente sedativo, hipnótico e anticonvulsivante, mas por conta da variabilidade química da planta e problemas de estabilidade e variabilidade do produto, foi gradualmente substituída por drogas sintéticas (MORRONI *et al.*, 2012, p. 392-393; SCHULTES; HOFMANN; RATSCH, 2000); (PERELLA-MIRANDA; TAKETA, 2017, p. 420).

Figura 17 – Distribuição Geográfica dos Quatro Maiores Grupos Domesticados de *Cannabis sativa*



Fonte: GROF, 2018; SMALL, 2015.

A *Cannabis* é um dos 11 gêneros da família Cannabaceae (SOUZA, 2012, p. 323), cujas espécies são utilizadas medicinalmente, como droga psicoativa e na indústria têxtil.

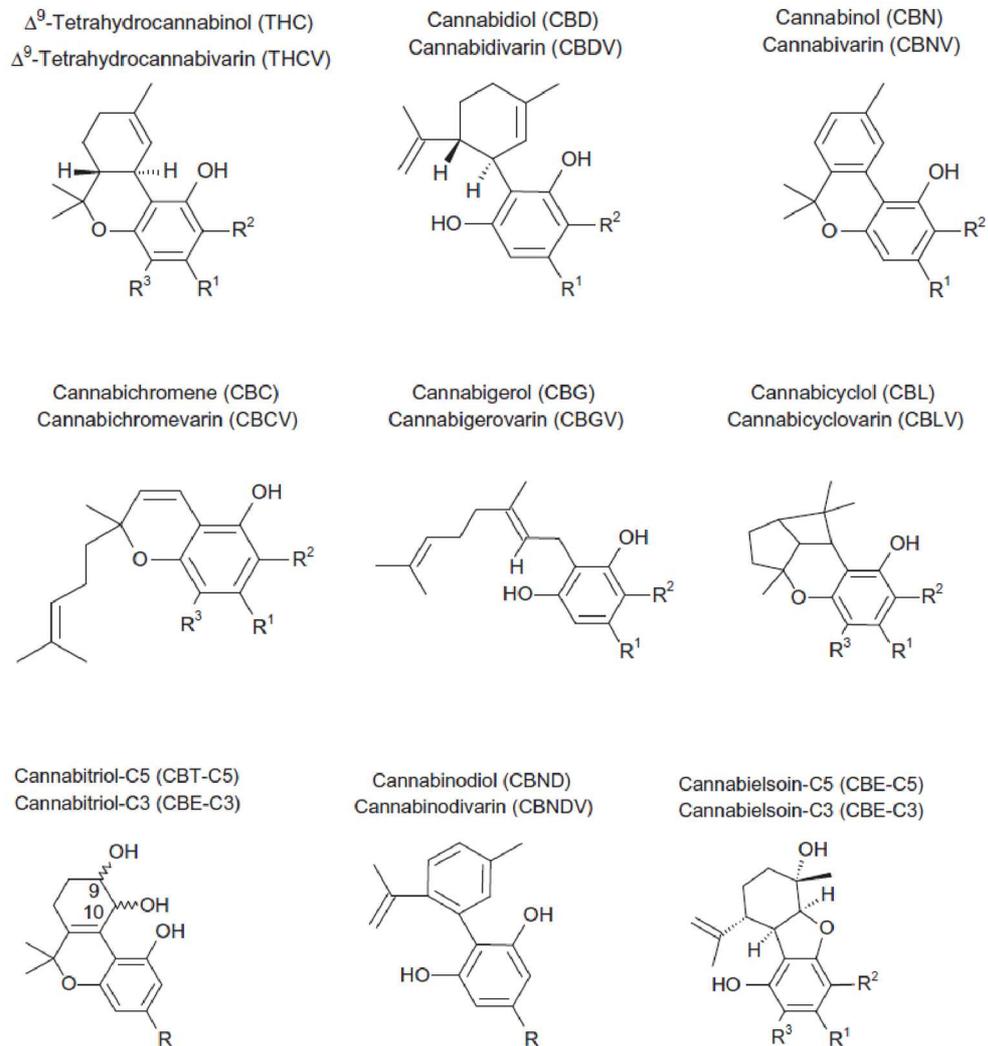
A classificação monoespecífica *Cannabis sativa* L. é adotada pelo Escritório de Drogas e Crimes da Organização das Nações Unidas (UNODC), que classifica como subespécies principais: a *C. sativa* subsp. *sativa*; *C. sativa* subsp. *indica*; *C. sativa* subsp. *ruderalis*; *C. sativa* subsp. *spontanea*; e *C. sativa* subsp. *kafiristanca*, e inúmeras variedades de cruzamento.

A identificação das espécies se baseia no teor de canabinoides majoritários, o ácido tetrahydrocannabinólico (THCA) e o ácido canabidiólico (CBDA), que, aquecidos, formam o Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), respectivamente (CARVALHO, 2019).

Existem mais de 60 canabinoides exclusivos do gênero *Cannabis* em meio a mais de 400 compostos químicos já identificados, dentre os quais se destaca o Δ 9-tetrahydrocannabinol, conhecido como THC, seu componente psicoativo mais potente (PERELLA-MIRANDA; TAKETA, 2017, p. 420). Além deste, o canabinol (CBN), o canabidiol (CBD) o canabigerol (CBG) e o canabicromeno (CBC) possuem importante relevância farmacológica e na atuação sobre os efeitos medicinais da planta (Figura 18).

O CBD é alvo de grande interesse terapêutico para diversas condições, como câncer, ansiedade, doenças imunológicas, doenças cardiovasculares e doenças neurológicas. Sobre este último fitocanabinoide são identificadas propriedades ansiolíticas, antidepressivas e neuroprotetoras, além de ser considerado seguro e tolerável (BELEM *et al.*, 2017). Os chamados não-fitocanabinoides da espécie também têm recebido atenção crescente por suas propriedades, sendo eles os terpenoides e flavonoides. Estas substâncias atuam sobre as propriedades organolépticas da planta e na mediação dos receptores dos fitocanabinoides (THOMAS; ELSOHLY, 2016, p. 30).

Figura 18 – Estrutura Química dos Canabinóides



Fonte: THOMAS; ELSOHLY, 2016, p. 15.

O Δ^9 -THC e o CBD são os fitocanabinoides mais abundantes, sendo que o CBD ganha protagonismo terapêutico de forma crescente. Este último, inicialmente considerado como um princípio inativo, passou a apresentar, ao longo das pesquisas, diversas propriedades, especialmente imunomoduladoras, angiogênicas, de modulação cardiovascular bem como em algumas condições neurológicas (PISANTI, 2017). O CBD tem sido estudado e utilizado no tratamento de epilepsia, em distúrbios motores como doença de Parkinson e na dor neuropática (PISANTI, 2017; PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014; RIBEIRO, 2014; OLIVEIRA, 2016).

Foram identificadas evidências científicas do uso de canabinoides no tratamento da dor crônica em adultos, como antieméticos para quimioterapia, na melhoria dos sintomas de espasticidade em pacientes com esclerose múltipla, no tratamento de inflamações, de distúrbios do sono, no aumento do apetite, na perda de peso de pacientes HIV positivos e no tratamento da síndrome do intestino irritável (NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES; MEDICINE, 2017; THOMAS; ELSOHL, 2016).

A contribuição dos diversos constituintes da Cannabis para os efeitos terapêuticos e organolépticos (odor, aroma, sabor etc.) identificados está relacionada à vários fatores tais como as diferentes concentrações, propriedades químicas (estabilidade, volatilidade), propriedades farmacológicas (afinidade-receptor, eficácia), parâmetros físico-químicos (lipossolubilidade, solubilidade), farmacocinética e farmacodinâmica...Os fitocanabinoides também atuam junto aos não-fitocanabinoides via sistema de receptores que produzem por sua vez uma enorme quantidade de efeitos farmacológicos adicionais (THOMAS; ELSOHL, 2016)

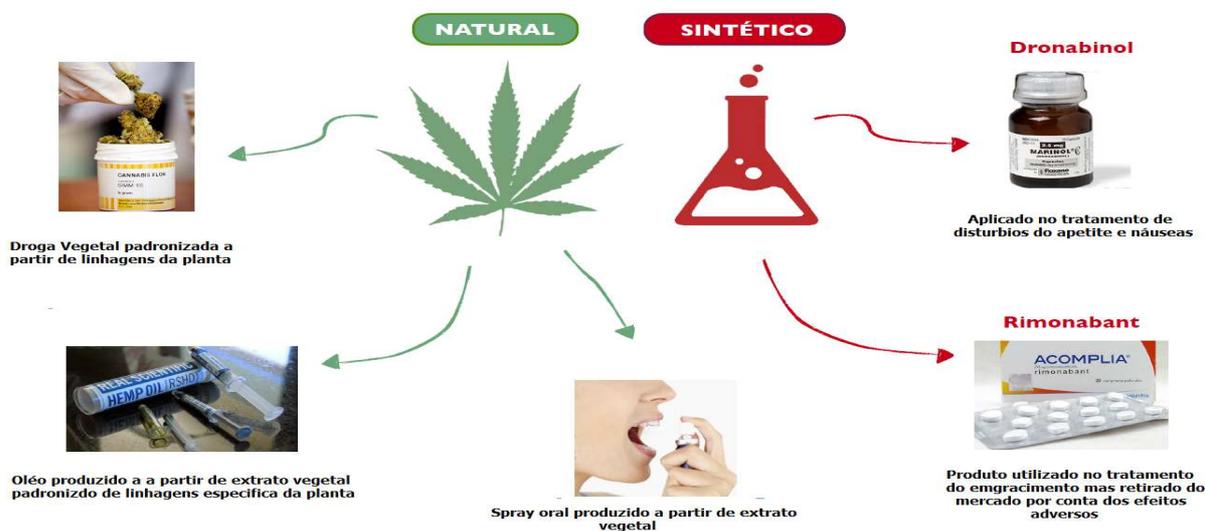
Os tipos de produtos derivados da maconha atualmente produzidos e comercializados são basicamente os sintéticos, os de origem natural, os extratos padronizados, os chás e as tinturas (Figura 19). No âmbito dos sintéticos, uma das primeiras experiências comerciais foi o Accomplia[®], produzido pela farmacêutica Sanofi-Synthelabo, que apresentou eficácia no tratamento do emagrecimento, mas produziu efeitos colaterais e disfunções emocionais (EMA, 2008). O Cesamet[®] é um medicamento à base de Nabilona, um ingrediente ativo sintético semelhante ao THC, liberado no mercado dos Estados Unidos desde 1985. Com a mesma aplicação, o Marinol[®], que tem como princípio ativo o Dronabinol, o THC sintético (PENHA; CARDOSO; COELHO, 2019; PAMPLONA, 2014).

O Bedrocan[®], produto natural, produzido na Holanda, é uma maconha padronizada que pode ser fumada, vaporizada ou aplicada na preparação de comestíveis

de base oleosa, e integra uma linha de produtos, ou mais precisamente, de variedades da espécie, com diferentes concentrações de Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), canabidiol (CBD) e canabinol (CBN) (PAMPLONA, F., 2014); (THOMAS; ELSOHL, 2015).

Os extratos de Cannabis padronizados, por sua vez, contêm combinações dos princípios ativos THC e CBD, cuja primeira experiência foi o Cannador[®], mas com resultados clínicos desfavoráveis e de baixa qualidade. O Sativex[®], que recebeu o nome de Mevatil[®] no Brasil, é um extrato hidroalcolólico indicado para dores neuropáticas da esclerose múltipla (PAMPLONA, 2014).

Figura 19 – Tipos de Produtos de Cannabis Disponíveis no Mercado



Fonte: adaptada de PAMPLONA, F. A., 2014.

As formulações ganham em variedade por conta das vias de administração. Além da ingestão ou inalação, outras formas têm sido testadas pré-clínica ou clinicamente, como a intranasal, sublingual, transdérmica, retal e oftálmica (glaucoma) (GROTENHERMEN, 2004).

De SOUZA (2018) e colaboradores encontrou em um estudo sobre edulcorantes e flavorizantes em extratos de Cannabis de uso pediátrico, encontraram a 12 variedades de extratos por fase oleosa entre os anos 2016 e 2018, a saber

1. Óleo de cânhamo (CBD) com óleo de coco ("MCT oil"), vitamina E;
2. Óleo de cânhamo bruto, óleo de cânhamo (extraído das sementes), óleo de semente de uva, terpenos;
3. Óleo de cânhamo ultrarrefinado, glicerina, Polissorbato 80;

4. Canabidiol (CBD) de extrato oleoso de cânhamo, óleo de olíbano (*Boswellia carteri*), óleo de semente de cominho preto (*Nigella sativa*), extrato de alecrim (conservante natural);
5. Óleo de cânhamo (CBD), óleo de coco (“MCT oil”), vitamina E;
6. Extrato de cânhamo (partes aéreas), óleo de coco fracionado (“MCT oil”);
7. Óleo de cânhamo, óleo de cânhamo virgem e orgânico (extraído das sementes), vitamina E;
8. Extrato de cânhamo (partes aéreas), óleo de oliva orgânico extravirgem
9. Glicerina, óleo de cânhamo (CBD);
10. Óleo de cânhamo (extraído com CO₂), óleo de semente de cânhamo, óleo de coco;
11. Óleo de coco (“MCT oil”), óleo de cânhamo (CBD);
12. Óleo de cânhamo, óleo de semente de cânhamo, óleo de semente de uva, glicerina;

A variedade de produtos obtidos pelo trabalho citado acima indica a diversidade de apresentações e formulações presentes no país. A RDC nº 17/2015 e a RDC nº 128/2016, ambas Resoluções da Anvisa atualmente revogadas, publicaram, à época de sua vigência, autorização para a importação de 11 produtos específicos, em sua maioria, extratos de Cannabis produzidos nos Estados Unidos (7), Holanda (2), Reino Unido (1) e Canadá (1), já sinalizando a predominância de produtos de origem estadunidense no país.

A pluralidade de produtos importados autorizados pela Anvisa em grande medida confirma a variedade de formulações apresentadas no estudo de (DUARTE; CARNEIRO; MARTINS CARVALHO, 2018). Tal fato sinaliza os desafios relacionados ao monitoramento da qualidade e segurança destes produtos, especialmente frente à diversidade de formulações, cuja procedência predominante é do país com a maior abundância de produtos, padrões e tutelas regulatórias: os Estados Unidos.

Não há dúvidas quanto às possibilidades terapêuticas da Cannabis, contudo necessitam de confirmação analítica, farmacológica e clínica (GERTSCH, 2018). A questão analítica é de particular importância, especialmente por conta da diversidade que envolve os produtos derivados da Cannabis.

Segundo HAZEKAMP; TEJKALOVÁ; PAPADIMITRIOU (2016), existem mais de 700 tipos de cultivares derivados da Cannabis com distintos efeitos potenciais sobre a fisiologia humana e, apesar disso, as monografias farmacopeicas dirigidas à análise química se destinam essencialmente a parâmetros de potência, qualidade e adulteração,

não estando desenhadas para mapear a complexa variedade química entre a enorme variedade de produtos. Os autores destacam a necessidade de uma melhor classificação das variedades de Cannabis, cuja diferenciação química entre estas plantas certamente promoveria uma melhor implementação de produtos à base de Cannabis na pesquisa pré-clínica e na medicina moderna.

Esses autores ainda ressaltam a importância de aproveitar o potencial das técnicas analíticas modernas para construir um novo sistema de classificação baseada em perfis químicos, os chamados “chemovars”, em lugar do atual sistema vernacular de cultivares (indica e sativa) e a crítica associação destes com a enorme variedade de produtos derivados disponíveis.

4.3. Contextualização

Os tópicos a seguir procuram expor o contexto relacionado ao monitoramento analítico de produtos derivados da Cannabis, no qual serão abordados elementos normativos, conceituais, da dinâmica e dos objetivos da vigilância sanitária, com recorte sobre a ação dos laboratórios analíticos. Quanto ao objeto regulatório aqui abordado, Produtos Derivados da Cannabis de Uso Medicinal, serão expostas as características da espécie e dos produtos derivados bem como o cenário internacional de uso, produção e regulação e o estado regulatório brasileiro e perspectivas decorrentes.

A categorização se relaciona aos tipos de agentes envolvidos no processo regulatório propostos pela metodologia de Análise de Impacto Regulatório. Trata-se de atividade de avaliação adotada pela Anvisa, que contempla aspectos relacionados ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, à Anvisa, ao Setor Regulado e ao Cidadão, no intuito de avaliar os impactos das opções regulatórias adotadas.

4.3.1. O Contexto Institucional do Laboratório Analítico do SNVS

O apontamento do Relatório de Análise de Impacto Regulatório sobre a normativa voltada para o estabelecimento de critérios de habilitação de laboratórios de vigilância sanitária identifica como problema regulatório central a “*dificuldade de obtenção de resultados analíticos adequados para monitoramento de mercado e apuração de ilícitos*” (ANVISA, 2019a). O documento coloca uma série de problemas relacionados ao exercício das funções laboratoriais, que vão desde questões intrínsecas ao laboratório até

os relativos à interação e articulação dos entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, tais como:

- Dificuldade de receber amostras do ente local;
- Falhas de logística e de qualificação de instrumentos;
- Insuficiência de recursos humanos no SNVS e na RNLVISA;
- Necessidade de capacitação de pessoal;
- Fiscalização e monitoramento sanitário desarticulado;
- Apuração de suspeitas de ilícitos ineficiente;
- Insuficiência de recursos de custeios para as análises laboratoriais;
- Problemas de comunicação entre os entes do SNVS e a rede de laboratórios;
- Desequilíbrio entre demanda e capacidade operacional entre a rede de laboratórios;
- Subutilização dos recursos disponíveis;
- A REBLAS sem atuação e finalidade sanitária (ANVISA, 2019a).

Apesar de esse relatório da Agência apontar a importância dos dados analíticos para o planejamento das ações sanitárias, não considerados, de forma estruturada, a questão crônica do subfinanciamento das ações de vigilância sanitária (BATTESINI; ANDRADE; SETA, 2017), os problemas de articulação interinstitucional e de planejamento da regulação (LUCCHESI, 2001), além da necessidade de estabelecimento de mecanismos consistentes de organização e manutenção da rede de laboratórios de vigilância sanitária (GEMAL, 2016). Os problemas acima mencionados são importantes para o delineamento estratégico e fortalecimento dos laboratórios do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

4.3.2. Complexidade e a ação analítico-laboratorial

A ação laboratorial é uma atividade de significativa complexidade tecnológica a demandar planejamento de recursos com foco na produção efetiva e eficiente de dados analíticos de qualidade. Contudo, dada a característica usualmente não programada das ações de cunho fiscal e, em especial, as de elucidação de ilícitos, torna-se crítica a oportuna alocação dos recursos para realização dessas análises. Por outro lado, as atividades programáticas carecem de uma prática mais sistematizada de delineamento de recursos e operações. Portanto, os desafios de planejamento dos recursos e atividades fiscais se somam aos desafios de organização de atividades programáticas.

Apesar da complexidade e do custo de sua operação, as questões da programação e do planejamento laboratorial não são matérias específicas e sistematizadas nos relatórios e documentos setoriais, denotando um tema que necessita de maior aprofundamento e sistematização. É importante notar que a abordagem marginal do

planejamento e da gestão laboratorial nos documentos técnicos e nas formulações do setor é acompanhada de sua baixa prevalência enquanto objeto de estudo na literatura científica (LOPES; DE SETA, 2017).

O Plano Diretor de Vigilância Sanitária, publicado em 2007, não menciona a função laboratorial, em que pese apontar de forma pertinente a necessidade de garantir o financiamento destes estabelecimentos (ANVISA, 2007). Já o Planejamento Estratégico da Anvisa 2016-2019 aponta um horizonte no objetivo “P9”, como o de “Analisar e reestruturar o modelo das redes de laboratórios (Reblas e RNLVS), a fim de identificar falhas, potencialidades e propor melhorias quanto à estrutura, formas de financiamento e operacionalização das redes” (ANVISA, 2016).

O Planejamento Estratégico da Anvisa (ANVISA, 2016) dá destaque ao desenvolvimento de ações, contudo, de forma genérica. O documento aponta a ausência dos laboratórios no planejamento das vigilâncias sanitárias, a necessidade de abordar a descentralização e a ausência de planejamento integrado no SNVS. No entanto, os laboratórios de vigilância sanitária se inserem em um universo complexo, com diferentes operações e componentes (vigilâncias municipais, vigilâncias estaduais, laboratórios) e desafios inerentes às peculiaridades operativas.

A Guia para Elaboração de Relatório de Avaliação de Laboratórios Analíticos (ANVISA, 2020d) não apresenta uma única menção à função planejamento enquanto atividade constitutiva. O termo “gestão” aparece no documento, porém vinculado unicamente à implantação e à condução do sistema da qualidade, cuja abordagem se distancia da questão estratégica do laboratório, focando mais nos requisitos de qualidade da operação laboratorial e que expressam por sua vez uma segmentação crítica dos elementos que compõem a gestão laboratorial.

A Reblas está atualmente constituída por cerca de 150 laboratórios, com grande discrepância na distribuição nacional e concentração na região sudeste do país (ANVISA, 2019i). Na sua conformação oficial inicial, estava sob coordenação do INCQS, passando, segundo a RDC nº 12/2012, a ser coordenada pela Anvisa.

Entre avanços e retrocessos, a rede habilitada encontra-se atualmente desarticulada e sem efetiva coordenação, inspeção ou fiscalização de suas atividades. Além disso, as demandas analíticas sobre este conjunto de laboratórios caíram significativamente nos últimos anos, ocasionando redução do número de habilitações (ANVISA, 2019i).

Há dificuldade em obter dados relacionados aos laboratórios que operam para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. O Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), referência oficial dos dados de infraestrutura e capacidade instalada em saúde, apresenta dados discrepantes da realidade destes estabelecimentos, além de denominações confusas e não padronizadas. Os próprios dados disponibilizados pela Anvisa são críticos, em face de crônica descoordenação e desregulação desta rede, objeto de reestruturação almejada pelas recentes iniciativas da própria agência.

Felizmente, através de esforço significativo de planejamento e análise, a Gerência de Laboratórios da Anvisa (GELAS) incluiu no relatório de gestão de 2019 (ANVISA, 2019e) um conjunto de objetivos e atividades para 2020, voltados diretamente para a superação dos problemas da rede de laboratórios, o que pode vir a se efetivar como a retomada de fortalecimento do componente analítico laboratorial do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (Quadro 14).

Quadro 14 – Planejamento Anvisa para os Laboratórios em 2020

Implementar programas efetivos de fiscalização por meio de ensaios de controle de qualidade de produtos sujeitos à vigilância sanitária	Adotar ferramentas e indicadores de risco baseados em dados disponíveis na Anvisa para seleção dos produtos suspeitos de desvios de qualidade
	Utilizar dispositivos portáteis para realização de análises rápidas para triagem dos produtos que devam ser submetidos a análises fiscais
	Realizar análises fiscais em lotes de produtos triados de forma tempestiva
	Estabelecer fluxos de informações e de responsabilidades para tomada de decisões tempestivas entre as áreas internas da Anvisa, RNLVISA e demais entes do SNVS
Implementar programas especiais de monitoramento para diferentes categorias de produtos	Dar suporte aos laboratórios oficiais para levar a termo os atuais e eventuais novos TED e cartas-acordo (vide tabelas da seção “Acordos de cooperação técnica”), de forma a viabilizar programas de monitoramento para categorias de produtos específicas
	Licitar a contratação de laboratórios analíticos credenciados para ampliar a capacidade analítica disponível
	Implementar um programa especial de monitoramento dos produtos da Cannabis, conforme determinado na RDC 327/2019
	Estabelecer fluxos de informações para escolha das categorias de produtos a serem monitorados e estabelecer responsabilidades para tomada de decisões tempestivas entre as áreas internas da Anvisa, RNLVISA e demais entes do SNVS
Credenciar laboratórios para aumentar a capacidade analítica disponível ao SNVS	Criar regras para identificar categorias de produtos e ensaios prioritários para subsidiar a avaliação dos pedidos de priorização de credenciamentos
	Criar sistemática para recebimento e avaliação de petições de credenciamento de laboratórios
	Realização de inspeções em laboratórios analíticos para fins de credenciamento
	Monitorar mediante avaliação de dados e de inspeções sanitárias a confiabilidade das análises realizadas por laboratórios credenciados
	Coordenar licitações para contratação de serviços de ensaios analíticos de laboratórios credenciados

Fonte: ANVISA, 2019e.

Em atendimento às metas da agenda regulatória da Anvisa (2017-2020) relacionadas à reestruturação dos laboratórios, em especial, a reorganização da Reblas e ‘o estabelecimento de requisitos para credenciamento e funcionamento de laboratórios, publicou-se em maio de 2020 a RDC de nº 390 (BRASIL, 2020), que “*estabelece critérios, requisitos e procedimentos para o funcionamento, a habilitação na Reblas e o credenciamento de laboratórios analíticos que realizam análises em produtos sujeitos ao regime de vigilância sanitária*”.

Alinhada aos dispositivos da Lei nº 13.097/2015, a RDC 390/2020 institui o credenciamento de laboratórios privados para o exercício de vigilância sanitária (BRASIL, 2015a). Dentre os maiores destaques desta norma, está a possibilidade de realização de análises fiscais pelos laboratórios privados, através de credenciamento e habitação prévias. Para tanto, institui procedimentos de credenciamento de laboratórios, a serem exercidos pelos laboratórios oficiais, criando a figura do laboratório oficial credenciador:

Laboratório oficial credenciador: é o laboratório oficial que, mediante prévia avaliação de capacidade técnica e operacional realizada pela Anvisa, é considerado apto a credenciar laboratórios analíticos e monitorar suas atividades, incluindo a revalidação e o cancelamento do credenciamento (BRASIL, 2020).

Fica clara a necessidade de reavaliação dos planejamentos e das estratégias de médio e longo prazos dos laboratórios oficiais que atuam no controle sanitário, especialmente no que diz respeito ao posicionamento institucional e inserção sistêmica destes laboratórios no SNVS. Considera-se aqui que os objetos regulatórios devem ser encarados em toda a sua complexidade produtiva, de uso e comercialização, mas é fundamental considerar o plano político institucional no âmbito do planejamento e da programação. Sem estes cuidados, corre-se o risco de comprometer a perspectiva sistêmica dos laboratórios, que sustenta e dá sentido à atuação dos laboratórios oficiais de vigilância sanitária.

4.3.3. A Capacidade Analítico Laboratorial do SNVS para Testes em Derivados Vegetais

A investigação do risco relacionado a produtos e derivados vegetais está associada diretamente à capacidade analítica para a realização dos ensaios preconizados para

controle de qualidade desses produtos. Os critérios para estes estão previstos e constam basicamente nas normas de boas práticas de fabricação de insumos ativos, RDC nº 69/2014, de registro de fitoterápicos, RDC nº 26/2014, e medicamentos específicos que possuem fitofármacos como produtos ativos, RDC 24/2011.

Neste sentido há necessidade da atualização e disponibilização informacional sobre o escopo de atuação destes laboratórios, especialmente na perspectiva da elaboração de programas de monitoramento, delineamento de estratégias de controle e fiscalização sanitária, até mesmo as ações analíticas em caráter de urgência que demandam informação atualizada sob a capacidade operacional destes estabelecimentos.

Não há informação no relatório “Perfil Analítico dos Laboratórios de Vigilância Sanitária” (ANVISA, 2019i) sobre a capacidade analítica específica para fitoterápicos, derivados vegetais, fitofármacos ou medicamentos específicos. Neste sentido em particular, existe significativa dificuldade de obtenção de dados de produção e de perfil analítico dos laboratórios de vigilância sanitária, não sendo possível afirmar com segurança o estado real da capacidade analítica dos laboratórios oficiais e dos credenciados.

No Catálogo de Programas do Sistema de Gerenciamento de Amostras Laboratoriais (Harpya), consta somente o registro de ação de monitoramento analítico de produtos de derivados vegetais. Trata-se do Programa de Controle de Qualidade de Produtos Fitoterápicos da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, voltado para produtos naturais de derivados vegetais (INCQS, 2020).

Há que proceder a uma investigação mais acurada, dado que existe a possibilidade de ações analíticas em nível local ou estadual, desempenhadas pelos Laboratórios da RNLVS ou da Reblas. Contudo, a dificuldade de obtenção de informações é suficiente para inferir que existe pouca produção analítica nacional para ações de fiscalização e monitoramento de derivados vegetais, fitoterápicos ou medicamentos específicos com fitofármacos como princípio ativo.

4.3.4. A Regulação da Cannabis Medicinal no Brasil

É importante destacar de início que o périplo regulatório do uso medicinal da *Cannabis sativa* no Brasil ancora-se no fato de a espécie estar incluída na lista “E” da

Portaria Anvisa nº 344, de 1998 (BRASIL, 1998), que relaciona plantas proscritas originadoras de substâncias entorpecentes.

O tema da legalização da Cannabis medicinal ganhou nos últimos cinco anos protagonismo nas manchetes de jornais, na mídia e nas arenas dos diferentes Poderes da República (FOLHA, 2019; O GLOBO, 2019). É fundamental destacar o papel de familiares e amigos de portadores de condições crônicas sem tratamento satisfatório com as drogas convencionais, que, pela mobilização social e judicial, conseguiram exercer o direito de acesso aos derivados da *Cannabis sativa* para uso medicinal (CARVALHO; BRITO; GANDRA, 2017). Produtos derivados da espécie passaram neste período do status de substância ilegal e proscrita para o de produto de controle especial, viabilizando o seu acesso, contudo, de forma excepcional e sem monitoramento da qualidade e dos riscos potenciais ao uso.

O processo de autorização sanitária excepcional deu-se efetivamente a partir de 2015, no sentido de adequar os termos, incluir adendos à Portaria nº 344/1998 e viabilizar acesso via processo de importação dos derivados da espécie, considerando o acesso comercial até então ilegal no Brasil. Com a publicação da Portaria nº 327/2019, esta comercialização se tornou regulamentada no país, entretanto, dependente ainda de produtos com matéria-prima originária do exterior, sendo ainda mantida a condição de proscrição da planta. Os impedimentos ao seu cultivo impõem a regulação nacional circunstancialmente vinculada ao desenho e à dinâmica regulatória dos países fornecedores de produtos e matéria-prima derivada da espécie.

No âmbito da regulação da profissão médica, o marco deu-se em 2014, quando o Conselho Federal de Medicina (CFM) aprovou, mediante a Resolução de nº 2.113, de 2014 (CFM, 2014), “*o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais*”, com obrigatoriedade da prescrição por profissional legalmente habilitado, conforme disposto pela RDC de nº 38, de 12 de agosto de 2013 (BRASIL, 2013c).

No mesmo ano da regulação do CFM, a Associação Brasileira de Apoio Cannabis Esperança (ABRACE) conseguiu junto à 2ª Vara Federal da Seção Judiciária da Paraíba, via tutela antecipada, o direito ao cultivo e ao beneficiamento da planta para fornecimento de seus associados (MEDEIROS, 2014), em geral mães de pacientes que necessitam de tratamento com a Cannabis medicinal (ABRACE, 2019).

No ano de 2015, a Anvisa foi impelida por ações judiciais a incluir o canabidiol na lista de substâncias de controle especial, via RDC nº 03, de 24 de março de 2015. Através da RDC nº 17, de 6 de maio de 2015, autorizou, mediante prescrição médica, a importação de produtos contendo o princípio ativo canabidiol (CBD) e que contivessem na sua composição outros canabinóides, como Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC). Segundo esta Resolução, o produto a ser importado deveria:

1. Ser constituído de derivado vegetal;
2. Ser produzido e distribuído por estabelecimentos devidamente regularizados pelas autoridades competentes em seus países de origem para as atividades de produção, distribuição ou comercialização;
3. 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 (BRASIL, 2015b)**.

A RDC nº 130/2016 (BRASIL, 2016a) alterou a Portaria 344, permitindo a prescrição de medicamentos registrados na Anvisa à base de derivados da *Cannabis sativa*. Esta resolução incluiu dois adendos na referida portaria, um deles referente ao controle via receita do tipo “A” da lista de substâncias psicotrópicas, para produtos com concentração de no máximo 30mg de Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) por mililitro e 30mg de canabidiol por mililitro.

A RDC nº 66, de 18 de março de 2016, veio a estabelecer exceções ao artigo 61 da Portaria 344/1998, autorizando a importação e a prescrição de produtos que contenham os canabinóides CBD e THC (BRASIL, 2016b). Ressalte-se que, com base na RDC nº 63/2008, somente é possível importar medicamentos que contenham exclusivamente substâncias de controle especial (lista C1 da Portaria 344/1998).

Em 2017, a Anvisa incluiu a *Cannabis sativa* L. no rol de Denominações Comuns Brasileiras, através da RDC nº 156/2017 (BRASIL, 2017b), fornecendo mais lastro para as regulamentações posteriores. Nesse mesmo ano, foi aprovado pela Comissão de Ação Social o Projeto de Lei nº 514/2017, de 2006 (SENADO FEDERAL, 2017), que previa a descriminalização do cultivo da *Cannabis sativa* para uso pessoal terapêutico. O projeto decorreu do mecanismo de proposição “Ideia Legislativa” do e-cidadania do Senado, e previa a permissão do “*semeio, cultivo e colheita de C. sativa para uso pessoal terapêutico, em quantidade não mais do que suficiente ao tratamento, de acordo com a indispensável prescrição médica (idem)*”.

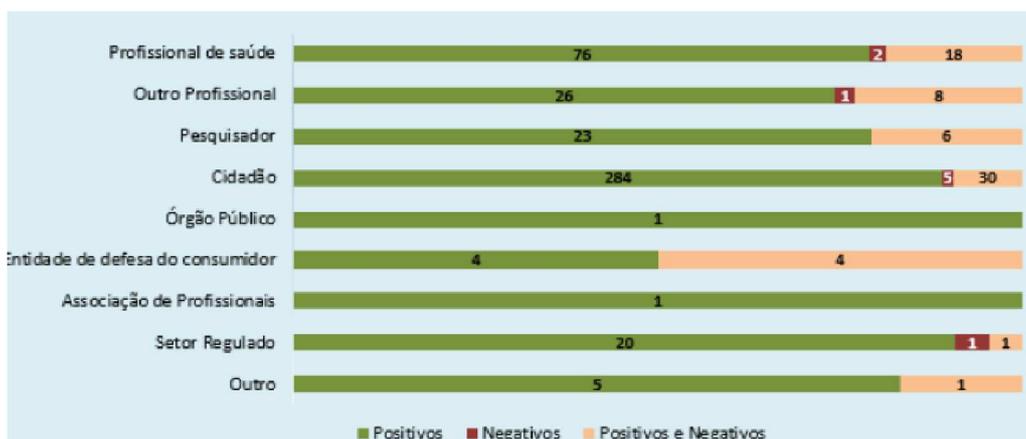
A Anvisa terminou por incluir na sua agenda regulatória para o ciclo de 2017-2020 o controle e a fiscalização dos produtos e substâncias controladas constantes da Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2014 (BRASIL, 2014c), e da lista “E” do Anexo I da Portaria nº 344/98, referentes aos derivados da Cannabis, cujos pontos prioritários são (ANVISA, 2020b):

- Necessidade de viabilização de pesquisas e desenvolvimento no país de produtos com plantas sujeitas a controle especial;
- Necessidade de discussão para proposição de critérios de segurança e controle necessários para o cultivo, por pessoas jurídicas, de plantas que possam dar origem às substâncias sujeitas a controle especial constantes na Portaria SVS 344/98 e em suas atualizações;
- Necessidade de propor estratégias que permitam o controle efetivo do cultivo dessas plantas, bem como a devida fiscalização das atividades autorizadas;
- Necessidade de avaliação dos impactos, no âmbito das competências de cada órgão/instituição envolvido;
- Necessidade de regulamentação da Lei nº 11.343/2006 e do Decreto 5912/2006, que preveem a autorização do plantio exclusivamente para fins medicinais ou científicos, em local e prazo predeterminados, mediante fiscalização;
- Necessidade de programa de controle de qualidade analítico-laboratorial.

4.3.5. Participação social na regulamentação da Cannabis medicinal.

A Anvisa publicou, em 2019, as Consultas Públicas nº 654 e nº 655, ambas de 13 de junho de 2019, que propunham, respectivamente, dispor sobre procedimentos para registro e monitoramento de produtos à base de *Cannabis* spp. e sobre os requisitos técnicos e administrativos para o cultivo da planta *Cannabis* spp exclusivamente para fins medicinais e científicos. Os resultados de participação apontaram significativa aceitabilidade da proposta de registro e monitoramento, conforme expressa o relatório de participação social (Figura 20 e 21) (ANVISA, 2019l).

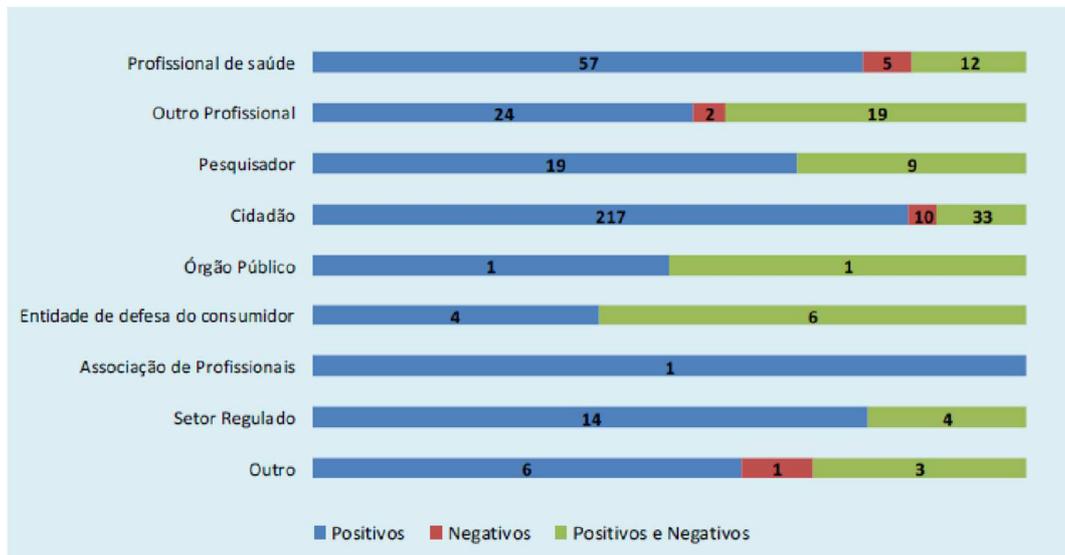
Figura 20 – Relatório de Impactos por Segmento – Consulta Pública nº 654 – Registro e Monitoramento



Fonte: ANVISA, 2019l.

O relatório de análise de participação social de nº 31/2019 (ANVISA, 2019k), referente à proposta de cultivo, também expressou uma expectativa positiva por parte da sociedade acerca dos impactos da proposição (Figura 21):

Figura 21 – Relatório de Impactos por Segmento – Consulta Pública nº 655 - e requisitos técnicos e administrativos para o cultivo



Fonte: ANVISA, 2019k.

Apesar das expectativas positivas registradas e da intensa mobilização social e institucional que se seguiu após a publicação das consultas públicas, a proposta de cultivo não foi aprovada pela diretoria colegiada da Anvisa. Dentre as fundamentações contra o seu deferimento, foram apontadas a necessidade de aprofundamento da articulação regulatória no âmbito agrônômico e a necessidade de produção de maiores evidências científicas relacionadas aos efeitos terapêuticos destas substâncias².

A ausência de aprofundamento na articulação entre a Anvisa e o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) foi um dos fundamentos expostos por parte de um dos diretores da Anvisa no voto de indeferimento da proposta regulatória. Um dos votos da diretoria colegiada afirma que não houve suficientes esforços no sentido de articulação institucional junto ao MAPA e seus efeitos no que diz respeito à necessária

² VOTO nº 039/2019/2019/SEI/DIRE5/ANVISA. Processo nº 25351.421833/2017-76.ROP 029/2018. Item: 2.4.1. Assunto: Retorno de vista de Proposta de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC), que dispõe sobre os requisitos técnicos e administrativos para o cultivo da planta *Cannabis* spp. exclusivamente para fins medicinais ou científicos, e dá outras providências. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/2857848/5680794/Voto+039-2019DIRE5.pdf/c8ac5255-6c5a-4a37-add8-ac47b8f61556>.

associação entre a regulação sanitária e agrônômica (ANVISA, 2019m). Ainda assim, a questão da liberação do cultivo da Cannabis segue ativa nas discussões setoriais e nos diversos Poderes (SENADO FEDERAL, 2017; CÂMARA DOS DEPUTADOS, 2019).

Em 20 de novembro de 2019, foi realizada Audiência Pública Ordinária na Comissão de Agricultura, Pecuária, Abastecimento e Desenvolvimento Rural, na Câmara dos Deputados. Nesta audiência, foram apresentadas importantes contribuições do ponto de vista da regulação, tecnologia e ciência agrônômica, especialmente nas falas do pesquisador Sergio Barbosa Ferreira de Sousa, da Universidade de Viçosa, Virginia Arantes Ferreira Carpi, do MAPA, e Roberto Fontes Vieira, da Embrapa, que sinalizaram em conjunto uma visão do setor agrônômico apontando o significativo potencial econômico, científico e tecnológico desta cultura, ressaltando contudo a necessidade do estabelecimento de critérios regulatórios no campo agrônômico, em especial no que diz respeito à fitossanidade da cultura da espécie, bem como a necessária harmonização entre a regulação sanitária e a agrônômica (CÂMARA DOS DEPUTADOS, 2019).

Pode-se afirmar que a situação regulatória dos produtos no período que antecede a sua regulamentação expressa uma situação de conflito com o sentido da regulação sanitária de promoção do acesso a recursos, produtos e serviços de saúde adequados e de comprovada qualidade (VILARINS; SHIMIZU; GUTIERREZ, 2012).

Segundo ZAMBRANA (2016), a judicialização para o acesso via autorização regulatória a medicamentos sem registro, ainda que resultado de ações legítimas, termina por estabelecer um distanciamento entre o papel regulatório de prover acesso e controlar a segurança, qualidade e eficácia destes produtos.

O cultivo da Cannabis para uso medicinal segue sendo alvo de intensa atuação político-institucional por parte de diversas instituições e movimentos da sociedade civil, e com significativo apoio de diversos setores da sociedade (CARVALHO; BRITO; GANDRA, 2017; SCHNEIDER KIST; 2018).

A regulação medicinal da Cannabis é objeto de ações de pesquisa em diversos campos das ciências sociais e agrônômicas (FRAGA; IULIANELLI, 2011; ROCHA, 2019) bem como de discussões setoriais e legislativas no campo agrônômico (CÂMARA DOS DEPUTADOS, 2015; 2019), representando uma vertente política em plena atividade.

No dia 9 de dezembro de 2019, a Anvisa terminou por publicar a regulamentação sanitária final, a partir da proposta de registro e monitoramento

dos produtos derivados da Cannabis, e aprovou a Resolução da Diretoria Colegiada nº 327/2019, que

Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências (ANVISA, 2019).

A RDC nº 327/2019 abrange no seu escopo a regulação de uso, comercialização e produção específica de derivados vegetais e fitofármacos da Cannabis. Os medicamentos fitoterápicos derivados da Cannabis bem como seus análogos sintéticos seguem sendo regulados por normas específicas. A norma se restringiu aos produtos industrializados, não contemplando a planta *in natura* e a droga vegetal, cujas importação e produção permanecem vedadas (BRASIL, 2019b).

O cultivo da espécie vegetal e a produção de matéria-prima não foram contemplados na nova regulamentação. Este tema segue por sua vez sendo objeto de tramitação na esfera legislativa, através do Projeto de Lei do Senado Federal nº 514, de 2017 (SENADO FEDERAL, 2017), e do Projeto de Lei nº 399, de 2015, da Câmara dos Deputados (CÂMARA DOS DEPUTADOS, 2015).

Em termos de novidade de objeto regulatório a partir da RDC nº 327/2019, pode-se elencar a instituição da categoria “Produtos de Cannabis”, definidos como produtos industrializados com finalidade medicinal, contendo exclusivamente princípios ativos derivados da Cannabis ou fitoterápicos da *Cannabis sativa* (BRASIL, 2019b).

A resolução institui e normatiza os procedimentos para a obtenção da Autorização Sanitária, denominada como:

Ato autorizador para o exercício das atividades definidas nesta Resolução, emitido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e publicado no Diário Oficial da União (DOU), mediante deferimento de solicitação da empresa que pretende fabricar, importar e comercializar Produto de Cannabis para fins medicinais (BRASIL, 2019).

A nova norma não instituiu um regime de registro especial para estes produtos, como constava na proposta submetida à consulta pública, e por fim permaneceu a regulamentação para medicamentos já vigente, ou seja, a RDC nº 200/2017 (BRASIL, 2017a), que versa sobre registro de medicamentos novos ou inovadores, a RDC nº 24/2011 (BRASIL, 2011a), referente a medicamentos específicos, e, por fim, a RDC nº 26/2014 (BRASIL, 2014a), que trata do registro da categoria Fitoterápicos, e na qual se incluem os Produtos Tradicionais Fitoterápicos e os Medicamentos Fitoterápicos.

A proposta original da Anvisa constante da Consulta Pública nº 654/2019 considerava a possibilidade de deferimento do registro para comercialização a partir de dossiês que apresentassem estudos de fase 2 concluídos e com fase 3 por realizar, ou em andamento, ressalvadas as condições e documentações complementares de segurança e eficácia (ANVISA, 2019d). Contudo, esta disposição não avançou, prevalecendo na norma final a necessidade de conclusão exaustiva de todas as fases (1, 2 e 3), como previstas nas normas de registro para medicamentos sintéticos, fitoterápicos e específicos, constantes nas RDC 200/2017, RDC 26/2014 e RDC 24/2011 (BRASIL, 2011a; 2014a; 2017a).

Uma das sustentações da Anvisa é a de que estes produtos não alcançaram evidências técnica e científica necessárias ao enquadramento na categoria Medicamentos. Permanece, portanto, a possibilidade de registro, caso os requisitantes cumpram as exigências de registros impostas a produtos enquadrados na categoria de Medicamentos (sintéticos, fitoterápicos, específicos) ou produtos tradicionais fitoterápicos.

A RDC nº 327/2019 autoriza a exploração do mercado nacional por empresas estrangeiras ou locais, devendo-se importar matéria-prima para a realização das etapas posteriores de produção, sendo, contudo, vedada a importação de planta *in natura* ou da droga vegetal.

No plano individual, a nova regulamentação da Anvisa normalizou e universalizou o procedimento de importação individual em substituição ao de cunho excepcional, o que não significa universalizar o acesso, cuja responsabilidade de efetivação pertence ao governo federal, a partir do Ministério da Saúde e por intermédio do SUS.

Merecem destaque dois fatos bastante relevantes, um legislativo e outro judicial, que se deram em meados de 2020. O primeiro deles foi a aprovação, pela Assembleia Legislativa do estado do Rio de Janeiro, da Lei Estadual nº 8.872/2020, que dispõe sobre a política de incentivo às pesquisas científicas com a “cannabis medicinal”. Esta lei dispõe textualmente em seu artigo 1º:

Trata da difusão de informações, apoio e suporte técnico institucional para pacientes, seus responsáveis e associações de pacientes que utilizam a cannabis medicinal e da produção de pesquisas científicas direcionadas a pacientes nos casos autorizados pela ANVISA, ou por legislação federal com finalidades terapêuticas para tratar e amenizar sintomas de diversas patologias com a finalidade de:

I – proteger, preservar e ampliar a saúde pública da população por meio de pesquisas que contribuam para minimizar possíveis riscos e danos associados

a tratamentos com a “cannabis medicinal”, assim como a informar sobre seus efeitos terapêuticos pertinentes a determinadas patologias;

II – incentivar a disseminação de informações sobre a “cannabis medicinal” através da produção de pesquisas científicas que visem orientar pacientes e seus familiares, acerca da dosagem e qualidade dos remédios importados ou produzidos no país, a fim de assegurar o controle de qualidade desses produtos;

III – estimular a divulgação para os profissionais da área da saúde para que saibam das possibilidades de uso e riscos da “cannabis medicinal”;

IV – normatizar o cultivo da “cannabis medicinal” dentro de “associações de pacientes” nos casos autorizados pela ANVISA e pela legislação federal nos termos do parágrafo único do art. 2º da Lei 11.343/2006.

A lei promulgada tem o condão de colocar o estado do Rio de Janeiro na vanguarda nacional do uso medicinal da Cannabis por contemplar de forma exclusiva a normatização do cultivo da Cannabis medicinal especificamente no âmbito das associações de pacientes. Abre-se com isto o caminho para uma nova frente de atuação dos instrumentos de avaliação dos produtos de Cannabis a partir do cultivo coletivo e doméstico para fins medicinais.

O segundo fato, de natureza judicial, foi o deferimento, em julho de 2020, por parte da Seção Judiciária do Rio de Janeiro – 4ª Vara Federal –, de sentença favorável ao cultivo de Cannabis para uso medicinal por parte de uma das associações cariocas de pacientes usuários da espécie para fins medicinais, a Associação de Apoio à Pesquisa e a Pacientes de Cannabis Medicinal (APEPI). O fato, ainda que isolado, contempla a maior associação de pacientes do Rio de Janeiro usuários de derivados da Cannabis para fins medicinais e abre uma janela de oportunidade para a implementação de diversas ações de cunho científico e voltadas ao processo produtivo e de uso medicinal destas substâncias. O deferimento, ainda que parcial, do Judiciário fluminense, assim determina:

a) que a ANVISA receba e dê regular andamento a pedido de Autorização Especial para pesquisa, cultivo, plantio, colheita e manipulação da planta nos termos da RDC 16/2014, que deverá ser formulado pela APEPI no prazo de 45 dias contados da intimação do presente;

b) autorizar, em caráter provisório, até que seja proferida resposta definitiva da ANVISA ao pedido de autorização Especial que vier a ser formulado pela APEPI nos termos do item “a”, que a APEPI realize a pesquisa, cultivo, plantio, colheita e manipulação da Cannabis sativa, exclusivamente para fins medicinais, de modo a produzir fármaco derivado desta planta para disponibilização unicamente a seus associados previamente cadastrados, e apenas mediante prescrição médica (JUSTIÇA FEDERAL, 2020).

Os fatos acima assinalados representam elementos de contexto que deverão exercer significativa influência sobre os fatos futuros, seja do ponto de vista judicial, através da mimetização jurídica em outras localidades e estados do país, seja do ponto de

vista da regulação e das ações a desempenhar neste âmbito, bem como em inúmeros aspectos relacionados ao uso e à produção destas substâncias.

Em 22 de abril de 2020, a Anvisa autorizou a fabricação e a comercialização, pela Prati-Donaduzzi, indústria farmacêutica paranaense (DONADUZZI, 2020), do primeiro produto a ser comercializado no país. Trata-se de autorização de produto à base do princípio ativo canabidiol, no caso, um fitofármaco, substância isolada de matéria-prima vegetal. O produto atende à disposição da RDC nº 327/2019 e apresenta a concentração de THC até 0,2%, devendo ser prescrito por meio de receituário tipo B. O paciente, ou seu representante legal, deve apresentar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido acerca dos riscos e da eficácia do produto (ANVISA, 2020a; BRASIL, 1999b).

4.3.6. O Monitoramento Analítico dos Produtos da Cannabis Segundo a RDC nº 327/2019

A RDC nº 327/2019 incumbiu a Gerência de Laboratórios da Anvisa (GELAS) de estabelecer um programa especial de monitoramento dos produtos de Cannabis, cujas análises a serem realizadas, nas modalidades de análise de orientação ou fiscal, deverão ser realizadas por laboratórios credenciados ou oficiais.

Interessante nessa nova regulamentação é a disposição normativa em tornar públicos os resultados dos ensaios analíticos obtidos no monitoramento e fiscalização do mercado. Além disso, dispõe sobre a obrigatoriedade de informar aos pacientes sobre os riscos à saúde e o estado regulatório dos produtos em termos de comprovação da segurança e da eficácia.

Tal disposição normativa coloca uma importante questão sobre a inteligibilidade e utilidade do dado analítico para o público em geral. Neste ponto, enseja uma questão: em que medida os resultados analíticos esclarecem efetivamente aspectos relacionados aos efeitos desejados e aos riscos de seu uso? Esta disposição específica merece o devido destaque, frente aos desafios relacionados à realização da comunicação do risco, a partir da atividade analítico-laboratorial.

Em relação aos eventuais resultados insatisfatórios (isto é fora dos padrões), a norma autoriza sua divulgação tão somente após concluído o respectivo processo administrativo sanitário.

A regulamentação transfere aos prescritores, e aos próprios pacientes a responsabilidade sobre os riscos à saúde bem como aos efeitos adversos relacionados à

utilização dos Produtos de Cannabis. A comprovação de segurança e eficácia está vinculada à garantia da qualidade por parte dos fabricantes e fornecedores cuja diversidade impõe desafio significativo diante da responsabilização do universo prescritor e usuário.

Como já previsto pelo marco normativo-legal da vigilância sanitária, serão aplicadas as normas de inspeção para certificação de boas práticas de fabricação, além da realização de inspeções em todos os estabelecimentos da cadeia de produção, distribuição e comercialização, o que pressupõe a realização de significativa parte destas ações no exterior.

A mais recente regulamentação sanitária referente ao tema Cannabis medicinal é a Resolução da Diretoria Colegiada de nº 335, de 24 de janeiro de 2020. A norma dispõe sobre os procedimentos para a importação de produtos de Cannabis por pessoa física. De forma geral, a resolução normatiza procedimentos de importação por pessoa física e estabelece os registros e condições necessárias de prescrição médica. Com esta importação sai caráter excepcional, passando a ter regimento sanitário específico.

Por fim, é importante notar, no âmbito das disposições gerais e transitórias da RDC nº 335/2020:

Art. 17. A prescrição realizada pelo profissional e a solicitação de Autorização pelo paciente ou seu responsável legal representam a ciência e o aceite por ambos da ausência de comprovação da qualidade, da segurança e da eficácia dos produtos importados, bem como pelos eventos adversos que podem ocorrer, sendo o profissional prescritor e o paciente ou seu responsável legal totalmente responsáveis pelo uso do produto (BRASIL, 2020a).

Cabe destacar que o disposto pelo artigo acima de certa maneira entra em contradição com as responsabilidades do aparato regulatório sanitário em seu sentido institucional mais amplo, ou seja, proteger a saúde da população e avaliar e controlar os riscos relacionados ao consumo destes produtos.

A disposição da RDC nº 327/2020, ao estabelecer monitoramento específico destes produtos, bem como as demais relacionadas ao gerenciamento do risco (autorizações sanitárias, inspeções e coleta de dados de controle de qualidade e processo de fabricação), mostram-se como um contraponto, ainda que insuficiente, à delegação, aos pacientes e médicos prescritores, da responsabilidade sobre a segurança e a qualidade destes produtos.

4.3.7. A Preocupação Social com a Qualidade de Produtos Derivados da Cannabis

Além do primado do acesso, à preocupação com a qualidade dos produtos da Cannabis pode ser identificada em processos judiciais, como nos termos proferidos pela 2ª Vara Federal do Rio Grande do Norte acerca da importação, cultivo e transporte de derivados da *Cannabis sativa* L para uso medicinal. Assim determinou o juiz responsável pela matéria em seu despacho: “Parametrização com testes laboratoriais com a finalidade de verificação da quantidade dos canabinóides presentes nas plantas cultivadas, qualidade e níveis seguros de utilização dos seus extratos”.

A questão da qualidade também é apontada na resolução do CFM, ao dispor que: “Somente as formulações farmacêuticas de CBD que possam satisfazer às exigências de produção e purificação, com padronização e controle de qualidade, seriam adequadas para a administração em crianças” (CFM, 2014).

Contudo, a avaliação da qualidade de produtos derivados da Cannabis não se deu de forma efetiva por parte do aparato regulatório nacional até 2019, provavelmente por força do contexto regulatório de caráter excepcional que perdurou até este ano e nos primeiros meses de 2020.

Tal quadro deve ser alterado com a nova regulamentação de dezembro de 2019 e a partir de sua vigência em março de 2020. Mas as lacunas relacionadas ao controle de qualidade destes produtos se chocam com a complexidade da espécie vegetal, a variedade de matrizes e de apresentações no mercado, além das diferentes formas de administração.

Neste sentido, AUDINO (2018a), CITTI (2019) e PAVLOVIC (2018) apontam inúmeros desafios de ordem técnico-científica no campo analítico, especialmente com relação ao desenvolvimento dos métodos analíticos para o controle de qualidade destes produtos.

O controle de qualidade laboratorial exige acesso a materiais padronizados, estabelecimentos de métodos analíticos, além da garantia da qualidade do trabalho analítico. Legalizar a produção e consumo e viabilizar produtos seguros à população impõe a necessidade de serem providos os recursos necessários, tanto para o controle de qualidade como para a qualificação do processo produtivo (AUDINO, 2018a; THOMAS; ELSOHL, 2016).

Segundo KRAUSS (2017), os principais aspectos a orientar o controle de qualidade e segurança dos produtos derivados da Cannabis são: teores dos princípios

ativos (canabinóides); contaminação por agrotóxicos; contaminação microbiológica; contaminação por micotoxinas; contaminações relacionadas aos processos produtivos (por exemplo, solventes); adulteração com plantas; adulteração com substâncias sintéticas; e deficiência na identificação botânica.

A literatura científica sobre os produtos medicinais derivados da *Cannabis* consumidos no Brasil é ainda pequena, o que pode apontar-se como decorrência da situação regulatória restritiva destes produtos até o presente momento.

Dentre os raros estudos disponíveis, destaca-se o trabalho de Carvalho (2019) sobre 36 amostras de extratos oleosos de *Cannabis* consumidos no Brasil. A autora identificou que 44% e 15% apresentaram, respectivamente, teores de CBD abaixo e acima dos valores informados nos respectivos rótulos, expressando a falta de padronização destes produtos no exterior. O estudo aponta a provável ausência da avaliação dos quesitos de qualidade, eficácia e segurança, associada ao registro como suplementos alimentares nos países de origem.

Tal afirmação tem sido fortalecida por diversos estudos que identificaram a discrepância entre os teores de canabinóides informados nos rótulos e os resultados analíticos obtidos. Destacam em geral a necessidade de estabelecimento de padrões de fabricação, teste e a supervisão de produtos derivados da *Cannabis* de uso medicinal (BONN-MILLER; LOFLIN; THOMAS, 2017; FREEDMAN; PATEL, 2018).

Trabalhos internacionais apontam a inexistência de padrões aprovados, definição de limites de substâncias químicas, validação de testes para os produtos em circulação e formulações produzidas, variando conforme as iniciativas dos governos e agências locais (STONE, 2014; LEVY; WEITZMAN, 2016; WINSTOCK, 2014).

Em estudo que analisou 84 produtos entre óleos (40), tinturas e vaporizadores (24), BONN-MILLER, LOFLIN e THOMAS (2017) identificaram significativas discrepâncias entre os valores informados no rótulo e os verificados nas análises laboratoriais. Deste total, somente 26% dos produtos analisados apresentavam valor condizente com o informado na embalagem.

Em 2016, o ministro do Meio Ambiente e da Saúde da Holanda relatou que 90% das plantas de *Cannabis* apresentaram agrotóxicos. No Canadá, foi movida uma ação coletiva contra empresas do setor canábico, alegando níveis de concentração dos princípios ativos diferentes das informações constantes da embalagem (SAÚDE, 2020).

Os limites de agrotóxicos preconizados na Califórnia são diferentes dos adotados no Canadá. Na ausência de uma regulação compreensiva mundialmente, a responsabilidade da qualidade depende exclusivamente dos atores da cadeia produtiva (JAMES, 2019).

Na Europa, produtores ilegais podem fornecer Cannabis sem obstáculos, contendo contaminantes como fungos e agrotóxicos potencialmente lesivos à saúde humana. A regulação da produção da matéria-prima varia entre os países e internamente entre os territórios produtores.

4.3.8. Algumas Características do Universo de Uso Nacional

Em janeiro de 2019, existiam mais de 7.700 autorizações de importação de produtos derivados da Cannabis para uso medicinal concedidas pela Anvisa. Passado mais um ano, em janeiro de 2020, este número alcançou mais de 14 mil registros, e com cerca de dois mil pedidos em tramitação (ANVISA, 2019c; 2020c).

Estes números estão sendo alcançados em grande medida por causa da mobilização social e judicial de diversos atores no exercício do direito ao acesso a estes produtos (FIGUEIREDO, 2019; OLIVEIRA; RIBEIRO, 2017; SILVA, 2017; LOPES, 2019).

Trata-se de um processo que vem se configurando ao longo dos últimos anos, às expensas de uma regulação específica e do conhecimento resultante desta, e, portanto, construído de forma autônoma e leiga.

Existe grande diversidade de produtos importados consumidos no país, dentre estes, somente um efetivamente registrado como medicamento, o Mevatyl[®], um produto incluído na categoria Medicamento Específico, composto de dois fitofármacos de Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD) extraídos da *Cannabis sativa* L. Trata-se de produto indicado para o tratamento sintomático da espasticidade na esclerose múltipla (ANVISA, 2017; CARVALHO, 2019).

Havia, em janeiro de 2019, 47 diferentes tipos de produtos derivados da Cannabis, cuja importação fora autorizada por esta agência (ANVISA, 2019c). Estes produtos reúnem um conjunto diverso em termos de formulações, apresentações, concentrações e vias de administração. A diferenciação e a caracterização destes produtos é difícil, dada a diversidade de nomenclaturas utilizadas, em especial as referentes aos produtos

oriundos dos Estados Unidos da América, de onde provinha a maior parte dos produtos autorizados no Brasil à época (Quadro 15).

Os Estados Unidos respondem por 30 produtos em lista obtida junto à Anvisa, correspondendo praticamente a 63% do conjunto. A Holanda responde por cinco diferentes produtos (10%), seguida pelo Canadá, com quatro apresentações (8%), mesma quantidade dos originários do Reino Unido. A Suíça, o Uruguai, o Chile e a África do Sul têm, respectivamente, somente um produto. Não foram informados os quantitativos de unidades comercializadas por produto.

Quadro 15 – Diversidade de Produtos e Fornecedores de Produtos de Cannabis por País de Origem

Nº	Nome e Produto	Fornecedor	Nacionalidade
1	FeelGood Health – CBD	FeelGood Health	África do Sul
2	Spectrum – Cannabis	Spectrum Therapeutics	Canadá
3	Champlain – Sativa	Aphria	Canadá
4	CannTrust – CBD drops	CannTrust	Canadá
5	MedReleaf (nome inespecífico)	MedReleaf	Canadá
6	Cannabiol Solución Oleosa	Knop	Chile
7	Medropharm – CBD	Medropharm	Suíça
8	Hemp Blend CBD – Bluebird	BlueBird Botanicals	Estados Unidos
9	Hemp CBD (Bluebird Botanicals)	BlueBird Botanicals	Estados Unidos
10	ABX oil (inespecífico)	ABX	Estados Unidos
11	4Mary's Elite – CBD	Marys Nutrition	Estados Unidos
12	Hemp & Azeite CBD Bella Botanical	Bella Botanical	Estados Unidos
13	CBDEX Oil	Call Green Meds	Estados Unidos
14	Hemp Fusion	Hem Fusion	Estados Unidos
15	Plus CBD Oil	Plus CBD Oil	Estados Unidos
16	ABX Grapestomper – 500mg (seringa)	ABX	Estados Unidos
17	HempIndica CBD	HempIndica	Estados Unidos
18	Satimed – Phytocannabinoid	Satimed	Estados Unidos
19	Premium Hemp Oil	Kannaway	Estados Unidos
20	Restore Bibong Elixir – Kannaway	Kannaway	Estados Unidos
21	KannawayPure – CBD	Kannaway	Estados Unidos
22	Sansal – CBD	Sansal	Estados Unidos

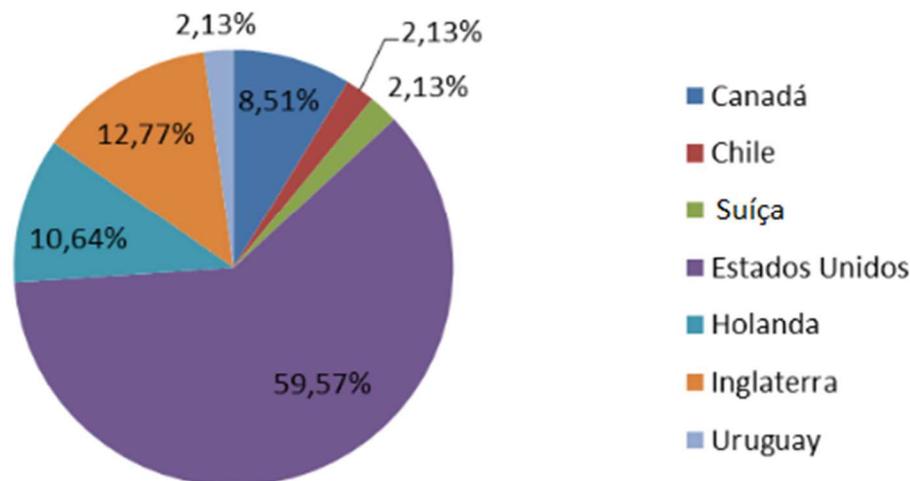
23	Applicator – Indica 500mg	The Green Cross Farmacy	Estados Unidos
24	Dixie Botanicals – Hemp Oil	Dixei Botanicals	Estados Unidos
25	PureKana – CBD	PureKana	Estados Unidos
26	MR10 – Plus Series Rectal Oil	Simpson Oil	Estados Unidos
27	Real Scientific Hemp Oil (RSHO) CBD	RSHO	Estados Unidos
28	Revivid Hemp CBD	Revivid	Estados Unidos
29	Purodiol – CBD	FarmaUSA	Estados Unidos
30	Zero THC CBD	FarmaUSA	Estados Unidos
31	Charlotte Web – Hemp Extract	Charlotte Web	Estados Unidos
32	Clarify – CBD Oil (CBDRX CBD Oil)	CBDRX	Estados Unidos
33	EVR Hemp Oil CBD	EVR	Estados Unidos
34	1Pure – CBD	1PureCBD	Estados Unidos
35	Cibdex Hemp – CBD Complex	CIBDEX	Estados Unidos
36	Apothecary Hemp Oil CBD	Apothecary	Estados Unidos
37	Hemp & Olive – Green Gorilla	Green Gorilla	Estados Unidos
38	HempFlex – CBD	Hempflex	Holanda
39	Natureight – CBD	Natureight	Holanda
40	Original – CBD Olie	Original CBD	Holanda
41	CBD OIL – Apollyon	Apollyon	Holanda
42	Endoca – Hemp Oil	Endoca	Holanda
43	Hemp Derived CBD Oil Gold	CBD Gold Drops	Inglaterra
44	Elixinol – Hemp Oil CBD	Elixinol	Inglaterra
45	Isodiollex CBD (Isodiol)	Isodiol	Inglaterra
46	Isoderm – CBD	Isodiol	Inglaterra
47	Epifractan – CBD (2%-5%)	MedicPlast	Uruguai

Fonte: elaborado pelo autor, a partir dos dados da Anvisa (ANVISA, 2019c).

A lista expressa uma aparente desconcentração de fornecedores (Figura 22), indicando um mercado competitivo e significativamente diverso em termos da oferta de produtos. Tal quadro provavelmente sofrerá mudanças, e sua atualização *a posteriori* não foi fornecida pela Agência bem como a quantidade de unidades comercializadas por produto.

Figura 22 – Percentual de Produtos de Cannabis Importados até Janeiro de 2019, por País Exportador

**Percentual dos produtos por país na lista de produtos informada -
jan 2019 - Anvisa**



Fonte: elaboração do autor, a partir dos dados da Anvisa (ANVISA, 2019c).

Não foi possível identificar com segurança a forma farmacêutica de cada um destes produtos dada à diversidade de denominações nos respectivos sites de comercialização. Os nomes fornecidos pela Anvisa em geral recaem sobre denominações genéricas no catálogo de produtos disponíveis. Ao se buscar o produto da África do Sul, por exemplo, encontra-se uma forma de uso veterinário, podendo ser este resultado fruto da denominação genérica (HEALTH, 2020).

Nos sites de produtos dos Estados Unidos, é possível encontrar a categoria “*wellness*”, como uma espécie de suplemento alimentar para o bem viver, sugerindo algum tipo de sensação melhorada na rotina diária. As denominações comerciais dos extratos importados apresentados nos sites variam significativamente.

Alguns sites utilizam a classificação distintiva na qual o método extrativo é determinante; são estes os chamados “Full Spectrum”, “Broad Spectrum” e “Isolated”. Os denominados “Full Spectrum”, em tese, conservam o maior espectro fitoquímico natural da planta após os processos extrativos (NFD, 2020). Estes últimos determinam o quanto destes compostos permanecerá, sendo que os terpenos e flavonoides em geral se perdem por conta da volatilidade na interação com os solventes extratores.

Os chamados “Broad Spectrum” são produtos cuja extração foca na eliminação do THC. Os “Distilated” são os produzidos através de uma destilação do extrato obtido.

Já os “Isolated” resultam de processos extrativos sobre o produto da destilação da matéria-prima, com o objetivo de gerar um pó ou sólido de alta pureza (Weedmaps, 2020).

“CBD Line Premium”, “Total Sleep”, “ClearMind”, “Medium”, “Strong” são denominações de óleos de origem holandesa que, apesar de serem originários de uma só fonte produtora, expressam, na diversidade de apresentações e aplicações de uso, a ênfase comercial e exportadora da indústria deste país, inclusive de matéria-prima para outras nações da Europa.

Os termos “High QualityPure”, “CalmSuport”, “oldfriendsuport”, “Joint Suport” aparecem nas classificações de produtos de origem inglesa. A classificação “Sativa dominant”, “indica Dominant” e “Hybrid” são comuns nas ofertas on-line de produtos canadenses. Uma infinidade de apelos ao bem-estar, vinculações a uma vida saudável e ligada à natureza, com forte apelo psicológico e sensorial, dos produtos ingleses, norteamericanos e holandeses contrastam com a sisudez e a simplicidade das informações disponibilizadas pelos produtos originários do Chile e do Uruguai, cujos contextos industriais e regulatórios estão sistematicamente ligados ao controle estatal. Vale lembrar que estes países regulam de forma sistemática o uso medicinal, de maneira bem distinta da liberalidade comercial imprimida pela indústria europeia e da América do Norte.

A norma brasileira, por seu turno, é clara acerca das restrições à rotulagem, inclusive vedando a informação sobre a sua aplicação terapêutica, e dispõe sobre a obrigatoriedade da frase: “este produto não possui eficácia e segurança avaliadas pela Anvisa”. Vale destacar que o universo de uso destes produtos agora extrapolando o universo de uso excepcional estabelece condições crescentemente favoráveis à realização de estudos avaliativos e investigativos sobre a segurança e eficácia.

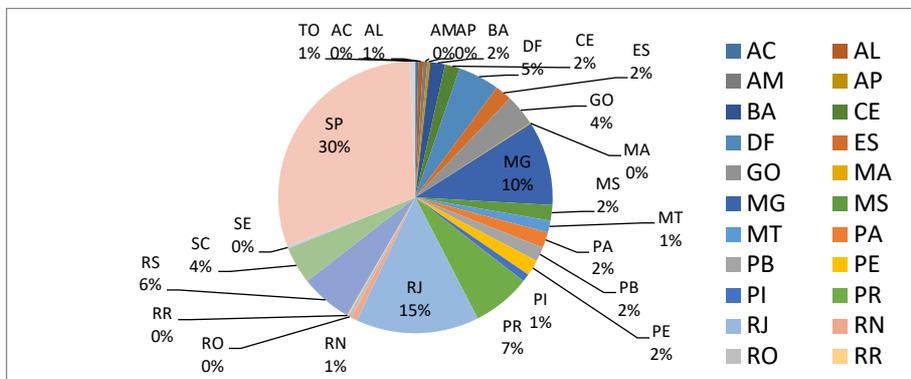
Os produtos hoje comercializados no país são registrados no exterior como suplementos alimentares, cuja variabilidade de concentração dos princípios ativos (CBD e THC) bem como a presença de teores abaixo do informado no rótulo reforçam os efeitos da falta de padronização (farmacêutica) (CARVALHO, 2019).

A predominância de produtos oriundos dos Estados Unidos é notável, cujo contexto é marcado pela diversidade regulatória entre os 33 estados que regularam e legalizaram produtos de Cannabis (EOIN O'GRADY PHD, 2018; LEVY; WEITZMAN, 2016; STONE, 2014; VALDES-DONOSO; SUMNER; GOLDSTEIN, 2019).

Em janeiro de 2019, a Anvisa informou que havia 7.719 (4.270 para homens e 3.449 para mulheres) autorizações de importação efetivadas no país (Figura 23). Também

foram informadas as aplicações terapêuticas, e o número de médicos prescritores à época, segundo a Anvisa, era de 861 médicos registrados (ANVISA, 2019c).

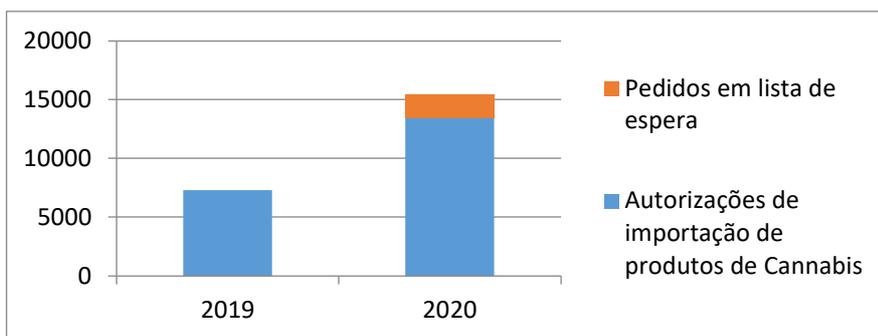
Figura 23 – Percentual de Médicos Prescritores de Produtos de Cannabis de Uso Medicinal, por Estado, em Janeiro de 2019



Fonte: elaboração do autor, a partir dos dados da Anvisa (ANVISA, 2019c).

Um ano após, refeita a mesma consulta à Agência, a resposta foi de um número de 13.442 pacientes contemplados, representando um aumento de 84% de autorizações emitidas. Ainda segundo a Agência, havia uma lista de espera de cerca de dois mil pedidos (Quadro 16).

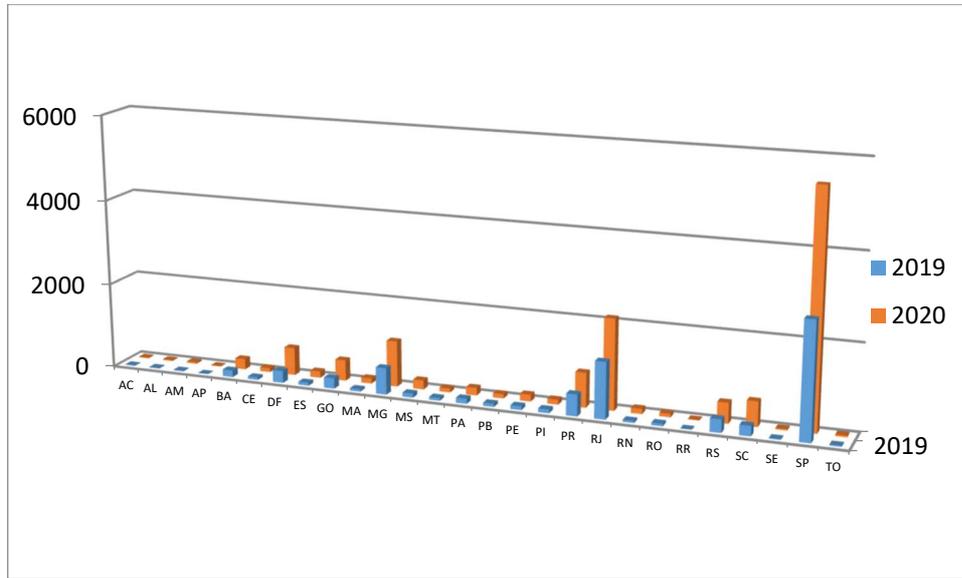
Quadro 16 – Evolução das Autorizações para Importação de Produtos de Cannabis, entre 2019 e 2020



Fonte: elaboração do autor, a partir dos dados da Anvisa (ANVISA, 2019c).

Há significativo aumento das autorizações de importação nos estados mais populosos, em contraste com a pequena demanda absoluta nos demais estados (Quadro 17).

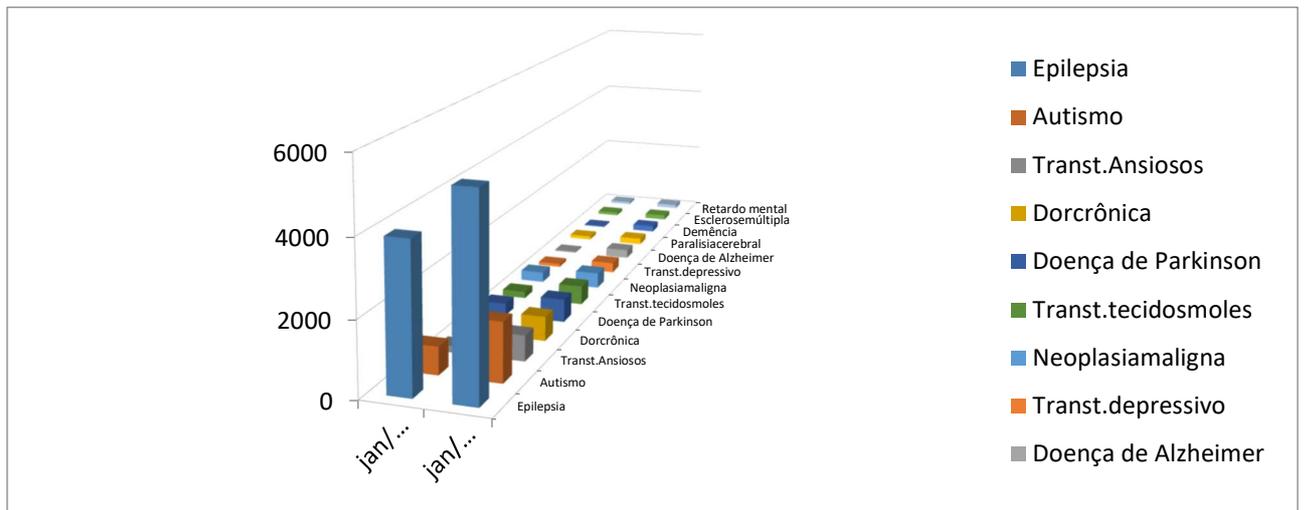
Quadro 17 – Autorizações de Importação de Produtos de Cannabis por Estado. Comparação 2019 e 2020



Fonte: elaboração do autor, a partir dos dados da Anvisa (ANVISA, 2019c; 2020c).

Com relação às aplicações terapêuticas, é nítida a predominância de prescrição e uso para tratamento de condições relacionadas à epilepsia, seguidas das relacionadas ao autismo e, em terceiro lugar, das relacionadas aos transtornos ansiosos (Quadro 18).

Quadro 18 – Autorizações por Aplicação Terapêutica – 2019 e 2020



Fonte: elaboração do autor, a partir dos dados da Anvisa (ANVISA, 2019c; 2020c).

Os dados acima expõem a diversidade de formas e procedências dos produtos de Cannabis, apontando, por sua vez, a necessidade do estabelecimento de estratégias que dêem conta de abordar este tão complexo mercado.

O preço alto dos produtos de Cannabis é uma realidade e um impedimento ao seu efetivo acesso pela grande maioria da população. Os únicos produtos que possuem autorização para comercialização no país, o Mevatyl[®] (importado) e Mialo[®] (nacional), apresentam preços significativamente elevados, girando em torno dos R\$ 2.500,00 (SECHAT, 2020; VEJA, 2020).

Muitas dúvidas pairam sobre o comportamento dos preços destes produtos a partir da regulamentação que autoriza sua comercialização no país, principalmente se os preços irão abaixar por conta da concorrência de novos produtos, ou se, de outra forma, subirão, dadas a pouca variedade e a grande procura. A questão dos custos é significativamente relevante para o nível de acesso e a decorrente exposição populacional aos riscos relacionados ao uso destes produtos, configurando um objeto central para o respectivo monitoramento e controle sanitário.

4.3.8.1. O Associativismo e o Universo do Auto Cultivo no Brasil

O site SECHAT aponta um conjunto de 21 associações, organizações voltadas para a defesa e o apoio a pacientes que utilizam produtos derivados da Cannabis (SECHAT, 2019). Contudo, não há informações sistematizadas sobre o contingente de associados, usos e aplicações terapêuticas e formulações utilizadas.

Em meados de 2020, já haviam sido deferidos em todo o país cerca de cem *habeas corpus* (REFORMA, 2020) para cultivo doméstico de Cannabis para uso medicinal. Este contingente mais do que dobrou em um ano. É importante destacar os casos de cultivo associativo autorizado no país, como o caso da ABRACE-Esperança, no estado da Paraíba, e o incipiente caso da APEPI, no Rio de Janeiro, cuja recente sentença autorizativa vem ao encontro da promulgação, no estado, de Lei Pesquisa Científica sobre a Cannabis medicinal.

Destaque-se, ainda, o notável engajamento dos membros dessas associações na luta pelo direito ao acesso à Cannabis medicinal. É possível afirmar que a regulamentação atual destes produtos no país decorre diretamente da mobilização e da solidariedade política deste universo de pessoas (PENHA; CARDOSO; COELHO, 2019; LOPES, 2019). Desta forma, representam um importante grupo de interesse e pressão social sobre todos os temas e aspectos relevantes, em especial, os objetos da regulação sanitária, como qualidade, segurança e eficácia (PENHA; CARDOSO; COELHO, 2019; LOPES, 2019).

4.3.8.2. A Questão dos Planos e Operadoras de Saúde

Outra questão importante é a pressão para a inclusão do uso terapêutico da Cannabis no conjunto de serviços de planos de saúde. As decisões judiciais relacionadas a questionamentos acerca da inclusão da cobertura dos planos sobre estes produtos têm sido positivas quanto à obrigação de seu fornecimento aos pacientes (FOLHA VITÓRIA, 2020); (MIGALHAS, 2019)

O estabelecimento geral da obrigatoriedade de os planos disponibilizarem cobertura para tratamentos com produtos derivados da Cannabis representa um importante fator de impacto sobre a comercialização, o uso e o acesso a esses produtos e, portanto, no espectro de atuação das ações de vigilância sanitária.

4.3.8.3. Cannabis Medicinal nas Diretrizes da 16ª Conferência Nacional de Saúde

A Cannabis medicinal foi incorporada no relatório final da 16ª Conferência Nacional de Saúde como proposta vinculada à diretriz “Consolidação dos Princípios do SUS”, através da proposta 46 (CEE2P4), que dispõe:

Reativar e efetivar o Programa Farmácia Popular, Farmácia Viva e Fitoterápicos com ampliação de medicamentos, incluindo Cannabis medicinal (Tetrahydrocannabinol - THC e Canabidiol - CBD), insumos e ofertas de produtos nutricionais, garantindo o acesso e o controle dos medicamentos dos Grupos 1 e 2 do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009) de acordo com o padrão epidemiológico de agravos e doenças da população (CNS, 2019)

4.3.9. O Panorama Internacional

A convenção da ONU de 1961, em seu artigo 22, dispõe que o cultivo da Cannabis estará sujeito à proibição por parte dos países signatários, orientados pelos objetivos de proteção da saúde e do bem-estar públicos, destacando a possibilidade de cultivo para pesquisa e a exclusão do espectro de proibição do cultivo para fins industriais (fibra, óleo e horticultura). Em sua mais dura disposição, o acordo internacional coloca que o cultivo que não voltado para o uso médico ou científico deve ser interrompido imediatamente (ONU, 1961).

O documento da ONU inclui a espécie nas Listas I e IV, que são os objetos de controle e proibição, e faz menção aos extratos das plantas, e de forma derivada, a suas flores e frutos:

1. “Cannabis” significa os topos de floração ou frutificação da planta de cannabis (excluindo as sementes e folhas quando não acompanhadas pelos topos) dos quais a resina não foi extraída, por qualquer nome que possa ser designado;
2. “Planta de cannabis” significa qualquer planta do gênero Cannabis;
3. “Resina de cannabis” significa a resina separada, bruta ou purificada, obtida da planta de cannabis (ONU, 1961).

Recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) sugeriu a retirada da *Cannabis sativa* da listagem restritiva para o consumo, da Convenção de Drogas Narcóticas (FORBES, 2019); (WHO, 1972). O cenário internacional de produção e de consumo bem como dos respectivos processos regulatórios diante deste posicionamento inédito da OMS tem aumentado as expectativas de ampliação e fortalecimento da produção e da legalização de produtos à base de *Cannabis sativa* L.

O European Monitoring Centre for Drugs and Adiction (EMCDDA) sugere a transferência(retirada) da chamada “Resina de Cannabis” da Lista IV (Quadro 19), que envolve substâncias prejudiciais e com poucos efeitos benéficos à saúde, e sua inclusão, juntamente com os “extratos e tinturas” derivados da espécie, na Lista III, que enumera formulações farmacêuticas que não oferecem risco à saúde pública. O intuito é o de retirar a dificuldade que esta restrição gera no processo de comercialização dos produtos medicinais derivados da espécie (EMCDDA, 2018).

Quadro 19 – Anexos das Convenções sobre Narcóticos da ONU de 1961 e 1971

anexo à Convenção de 1961			
Lista	Danos	Grau de controle	Exemplos
I	Substâncias com propriedades viciantes, apresentando sério risco de abuso	Muito rígido; os	Cannabis e seus derivados, cocaína, heroína, metadona,
II	Substâncias normalmente usadas para fins médicos e com o menor risco de abuso	Menos rigoroso	Codeína, di-hidrocodeína, propiram
III	Preparações das substâncias listadas no Anexo II, bem como preparações de cocaína	Leniente; De	Preparações de codeína, di-hidrocodeína, propiram
IV	As substâncias mais perigosas, já listadas no Anexo I, que são particularmente nocivas e de valor médico ou terapêutico	Muito rigoroso,	Cannabis e resina de cannabis, heroína
anexo à Convenção das Nações Unidas de 1971 sobre Substâncias Psicotrópicas			
Lista	Danos	Grau de controle	Exemplos
I	Substâncias que apresentam um alto risco de abuso, constituindo uma ameaça particularmente grave à saúde	Muito rígido; o	LSD, MDMA (ecstasy), mescalina, psilocibina, tetra-
II	Substâncias que apresentam risco de abuso, constituindo uma ameaça grave para a saúde pública, com valor terapêutico	Menos rigoroso	Anfetaminas e estimulantes do tipo anfetamina
III	Substâncias que apresentam risco de abuso, representando uma séria ameaça à saúde pública de valor terapêutico	Estas substânci	Barbitúricos, incluindo amobarbital, buprenorfina
IV	Substâncias que apresentam risco de abuso, constituindo uma ameaça menor à saúde pública com alto valor terapêutico	Estas substânci	Tranquilizadores, analgésicos, entorpecentes, incluindo

Fonte: EMCDDA, 2018.

O EMCDDA também fez uma série de outras recomendações importantes: a retirada da planta Cannabis da Lista IV da convenção de 1961, que relaciona substâncias prejudiciais à saúde e de limitados usos medicinais, e a permanência desta na Lista I (substâncias com potencial de adicção), juntamente com o THC e o Δ^9 -THC. Ao final, aponta que os produtos que contêm predominantemente o CBD como princípio ativo e concentração de Δ^9 -THC inferior a 0,2% estão fora de controle internacional por não apresentarem risco relevante à saúde pública (EMCDDA, 2018).

A OMS, ao sinalizar a reclassificação da Cannabis e seus princípios ativos das listas das convenções de 1961 e 1971, agendou reunião específica para março de 2020 com o objetivo de deliberar sobre o tema, ocasião que, coincidentemente, será o mês do início da vigência da primeira regulamentação compreensiva do uso comercial e terapêutico da espécie no Brasil.

Segundo o relatório do EMCDDA, a perspectiva proibicionista da convenção de 1961 e da convenção de 1971 tende a ser abalada pelos inúmeros casos de legalização do uso medicinal apresentados pelo cenário internacional.

De maneira geral, os diferentes modelos regulatórios do uso medicinal da Cannabis no cenário internacional podem ser definidos por três elementos: sistemas de autorização para os pacientes, fontes de provisão e padronização de qualidade para uso terapêutico (BELACKOVA; RITTER; SHANAHAN; CHALMERS *et al.*, 2015). Neste

universo, os países precursores na regulação da Cannabis são Israel e Canadá, que acumulam quase vinte anos de políticas de acesso ao uso medicinal da espécie (COITIÑO; ROBAINA; PEYRAUBE, 2019).

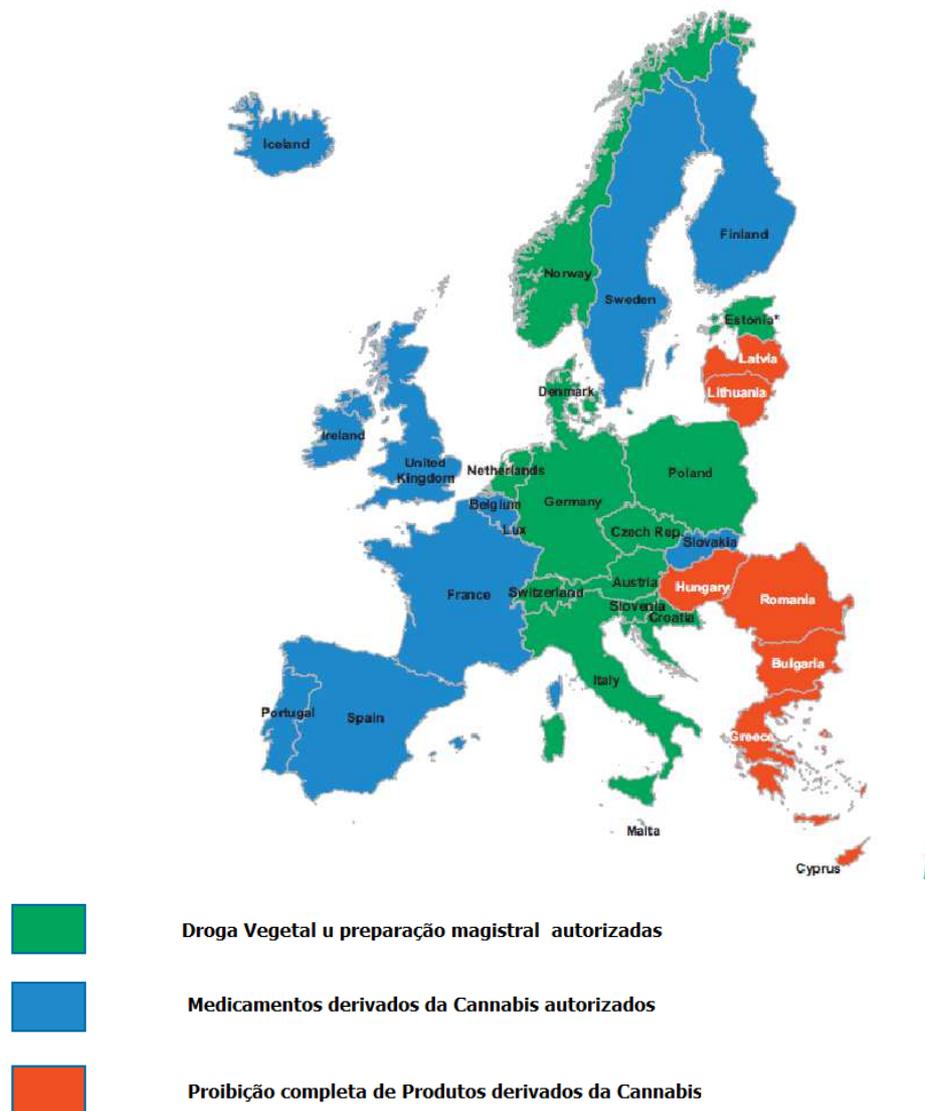
Na União Europeia, existem duas formas de obter a autorização para comercialização da Cannabis, via a European Medicine Agency (EMA), cuja função é a de promover acesso, desenvolvimento e avaliação dos medicamentos no continente (EMA, 2020), ou de maneira descentralizada, por parte dos países membros imbuídos de suas respectivas autonomias regulatórias sobre o objeto. A agência europeia não apresentou até o presente momento nenhuma autorização de forma centralizada, sendo as iniciativas regulatórias nacionais autônomas o caminho escolhido pelos diferentes países na regulação dos produtos derivados da Cannabis (VAN NORMAN, 2016).

Na Alemanha, os pacientes possuem acesso via autorização especial e individual, tratando-se de um dos primeiros países a incluir estes produtos no escopo de cobertura dos serviços privados e públicos de saúde. Neste país é permitido o autocultivo doméstico (AGUILAR; GUTIÉRREZ; SÁNCHEZ, 2018).

A Polônia iniciou, em novembro de 2017, o período de autorização da venda de Cannabis medicinal por farmácias autorizadas, onde somente é permitido importar (a maioria, da Holanda), não sendo autorizada a produção local. A Eslovênia permite desde 2018 a prescrição médica de produtos baseados em canabinoides assim como as flores da Cannabis. Na Dinamarca, o uso medicinal é ilegal, mas foi estabelecido pelo estado um programa-piloto para pacientes de condições de saúde específicas (AGUILAR; GUTIÉRREZ; SÁNCHEZ, 2018).

A Espanha não possui regulação para o uso terapêutico da Cannabis e seus derivados, contudo a agência regulatória do país aprovou o Sativex para o alívio dos sintomas de espasticidade moderada ou grave resultante de esclerose múltipla, em casos refratários às drogas convencionais. O caso espanhol é notável pela mobilização social, em especial, o movimento organizado em torno dos chamados “Clubes Sociales” em prol do cultivo coletivo e uso da espécie para fins recreativos e medicinais, que enfrentam um vigoroso movimento de restrições legais impostas no país (ARANA, 2019; REIS, 2017).

Figura 24 – Mapa Sintético do Status Regulatório na Europa



Fonte: ABUHASIRA; SHBIRO; LANDSCHAFT, 2018.

A Holanda legalizou o uso medicinal da Cannabis em 2000, criando o Bureau de Medicina Canábica (BMC), uma agência governamental responsável pela regulação da produção de Cannabis para medicinais e científicos. O país instituiu a indústria do segmento através de um sistema de monopólio da produção e distribuição, exercido pela empresa Bedrocan, que desenvolveu, padronizou e atualmente exporta variedades de florescências com distintas concentrações de THC e CBD. A empresa oferece cinco tipos de produtos de uso medicinal e veterinário, dentre estes, os: Bedrocan, Bedica, Bedrobinol e Bediol, com diferentes variações de composição e potência. O óleo de Cannabis medicinal passou a ser disponibilizado em 2015, resultado da pressão da sociedade, e protagoniza as prescrições até então exclusivas para a droga vegetal (Bediol,

Bedica e Bedrolite) (KORF, 2019). A Cannabis medicinal pode ser usada e comprada em farmácias a partir de uma prescrição médica. O país alcança atualmente mais de 50 mil pacientes usuários destas substâncias.

O Reino Unido instituiu, em 2018, a categoria de Produtos à Base de Cannabis para Uso Medicinal Humano (*cannabis-based product for medicinal use in humans*), que contém Cannabis, resina de Cannabis, canabinol e seus derivados destinados ao consumo medicinal humano (REINO UNIDO, 2018). Nesse país, está autorizada para consumo a combinação do tetrahydrocannabinol (THC) com canabidiol (CBD), que corresponde ao produto Sativex[®], por sua vez, o único produto da Cannabis efetivamente registrado no Brasil, com o nome comercial Mevatyl[®]. Além desta, é permitido na Inglaterra a combinação da nabilona (THC sintético) com o canabidiol, que constituem o produto Epidyolex (National Institut of Health Care Excellence, 2019).

A indústria de produtos derivados da Cannabis na Inglaterra é robusta e uma das maiores da Europa, contudo toda a matéria-prima é produzida no exterior em face da proibição do cultivo da espécie no país. Um aspecto interessante é a dificuldade de estabelecimento de padrões de qualidade para a cadeia de suprimentos, em especial no que diz respeito aos testes de qualidade. Além disso, similarmente ao caso dos Estados Unidos, os laboratórios analíticos usam diferentes processos e metodologias de teste, sem efetiva padronização e confiabilidade (CANNABIS, 2019; HARRISON, 2020).

Em Portugal, a regulamentação do uso medicinal da Cannabis se realizou por meio da via legislativa e via decreto presidencial. A Lei nº 33/2018, de 18 de julho, legaliza e dispõe sobre as regras para dispensa, uso e prescrição de medicamentos, preparações e substâncias à base de Cannabis.

Nos Estados Unidos, a lei federal não autoriza o uso medicinal da Cannabis; além disso, a Food and Drug Administration (FDA) proíbe a venda de produtos com os princípios ativos THC e CBD como suplementos alimentares (FDA, 2020a). Contudo, 33 estados americanos, além do distrito de Colúmbia, Guam, Porto Rico e Ilhas Virgens, autorizam e regulam por sua própria conta o uso, a produção, a comercialização e a taxação destes produtos, que são fornecidos por dispensários específicos (ABUHASIRA; SHBIRO; LANDSCHAFT, 2018; National Conference of State Legislatures, 2020). Nos

Quadro 20 – Agências Reguladoras do Uso Medicinal da Cannabis nos Estados Unidos

Alaska Marijuana Control Board (MCB)
California Bureau of Cannabis Control
San Francisco Office of Cannabis
Colorado Department of Revenue Enforcement Division Marijuana Enforcement (MED)
Illinois – Illinois Department of Financial and Professional Regulation, Cannabis Regulation Oversight Officer
Maine – pending rulemaking
Maryland Medical Cannabis Commission
Massachusetts Cannabis Control Commission
Michigan Department of Licensing and Regulatory Affairs Bureau of Marijuana Regulation
Nevada Department of Taxation
New Jersey Cannabis Regulatory Commission (proposed as of 2019)
New Mexico Cannabis Control Division of Department of Regulation and Licensing (proposed as of 2020–SB115)
New York Office of Cannabis Management (proposed as of 2019)
Oregon Liquor Control Commission
Vermont – Cannabis Control Board (proposed [15] – legal but no regulatory agency [b])
Washington State Liquor and Cannabis Board
Puyallup Tribal Cannabis Committee, Puyallup Tribe, Washington
Squaxin Island Tribe, Washington
Suquamish Tribe has direct tribal council control via Suquamish Evergreen Corporation (Washington)
Tulalip Tribal Cannabis Agency, Tulalip Tribes of Washington, became the first tribal regulatory agency in mid-2018

Fonte: elaboração do autor.

A fabricação de matéria-prima e as formulações derivadas da Cannabis são reguladas pela Drug Enforcement Administration, em sintonia com a Convenção Única sobre Narcóticos, Drogas e Substâncias Controladas (*Single Convention on Narcotic Drugs and the Controlled Substances Act – CSA*). Apesar de as unidades federativas terem estabelecidas as suas regulações internas autorizando a produção da Cannabis e de seus derivados, esta última continua sendo proibida pelo governo americano, fato inclusive gerador de confusão junto aos pesquisadores, profissionais e pacientes (THOMAS; POLLARD, 2016).

É notável a variedade de regimes regulatórios entre os estados do país (Figura 25). A quantidade de posse permitida, o número de plantas a serem cultivadas, as condições para prescrição médica, o número máximo da droga por dispensação são itens que variam de estado a estado (CHAPMAN; SPETZ; LIN, 2016). Além disso, é importante destacar a variação dos parâmetros de qualidade, limites de contaminantes e referência entre os estados que regulamentaram a produção de produtos de Cannabis (AUDINO, 2018a); (OBRADOVIC, 2017).

A Califórnia representa um exemplo de política estadual com exigência compreensiva de testes de qualidade sobre a indústria, ao passo que estados como o Arizona sequer apresentam exigências formais neste sentido. Estes exemplos apontam a

variação de regimes de controle de qualidade entre os estados do país. Paralelamente, esforços têm sido envidados, principalmente por organizações como a Association of Official Analytical Chemists (AOAC) e a American Society for Testing and Materials (ASTM), no sentido de estabelecer padrões de testagem e de qualidade. Organizações como a American Herbal Products Association e a American for Safe Access já publicaram guias de padronização que têm sido acompanhados em alguns estado do país (VANDOLAH; BAUER; MAUCK, 2019).

A FDA, entre outras iniciativas, tem identificado produtos com dosagem abaixo do informado nos rótulos e até mesmo sem o princípio ativo (THOMAS; POLLARD, 2016), e publica anualmente “Cartas de Aviso” sobre produtos e produtores que cometem infrações e desvios na comercialização de produtos derivados da Cannabis, nas quais são relacionados os produtores que apresentaram problemas, as violações à regulamentação do país e estipulados prazos para a efetivação dos ajustes (FDA, 2020b). Em um estudo realizado em grandes mercados norte-americanos, foram encontrados, dentre os 75 produtos investigados, 17% com teores de canabinóides conforme rotulagem, 23% com teores acima e 60% com teores abaixo do informado na embalagem (VANDREY *et al.*, 2015).

Pode-se afirmar que, em termos de arcabouço regulatório e institucional, o caso californiano se destaca no cenário norte-americano, além de ser um dos maiores mercados para a indústria da Cannabis no país (ORENSTEIN; GLANTZ, 2018). O estado estabeleceu um marco regulatório conhecido como *Medicinal and Adult Use Cannabis Regulation and Safety Act* (MAUCRSA) e instituiu o Bureau of Cannabis Control, que é a agência responsável pelo licenciamento do comércio varejista, distribuidores, laboratórios de testes analíticos, pequenos negócios e eventos canábicos (BCC, 2018).

Com relação aos testes analíticos, foi instituído que todo produto derivado da Cannabis deve passar por uma bateria de testes antes de ser vendido legalmente. Testes de potência, presença de material estranho, agrotóxicos, metais pesados, micotoxinas, contaminação microbiológica e teor de terpenoides são aplicados para todos os tipos de produtos. Testes de umidade são aplicados exclusivamente para flores e extratos e de resíduos de solventes para os produtos manufaturados. Os custos dos testes têm forte impacto nos preços dos produtos finais e os serviços laboratoriais são rigorosamente regulados, sendo exigida acreditação ISO 17025 para todos os testes citados acima, bem como uma série de requisitos relacionados à amostragem, transporte, validação de ensaios

e padrões analíticos. Os preços das análises são regulados, e os laboratórios analíticos de grande porte detêm a maior parte do mercado de análises (VALDES-DONOSO; SUMNER; GOLDSTEIN, 2019).

Segundo pesquisa do perfil de consumidor, publicada na revista *New Frontier* (2020), 64% dos consumidores destes produtos consideram fortemente a questão da qualidade como primeiro critério de escolha do produto, e como segundo a acurácia na dosagem de princípio ativo do produto (54%). É interessante notar que, de acordo com este levantamento, somente 9% dos usuários entrevistados alegam razões médicas para o uso destes produtos, sendo a redução de ansiedade (41%) a principal motivação de consumo.

O documento *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*, publicado pela Academia Americana de Ciências, merece destaque e aponta a necessidade de aperfeiçoamento no sistema de vigilância, através do estabelecimento, da utilização e da oferta de capacidade analítica para analisar a composição química da Cannabis e dos produtos derivados da espécie (NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, 2017, p. 401). A questão sistêmica relacionada à vigilância sanitária destes produtos tem ganhado relevância justamente em face dos desafios que a diversidade de produtos e contextos regulatórios (LEVY; WEITZMAN, 2016). Trata-se, portanto, de um aprendizado importante para o caso brasileiro, ressalvadas as peculiaridades nacionais.

No Canadá, desde 2014 os médicos autorizam o acesso dos pacientes à planta uso medicinal, que é fornecida por produtores devidamente licenciados, e não há condição patológica específica para ser administrada, podendo inclusive ser prescrita por enfermeiros (ABUHASIRA; SHBIRO; LANDSCHAFT, 2018). Existem no país 44 produtores autorizados pelo Ministério da Saúde, sendo permitido o autocultivo doméstico, desde que não exceda o número de seis plantas e o uso seja justificado (AGUILAR; GUTIÉRREZ; SÁNCHEZ, 2018).

Em outubro de 2018, o “*Cannabis Act*”, o novo marco regulatório, tornou legal a produção, distribuição e o consumo de produtos comestíveis, extratos e produtos de uso tópico derivados da Cannabis. O documento institui regras sobre a venda, a posse, a produção e a distribuição de produtos derivado da Cannabis para uso medicinal. Entre outros objetos, o ato do governo canadense estabelece regra para o acesso a produtos com qualidade controlada e institui rigorosa regulação da cadeia produtiva. É importante

destacar a preocupação do governo com o alerta para os riscos, uso correto e indicações dos produtos (CANADÁ, 2018b).

Neste país existe um sistema voltado para a promoção da segurança na produção, sistema de cultivo, processamento e venda de Cannabis para uso medicinal, o *Health Canada Licensed Producer System*. A autoridade sanitária canadense Health Canadá é responsável por este licenciamento, através de processo de checagem dos itens necessários à garantia da segurança e da qualidade, o que inclui uma avaliação da integridade da gestão e dos proprietários das empresas, bem como auditorias financeiras, gestores e inspeções sobre o processo produtivo. A Health Canada emite os seguintes tipos de licenças (AGLC, 2020):

- Cultivo (produção primária);
- Processamento da matéria-prima e produção;
- Comercialização de produtos médicos;
- Análise laboratorial;
- Pesquisa sobre a Cannabis.

O *Cannabis Act* regula em detalhe o cultivo e o processamento da Cannabis. A regulamentação categoriza três tipos de cultura: microcultivo (cultivo em pequena escala), cultivo padronizado e cultivo de mudas e sementes. É interessante o detalhamento destas atividades: a preocupação com aspectos agronômicos (zoneamento de área), responsabilidade técnico-gerencial do cultivo e regulação dos fluxos relativos ao suprimento da cadeia produtiva, pesquisa e desenvolvimento. O processamento dedica particular atenção ao gerenciamento da responsabilidade técnica sobre o processamento e a distribuição de atividades, dispondo de forma detalhada sobre os controles, a cadeia de suprimento e gerenciamento da qualidade. No país, foi instituída a figura do “*quality assurance person*”, responsável pela garantia da qualidade da Cannabis antes de ela ser colocada à venda, por investigar problemas de qualidade identificados e tomar as medidas necessárias para a redução do risco relacionado (CANADÁ, 2018a; CHAPMAN; SPETZ; LIN, 2016).

A licença para realização de testes laboratoriais sobre as amostras, cuja autorização deve ser dada pelo Ministério da Saúde canadense, deve cumprir uma série de exigências técnicas. A regulação deste país contempla também os sistemas de controle dos processos produtivos, pesquisa, importação e exportação de produtos e distribuição. De maneira geral, a regulação canadense apresenta elementos consistentes de

gerenciamento do risco em todo o processo produtivo, estabelecendo inclusive as responsabilidades neste sentido nas diferentes fases produtivas (cultivo, processamento, embalagem, controle de qualidade, distribuição (CANADÁ, 2020).

O Uruguai foi o primeiro país no mundo a legalizar completamente o mercado de Cannabis, envolvendo o uso medicinal, científico e recreacional. Junto ao Instituto de Regulação e Controle da Cannabis (IRCCA), o governo uruguaio define e aplica os critérios e condições para autorização do cultivo e consumo (AGUILAR; GUTIÉRREZ; SÁNCHEZ, 2018).

Em dezembro de 2019, o Senado uruguaio sancionou a chamada *Ley integral para el fomento y acceso al cannabis medicinal y terapéutico*, que passou a regular o acesso aos produtos medicinais e estabeleceu que os tratamentos devem ser realizados com produtos com qualidade controlada para garantia da segurança. A lei criou o Programa Nacional de Acesso à Cannabis Medicinal e Terapêutica, a ser coordenado pelo Ministério da Saúde Pública e o Instituto de Regulação e Controle de Cannabis. A lei classifica os produtos em: especialidades farmacêuticas registradas e produtos vegetais (especialidade vegetal, medicamento fitoterápico novo, medicamento fitoterápico tradicional, produto vegetal à base de Cannabis) e formulações magistrais. Entre outras instâncias gestoras do programa, destaque-se a Comissão para a Inclusão Social e Produtiva de Pequenos e Médios Produtores da Cannabis Medicinal e seus Derivados e passa a regular o funcionamento das Associações de Pacientes Usuários da Cannabis Medicinal (IRCCA, 2020; URUGUAI, 2019); (URUGUAY, 2019).

No Chile, o governo autoriza o uso via prescrição médica e os produtos podem ser retirados em farmácias (ABUHASIRA; SHBIRO; LANDSCHAFT, 2018). Neste país, os produtos são produzidos exclusivamente por um fabricante, a empresa Knop. A investigação e a produção de derivados da Cannabis para fins de investigação e medicinal está autorizada mediante autorização prévia do Instituto Nacional de Saúde. O país autorizou o autocultivo para fins medicinais e o uso recreativo privado.

A Colômbia estabeleceu um marco regulatório para o acesso medicinal e científico à Cannabis, o qual dispõe que o Estado controla o mercado e o licenciamento de produtores, da manufatura, da exportação, da transformação e da pesquisa (COLÔMBIA, 2015). O governo colombiano reconheceu formalmente a existência prévia de zonas de cultivo em diferentes regiões do país, com as quais estabeleceu uma relação de compra e fornecimento de matéria-prima, incorporando os produtores

familiares e de média escala no marco regulatório. Enfrenta o desafio de fornecer assistência técnica aos cultivadores, conforme as exigências da produção de matéria-prima de uso medicinal. O país é um recordista internacional em termos de produção relacionada ao uso medicinal de Cannabis (AGUILAR; GUTIÉRREZ; SÁNCHEZ, 2018).

O caso colombiano merece destaque e conhecimento, seja pela peculiaridade da cadeia produtiva socialmente inclusiva e geradora de renda, como pelos desafios e soluções relacionadas à manutenção da qualidade da matéria-prima vegetal.

O Peru aprovou em novembro de 1970 a “*lei de regulação do uso terapêutico e medicinal da Cannabis e derivados*”, que regula o uso, a comercialização e a produção. Na Argentina, o governo autorizou os pacientes a importarem a medicação enquanto desenvolve a produção para o mercado interno (EL PAÍS, 2019; AGUILAR; GUTIÉRREZ; SÁNCHEZ, 2018).

Em Israel representa o único país do Oriente Médio a aplicar formalmente o uso medicinal da Cannabis fundou-se uma agência dedicada ao uso medicinal da Cannabis (Agência Israelense de Cannabis Medicinal), responsável pelo licenciamento do cultivo, extração, armazenagem e distribuição dos produtos derivados da espécie (AGUILAR; GUTIÉRREZ; SÁNCHEZ, 2018). Em 2012, havia mais de 10 mil pacientes com autorização especial para consumir Cannabis medicinal no país, cuja indústria da Cannabis medicinal se expande fortemente, impulsionada pelo desenvolvimento científico e tecnológico no campo (TNI, 2012). Neste país não há o instrumento da prescrição, mas uma recomendação do médico e uma checagem por parte do governo acerca da impossibilidade terapêutica por outros meios. Um aspecto institucional interessante é que a regulação no país não é fruto de norma legislativa ou regulatória, mas de um programa do Ministério da Saúde, que possui salvo-conduto para o uso medicinal da Cannabis (COITIÑO; ROBAINA; PEYRAUBE, 2019).

A informação sobre a estrutura de controle de qualidade laboratorial em todos estes países é particularmente difícil de ser encontrada, assim como no próprio Brasil. Vale destacar o caso dos Estados Unidos, onde o controle de qualidade laboratorial é efetivamente um mercado dentro do mercado da Cannabis, sendo, portanto, objeto de regulação específica, e tem influenciado sobremaneira tanto os preços como na aceitação dos produtos (VALDES-DONOSO; SUMNER; GOLDSTEIN, 2019).

No panorama apresentado acima, chama atenção o avanço do caso holandês, com sua estratégia exportadora para os demais países da Europa, situação análoga àquela que os Estados Unidos parecem estar sinalizando para o Brasil. Destaca-se, com relação aos EUA, a diversidade de esquemas regulatórios entre os estados e em especial a grande amplitude do mercado (33 estados), a pesquisa tecnológica e o fato de serem os fornecedores predominantes do nascente mercado brasileiro. Dentre os países da América Latina, o Uruguai tem se destacado no avanço regulatório sobre o tema, sendo o caso mais notável, dada a amplitude da regulação. O caso colombiano merece destaque e investigação em função da peculiaridade de sua cadeia produtiva, socialmente inclusiva e geradora de renda. Vale salientar a necessidade de conhecer, em relação a esse país, as estratégias relacionadas ao controle de qualidade dos derivados da espécie.

Apesar da atratividade do mercado da Cannabis, algumas questões têm permeado as análises dos investidores, especialmente sobre o gerenciamento da relação entre interesse público, qualidade dos produtos e riscos regulatórios. Destacam-se a questão da reputação das firmas que atuam em um mercado ainda em nascimento e a necessária tendência à distinção por meio da capacidade de controlar, testar e aprovar a qualidade, a segurança e a efetividade terapêutica dos produtos oferecidos (SIMPSON, 2019).

COITIÑO, ROBAINA e PEYRAUBE (2019) apontam um aspecto frequente na grande parte dos modelos regulatórios relacionados ao uso medicinal da Cannabis, que é a criação, por parte de alguns países, de uma agência especializada no tema, com diferentes graus e abrangências institucionais de controle das substâncias. Segundo os autores, todas estas agências “especiais” estão vinculadas ao respectivo Ministério da Saúde dos países de origem e se configuram como exceções no processo de regulação de drogas.

No Brasil, a proposição de criação de uma agência específica foi tema abordado em evento internacional realizado em 2010 pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), sob o título Simpósio Internacional: “Por uma Agência Brasileira da Cannabis Medicinal?” (CEBRID, 2010). A existência e a proposição de criação desta agência reforçam a importância e a peculiaridade dos derivados da Cannabis para uso medicinal enquanto objeto regulatório. A criação de uma categoria de produtos (produtos de Cannabis) e marco regulatório específicos expressam de fato a complexidade científica e tecnológica destes produtos.

Segundo a base de dados Cortellis⁵, existem hoje, em termos de desenvolvimento de medicamentos e produtos de uso medicinal com fitocanabinoides, 82 estudos clínicos em fase 3, que é a última fase de desenvolvimento tecnológico de um medicamento, e cerca de 34 em fase 4, que é a fase de avaliação após o registro para comercialização de produto.

A mesma base de dados informa que há mais de 1.200 projetos efetivos, distribuídos entre cerca de 200 instituições ao redor do mundo, em diversas fases de execução, e voltados para o desenvolvimento de produtos com fitocanabinoides como princípio ativo principal.

O panorama aqui apresentado demonstra a intensa dinâmica de ajustes regulatórios, produtivos e de desenvolvimento tecnológico no mundo em relação aos produtos de Cannabis.

4.4. Análise dos Fatores de Contexto

Reiterando, os fatores de contexto foram selecionados dos chamados domínios de contexto (ANVISA, SNVS, CIDADÃO e SETOR REGULADO), e sua seleção se deu a partir de uma análise interpretativa do conteúdo exposto na seção de Contextualização deste trabalho. Os fatores selecionados serão discutidos e inseridos em uma matriz com as potenciais interações entre estes fatores e os componentes dos elementos constituintes do modelo lógico do programa.

4.4.1. Fatores de Contexto Relacionados ao Domínio “Anvisa e Sistema Nacional de Vigilância Sanitária”

Os contextos relacionados à Anvisa e ao laboratório do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária foram unificados por constituírem o mesmo sistema. O objetivo é integrar as prerrogativas da Agência com as do SNVS, de modo a conformar um contexto único do aparato regulatório. Em síntese, os elementos elencados refletem aspectos de diferentes naturezas e dimensões, do nível de formulação regulatória do papel coordenador da Anvisa, das responsabilidades das demais instâncias federativas do SNVS, bem como dos aspectos técnicos, estratégicos e operacionais dos laboratórios.

⁵ Acesso à Base Cortellis disponibilizado pela Coordenação de Gestão Tecnológica – Gestec, de 30/4/20 a 04/5/20.

Os desafios da atuação analítico-laboratorial sobre os produtos de Cannabis estão diretamente vinculados às questões de ordem conjuntural e institucional, dentre as quais destaca-se a necessidade de aprimoramento do planejamento, do gerenciamento e da atuação sistêmica dos laboratórios analíticos junto ao SNVS.

É importante evidenciar a criticidade dos dados relacionados à capacidade analítica dos laboratórios do SNVS. Os perfis analíticos disponibilizados pelo site da Anvisa são de difícil visualização, pouco abrangentes e detalhados. Faltam o detalhamento da infraestrutura laboratorial, e os escopos analíticos informados merecem ser verificados localmente em termos de efetividade, operacionalidade e viabilidade técnica. Tal fato influi diretamente na necessidade de serem estabelecidas atividades de dimensionamento destes recursos para o estabelecimento do monitoramento analítico de produtos de Cannabis.

Os desafios para a atuação dos laboratórios ganharam se ampliaram com a criação da nova dinâmica de incorporação de capacidade analítica ao SNVS e o novo processo de credenciamento de laboratórios privados para o exercício de monitoramento analítico em vigilância sanitária instituído pela RDC nº 390/2020 (BRASIL, 2020).

É possível presumir que a instituição da figura do laboratório oficial credenciador a partir da RDC nº 390/2020 impacte a trajetória institucional dos laboratórios oficiais da Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária ao assumirem, além de sua função analítica, a de regulação da atividade laboratorial através de processo de avaliação e credenciamento de laboratórios não oficiais ou privados. A pequena acumulação técnico-científica do aparato regulatório, em especial do analítico-laboratorial no caso específico da regulação de produtos de Cannabis, é um aspecto crítico, seja no campo da oferta de serviços analíticos, seja no de auditoria e avaliação de laboratórios sobre este particular objeto.

A simultaneidade da regulação que prevê a participação de laboratórios privados na vigilância sanitária com a primeira norma regulatória específica acerca de produtos de Cannabis sinaliza a possibilidade de que essa regulação possa ser alvo do interesse de laboratórios internacionais, provavelmente mais dotados de experiências, acumulações e conhecimento técnico e regulatório.

Salientar também, como fator notadamente positivo, a mobilização por parte da Anvisa, a partir da Coordenação de Laboratórios (GELAS), expressa no respectivo Relatório de Gestão de 2019, através do planejamento das ações de reorganização da rede

de laboratórios, das ações programáticas e especificamente a respeito da regulação dos produtos de Cannabis (ANVISA, 2019e).

Em seguida, os fatores de contexto selecionados:

Quadro 21 – Fatores de Contexto Relacionados ao Domínio “ANVISA e SNVS”

Ausência de ferramenta de gerenciamento da capacidade analítica dos laboratórios do SNVS
Ausência da função Planejamento Estratégico das ações laboratoriais do SNVS
Ausência de rito formal e dinâmica estruturada de Planejamento e Avaliação de Programas de Monitoramento Analítico executados pelos laboratórios que operam no SNVS
Ausência de Sub-Rede voltada a Produtos de Origem Vegetal, Derivados Vegetais, Insumos Farmacêuticos Ativo e Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais
Dificuldade de visualização do perfil e da capacidade analítica do SNVS
Necessidade de efetivação de capacidade analítica para todos os parâmetros analíticos relacionados à qualidade dos produtos derivados da Cannabis
Necessidade de acreditação e credenciamento laboratorial na norma ABNT ISO 17025 (Requisitos gerais para competência de laboratórios de ensaio e calibração)
Ausência de Monografia Farmacopeica específica para produtos derivados da Cannabis
Necessidade de Mapeamento da Capacidade Instalada e Analítica dos Laboratórios do SNVS
Pouca experiência e produção analítica sobre produtos de origem vegetal por parte dos laboratórios do SNVS
Inexistência de experiência prévia de Programa de Monitoramento de Produtos de Origem Vegetal
Alto Custo e indisponibilidade de padrões analíticos para as análises
Estabelecimento de ações de fiscalização e inspeção sanitária dos produtores internacionais
Discrepância de Perfis Analíticos entre os laboratórios da RNLVS
Diversidade de parâmetros a serem analisados (pureza, contaminação e composição)
Necessidade de Divulgação dos Resultados Analíticos
Necessidade de aprimorar a articulação e formulação integrada das ações de monitoramento com as instâncias gestoras dos laboratórios envolvidos (estados, municípios, instituições públicas e privadas)
Implementação pela Anvisa, através de sua Gerência de Laboratórios, dos pacotes de trabalho do Projeto de Análise e Reestruturação da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas) e da Rede Nacional de Laboratórios em Vigilância Sanitária (RNLVS), constante do Planejamento Estratégico da Agência (ANVISA, 2016, 2019e)
Proposta de avaliação da qualidade e produtividade dos laboratórios da RNLVISA com base em indicadores
Novos critérios de credenciamento e habilitação de laboratórios para operarem junto ao SNVS (BRASIL, 2020)

O Planejamento de ações relacionadas ao Programa Especial de Monitoramento dos Produtos de Cannabis, conforme relatório de gestão da área de laboratórios da Anvisa (ANVISA, 2019e)
A participação de laboratórios privados nas análises de monitoramento e de cunho fiscal relacionadas aos produtos de Cannabis
A existência de um mercado desenvolvido de análises laboratoriais de produtos de Cannabis nos Estados Unidos (o maior fornecedor destes produtos no Brasil)
Necessidade de definição de recursos financeiros para custear o Programa de Monitoramento Analítico, previsto na RDC nº 327/2019

4.4.2. Fatores de Contexto Relacionados ao Domínio Cidadão

Os movimentos regulatórios que ocorreram até o final de 2019, quando da publicação da regulação específica de produtos derivados da Cannabis, não parecem estar cessados após a publicação da RDC nº 327/2020. A mobilização social pelo acesso a estas substâncias deve se intensificar e provavelmente envolverá o espectro da avaliação da qualidade destes produtos.

Em que pese a restrição do Conselho Federal de Medicina de aplicação terapêutica para casos refratários aos tratamentos convencionais, as informações sobre as autorizações de importação indicam a aplicação sobre diversas condições patológicas, pressupondo formulações, posologias e situações de uso distintas e, portanto, riscos potenciais diferenciados.

O aumento entre 2019 e 2020 de 84% no número de autorizações de importação de produtos de Cannabis no país, já antes da vigência da regulação da comercialização destes produtos, sugere o crescimento desta demanda a partir de fevereiro de 2020, quando passa a vigorar a RDC nº 327/2020 (ANVISA, 2019c; 2020c). Este aumento de importações individuais pressupõe aumento do número de exposição aos riscos potenciais relacionados ao uso destes produtos, o que demanda o seu devido monitoramento.

A RDC nº 335/2020 (ANVISA, 2020a) publicada poucos meses após a RDC 327/2019 dispõe sobre os procedimentos de importação de Produtos de Cannabis por pessoa física. As informações sobre estas importações (característica dos produtos, perfil do paciente e de uso) representam portanto um universo de dados fundamentais para o mapeamento dos riscos relacionados a estes produtos e das ações de monitoramento sanitário decorrentes.

O significativo número de médicos prescritores no Brasil e o crescente número de pacientes constituem um universo de potencial demanda por informações analíticas

acerca da qualidade, da segurança e da eficácia destes produtos. A RDC nº 327/2019, ao dispor especificamente sobre a divulgação dos dados analíticos oriundos do programa de monitoramento, reforça a provável demanda por estas informações e, portanto, a necessidade de incluir esta atividade no escopo de ações programáticas.

Ressalte-se aqui o artigo 17 da RDC nº 335/2020, sobre a ciência, por parte dos pacientes e respectivos médicos prescritores, com relação à falta de comprovação da qualidade, segurança e eficácia dos produtos de Cannabis:

Art. 17. A prescrição realizada pelo profissional e a solicitação de Autorização pelo paciente ou seu responsável legal representam a ciência e o aceite por ambos da ausência de comprovação da qualidade, da segurança e da eficácia dos produtos importados, bem como pelos eventos adversos que podem ocorrer, sendo o profissional prescritor e o paciente ou seu responsável legal totalmente responsáveis pelo uso do produto.

Tal disposição pode estimular a demanda pela avaliação analítico-laboratorial destes produtos, especialmente no que tange aos critérios de qualidade e segurança.

Outro aspecto importante a ser destacado é o universo de uso medicinal a partir do autocultivo associativo e doméstico autorizado judicialmente no país. No âmbito associativo, existiam no país, já no ano de 2020, mais de vinte associações voltadas para a defesa dos interesses, atendimento e cuidados aos pacientes usuários destas substâncias (APEPI, 2020), constituindo um universo de significativo poder de influência sobre o processo regulatório e ações de vigilância sanitárias vinculadas. As conquistas, em termos de acesso a produtos derivados da Cannabis antes da regulamentação específica, devem-se, em grande medida, à interpelação de processos judiciais oriundos de pacientes apoiados por estas associações.

Ao final de 2020 haviam cerca de noventa *habeas corpus* autorizativos de cultivo doméstico para o cultivo e uso medicinal da espécie (REFORMA, 2020). Os HC seguem sendo deferidos dada a necessidade, expressa por seus solicitantes, e aceitas por grande parte dos juízes, acerca do acesso aos benefícios terapêuticos da espécie (FIGUEIREDO, 2019). Este contingente, em que pese a excepcionalidade jurídica dos casos, representa um potencial demandante das análises dos produtos que produz e consome, o que pode afetar diretamente o dimensionamento dos recursos e atividades necessárias ao monitoramento sanitário destes produtos.

A tramitação de projetos no âmbito legislativo e voltados para a viabilização do cultivo da Cannabis no país sinaliza para uma potencial e significativa mudança dos

contextos produtivo, regulatório e de uso dos produtos derivados da espécie. A partir da publicação da regulamentação específica, aspectos como risco, qualidade, segurança e eficácia se tornam alvos e prerrogativas do gerenciamento do risco por parte da esfera regulatória.

Em seguida, os respectivos fatores selecionados:

Quadro 22 – Fatores de Contexto Relacionados ao Domínio Cidadão

Diversidade de usos terapêuticos
Ampliação do número de importações de produtos derivados da Cannabis
Engajamento e mobilização social junto à Anvisa e às demais instâncias estatais sobre os aspectos regulatórios do uso medicinal de derivados da Cannabis
Ampliação potencial do número de pessoas utilizando os produtos de Cannabis após a regulamentação
Demanda pelos resultados da avaliação laboratorial dos produtos da Cannabis
Projetos de lei em tramitação voltados para regulamentação em lei federal sobre o cultivo e uso medicinal de derivados da Cannabis
Inclusão da cobertura de terapêutica com produtos derivados da Cannabis nos planos e operadoras de saúde suplementar
Distribuição nacional do uso de produtos de Cannabis com significativa concentração nos estados do Rio de Janeiro e São Paulo
A mobilização e a existência do universo do cultivo individual e associativo autorizado judicialmente
Potencial incorporação no conjunto de produtos a serem oferecidos pelo Sistema Único de Saúde

4.4.3. Fatores de Contexto Relacionados ao Domínio Setor Regulado

Diante da expectativa da efetivação das ações de gerenciamento, monitoramento e controle sanitário dispostas pela RDC nº 327/2019, especialmente com a possibilidade da avaliação laboratorial destes produtos pelo aparato regulatório, o setor regulado passa a ter como objeto estruturado a necessidade de garantia da qualidade destes produtos, o que não ocorria à época da comercialização de produtos sob regime de excepcionalidade.

O setor regulado relacionado aos produtos de Cannabis atualmente se vincula, quase na sua totalidade, ao exterior do país. A vinculação do mercado nacional às cadeias produtivas internacionais inclui um importante desafio regulatório em relação a estes produtos, em face das especificidades produtivas e de controle de qualidade dos derivados vegetais. Os reflexos destas especificidades sobre as características dos produtos impõem

um importante desafio de atuar sob o ponto de vista regulatório no controle dos riscos provenientes dos diversos contextos produtivos, seja do ponto de vista da verificação dos dados de qualidade e segurança destes produtos fornecidos pelos detentores (uma exigência da RDC nº 327/2019), ou da realização das eventuais inspeções de boas práticas laboratoriais e de fabricação.

A significativa diversidade de regimes regulatórios e de nações fornecedoras de produtos de Cannabis para o Brasil (Canadá, Holanda, Suíça, Estados Unidos, Chile e Uruguai) representa um importante universo a ser explorado em termos de experiências regulatórias. Os respectivos modelos aplicados podem vir a oferecer importante contribuição (Recursos Cognitivos) para o delineamento das ações regulatórias destes produtos e, em especial, para o Programa de Monitoramento Analítico destes produtos no país.

Segundo os dados obtidos, o maior fornecedor de produtos de Cannabis para o Brasil são os Estados Unidos, cuja variedade de regimes regulatórios internos (33 estados com iniciativas próprias) e provavelmente de parâmetros aplicados, requer um aprofundamento sobre os efeitos que este contexto produz nos produtos oriundos deste país. Além disso, alguns sistemas de controle laboratorial destes produtos parecem apresentar exemplos positivos, como o do estado da Califórnia.

A ausência de estabelecimento efetivo de monografias no Brasil e nos países produtores constitui um desafio a mais no planejamento das atividades e produtos da atividade laboratorial (validação, otimização e estabelecimento de metodologias analíticas).

A expressiva quantidade de projetos de desenvolvimento de produtos (1.200) de companhias dedicadas a este segmento do mercado (duzentas), bem como de produtos em fase avançada de desenvolvimento ao redor do mundo, pressupõe um futuro regulatório ainda mais diversificado e desafiador em termos de produtos, riscos potenciais e necessidade de monitoramento.

A decisão da Justiça do Estado de São Paulo sobre a obrigatoriedade, por parte da operadora Bradesco Saúde, de cobertura do tratamento com produto à base de canabidiol de uma criança com Síndrome de Angelman, expõe o sinal de ampliação do universo-alvo do monitoramento e controle sanitário dos produtos de Cannabis.

No que tange ao universo internacional, particular destaque deve ser dado à dificuldade de obtenção de dados relacionados aos regimes regulatórios dos países de

origem, bem como acerca dos resultados das políticas regulatórias locais. A literatura científica sobre o assunto é particularmente escassa. Segundo Belackova (2018):

Internacionalmente a regulação da cannabis medicinal se desenvolve de forma idiossincrática dependendo da formulação e do contexto local. Até o momento, não houve nenhuma tentativa na literatura científica de documentar sistematicamente a variedade de possibilidades regulatórias para a cannabis medicinal.

Seguem no Quadro 23 abaixo os fatores de contexto identificados e relacionados ao domínio Setor Regulado:

Quadro 23 – Fatores de Contexto Relacionados ao Domínio Setor Regulado

Diversidade de regimes regulatórios dos países fornecedores de matéria e de produtos finais
Diversidade de parâmetros de qualidade e de processos de implementação destes nos países s fornecedores de produtos finais e matéria-prima semi processada
Provável predominância de produtos originários dos Estados Unidos, onde existe conflito entre a regulação federal e os diversos formatos regulatórios dos produtos nos estados do país
Provável aumento de oferta de novos produtos
Diversidade de produtos ofertados
Diversidade de fornecedores e detentores
Produtos com registro de suplemento alimentar no exterior
Experiência acumulada internacionalmente sobre a regulação dos produtos
Número reduzido de deferimentos de autorização de produção, importação e comercialização no país
1.200 projetos de desenvolvimento produtos derivados da Cannabis para uso terapêutico
82 estudos clínicos em fase clínica 3 de desenvolvimento e cerca de 34 em fase 4 (produtos já em comercialização e registrados sob avaliação) ao redor do mundo
200 instituições ao redor do mundo desenvolvendo medicamentos à base de Cannabis

5 CONCLUSÃO

Diante dos fatores elencados e das potenciais interações destes sobre a constituição do monitoramento analítico de produtos de Cannabis enquanto parte integrante do processo regulatório destes produtos, é possível traçar algumas considerações e conclusões.

A incipiente comercialização destes produtos de Cannabis no país enfatiza a necessidade da caracterização dos produtos, de seus usos e respectivos regimes (produtivos e regulatórios) de maneira prévia e, concomitantemente, à implementação do programa de monitoramento destes produtos. A complexidade de elementos levantados, a diversidade de fontes (literatura científica, canais de comunicação e bases de dados institucionais) e a incipiência do processo impõem o aprimoramento e o aprofundamento informacional para uma melhor análise situacional e inserção estratégica da atividade analítico-laboratorial no âmbito das respectivas ações de vigilância sanitária.

As relações de uso, consumo e produção dos derivados da Cannabis para uso medicinal estão ainda em sua fase inicial no país e, nesse sentido, as variáveis potencializadoras do risco, decorrentes das eventuais contradições (negligência, adulteração, contaminação, deficiências produtivas), precisam ser analisadas de forma sistemática e com fontes de informação adequadas.

O contexto institucional da Rede dos Laboratórios do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como também a atual disposição coordenativa e gerencial da Anvisa sobre a rede de laboratórios, por conta das disposições da RDC nº 390/2020, representam um momento positivo e oportuno no sentido de avaliação da disponibilidade e da necessidade de recursos cognitivos (tecnologias analíticas, informações sobre as características e usos dos produtos) e organizativos (infraestrutura laboratorial, logística de amostras, insumos, fase analítica etc.) dos laboratórios da rede.

Os levantamentos das capacidades acima são fundamentais para o dimensionamento dos recursos econômicos e políticos necessários à estruturação do monitoramento analítico dos produtos de Cannabis e de sua inserção sistemática no processo regulatório relacionado.

As informações identificadas neste trabalho acerca dos produtos derivados da Cannabis e seus contextos produtivo, regulatório e de uso se mostram contributivas, mas

não suficientes para o estabelecimento de recursos de cálculo necessários ao planejamento do monitoramento analítico e das ações regulatórias destes produtos.

O alcance de resultados sanitários imediatos, intermediários ou finais associados ao monitoramento laboratorial nas ações de vigilância sanitária dos produtos aqui abordados está relacionado à capacidade de percepção e de apropriação das potenciais interações entre os diversos agentes envolvidos neste processo regulatório (SNVS, Cidadão e Setor Regulado) .

Conclui-se, por fim, que o objeto regulatório (Produtos de Cannabis) aqui abordado está inserido em um complexo contexto, cujas interações e padrões de relacionamento estão ainda se configurando, expressando o oportuno momento para a devida análise situacional, formulação estratégica e concepção sistêmica da função analítico-laboratorial nas ações de vigilância e regulação sanitária dos Produtos de Cannabis.

6 PRODUTO TECNOLÓGICO

6.1. Proposta de Dinâmica de Contextualização para Delineamento das Atividades (Estruturantes e Operativas) e dos Recursos Necessários ao Programa de Monitoramento Analítico-Laboratorial de Produtos de Cannabis

O produto tecnológico envolve a apresentação do relatório técnico como elemento necessário para a contextualização do programa de monitoramento, que é o objetivo desta dissertação. Considera-se, portanto, que mais relevante é a proposição da dinâmica de contextualização como um todo do que o conteúdo do relatório técnico (Quadro 24), o qual, ainda que com conteúdo delimitado neste trabalho, tende a se tornar defasado no momento de realização da oficina aqui proposta.

Quadro 24 – Conteúdo Relatório Técnico sobre os Fatores de Contexto – Regulação Sanitária de Produtos de Cannabis

Relatório Técnico sobre os Fatores de Contexto – Regulação Sanitária de Produtos de Cannabis	Conteúdo Tópico 4.4. Apresentação, Discussão dos Fatores de Contexto e Conclusão
--	--

A dinâmica aqui proposta tem o intuito de promover a ampliação das perspectivas e olhares em relação à influência dos elementos de contexto abordados no presente trabalho sobre as atividades e os recursos necessários à constituição da ação de monitoramento analítico de produtos de Cannabis. Neste sentido trabalha com quatros instrumentos básicos a serem construídos pelos participantes:

- A concepção de um modelo lógico básico do programa analítico (Figura 26);
- Apresentação de Relatório Técnico – Fatores de Contexto Relacionados ao Monitoramento Analítico de Produtos;
- A elaboração de uma Matriz de Contextualização (Figura 25);
- Uma Matriz Consolidada – Interações entre os Fatores de Contexto e as Atividades e Recursos do Programa (Quadro 25).

Quadro 25 – Matriz de Contextualização

	Contexto Anvisa / SNVS	Contexto Setor Regulado	Contexto Cidadão/ Uso
Fatores elencados	Dificuldade de visualização do perfil e da capacidade analítica do SNVS;	Diversidade de regimes regulatórios dos países fornecedores de matéria prima semi processada e de produtos	Diversidade de usos terapêuticos
	Pouca experiência e produção analítica sobre produtos de origem vegetal por parte dos Laboratórios do Sistema	Diversidade de Produtos ofertados	Engajamento e mobilização social junto a Anvisa, e as demais instâncias estatais sobre os aspectos regulatórios
	Ausência de Monografia Farmacopeica específica para produtos derivados da Cannabis;	Experiências acumulada internacionalmente sobre a regulação dos produtos	Ampliação de números de importação de produtos derivados da Cannabis
	Necessidade de Divulgação dos Resultados analíticos	Produtos com registro de suplemento alimentar no exterior	Potencial demanda pelos resultados da avaliação laboratorial dos produtos da Cannabis
	Falta de Previsão de Recursos no PV-VISA para o Programa de Monitoramento de Produtos de Cannabis	Provável aumento de oferta de novos produtos	Projetos de lei em tramitação voltados para regulamentação em lei federal sobre o uso e cultivo medicinal de derivados da Cannabis
	Ausência da função Planejamento Estratégico das ações laboratoriais do SNVS	Predominância de produtos originários dos Estados Unidos	Inclusão nos plano de saúde a cobertura de terapêutica com Produtos derivados da Cannabis.

Fonte: elaboração do autor.

Primeira fase – Dinâmicas

Primeira Dinâmica: Apresentação de Relatório Técnico de Contextualização do Monitoramento Analítico de Produtos de Cannabis, contendo os Fatores de Contexto identificados, os conteúdos apresentados nos tópicos de discussão do presente trabalho e a respectiva conclusão.

Segunda Dinâmica: Validação, por parte dos integrantes, dos Fatores de Contexto apresentados e inclusão/exclusão de fatores em cada um dos domínios da Matriz de Fatores.

Terceira Dinâmica: Consolidação em matriz única, a ser trabalhada de forma colaborativa (segunda fase).

Figura 26 – Fluxo das Dinâmicas de Contextualização Programática



Segunda fase – Dinâmicas

Quarta Dinâmica: Apontamentos, pelos participantes, das potenciais implicações dos Fatores de Contexto identificados sobre o conjunto de atividades (estruturantes ou operativas) do monitoramento analítico.

Quinta Dinâmica: Consolidação das contribuições em quadro geral de inferências sobre as interações entre o contexto e o programa de monitoramento analítico.

Figura 27 - Proposta de Modelo Lógico do Programa de Monitoramento Analítico



Fonte; Elaborado a partir do modelo de (MCLAUGHLIN; JORDAN, 2004).

Quadro 26 – Interações entre Contexto e o Programa de Monitoramento Analítico

Domínio de Contexto	Fator de Contexto	Atividades necessárias	Recursos de Cálculo	Recursos Cognitivos	Recursos Organizativos	Recursos Econômicos	Recursos Políticos
SETOR REGULADO	Diversidade de regimes regulatórios dos países fornecedores de matéria prima semi processada e de produtos finais;	Mapeamento dos produtos, respectivos e parâmetros regulatórios	Prever discrepâncias	Conhecimento sistematizado regimes regulatórios e impactos sobre as características dos produtos finais	Designar profissionais para este mapeamento	Avaliar necessidades e custos	Articulação de cooperação e compartilhamento de informações
CIDADÃOS	Demanda por resultados analíticos	Definir dinâmica e processo de divulgação de resultados	Capacidade de atender as expectativas de informação sobre os resultados analíticos	Conhecimento sobre as formas adequadas de divulgação dos resultados	Planejar meios e formatos de divulgação	Avaliar necessidades e custos	Verificar restrições e possibilidades legais de divulgação dos resultados
ANVISA	Dificuldade de visualização do perfil e da capacidade analítica do SNVS	Aprimorar ferramenta de gerenciamento e mapear a capacidade analítica dos laboratorios	Capacidade de avaliar e planejar a oferta analítica	Informações atualizadas sobre a capacidade analítica dos laboratorios da rede	Sistemas de informação sobre a capacidade analítica	Avaliar necessidades e custos	
SNVS	Ausência de Monografia Farmacopeica específica para produtos derivados da Cannabis;	Definir parâmetros de qualidade, segurança e eficácia dos produtos	Capacidade de identificar e suprir as necessidades de referência de qualidade, segurança e qualidade	Conhecimento Parâmetros de qualidade, segurança e eficácia	Cooperação técnico-científica	Avaliar necessidades e custos	Articulação entre entidades regulatórias internacionais e setor regulado

Fonte: elaboração do autor.

REFERÊNCIAS

ABNT. **NBR ISO/IEC 17000: Avaliação de conformidade: vocabulário e princípios gerais.** Rio de Janeiro. 2005.

ABNT. **N. ISO 31000: Gestão de riscos: princípios e diretrizes.** Rio de Janeiro. 2009.

ABNT. **IEC 17025: 2017: Requisitos gerais para competência de laboratórios de ensaio e calibração.** Rio de Janeiro. 2017.

ABRACE. **Associação de Apoio Cannabis e Esperança.** 2019. Disponível em: <https://abracesperanca.org.br/home/>. Acesso em: 8 de maio de 2019.

ABUHASIRA, R.; SHBIRO, L.; LANDSCHAFT, Y. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products—Regulations in Europe and North America. **European journal of internal medicine**, 49, p. 2-6, 2018.

AGLC. **Licensed Producers Canada.** 2020. Disponível em: <https://aglc.ca/cannabis/licensed-producers>. Acesso em: 4 de fevereiro de 2020.

AGOSTINHO, M. E. **Complexidade e organizações: em busca da gestão autônoma.** 2003. 8522435650.

AGUILAR, S.; GUTIÉRREZ, V.; SÁNCHEZ, L. Medicinal cannabis policies and practices around the world. **Int. Drug Policy Consort. Briefing paper**, p. 1-32, 2018.

AIRES, P. S. R. **Estudo de Sazonalidade da espécie *Anadenanthera colubrina*: obtenção de impressões de digitais por UV/Vis, CCD-AE e CLAE-DAD para aplicação no controle de qualidade da droga vegetal.** Universidade Federal de Pernambuco. 2017.

ALMEIDA FILHO, N. O conceito de saúde e vigilância sanitária. *In: Vigilância Sanitária: desvendando o enigma.* Salvador: EDUFBA. 2008.

AMORIM, M. P. D. **Fatores críticos para acreditação e manutenção da acreditação de ensaios de interesse em vigilância sanitária segundo a ABNT NBR ISO/IEC 17025 nos laboratórios centrais de saúde pública.** 2016.

ANVISA. **Guia para qualidade em Química Analítica: uma assistência a Acreditação.** 2004. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/laboratorios.pdf>. Acesso em: 21 de setembro de 2019.

ANVISA. **Plano Diretor de Vigilância Sanitária - PDVISA (arquivo completo) (Version 1.0).** 2007. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2864839&_101_type=document. Acesso em: 2 de dezembro de 2018.

ANVISA. **Instrução Normativa nº 4, de 18 de junho de 2016: Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico.** DF. 2014.

ANVISA. Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados (COFID), Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED). **Consolidado de normas da COFID (Versão V).** 2015a. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/351410/Consolidado+de+normas+da+COFID+%28Vers%C3%A3o+V%29/3ec7b534-a90f-49da-9c53-ce32c5c6e60d>. Acesso em: 12 de julho de 2020.

ANVISA. **Curso Básico em Vigilância Sanitária: Risco Sanitário: Percepção, Avaliação, Gerenciamento e Comunicação.** 2015b. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/33856/3428144/Unidade_03+-+Risco+Sanit%C3%A1rio/bf0e74f8-2a9b-4974-84d5-5cc80bd27ef9. Acesso em: 6 de julho de 2020.

ANVISA. **Planejamento Estratégico Anvisa 2016-2019.** 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/planejamento-estrategico>. Acesso em: 14 de junho de 2019.

ANVISA. Nota Técnica nº 01/2017/GMESP/GGMED/ANVISA: Esclarecimentos a respeito do registro do medicamento Mevatyl. Processo nº 25351.738074/2014-41. 2017.

ANVISA. **Avaliação das Ações de Vigilância Sanitária: uma proposta teórico-metodológica (Version 1.1).** 2018. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=4341654&_101_type=document#:~:text=proposta%20te%C3%B3rico%20metodol%C3%B3gica-)

[1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=4341654&_101_type=document#:~:text=proposta%20te%C3%B3rico%20metodol%C3%B3gica-](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=4341654&_101_type=document#:~:text=proposta%20te%C3%B3rico%20metodol%C3%B3gica-)
[Avalia%C3%A7%C3%A3o%20das%20A%C3%A7%C3%B5es%20de%20Vigil%C3%A2ncia%20Sanit%C3%A1ria%20%2D%20uma%20te%C3%B3rico%20metodol%C3%B3gica%20\(Vers%C3%A3o%201.1\)&text=O%20projeto%20%E2%80%9CElabora%C3%A7%C3%A3o%20de%20Indicadores,a%20sistematiza%C3%A7%C3%A3o%20de%20um%20portf%C3%B3lio](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=4341654&_101_type=document#:~:text=proposta%20te%C3%B3rico%20metodol%C3%B3gica-). Acesso em: 12 de dezembro de 2019.

ANVISA. **Análise de Impacto Regulatório do redesenho dos critérios, requisitos e procedimentos para o funcionamento de laboratórios analíticos que realizam análises em produtos e serviços sujeitos ao regime de vigilância sanitária.** 2019a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/analise-de-impacto-regulatorio>.

ANVISA. **Audiência Pública nº 7, de 31 de julho de 2019.** 2019b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5533192/Relat%C3%B3rio+da+Audi%C3%A2ncia+P%C3%BAblica+n%C2%BA+7-2019+-+CP+655-19.pdf/ea69e02e-1f9e-47fd-8cf5-20915abc8f6b>. Acesso em: 8 de fevereiro de 2020.

ANVISA. Central de Atendimento Anvisa. **Protocolo 25820000431201961. Solicitação em 15/01/2019. Resposta em 04/02/2019. Solicitação de informação atualizada sobre**

nomes dos produtos importados autorizados, aplicação terapêutica, nº de médicos prescritores registrados e distribuição geográfica. 2019c.

ANVISA. **Consulta Pública 654: Proposta de normativa para o registro e monitoramento de medicamentos à base de Cannabis, 2019.** 2019d. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/consultas-publicas#/.](http://portal.anvisa.gov.br/consultas-publicas#/) Acesso em: 1º de julho de 2020.

ANVISA. **Consulta Pública 655: Proposta de normativa para o registro e monitoramento de medicamentos à base de Cannabis, 2019.** 2019e. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/consultas-publicas#/.](http://portal.anvisa.gov.br/consultas-publicas#/) Acesso em: 1º de julho de 2020.

ANVISA. **Gerência de Laboratórios, Relatório de gestão da área de laboratórios.** 2019e. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/publicado-relatorio-de-gestao-da-area-de-laboratorios/219201?p_p_auth=2Rw4QISD&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp_p_auth%3D2Rw4QISD%26. Acesso em: 20 de janeiro.

ANVISA. **Guia de Análise de Impacto Regulatório.** 2019f. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3564250/AIR+v2.pdf/9dad3e57-4163-452e-adc4-0d41bc57beab>. Acesso em: 5 de janeiro de 2020.

ANVISA. **Guia para Coleta, Acondicionamento, Transporte, Recepção e Destinação de Amostras para Análises Laboratoriais no Âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.** 2019g. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/laboratorios/manuais>. Acesso em: 4 de janeiro de 2020.

ANVISA. **Financiamento 2020.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/financiamento>. Acesso em: 20 de agosto de 2020.

ANVISA. **Guia para Elaboração de Relatório de Avaliação de Laboratórios Analíticos. Guia nº 25/2019 – versão 2.** 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5595269/Guia+n%C2%BA+25%2C+vers%C3%A3o+2+-+Relat%C3%B3rio+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Laborat%C3%B3rio+Anal%C3%ADtico/e23256ed-156b-42d3-bf55-6207c9ca138a>. Acesso em: 10 de janeiro de 2020. 2019h.

ANVISA. **Perfil Analítico da Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária – RNLVISA.** 2019i. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-divulga-perfil-analitico-de-laboratorios-da-rede/219201. Acesso em: 8 de janeiro de 2020.

ANVISA. **Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas).** 2019j. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/rede-de-laboratorios>. Acesso em: 9 de janeiro de 2020.

ANVISA. **Relatório de Análise de Participação Social de nº 31/2019. Consulta Pública nº 655. Processo: 25351.421833/2017-76. Área responsável: GPCON/GGMON.** 2019k. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/consultas-publicas#/visualizar/398355>. Acesso em: 10 de janeiro de 2020.

ANVISA. **Relatório de Análise de Participação Social. Consulta Pública nº 654, de 13/06/2019.** 2019l. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/consultas-publicas#/visualizar/398354>. Acesso em: 12 de dezembro de 2019.

ANVISA. **VOTO nº 039/2019/2019/SEI/DIRE5/ANVISA. Processo nº 25351.421833/2017-76. ROP 029/2018. Item: 2.4.1. Retorno de vista de Proposta de Resolução de Diretoria Colegiada - RDC, que dispõe sobre os requisitos técnicos e administrativos para o cultivo da planta *Cannabis* spp. exclusivamente para fins medicinais ou científicos, e dá outras providências.** 2019m. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/2857848/5680794/Voto+039-2019DIRE5.pdf/c8ac5255-6c5a-4a37-add8-ac47b8f61556>. Acesso em: 20 de dezembro de 2019.

ANVISA. **Anvisa autoriza primeiro produto à base de *Cannabis*.** 2020a. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-autoriza-primeiro-produto-a-base-de-cannabis/219201?p_p_auth=QqssILSs&inheritRedirect=false. Acesso em: 30 de abril de 2020.

ANVISA. **Atualizada Agenda Regulatória 2017-2020.** 2020b. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/atualizada-agenda-regulatoria-2017-20-1/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR. Acesso em: 31 de maio de 2020.

ANVISA. Central de Atendimento Anvisa. Protocolo: 2020012631. Resposta ANVISA emitida em 16/01/2020. Solicitação de informação sobre o número atualizado de autorizações de importação expedidas por estado e aplicação terapêutica. 2020c.

ANVISA. **Guia para Elaboração de Relatório de Avaliação de Laboratórios Analíticos. Guia nº 25/2019 – versão 2.** 2020d. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5595269/Guia+n%C2%BA+25%2C+vers%C3%A3o+2+-+Relat%C3%B3rio+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Laborat%C3%B3rio+Anal%C3%ADtico/e23256ed-156b-42d3-bf55-6207c9ca138a>. Acesso em: 10 de janeiro de 2020.

ARANA, X. **Cannabis Regulation in Europe: Country Report Spain.** TNI, 2019. Disponível em: https://www.tni.org/files/publication-downloads/cr_spain_final.pdf. Acesso em: 6 de julho de 2019.

AUDINO, S. **Can Analytical Testing Quality Be Assured in the Cannabis Industry?**, 2018. Disponível em: <https://www.cannabissciencetech.com/view/can-analytical-testing-quality-be-assured-cannabis-industry>. Acesso em: 8 de janeiro de 2019.

BARBOSA, A. d. O.; COSTA, E. A. Os sentidos de segurança sanitária no discurso da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Ciência & Saúde Coletiva**, 15, p. 3361-3370, 2010.

BATTESINI, M.; ANDRADE, C. L. T. de; SETA, M. H. de. Financiamento federal da Vigilância Sanitária no Brasil de 2005 a 2012: análise da distribuição dos recursos. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 10, p. 3295-3306, out. 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232017021003295&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 1º set. 2020. <https://doi.org/10.1590/1413-812320172210.10852017>.

BCC. Home Page of Bureau of Cannabis Control, 2020. Disponível em: <https://bcc.ca.gov/>. Acesso em: 8 de jan. 2020.

BEAUCHAMP, T. L.; CHILDRESS, J. F. **Princípios de ética biomédica**. Edições Loyola, 2002. 8515025655.

BELACKOVA, V.; RITTER, A.; SHANAHAN, M.; CHALMERS, J. *et al.* Medicinal cannabis in Australia—Framing the regulatory options. **Sydney: Drug Policy Modelling Program**, 2015.

BELACKOVA, V.; SHANAHAN, M.; RITTER, A. Mapping regulatory models for medicinal cannabis: a matrix of options. **Aust Health Rev.** 2018; 42(4): 403-411. doi:10.1071/AH16257

BELEM, B. *et al.* **Uso de Canabidiol em Doenças Neurológicas**. Boletim Informativo da Farmácia Universitária do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. 01. n. 201701. 2017.

BELLAN, N.; PINTO, T. de J. A. **Diretrizes do processo de regulamentação sanitária dos medicamentos no Brasil**. 1ª ed. Barueri: Manole. 2016.

BICKMAN, L. The functions of program theory. **New directions for program evaluation**, 1987, n. 33, p. 5-18, 1987.

BLANK, A. F. Influence of season, harvest time and drying on Java citronella. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. 17(4): 557-564, out./dez. 2007: 557-564. 2007.

BONN-MILLER, M. O.; LOFLIN, M. J.; THOMAS, B. F. Labeling accuracy of cannabidiol extracts sold online. **Jama**, 318, n. 17, p. 1708-1709, 2017.

BRAGA, F. C. Avaliação da eficácia e segurança de produtos naturais candidatos a fármacos e medicamentos. *In: Farmacognosia. Do produto natural ao medicamento*. Porto Alegre: Artmed. 2017.

BRASIL. Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977**. Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneamento e outros. 1977. Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/antigos/d79094.htm. Acesso em: 20 de janeiro de 2019.

BRASIL. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial da União**. 1998.

BRASIL. Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 2031, de 23 de setembro de 2019**. Dispõe sobre a organização do Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública. 2004.

BRASIL. Presidência da República, Secretaria-Geral, Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006**. Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências. 2014c. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/lei/111343.htm#:~:text=1%C2%BA%20Esta%20Lei%20institui%20o,de%20drogas%20e%20define%20crimes. Acesso em: 15 de março de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009**. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências. 2009a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/349509/RDC%2B57-2009%2BRegistro%2B-%2BIFA.pdf/3e4dd0bb-98fe-41f1-a107-fc5f131cb91c>. Acesso em: 6 de agosto de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 37, de 6 de julho de 2009**. Trata da admissibilidade das farmacopeias estrangeiras. 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC nº 4, 10/02/2009. Dispõe sobre as normas de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos de uso humano. **Diário Oficial da União**. 29 de novembro de 2009. 2009c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 17, de 16 de abril de 2010**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. 2010. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017_16_04_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 24, de 14 de junho de 2011**. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. 2011a. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2921710/%283%29RDC_24_2011_COMP.pdf/57651b4d-e735-403a-aeb0-7fe9cb7e57a3. Acesso em: 5 de junho de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 11, de 16 de fevereiro de 2012**. Dispõe sobre o funcionamento de laboratórios analíticos que realizam análises em produtos sujeitos à Vigilância Sanitária e dá outras providências. 2012a. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/res0011_16_02_2012.html. Acesso em: 3 de maio de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 12, de 16 de fevereiro de 2012**. Dispõe sobre a Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas). 2012b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33860/266843/RDC12%2Bde%2B2012.pdf/085929c5-1f6b-4daf-bf65-703b40de2f46>. Acesso em: 6 de agosto de 2019.

BRASIL. Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013**. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 13, de 14 de março de 2013**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos. 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 18, de 3 de abril de 2013**. Dispõe sobre as boas práticas de processamento e armazenamento de plantas medicinais, preparação e dispensação de produtos magistrais e oficinais de plantas medicinais e fitoterápicos em farmácias vivas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). 2013b. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0018_03_04_2013.html. Acesso em: 21 de março de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 38, de 12 de agosto 2013**. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. 2013c. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html. Acesso em: 7 de julho de 2019.

BRASIL. **Lei nº 13.097, de 19 de janeiro de 2015**. Reduz a zero as alíquotas da Contribuição para o PIS/Pasep, da Cofins, da Contribuição para o PIS/Pasep-Importação e da Cofins-Importação incidentes sobre a receita de vendas e na importação de partes utilizadas em aerogeradores. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 2015a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 17, de 6 de maio de 2015**. Define os critérios e os procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produto à base de canabidiol em associação com outros canabinóides, por pessoa física, para uso próprio. 2015b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 26, de 13 de maio de 2014.** Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. 2014a. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf. Acesso em: 10 de dezembro de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014.** Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos. 2014b. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3637364/RDC_69_2014_.pdf/4e1c3d6d-120f-4801-b06f-cff4b242bbd0. Acesso em: 9 de junho de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 130, de 2 de dezembro de 2016.** Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. 2016a. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/24641769/do1-2016-12-05-resolucao-rdc-n-130-de-2-de-dezembro-de-2016-24641608. Acesso em: 3 de maio de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 66, de 18 de março de 2016.** Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e dá outras providências. 2016b. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/22545087/do1-2016-03-21-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-66-de-18-de-marco-de-2016-22544957. Acesso em: 1º de julho de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017.** **Diário Oficial da União**, nº 248, de 28 de dezembro de 2017. 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde/Gabinete do Ministro. **Portaria nº 2.510, de 28 de setembro de 2017.** Atualiza os valores do Piso Fixo de Vigilância em Saúde com base na Estimativa Populacional do IBGE para 2017, definindo doravante os valores do Piso Fixo de Vigilância em Saúde das 27 (vinte e sete) Unidades Federadas. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 156, de 5 de maio de 2017.** Dispõe sobre a alteração das Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC nº 64/2012, nº 29/2013, nº 42/2014, nº 01/2015, nº 11/2015, nº 71/2016 e nº 104/2016, para a inclusão, alteração e exclusão de Denominações Comuns Brasileiras – DCB, na lista completa das DCB da Anvisa. 2017b. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_156_2017_.pdf/8513f1a8-8f85-436a-a48c-1ae3e4c6556b. Acesso em: 1º de julho de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 166, de 24 de julho de 2017.** 2017c Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC_166_2017_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401. Acesso em: 8 de agosto de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 234, de 21 de junho de 2018**. Dispõe sobre a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade, de transporte e de armazenamento de medicamentos e produtos biológicos. 2018a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **Instrução Normativa nº 39, de 21 de agosto de 2019**. 2019a. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5389382/%281%29IN_39_2019_COMP.pdf/589f066d-282d-4018-a0d4-da50d15caacd. Acesso em: 5 de outubro de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019**. Dispõe sobre a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de *Cannabis* para fins medicinais. 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde/Gabinete do Ministro. **Portaria nº 2.663, de 9 de outubro de 2019**. Define os valores anuais do Piso Fixo de Vigilância em Saúde (PFVS), do Grupo de Vigilância em Saúde do Bloco de Custeio das Ações e Serviços Públicos de Saúde, destinados às Secretarias Estaduais, Distrital e Municipais de Saúde e dá outras providências. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. **RDC nº 335, de 24 de janeiro de 2020**. 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. 2020a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC nº 390, de 26 de maio de 2020. Estabelece critérios, requisitos e procedimentos para o funcionamento, a habilitação na Reblas e o credenciamento de laboratórios analíticos que realizam análises em produtos sujeitos ao regime de vigilância sanitária e dá outras providências. 2020b. **Diário Oficial da União**: 8 de maio de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde/Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.031, de 23 de setembro de 2004. Dispõe sobre a organização do Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/gm/2017/MatrizesConsolidacao/comum/5634.html>. Acesso em: 10 de junho de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC nº 23, de 15 de março de 2000. Dispõe sobre o Manual de Procedimentos Básicos para Registro e Dispensa da Obrigatoriedade de Registro de Produtos Pertinentes à Área de Alimentos. **Diário Oficial da União**: 16 de março de 2000.

BRASIL. Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: 24 de agosto de 1977.

BRASIL. Presidência da República Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: 20 de setembro de 1990.

BRASIL. Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Decreto-Lei nº 986, de 21 de outubro de 1969. Institui normas básicas sobre alimentos. **Diário Oficial da União**: 21 de outubro de 1969.

BRASIL. Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976**. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária de medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: 24 de setembro de 1976.

BRASIL. Casa Civil. Câmara de Infraestrutura - Câmara de Política Econômica. **Análise e avaliação do papel das agências reguladoras no atual arranjo institucional brasileiro**. Relatório do grupo de trabalho interministerial. Brasília, setembro de 2003. Disponível em: http://bresserpereira.sitepessoal.com/Documents/MARE/Agencias/avaliacao_das_agencias_reguladoras_-_casa_civil.pdf. Acesso em: 6 de agosto de 2020.

CALIXTO, J. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 33, n. 2, p. 179-189, 2000.

CANADÁ. **Cannabis Act**. 2018a. Disponível em: <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/c-24.5/>. Acesso em: 12 de dezembro de 2019.

CANADA. **Cannabis in Canadá. Get the facts**. 2018b. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/services/health/campaigns/cannabis.html>. Acesso em: 5 de janeiro de 2020.

CANNABIS, C. F. M. **CBD Market Study**. 2019. Disponível em: <https://www.thecmck.org/cbd-market-study>. Acesso em: 15 de janeiro de 2020.

CARVALHO, V. M. Cannabis: entre a padronização farmacêutica e o autocuidado. **Boletim do Instituto Brasileiro de Ciências Criminais**. Ano 27. nº 319/2019. ISSN 1676-3661. Disponível em: http://www.mpsp.mp.br/portal/page/portal/documentacao_e_divulgacao/doc_biblioteca/bibli_servicos_produtos/bibli_boletim/bibli_bol_2006/Boletim-IBCCRIM_n.319.pdf. Acesso em: 15 de janeiro de 2020.

CARVALHO, V. M.; BRITO, M. S.; GANDRA, M. 2017. **Mães pela *Cannabis* medicinal em um Brasil aterrorizado entre luzes e fantasmas.** Fórum Sociológico. Disponível em: <https://journals.openedition.org/sociologico/1747>. Acesso em: 5 de dezembro de 2019.

CASANOVA, L. M.; COSTA, S. S. Interações sinérgicas em produtos naturais: potencial terapêutico e desafios. **Revista Virtual de Química**, 9, n. 2, p. 575-595, 2017.

CASSANEGO JÚNIOR, P. Complexidade e organizações: a dinâmica dos sistemas adaptativos complexos. **Administração: teoria sistêmica e complexidade. Santa Maria: Ed. UFSM**, p. 85-98. 2008.

CASSIOLATO, M. M. **Modelo lógico e a teoria do programa: uma proposta para organizar avaliação.** 2010. Disponível em <http://repositorio.ipea.gov.br/handle/11058/8557>. Acessado em : 06/06/2019

CASSIOLATO, M.; GUERESI, S. Como elaborar modelo lógico: roteiro para formular programas e organizar avaliação. Nota Técnica. n. 06. IPEA 2010. Disponível em: <http://repositorio.ipea.gov.br/handle/11058/5810>. Acessado em: 07/06/2019

CEBRID. **Simpósio Internacional: Por uma Agência Brasileira da *Cannabis* Medicinal (2010).** 2010. Disponível em: <https://www.cebrid.com.br/livro-simposio-internacional-por-uma-agencia-brasileira-da-cannabis-medicinal/>. Acesso em: 17 de julho de 2019.

CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais: conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Química Nova**, 21, n. 1, p. 99-105, 1998.

CFM. Conselho Federal de Medicina. Resolução de nº 2.113, de 2014. Aprovou “o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos. **Diário Oficial da União**: 16 de dezembro de 2014, seção I, p. 183.

CHAMPAGNE, F.; BROUSSELLE, A.; HARTZ, Z.; CONTANDRIOPOULOS, A.-P. Modelizar as intervenções. *In: Avaliação em Saúde: conceitos e métodos.* Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, v. 1, cap. 3, p. 61-74, 2011.

CHAPMAN, S. A.; SPETZ, J.; LIN, J. Capturing heterogeneity in medical marijuana policies: A taxonomy of regulatory regimes across the United States. **Substance Use & Misuse**, 51, n. 9, p. 1174-1184, 2016.

CIBG, M. von. V., Wlezzjin en Sport. **Monograph cannabis flos version 7.1. Office of Medicinal Cannabis (OMC).** 2017. Disponível em: [file:///C:/Users/Eduardo_2/Downloads/Monograph+Cannabis+Flos+Version+7.1+\(November+28,+2014\)%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Eduardo_2/Downloads/Monograph+Cannabis+Flos+Version+7.1+(November+28,+2014)%20(2).pdf). Acesso em: 12 de dezembro de 2019.

CIOLINO, L. A.; RANIERI, T. L.; TAYLOR, A. M. Commercial cannabis consumer products - part 1: GC-MS qualitative analysis of cannabis cannabinoids. **Forensic science international**, 289, p. 429-437, 2018.

CITTI, C.; LINCIANO, P.; FORNI, F. Analysis of impurities of cannabidiol from hemp. Isolation, characterization and synthesis of cannabidibutol, the novel cannabidiol butyl analog. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, 175,, 2019.

CNS. **Relatório Nacional Consolidado da 16ª Conferência Nacional de Saúde**. 2019. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/conferencias-cns/>. Acesso em: 5 de dezembro de 2019.

COITIÑO, M.; ROBAINA, G.; PEYRAUBE, R. **Uso medicinal da cannabis: modelos regulatórios para o cumprimento de objetivos públicos**. 2019. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/341993441_Uso_medical_da_cannabis_modelos_regulatorios_para_o_cumprimento_de_objetivos_publicos. Acesso em: 12 de dezembro de 2019.

COLÔMBIA. **Ministerio de Salud Y Protección Social. Decreto nº 2.467, de 22 de diciembre de 2015. Reglamentar el cultivo de plantas de Cannabis, la autorización de la posesión semillas para siembra de Cannabis, el control de las áreas de cultivo, así como procesos producción y fabricación, exportación, importación y uso de sus destinados a fines estrictamente médicos y científicos**. 2015. Disponível em: <http://wp.presidencia.gov.co/sitios/normativa/decretos/2015/Decretos2015/DECRETO%202467%20DEL%2022%20DE%20DICIEMBRE%20DE%202015.pdf>. Acesso em: 20 de dezembro de 2019.

CONTANDRIOPOULOS, A.-P.; CHAMPAGNE, F.; DENIS, J.-L. A avaliação na área da saúde: conceitos e métodos. **In: Avaliação em saúde: dos modelos conceituais à prática na análise da implantação de programas**, 1997.

COSTA, E. Elementos teóricos para o estudo da Vigilância Sanitária. **In: Vigilância Sanitária: proteção e defesa da saúde**. São Paulo: Hucitec, 1999, p. 460.

COSTA, E. **A Vigilância Sanitária: proteção e defesa da saúde**. São Paulo: Hucite/Sobravime. 2004. 85-271-0508-X.

COSTA, E. O trabalhador de vigilância em saúde sanitária e a construção de uma nova vigilância. **In: Vigilância Sanitária: desvendando o enigma**. Salvador: EdUFBA, 2008. P. 86-88.

COSTA, E. **A Vigilância Sanitária: temas para debate**. Salvador: EdUFBA, 2009.

COSTA, E. A. Vigilância Sanitária: proteção e defesa da saúde. **In: Epidemiologia & Saúde**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003. p. 708.

COSTA, E. A.; ROZENFELD, S. Constituição da vigilância sanitária no Brasil. **In: ROZENFELD S. (Org.). Fundamentos da vigilância sanitária**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, p. 15-40, 2000.

CRAVEN, C. B.; WAWRYK, N.; JIANG, P.; LIU, Z. *et al.* Pesticides and trace elements in *Cannabis*: Analytical and environmental challenges and opportunities. **Journal of Environmental Sciences**, n. 85, p. 82-93, 2019.

DE AMARO COELHO, H. G.; DOMINGUEZ, L. **Diagnóstico e recomendações estratégicas numa empresa da restauração: contributos da análise de Porter, SWOT e PESTEL** Faculdade de Economia do Porto - FEP. Porto (Portugal). 2016.

DE MARCHI, B.; FUNTOWICZ, S. O. Ciência pós-normal, complexidade reflexiva e sustentabilidade. **La complejidad ambiental, México y Madrid: UNAM, PNUMA y Siglo**, 21, p. 54-84, 2000.

DEMO, P. Complexidade e aprendizagem: a dinâmica não linear do conhecimento. *In: Complexidade e aprendizagem: a dinâmica não linear do conhecimento*, 2011. p. 195-195.

DE SETA, M. H.; DAIN, S.; REIS, L. G. de C. A coordenação federativa na construção do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e no Estado do Rio de Janeiro. *In: A gestão do SUS no âmbito estadual: o caso do Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz. 2010, p. 119-146.

DE SETA, M. H.; REIS, L. G.; PEPE, V. L. E. Vigilâncias do campo da saúde: conceitos fundamentais e processos de trabalho. *In: GONDIM, R.; GRABOIS, V.; MENDES JÚNIOR, W. V. (Orgs.). Qualificação dos gestores do SUS*. 2^a ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, p. 199-237, 2011.

DE SOUZA, F. V. G.; DE SOUZA, P. S. **Legalização da Maconha: um panorama sobre o debate na formulação de políticas públicas**. Disponível em: <http://www2.uefs.br/semic/upload/2011/2011XV-043FEL663-220.pdf>. Acesso em: 12 de dezembro de 2019.

DEPUTADOS, C. D. Comissão de Seguridade Social e Família. **Requerimento nº 55 de 2019**. Realização de audiência pública para debater a regulamentação da *Cannabis* medicinal no Brasil: potencial terapêutico na imunologia, metabologia, neurologia, oncologia e psiquiatria. 2019. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2195187> Acesso em: 21 de julho de 2019.

DEPUTADOS, C. D. **PL 399/15 - Medicamento Formulados com Cannabis**. 2015. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-temporarias/especiais/56a-legislatura/pl-0399-15-medicamentos-formulados-com-cannabis/reunioes/pesquisa>. Acesso em: 15 de abril de 2019.

DEPUTADOS, C. D. Comissão de Agricultura, Pecuária, Abastecimento e Desenvolvimento Rural. **Comissão debate liberação do plantio de Cannabis para fins medicinais**. 2019.

DONADUZZI, P. **Indústria de medicamentos genéricos**. 2020. Disponível em: <https://www.pratidonaduzzi.com.br/institucional/nossahistoria>. Acesso em: 25 de abril de 2020.

DONALDSON, T.; PRESTON, L. E. **The stakeholder theory of the corporation: concepts, evidence, and implications**. *The Academy of Management Review*, v. 20, n. 1, p. 65-91, 1995.

DUARTE, A. de S.; CARNEIRO, C. da S.; MARTINS CARVALHO, V. Análise crítica sobre edulcorantes e flavorizantes empregados na correção sensorial de extratos de *Cannabis* para uso pediátrico. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, [S.l.], v. 30, n. 4, p. 230-241, dec. 2018. ISSN 2318-9312. Disponível em: <<http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=2355>>. Acesso em: 12 sep. 2020. doi:<http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v30.e4.a2018.pp230-241>.

EBENSO, B.; MANZANO, A.; UZOCHUKWU, B. Dealing with context in logic model development: Reflections from a realist evaluation of a community health worker programme in Nigeria. *Evaluation and program planning*, 73, p. 97-110, 2019.

EDUARDO, Maria Bernadete de Paula. o modelo de vigilância sanitária e a defesa da cidadania. *Revista de Administração Pública*, Rio de Janeiro, v. 32, n. 2, p. 147 a 165, mar. 1998. ISSN 1982-3134. Disponível em: <<http://bibliotecadigital.fgv.br/ojs/index.php/rap/article/view/7719>>. Acesso em: 01 jun. 2020.

EMA. European Medicine Agency. European Medicine Agency. 2020. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en>. Acesso em: 23 de maio de 2020.

EMA. European Medicine Agency. **Questions and answers on the recommendation to suspend the marketing authorisation of Acomplia (rimonabant)**. 2008. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/acomplia>. Acesso em: 18 de abril de 2019.

EMCDDA. **Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking**. Publications Office of the European Union. 2018. Disponível em: https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communications/medical-use-of-cannabis-and-cannabinoids-questions-and-answers-for-policymaking_en. Acesso em: 12 de abril de 2019.

ENSP. **Mostra Cultural Vigilância Sanitária e Cidadania**. 2006a. Disponível em: <http://www.ccs.saude.gov.br/visa/homepage.html>. Acesso em: 1º de janeiro de 2018.

EOIN O'GRADY PHD, C. Is Legalized Cannabis a Safety Concern in the Lab? *Canadian Journal of Medical Laboratory Science*, 80, n. 3, p. 6-7, 2018. Disponível em: <https://www.csmls.org/Advocacy/Public-Awareness/Is-Legalized-Cannabis-a-Safety-Concern-in-the-Lab.aspx>. Acesso em: 6 de abril de 2019.

FDA. FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products, Including Cannabidiol (CBD). U.S. Food and Drug Administration. 2020a. Disponível em:

<https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbd>. Acesso em: 20 de julho de 2020.

FDA. U.S. Food & Drug Administration. Home Page. 2020b. Disponível em: <https://www.fda.gov/>. Acesso em: 10 de julho de 2020.

FELISBERTO, E. Modelagem avaliativa para a construção de indicadores de efetividade das ações de vigilância sanitária no Brasil. **Revista Brasileira de Saúde Materno-Infantil**, 18 (3), p. 653 -676, jul-set., 2018.

FIGUEIREDO, A. **Caminhos da vigilância sanitária brasileira: proteger, vigiar, regular**. 1ª ed. São Paulo: Hucitec, 2016, p. 85.

FIGUEIREDO, E. **A evolução do reconhecimento do uso da Cannabis em prol da saúde pela Justiça brasileira**. 2019. Disponível em: <https://www.smokebuddies.com.br/a-evolucao-do-reconhecimento-do-uso-da-cannabis-em-prol-da-saude-pela-justica-brasileira/>. Acesso em: 6 de agosto de 2019.

FILHO, J. M. **Planejamento e gestão estratégica em organizações de saúde**. FGV, 2010, 101

FOLHA. Ações para acesso à *Cannabis* crescem 1.750 % em quatro anos em São Paulo. **Folha de São Paulo**. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2019/2010/acoes-para-acesso-a-cannabis-crescem-1750-em-quatro-anos-em-sao-paulo.shtml>. Acesso em: 5 out. 2019.

FOLHA VITÓRIA. **Justiça determina que plano de saúde forneça tratamento com cannabidiol**. 2020. Disponível em: <https://www.folhavoria.com.br/saude/noticia/06/2020/justica-determina-que-plano-de-saude-fornece-tratamento-com-cannabidiol>. Acesso em: 5 ago. 2020.

FORBES. **Forbes**.. 2019.

FORTIS, M. F. de A. Rumo à pós-modernidade em políticas públicas: a epistemologia situacional de Carlos Matus. **RAE electron**. v. 9, n. 2. <https://www.scielo.br/j/raeel/a/scJztXJQBznyp67xZCPZrRp/abstract/?lang=pt>
Acesso em: 20 set. 2019.

FRAGA, P. C. P.; IULIANELLI, J. A. S. Plantios ilícitos de "*Cannabis*" no Brasil: desigualdades, alternativa de renda e cultivo de compensação. **Dilemas - Revista de Estudos de Conflito e Controle Social**, 4, n. 1, p. 11-40, 2011.

FREEDMAN, D. A.; PATEL, A. D. Inadequate regulation contributes to mislabeled online cannabidiol products. **Pediatric neurology briefs**, 32, p. 3, 2018.

FREEMAN, R. E. *et al*. **Stakeholder theory: the state of the art**. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2010.

FREEMAN, R. E. **Strategic management: a stakeholder approach**. Massachusetts: Pitman, 1984.

FREITAS, C. M.; SÁ, I. M. Por um gerenciamento de riscos integrado e participativo na questão. *In: É veneno ou é remédio?* Rio de Janeiro: Fiocruz, 2003, p. 225.

FREITAS, F. P.; SANTOS, B. M. O. Irregularidades sanitárias como marcador de risco à saúde: um desafio para a vigilância sanitária. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, n. 1, p. 43-51, 2013.

GAMARRA, T. P. de N.; PORTO, M. F. de S. Regulação em Saúde e epistemologia política: contribuições da ciência pós-normal para enfrentar as incertezas. **Organizações & Sociedade**, 22, n. 74, p. 405-422, 2015.

GEMAL, A. L.; TEIXEIRA, C. R. R. R.; CARMO, E. H. (In) Definições sobre o componente laboratorial de vigilância sanitária no Brasil. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, 4, n. 4, p. 5-12, 2016.

GERRITS, L.; ELLEN, G. J.; SLOB, A. Risk Perception and Risk Communication. *In: Sediment Risk Management and Communication*: Elsevier, 2007. p. 278.

GERTSCH, J. Analytical and pharmacological challenges in Cannabis research. **Planta medica**, 84, n. 04, p. 213-213, 2018.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 374-381, 2007.

GOMES, E. C.; RÜCKER, N. G.; NEGRELLE, R. R. Estudo prospectivo da cadeia produtiva do capim-limão: estado do Paraná. **Revista de Economia e Sociologia Rural**, 42, n. 4, p. 709-731, 2004.

GREGOLIS, T. B. L.; PINTO, W. de J.; PERES, F. Percepção de riscos do uso de agrotóxicos por trabalhadores. **Rev. Bras. Saúde Ocup.**, São Paulo, 37 (125): 99-113, p. 2012.

GROF, C. P. *Cannabis*, from plant to pill. **British Journal of Clinical Pharmacology**, 84, n. 11, p. 2463-2467, 2018.

GROTENHERMEN, F. Cannabinoids for therapeutic use. **Am J Drug Deliv.**, 2(4), 2004. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00137696-200402040-00003>. Acesso em: 10 de janeiro de 2019.

HARRISON, C. S. **Legal Cannabis In The UK: A Budding Sector?**, 2020. Disponível em: <https://minutehack.com/opinions/legal-cannabis-in-the-uk-a-budding-sector>. Acesso em 05 de maio de 2020

HARTZ, Z. M. de A. Avaliação em saúde: dos modelos conceituais à prática na análise da implantação de programas. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1997. 8585676361.

HARTZ, Z. M. de A. Avaliação em saúde: dos modelos conceituais à prática na análise da implantação de programas. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1997. 8585676361.

HAZEKAMP, A.; TEJKALOVÁ, K.; PAPADIMITRIOU, S. *Cannabis*: from cultivar to chemovar II: a metabolomics approach to *Cannabis* classification. **Cannabis and Cannabinoid Research**, 1, n. 1, p. 202-215, 2016.

HEALTH, F. G. **Full Spectrum CBD Oil Products**. 2020. Disponível em: <https://www.feelgoodhealth.co.za/collections/full-spectrum-cbd-oil>. Acesso em: 13 de julho.

INCQS. **Catálogo de programas de monitoramento do Sistema de Gerenciamento de Amostras Laboratoriais - Harpya**. 2019a. Acesso restrito.

INCQS. Manual de Coleta de Amostras de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária. 2019b. Disp.: https://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=1095. Acesso em: 10 de janeiro de 2019

INCQS. **Sistema de Gerenciamento de Amostras Laboratoriais - Harpya**. 2020. Acesso restrito.

ILAC'S. International Laboratory Accreditation. ILAC's Role. 2020. Disponível em: <https://ilac.org/about-ilac/role/>. Acesso em: 20 de agosto de 2020.

IRCCA. Instituto de Regulación y Control del Cannabis. 2020. Disponível em: <https://www.ircca.gub.uy/>. Acesso em: 15 de junho de 2020.

JAMES, A. **The Importance of Quality Control in the Cannabis Industry**. Analytical Cannabis. Science. Testing. 2019. Disponível em: <https://www.analyticalcannabis.com/articles/the-importance-of-quality-control-in-the-cannabis-industry-311441>. Acesso em fevereiro de 2019.

JOHNSON, G.; SHOLES, K.; WHITTINGTON, R. **Explorando a estratégia corporativa: texto e casos**. Bookman Editora, 2009. 8577801535.

JUSTIÇA FEDERAL, S. J. do. R. de J., 4ª Vara Federal do Rio de Janeiro. Declarar e constituir direito da APEPI para pesquisar, plantar, colher, cultivar, manipular, transportar, extrair óleo, acondicionar, embalar e distribuir aos respectivos associados. 14/7/2020.

KORF, D. J. TNI. **Cannabis Regulation in Europe: Country Report Netherlands**. 2019. Disponível em: <https://www.tni.org/en/publication/cannabis-regulation-in-europe-country-report-netherlands>. Acesso em: 10 de março de 2020.

KRAUSS, A. **Quality Standards for Medicinal Cannabis**. 2017. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/presentation-quality-standards-medicinal-cannabis-requirements-tgo-93.pdf>. Acesso em: 9 de março de 2019.

KURTZ, C. F.; SNOWDEN, D. J. The new dynamics of strategy: Sense-making in a complex and complicated world. **IBM Systems Journal**, 42, n. 3, p. 462-483, 2003.

LEÃO, L. H. da C.; VASCONCELLOS, L. C. F. de. Nas trilhas das cadeias produtivas: reflexões sobre uma política integradora de vigilância em saúde, trabalho e ambiente. **Rev. Bras. Saúde Ocup.**, São Paulo, v. 38, n. 127, p. 107-121, junho 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0303-76572013000100013&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 10 de maio de 2020. <https://doi.org/10.1590/S0303-76572013000100013>.

LEGHISSA, A.; HILDENBRAND, Z. L.; SCHUG, K. A. The imperatives and challenges of analyzing *Cannabis* edibles. **Current Opinion in Food Science**, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2214799318301930>. Acesso em: 10 de dezembro de 2019.

LEITE, H.; NAVARRO, M. Risco potencial: um conceito de risco operativo para vigilância sanitária. COSTA E. A. (Org.). **Vigilâncias sanitária: temas para debate**. Salvador: EDUFBA, p. 61-82, 2009.

LEVY, S.; WEITZMAN, E. R. Building a learning marijuana surveillance system. **JAMA pediatrics**, 170, n. 3, p. 193-194, 2016.

LOFSTEDT, R. E. A European perspective on the NRC “Red Book,” risk assessment in the federal government: managing the process. 2003.

LOPES, M. de A. A. **Entre a pesquisa, a prescrição e a judicialização da *Cannabis* no Brasil: um olhar exploratório**. 2019. 27 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Informação Científica e Tecnológica em Saúde) – Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

LOPES, R. G. A.; DE SETA, M. H. Integração laboratórios-vigilância sanitária: uma revisão. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, 5, n. 2, p. 97-105, 2017.

LOPEZ, C. Considerações gerais sobre plantas medicinais. **Ambiente: Gestão e Desenvolvimento**, 1, n. 1, p. 19-27, 2006.

LOWI, T. J. Four systems of policy, politics, and choice. **Public Administration Review**, 32, n. 4, p. 298-310, 1972.

LOXTERKAMP, L.; MONKS, K. Analyzing cannabis flowers according to the German Pharmacopeia. **Science Together**, 2017. Disponível em: https://rubiconscience.com.au/wp-content/uploads/2019/11/VPH0069_Analyzing-cannabis-flowers-according-to-the-German-Pharmacopeia.pdf.

LUCCHESI, G. **Globalização e regulação sanitária: os rumos da vigilância sanitária no Brasil**. 2001. 245 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2001.

MANFIO, J. L.; JÚNIOR, L. B. Desafios do desenvolvimento dos dossiês de registro de medicamentos fitoterápicos. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, 21, n. 1, 2017.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Institucional. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/aceso-a-informacao/institucional#:~:text=O%20Minist%C3%A9rio%20da%20Agricultura%2C%20Pecu%C3%A1ria,de%20servi%C3%A7os%20vinculados%20ao%20setor>. Acesso em: 12 de julho de 2020.

MARCHESE, J. A.; FIGUEIRA, G. M. O uso de tecnologias pré e pós-colheita e boas práticas agrícolas. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 7, n. 3, p. 86-96, 2005.

MARCHI, J. J.; WITMANN, M. L. Princípio da Teoria da Complexidade aplicada à gestão das organizações *In: Administração, teoria sistêmica e complexidade*. Santa Maria: UFSM, 2008.

MASSUD, J. *In: Medicina Farmacêutica: conceito e aplicações*. Porto Alegre: Artmed, 2016. p. 218 a 334.

MATUS, C. **Chipanzé, Maquiavel e Gandhi**. São Paulo. FUNDAP : 2007.

MCDOWALL, R. A matrix for the development of a strategic laboratory information management system. **Analytical Chemistry**, 65, n. 20, p. 896A-901A, 1993.

MCLAUGHLIN, J. A.; JORDAN, G. B. Logic models: a tool for telling your programs performance story. **Evaluation and program planning**, 22, n. 1, p. 65-72, 1999.

MCLAUGHLIN, J. A.; JORDAN, G. B. Using logic models. **Handbook of practical program evaluation**, 2, p. 7-32, 2004.

MEAD, A. Legal and regulatory issues governing *Cannabis* and *Cannabis*-derived products in the United States. **Frontiers in plant science**, 10, 2019.

MEDEIROS, M. de P. Autorização judicial de cultivo e manipulação da *Cannabis sativa* para fins medicinais - Garantia do direito à saúde aos associados da ABRACE. Congresso Internacional de Direitos Difusos. Campina Grande, 2014.

MENDONÇA, J. V. S. de. Análise de Impacto Regulatório: o novo capítulo das agências reguladoras. **Justiça e Cidadania**, 2010.

MICHAELIS. Moderno Dicionário da Língua Portuguesa. 2020. Disponível em: <https://michaelis.uol.com.br/moderno-portugues/busca/portugues-brasileiro/contexto/>. Acesso em: 15 de setembro de 2019:

MIGALHAS. **Plano de saúde é obrigado a fornecer medicamento à base de *Cannabis sativa***. 2019. Disponível em: <https://www.migalhas.com.br/depeso/310940/plano-de-saude-e-obrigado-a-fornecer-medicamento-a-base-de-cannabis-sativa>. Acesso em: 5 de agosto de 2020.

MODERNCANNA. Modern Canna Labs. 2018. Disponível em: <https://www.moderncanna.com/>. Acesso em: 10 de janeiro de 2020.

MOLAK, V. **Fundamentals of risk analysis and risk management**. Lewis Publishers Boca Raton, FL, USA, 1997. 1566701309.

MONTORO, P.; PIACENTE, S.; PIZZA, C. 22 Quality Issues of Current Herbal Medicines. *In: Herbal medicines: development and validation of plant-derived medicines for human health.*, 1, p. 413-438, 2011.

MORIN, E. **Introdução ao pensamento complexo**. Porto Alegre: Sulina 2007. 120 p. 978-85-205-0598-4.

MORRONI, L. A. et. al. Contribution of herbal medicine to Human Health: a brief history. *In: Herbal Medicines: development and validation of plant-derived medicines for human health*. London: CRC Press, 2012. Cap. 21, p. 497.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE Therapeutics Effects Of *Cannabis* and Canabinoids. *In: The Health effects of Cannabis and Cannabinoids*. Washington, The National Academies Press, 2017. v. II, p. 465. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425767/>. Acesso em: 4 de abril de 2019.

NAVARRO, M. V. T. Conceito e controle de riscos à saúde em radiodiagnóstico: uma abordagem de vigilância sanitária. **Salvador: Universidade Federal da Bahia**, 2007.

NAVARRO, M. V. T. Risco potencial: um conceito de risco operativo para a vigilância sanitária. *In: Vigilância Sanitária: temas para debate*. Salvador: EDUFBA, 2009.

NAVARRO, M. V. T. **Risco, radiodiagnóstico e vigilância sanitária**. Salvador: EDUFBA, 2009.

NEWCOMER, K. E.; HATRY, H. P.; WHOLEY, J. S. **Handbook of practical program evaluation**. San Francisco: Jossey-Bass, 2004. 0-7879-6713-0.

NCIA. National Cannabis Industry Association. 2020. Disponível em: <https://thecannabisindustry.org/>. Acesso em: 1º de março de 2020.

NFD. Full Spectrum, Broad Spectrum, and Isolate: Meanings and Differences. New Frontier Data. DATA, N. F.: New Frontier Data, 2020. Disponível em: <https://newfrontierdata.com/cannabis-insights/full-spectrum-broad-spectrum-and-isolate-meanings-and-differences/>. Acesso em: 5 de março de 2020.

NFD. U.S CBD Survey. WEBinar - U.S. CBD Consumer Insights: Archetypes & Preferences. Disponível em: <https://event.demio.com/join/gZIXYyQV8CvcvNAX>. Acesso em: 12 de agosto de 2020.

OBADIA, I. J.; VIDAL, M. C. R.; MELO, P. F. F. Uma abordagem adaptativa de intervenção para mudança organizacional. **Gestão & Produção**, 14, n. 1, p. 125-138, 2007.

OBRADOVIC, I. *Cannabis* regulations in the United States. Memo nº 2017-02. Saint-Denis, março 2017. OFDT. Disponível em: <https://en.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisaiox3.pdf>. Acesso em: 10 de janeiro de 2019.

O GLOBO. Triplica o número de novos pacientes que buscam importação de canabidiol. Junho 2019. Disponível em: <https://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2019/06/06/triplica-o-numero-de-novos-pacientes-que-buscam-importacao-de-canabidiol.ghtml>. Acesso em: 10 de julho de 2019.

OLIVEIRA, D. de P. R. de. Planejamento estratégico: conceitos, metodologia e práticas. *In: Planejamento estratégico: conceitos, metodologia e práticas*. 28ª ed. São Paulo: Atlas, 2007. p. 337.

OLIVEIRA, K. L. B. *Cannabis sativa*: potencial terapêutico. Monografia apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina pela Faculdade São Lucas. Porto Velho - RO. 2016. Disponível em: <http://repositorio.saolucas.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1710/Kauanna%20Lamartine%20Brasil%20Oliveira%20-%20Cannabis%20sativa%20-%20potencial%20terap%20c3%aaautico.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 20 de janeiro de 2020.

OLIVEIRA, L. L.; RIBEIRO, L. R. Discursos médicos e jurídicos sobre maconha na Paraíba: a judicialização do direito ao acesso à maconha medicinal. **Revista de Estudos Empíricos em Direito**, 4, n. 2, 2017.

OLIVEIRA, M. B. A regulamentação do canabidiol no Brasil: como nasce a expertise leiga| Cannabidiol regulation in Brazil: how lay expertise is born. **Liinc em revista**, v. 13, n. 1, 2017. Disponível em: <http://revista.ibict.br/liinc/article/view/3749>. Acesso em: 18 de março de 2019.

OLIVEIRA, R. C. R. Governança e Análise de Impacto Regulatório. **Revista de Direito da Procuradoria Geral do Rio de Janeiro**. Edição especial Administração Pública, Risco e Segurança Jurídica. 2014. Disponível em: <https://pge.rj.gov.br/revista-de-direito/2014-edicao-especial-administracao-publica-risco-e-seguranca-juridica>. Acesso em: 19 de abril de 2019.

ONU. **Convenção Única sobre Entorpecentes**. New York. 1961. (7515). Disponível em: <http://www2.mre.gov.br/dai/entorpe.htm>. Acesso em: 5 de dezembro de 2019.

ORENSTEIN, D. G.; GLANTZ, S. A. Regulating *Cannabis* manufacturing: applying public health best practices from tobacco control. **Journal of psychoactive drugs**, 50, n. 1, p. 19-32, 2018.

ORTEGA Y GASSET, J. **História como sistema. Mirabeau ou o Político**. Brasília: Editora Universidade de Brasília, 1982.

PAÍS, EL. **Argentina embarca na produção estatal de maconha para uso medicinal**. 2019. Disponível em: https://brasil.elpais.com/brasil/2019/02/09/internacional/1549740452_839242.html#:~:

[ext=Jujuy%2C%20uma%20prov%C3%ADncia%20que%20faz,legais%20maconha%20para%20uso%20medicinal.&text=Para%20isso%20criou%20a%20empresa,de%20seu%20tipo%20no%20pa%C3%ADs](#). Acesso em: 10 de novembro de 2019.

PAMPLONA, F. A. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de *Cannabis*? **Revista da Biologia**, v. 13, n. 1, p. 28-35, 2014. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/revbiologia/issue/view/8292>. Acesso em: 21 de novembro de 2019.

PAUMGARTTEN, F. J. Regulação sanitária de medicamentos. *In: Assistência farmacêutica: gestão e prática para profissionais da saúde*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. P. 207-220.

PAVLOVIC, R.; NENNA, G.; CALVI, L. Quality traits of “cannabidiol oils”: cannabinoids content, terpene fingerprint and oxidation stability of European commercially available preparations. **Molecules**, 23, n. 5, p. 1230, 2018.

PENG, G. C. A.; NUNES, M. B. **Using PEST analysis as a tool for refining and focusing contexts for information systems research**. 2007. 229-236.

PENHA, E. M.; CARDOSO, D. D.; COELHO, L. P. A regulamentação de medicamentos derivados da *Cannabis sativa* no Brasil. **Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics**, 9, n. 1, p. 125-145, 2019.

PERELLA-MIRANDA, R.; TAKETA. Alucinógenos naturais: etnobotânica e psicofarmacologia. *In: Famacognosia: do produto natural e o medicamento*. Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 486.

PERNONCINI, K. V.; OLIVEIRA, R. M. M. W. Usos terapêuticos potenciais do canabidiol obtido da *Cannabis sativa*. **Revista Uningá**, 20, n. 3, 2014.

PINTO, A. C.; SILVA, D. H. S.; BOLZANI, V. da. S.; LOPES, N. P. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química Nova**, 25, p. 45-61, 2002.

PISANTI, S. *et al.* Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/314080489_Cannabidiol_State_of_the_art_and_new_challenges_for_therapeutic_applications. Acesso em: 10 de outubro de 2019.

PORTER, M. (2008). The five competitive forces that shape strategy. **Harvard Business Review**.

PORTUGAL. Decreto-Lei nº 8/2019, de 15 de janeiro de 2019. Diário da República, 1ª série - nº 10. 15 de janeiro de 2019. 2019a.

PRIBERAM, "Contexto". *In: Dicionário Priberam da Língua Portuguesa*, 2008-2020. Disponível em <https://dicionario.priberam.org/contexto>. Acesso em 15 de setembro de 2019

PRIGOGINE, I.; FERREIRA, R. L. O fim das certezas. Unesp, 1996. 8571391319.

RANGEL-S, M. L. Comunicação no controle de risco à saúde e segurança na sociedade contemporânea: uma abordagem interdisciplinar. **Ciência & Saúde Coletiva**, 12, p. 1375-1385, 2007.

REFORMA. **Rede Jurídica pela Reforma da Política de Drogas**. 2020. Disponível em: <https://www.linkedin.com/company/redereforma/>. Acesso em: 20 de julho de 2020.

REINO UNIDO. Correspondence Cannabis-based products for medicinal use. 2018. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/cannabis-based-products-for-medicinal-use>. Acesso em: 25 de novembro de 2019.

REIS, E. M. **A trajetória legal da Cannabis na Espanha, no Uruguai e nos Estados Unidos: uma análise da regulamentação da maconha à luz da corrente ecossocialista**. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Economia da Faculdade de Economia da Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestra em Economia. Salvador, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/25413/1/A%20TRAJET%c3%93RIA%20LEGAL%20DA%20CANNABIS%20NA%20ESPANHA%2c%20NO%20URUGUAI%20E%20NOS%20ESTADOS%20UNIDOS.%20UMA%20AN%c3%81LISE%20DA%20REGULAMENTA%c3%87%c3%83O%20DA%20MACONHA%20%c3%80%20LUZ%20DA%20CORRENTE%20ECOSSOCIALISTA.pdf>. Acesso em: 20 de julho de 2020.

RIBEIRO, J. A. C. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. Projeto de Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde. 2014. Disponível em : https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG_20204.pdf. Acesso em: 10 de novembro de 2020.

ROBERTS-GRAY, C.; SCHEIRER, M. A. **Checking the congruence between a program and its organizational environment**. In: CONRAD, K. J.; ROBERTS-GRAY, C. (Eds.) *Evaluating Program Environment*. San Francisco: Jossey-Bass, New Directions for Program Evaluation, 1988. p. 63-8.

ROCHA, E. D.; SILVA, V. E.; PEREIRA, F. Qualitative terpene profiling of *Cannabis* varieties cultivated for medical purposes. **Rodriguésia**, 71, 2020. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2175-78602020000100721&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 6 de janeiro de 2020.

ROCHA, S. B. F. **Potencial brasileiro para o cultivo de Cannabis sativa L. para uso medicinal e industrial**. 2019. Disponível em: <https://adwacannabis.com.br/o-que-fazemos/>. Acesso em: 21 de janeiro de 2020.

SALGADO, L. H.; BORGES, E. B. de. P. **Análise de impacto regulatório: uma abordagem exploratória**. Texto para Discussão. 2010.

SÁ, M. de. C.; PEPE, V. L. Planejamento estratégico. In: **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2000. p. 301.

SAÚDE, C. **Ação de US\$ 500 mi acusa empresas de informarem níveis errados de CBD e THC.** 2020. Disponível em: <https://www.cannabisesaude.com.br/acao-de-us-500-mi-acusa-empresas-de-informarem-niveis-errados-de-cbd-e-thc/>. Acesso em: 1º de novembro de 2020.

SCHNEIDER K. M. F. “Menos Cunha, Mais Conha”: ecos de uma luta histórico-social. *In: II Seminário Internacional de Pesquisa em Arte e Cultura Visual*, 2018, Goiânia. Anais do Seminário Internacional de Pesquisa em Arte e Cultura Visual. Goiânia: Universidade Federal de Goiás, 2018. p. 1255 - 1267. Disponível em: https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/778/o/LD_MAUICIO_KIST_LEDA_GUIMAR_AES_IISIPACV2018.pdf. Acesso em: 8 de maio de 2019.

SCHULTES, R. E.; HOFMANN, A.; RATSCH, C. **Plantas de los dioses: orígenes del uso de los alucinógenos.** Fondo de Cultura Económica, 2000. v. 581.6 S386p. 9681663039.

SECHAT. **Conheça as principais associações de pacientes de Cannabis medicinal do Brasil.** 2019. Disponível em: <https://sechat.com.br/conheca-as-principais-associacoes-de-pacientes-de-cannabis-medicinal-do-brasil/>. Acesso em: 21 de julho de 2019.

SECHAT. **Saiba o preço do primeiro produto brasileiro à base de Cannabis.** 2020. Disponível em: <https://sechat.com.br/saiba-o-preco-do-primeiro-produto-brasileiro-a-base-de-cannabis/>. Acesso em: 20 de julho de 2020.

SENADO FEDERAL. **Projeto de Lei nº 514, de 2017.** Altera o art. 28 da Lei nº 11.343, de 23/08/2006, para descriminalizar o cultivo de *Cannabis*. 2017. Disponível em: <https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/132047/pdf#:~:text=93%2C%20I%2C%20do%20Regimento%20Interno,sativa%20para%20uso%20pessoal%20terap%C3%AAutico..> Acesso em: 21 de janeiro de 2020.

SILVA, A. C. P. O laboratório oficial na avaliação analítica *In: Fundamentos de Vigilância Sanitária.* Rio de Janeiro: Fiocruz, 2000. p. 301.

SILVA, A. C. P.; PEPE, V. L. E. Vigilância sanitária: campo da promoção e proteção da saúde / Health surveillance: promotion and protection of health. *In: Política e Sistema de Saúde no Brasil.* Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2012.

SILVA, A. V. F. G.; LANA, F. C. F. Significando o risco sanitário: modos de atuação sobre o risco na vigilância sanitária. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, 2, n. 2, p. 17-26, 2014.

SILVA, T. J. L. Regulamentação do uso medicinal da *Cannabis sativa* e a problemática da judicialização do direito fundamental à saúde no Brasil. 2017. <https://repositorio.ufersa.edu.br/handle/prefix/3468>. Acesso em: 10 de novembro de 2019.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; DE MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A. *et al.* **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento.** Artmed Editora, 2016. 8582713657.

SIMPSON, J. ISS. Governance. Cannabis Update: Regulatory Trends and Industry Developments 2019. Disponível em: <https://www.issgovernance.com/library/cannabis-update-regulatory-trends-and-industry-developments/>. Acesso em: 10 de julho de 2019

SIQUEIRA, I. E. da. S. Seletividade penal e a obtenção de salvo-conduto para cultivo de maconha medicinal. 2019. Disponível em: <https://pantheon.ufrj.br/handle/11422/12136>. Acesso em: 20 de janeiro de 2019.

SMALL, E. Evolution and classification of *Cannabis sativa* (marijuana, hemp) in relation to human utilization. **The Botanical Review**, 81, n. 3, p. 189-294, 2015.

SNOWDEN, D. J.; BOONE, M. E. A leader's framework for decision making. **Harvard Business Review**, 85, n. 11, p. 68, 2007.

SOARES, L. A. L.; FARIAS, M. R. Qualidade de insumos farmacêuticos ativos de origem natural *In: Farmacognosia: da planta ao medicamento.* Porto Alegre: Editora Artmed, 2017.

SOUSA, J. P.; BASTOS, J. K. Análises que determinam a qualidade de plantas medicinais. *In: Farmacognosia.* Atheneu, 2017.

SOUZA-MOREIRA, T. M.; SALGADO, H. R. N.; PIETRO, R. C. O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, p. 435-440, 2010.

SOUZA, V. C. **Botânica Sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de fanerógamas nativas e exóticas no Brasil, baseado em APG III.** Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2012.

STONE, D. Cannabis, pesticides and conflicting laws: the dilemma for legalized States and implications for public health. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, 69, n. 3, p. 284-288, 2014.

THOMAS, B. F.; ELSOHLY, M. **The analytical chemistry of cannabis: Quality assessment, assurance, and regulation of medicinal marijuana and cannabinoid preparations.** Elsevier, 2015. 0128046708.

THOMAS, B. F.; ELSOHLY, M. A. **The analytical chemistry of Cannabis.** Amsterdã: Elsevier, 2016.

THOMAS, B. F.; POLLARD, G. T. Preparation and distribution of *Cannabis* and *Cannabis*-derived dosage formulations for investigational and therapeutic use in the United States. **Frontiers in Pharmacology**, 7, p. 285, 2016.

TNI. Support growing for medical marijuana in Israel. 2012. Disponível em: <https://www.tni.org/es/node/19734>. Acesso em: 10 de janeiro de 2020.

TOLEDO, A. C. O.; HIRATA, L. L.; BUFFON, M. de. C. M. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. **Revista Lecta**, 21, n. 1/2, p. 7-13, 2003.

TORRES, K. R. **Os arranjos produtivos locais (APLs) no contexto da implementação da Política e do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre Modalidade Profissional em Saúde Pública. Rio de Janeiro. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2013.

URUGUAY. **Acesso al Cannabis medicinal y terapéutico. Reglacion integral**. 2019. Disponível em: <https://legislativo.parlamento.gub.uy/temporales/Cam-11364443615.pdf>. Acesso em: 13 de dezembro de 2019.

VALDES-DONOSO, P.; SUMNER, D.; GOLDSTEIN, R. Costs of mandatory *Cannabis* testing in California. **California Agriculture**, 73, n. 3, p. 154-160, 2019.

VAN NORMAN, G. A. Drugs and devices: comparison of European and US approval processes. **JACC: Basic to Translational Science**, 1, n. 5, p. 399-412, 2016.

VANDOLAH, H. J.; BAUER, B. A.; MAUCK, K. F., 2019, **Clinicians' guide to cannabidiol and hemp oils**. Elsevier.

VANDREY, R.; RABER, J. C.; RABER, M. E.; DOUGLASS, B. *et al.* Cannabinoid dose and label accuracy in edible medical *Cannabis* products. **Jama**, 313, n. 24, p. 2491-2493, 2015.

VEJA. Os preços da "*Cannabis*" medicinal no Brasil. Disponível em: <https://veja.abril.com.br/blog/cannabiz/os-precos-da-cannabis-medicinal-no-brasil/> Acesso em: 1º de março de 2020.

VILARINS, G. C. M.; SHIMIZU, H. E.; GUTIERREZ, M. M. U. A regulação em saúde: aspectos conceituais e operacionais. **Saúde em Debate**, 36, p. 640-647, 2012.

WARD, M. A. Microbial Testing in Cannabis: Regulatory and Analytical Challenges. 2018. Disponível em: <https://www.cannabissciencetech.com/view/microbial-testing-cannabis-regulatory-and-analytical-challenges>. Acesso em: 5 de agosto de 2019.

WEEDMAPS. What is CBD isolate and what it is used for? 2020. Disponível em: <https://weedmaps.com/learn/cbd/what-is-cbd-isolate>. Acesso em: 20 de agosto de 2020.

WHO. **Protocol Amending the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961**. Genebra, 25/03 Março 1972. Disponível em: https://treaties.un.org/pages/ViewDetails.aspx?src=TREATY&mtdsg_no=VI-17&chapter=6&clang=_en. Acesso em: 20 de dezembro de 2019.

WHO. **Quality Control Methods for Medicinal Plant Materials**. 1998. 9241545100. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41986>. Acesso em: 10 de março de 2019.

WHO. **Health and Social Effects of Nonmedical Cannabis Use (The)**. 2016. 9241510242. Disponível em: https://www.who.int/substance_abuse/publications/msbcannabis.pdf?ua=1. Acesso em: 8 de setembro de 2019.

WHOLEY, J. S. Evaluability Assessment: Developing Program Theory. **New directions for program evaluation**, 33, p. 77-92, 1987.

WINSTOCK, A. *Cannabis* regulation: the need to develop guidelines on use. **BMJ - British Medical Journal**, 348, p. g3940, 2014. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/348/bmj.g3940>. Acesso em: 10 de junho de 2019.

ZAMBRANA, M. S. de Á. Regulação sanitária e judicialização de medicamentos sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa): influência das decisões do poder judiciário nos aspectos conflitantes de um estado regulador e provedor. **Revista Científica da FEPI**, 2016. Disponível em: <http://revista.fepi.br/revista/index.php/revista/article/view/453>. Acesso em: 5 de maio de 2019.