

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

Fabiana Francelino Rosa Bastos

**ESTUDO DA REGULAMENTAÇÃO DO CULTIVO DA *CANNABIS SATIVA*
PARA FINS MEDICINAIS E DE PESQUISA**

Rio de Janeiro

2022

Fabiana Francelino Rosa Bastos

ESTUDO DA REGULAMENTAÇÃO DA *CANNABIS SATIVA* PARA FINS
MEDICINAIS E DE PESQUISA

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Acadêmico 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 Ciências.

Orientadora: Katia Christina Leandro

Coorientadora: Patrícia Fernandes da Silva Nobre

Rio de Janeiro

2022

Catálogo na Fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde Biblioteca

Bastos, Fabiana Francelino Rosa

Estudo da regulamentação do cultivo da cannabis sativa para fins medicinais e de pesquisa. / Fabiana Francelino Rosa Bastos. - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2022.
82 f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Vigilância Sanitária) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2022.

Orientadora: Kátia Christina Leandro .
Co-orientadora: Patrícia Fernandes da Silva Nobre .

1. Cannabis. 2. Usos terapêuticos. 3. Pesquisa . 4. Saúde pública. I. Título.

Study of the regulation of cannabis sativa cultivation for medicinal and research purposes.

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001."

Fabiana Francelino Rosa Bastos

ESTUDO DA REGULAMENTAÇÃO DA *CANNABIS SATIVA* PARA FINS
MEDICINAIS E DE PESQUISA

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Acadêmico 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 Ciências.

Aprovado em: 31/05/2022.

BANCA EXAMINADORA

Maria Helena Simões Villas Boas (Doutora)
Fundação Oswaldo Cruz

Adeylson Guimarães Ribeiro (Doutor)
Hospital de Amor - Barretos

Rosane Gomes Alves Lopes (Doutora)
Fundação Oswaldo Cruz

ORIENTADORAS

Kátia Christina Leandro (Doutora)
Fundação Oswaldo Cruz

Patrícia Fernandes da Silva Nobre (Doutora)
Fundação Oswaldo Cruz

Dedico este trabalho aos meus avós, que mesmo não estando mais presentes, foram os precursores da minha caminhada; ao meu esposo, que foi incansável em segurar a minha mão e me mostrar a grandeza do amor e da persistência; aos meus pais, que são minha força e minha base; aos meus irmãos, que são meu coração fora de mim; ao meu sobrinho Antônio, que enche meu coração de amor e carinho.

AGRADECIMENTOS

A minha Nossa Senhora Aparecida, que caminhou ao meu lado.

A minha orientadora, que com paciência e gentileza, sempre acalmou meu coração neste processo árduo, em especial neste momento de pandemia, momento delicado de saúde pelo qual minha família passou.

A minha coorientadora, de um conhecimento jurídico sem precedente, e que foi a bússola nesta trajetória acadêmica.

RESUMO

O uso da *Cannabis sativa* para uso medicinal e de pesquisa, com o estudo e a pesquisa desenvolvidos ao longo das décadas de maneira global, tem-se mostrado de suma importância na atualidade, com aumento significativo de tratamentos paliativos, ou em consonância ao tratamento tradicional, ou ainda, substituindo este último, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes de doenças crônicas. O presente estudo buscou identificar as normas regulatórias de Israel, Estados Unidos, União Europeia e Canadá, onde a regulamentação do cultivo da *Cannabis sativa* para fins medicinais e de pesquisa está mais avançada, trazendo para o Brasil, o estudo comparativo entre elas e identificando aquelas que podem ser aqui aplicadas, distinguindo seu uso recreativo do medicinal, exaltando este último e diante do surgimento significativo de tratamentos paliativos, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes de doenças crônicas e trazendo novas possibilidades à saúde pública brasileira. O estudo foi realizado entre março de 2020 e março de 2022, com caráter exploratório descritivo, usando bases de dados de acesso público e de bases legislativas tanto brasileiras como internacionais. Os resultados das discussões de cada país diferiram, cada qual com sua particularidade e sua visão quanto à regulação do assunto, mas sendo possível extrair aspectos normativos fundamentais para a utilização no Brasil, obedecendo sua legislação. Entraves de importação e autorizações de órgãos federais competentes, em somatória ao custo elevado, impedem o fluido seguimento da pesquisa. Sendo já possível o plantio em solo nacional, obedecendo regras rígidas de acordo com a legislação vigente, sendo certa a separação do uso recreativo, que se trata de contravenção penal, entidades de pesquisa e empresas do segmento, seriam mais céleres para o desenvolvimento da pesquisa e de suas fases, bem como na necessidade de novos insumos para completar o estudo. Urge a necessidade de diligência no tema, para que o objetivo desta regulamentação seja, tão somente, a busca pela melhor qualidade de vida dos cidadãos através do Sistema Único de Saúde.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*. Regulação. Uso terapêutico e de pesquisa da *Cannabis*. Saúde pública

ABSTRACT

The use of *Cannabis sativa* for medicinal and research purposes, with the study and research developed over the decades in a global manner, nowadays it has been shown to be of great importance, with a significant increase in palliative treatment, or in line with traditional treatment, or even, replacing this one, providing better life quality for patients with chronic diseases. This study has sought to identify the regulatory laws of Israel, United States, European Union and Canada, countries where *Cannabis sativa*'s regulation and cultivation for medicinal and research purposes is more advanced, bringing to Brazil, the comparative study between them and identifying those that can be applied here, distinguishing its recreational from medicinal use, exalting the medicinal use, in face of the significant appearance of palliative treatment, , providing better quality of life for patients with chronic diseases and bringing new possibilities to Brazilian public health. The study was performed among March 2020 and March 2022, with an exploratory and descriptive character, using public access databases and both Brazilian and international legislative bases. The results from the discussions in each country differed, each one has its own particularity and vision regarding the regulation of the subject, but it was possible to extract fundamental normative aspects for use in Brazil, in compliance with its legislation. Barriers to import and authorizations from competent federal agencies in addition to the high cost, prevent the continuity of the research. When it is possible cultivate *Cannabis sativa* in national land, under strict rules in accordance with current legislation, separating from the recreational use, which is a criminal contravention, research entities and companies of the segment would be faster for the development of the research and its phases, as well as the need for new inputs to complete the study. There is an urgent need for diligence on this subject, so the objective of this regulation can be only the search for a better life quality for citizens through SUS.

Keywords: *Cannabis sativa*. Regulation. Therapeutic and research use of *Cannabis*. Public health.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1	Principais resultados dos países e blocos estudados.....	28
Figura 2	Caminhos regulatórios da Cannabis na União Europeia.....	47
Figura 3	Principais normativas israelenses.....	63
Figura 4	Principais normativas norte-americanas.....	65
Figura 5	Principais características da União Europeia.....	67
Figura 6	Principais características do Canadá.....	68
Figura 7	Informações sintetizadas.....	69

LISTA DE QUADRO

Quadro 1	Histórico sobre Análise de Impacto Preliminar e Consultas Públicas acerca da comercialização e plantio da <i>Cannabis</i>	57
Quadro 2	Produtos medicinais à base de <i>Cannabis</i> aprovados pela Anvisa até março de 2022.....	60

LISTA DE SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AIR	Análise de Impacto Regulatório
BfArM	Instituto Alemão para Medicamentos e Produtos Sanitários
CBD	Canabidiol
CFM	Conselho Federal de Medicina
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CRFB/1988	Constituição da República Federativa do Brasil de 1988
DCB	Denominações Comuns Brasileiras
EMA	European Medicines Agency
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
GT	Grupo de Trabalho
HMPC	Comitê de Medicamentos à Base de Plantas
IMCA	Ministério da Saúde de Israel
Lacen	Laboratório Central de Saúde Pública
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PL	Projeto de Lei
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SISNAD	Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
THC	Tetrahydrocanabidiol
TRF 1	Tribunal Regional Federal da Primeira Região
UE	União Europeia
VISA	Vigilância Sanitária

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	Breve histórico da <i>Cannabis sativa</i>	11
1.2	Uso medicinal e os medicamentos derivados da <i>Cannabis</i> no Brasil	14
1.3	Regulação	15
1.4	Vigilância Sanitária e Anvisa – regulação sanitária no Brasil.....	20
1.5	Justificativa.....	22
2	OBJETIVOS	24
2.1	Objetivo Geral	24
2.2	Objetivos específicos	24
3	METODOLOGIA	25
4	RESULTADOS	27
4.1	Principais países com regulação para uso da <i>Cannabis sativa</i> medicinal e suas bases legislativas	28
4.1.1	Brasil.....	29
4.1.2	Israel	34
4.1.3	Estados Unidos da América.....	38
4.1.4	União Europeia	45
4.1.4.1	<i>Produtos de Cannabis/canabinoides com autorização pré-comercialização</i> 47	
4.1.4.2	<i>Produtos contendo canabinoides sem autorização pré-comercialização</i>	48
4.1.5	Canadá	499
5	DISCUSSÃO	533
6	CONCLUSÃO	71
	REFERÊNCIAS	73

1 INTRODUÇÃO

1.1 Breve histórico da *Cannabis sativa*

A *Cannabis sativa* é uma planta herbácea da família das Canabiáceas (Cannabaceae), conhecido por “cânhamo da Índia”, encontrando em regiões tropicais e temperadas as melhores áreas de cultivo. Contudo, também tem seu cultivo em diversos lugares no globo. É uma das culturas agrícolas mais antigas do mundo. Tem-se seu primeiro registro histórico na China, no ano 8.000 a.C., para fabricação de papel e de peças feitas com as cordas da planta. Os chineses também descobriram outras formas de aproveitamento da *Cannabis sativa*, como produção de artigos têxteis e de medicamentos. Tais formas de uso também foram utilizadas pelos gregos (ROCHA DE OLIVEIRA, 2014; SANTOS et al., 2019).

Mas não somente chineses e gregos; africanos, indianos e árabes também utilizaram de suas propriedades como alimento, combustível, fibras e na medicina.

A *Cannabis sativa* também foi reconhecida como uma planta sagrada por várias religiões ao longo dos séculos (Touwn, 1981). Na realidade, os textos sagrados das culturas asiáticas referem-se a ela como uma planta com virtudes sagradas e que fazem parte de rituais religiosos. Na Índia e no Tibete, hinduísmo e tradições do budismo relatam o uso de flores e de resinas usadas para assistir a meditação e a comunicação com os espíritos (BONINI et al., 2018).

Vem de mais de cinco mil anos o primeiro reporte medicinal da planta, quando o Imperador Chinês Chen Nung, conhecido como o “pai” da agricultura chinesa e como criador da primeira farmacopeia chinesa, recomendava o seu uso para tratamento da malária, dores de reumatismo, ciclos menstruais com irregularidade e fadiga. Os médicos chineses também faziam uso das sementes, extraindo seus óleos vegetais e proteínas, sendo recomendadas para o tratamento local do eczema e da psoríase (BONINI et al., 2018).

A *Cannabis sativa* como medicamento é amplamente relatada em tabuletas de argila assírias e no papiro Ebers egípcio datado de cerca de 3000 anos. A *Cannabis sativa* também foi bem conhecida entre os antigos gregos e romanos. O historiador Heródoto (cerca de 400 a.C.) mencionou seu uso entre os Indianos, e Diodorus Siculus (cerca de 60 a.C.) relatou que as antigas mulheres egípcias usavam *Cannabis sativa* para reduzir a dor e melhorar seu humor. Além disso, o historiador romano Plínio, o Ancião, contou sobre o uso de raízes de *Cannabis sativa* para aliviar a dor. No

mesmo período, Pedacius Dioscorides, um médico grego, classificou diferentes plantas, incluindo a *Cannabis sativa*, e descreveu seus benefícios úteis. Um médico romano, Galen, considerado altamente influente na Idade Antiga e Média, também escreveu algumas notas sobre *Cannabis sativa*. Em particular, ele descreveu uma prática, difundida entre os aristocratas romanos, que concluíam seu almoço com uma sobremesa à base de *Cannabis* (BONINI et al., 2018).

Os italianos foram aqueles que iniciaram o cultivo para comercialização da planta em larga escala na região do Mediterrâneo. Em contrapartida, nas Américas, a *Cannabis* não era conhecida, tendo somente vindo a conhecimento com a chegada dos primeiros colonos europeus àquelas terras.

Quando as colônias inglesas e espanholas nas Américas perceberam a resistência e a força da fibra da planta, iniciou-se a importação de diversas variedades botânicas com o intuito da fabricação têxtil (BONINI et al., 2018).

Apesar da grande comercialização de *Cannabis sativa* na Europa durante a Idade Moderna, a planta era utilizada tão somente para o comércio.

No Brasil, especula-se que a *Cannabis* tenha sido trazida por escravos africanos no período colonial, quando já faziam uso da planta (AMA+ME, 2019a).

A Medicina Inglesa do século XIX trouxe como benefícios da *Cannabis* os fatores analgésico, anti-inflamatório, antiemético e anticonvulsivante (AMA+ME, 2019a).

Seu uso recreativo passou a se tornar mais evidente no século XIX, quando começaram a surgir clubes privados na França para o consumo do haxixe (pasta feita da substância extraída das flores e das folhas da *Cannabis sativa*, com alta concentração de Tetrahydrocannabinol (THC), componente psicotrópico da *Cannabis*), onde vários artistas e escritores da época frequentavam (SANTOS et al., 2019).

Mas, foi somente na primeira metade do século XIX, que houve um estudo do potencial médico da *Cannabis* pela ótica científica, desenvolvido pelo médico irlandês Willian Brooke O'Shaughnessy. Ele conseguiu provar que a planta era capaz de atenuar sintomas graves e dolorosos de várias doenças, como espasmos musculares característicos das doenças tétano e raiva e inibir as dores por elas provocadas. Em 1839, Willian Brooke defendeu através de uma tese, o uso da *Cannabis* pela medicina, conseguindo incentivar o uso medicinal da *Cannabis* e o aumento de estudos científicos sobre a planta no Ocidente. Este, é considerado o marco da introdução da *Cannabis* na medicina Ocidental (MACGILLIVRAY, 2017).

Algumas de suas principais descobertas sobre o uso medicinal da *Cannabis*, como os poderes analgésico e anticonvulsivante são até hoje utilizadas e estudadas (MACGILLIVRAY, 2017).

Apesar dos benefícios medicinais potenciais observados, a *Cannabis sativa* tem efeitos psicoativos fortes que ensejam o seu uso recreativo. Por tal motivo, o uso da planta em sua totalidade, começou a ser proibida na Europa e nos Estados Unidos, devido ao número excedente de casos de dependentes químicos, sendo removida da Farmacopeia Britânica em 1932 e tendo seu uso terapêutico proibido, sendo regulamentada pela Lei de Regulamentação do Uso Indevido de Drogas de 1971 daquele país (SILVA, 2015).

Em 1937, os Estados Unidos da América proibiram a produção, posse ou transferência da *Cannabis sativa*, sendo regulamentada tal proibição na Lei Federal "The Marijuana Tax Act" (A Lei do Imposto sobre a Maconha) (SILVA, 2015).

Entre as décadas de 1950 e 1960, Raphael Mechoulam, Químico israelense, e seu colega Cientista Y. Gaoni, conseguiram identificar e provar a estrutura do Canabidiol (CBD), um dos diversos componentes da *Cannabis*, mas que não era psicoativo. Já em 1964, foi feito o mesmo com o THC, onde comprovou-se ser o único composto psicoativo da *Cannabis*, fosse ela originária de qualquer região do mundo (SANTOS et al., 2019).

Em 1995, R. Mouchamed e um grupo de pesquisadores identificou um segundo receptor canabinoide, o CB2.

Ao traçar as vias metabólicas do THC, os cientistas identificaram um esquema de sinalização molecular envolvido na regulação de uma ampla gama de funções biológicas, o que foi chamado de Sistema Endocanabinoide, em referência à planta que levou à sua descoberta. Esse sistema dotado de receptores e neurotransmissores específicos foi identificado em inúmeras espécies de minhocas, sanguessugas, peixes, répteis, anfíbios, mamíferos, incluindo o homem, supostamente um sistema de sinais tão antigo na história evolutiva que deve servir a funções importantes e básicas na fisiologia. Hoje se sabe que a sinalização gerada da associação entre receptor e uma substância canabinoide é capaz de modular dor e analgesia, inflamação, apetite, motilidade gastrointestinal e ciclos de sono, juntamente com a atividade de células imunes, hormônios e outros neurotransmissores que alteram o humor, como serotonina, dopamina e glutamato (SANTOS et al., 2019).

Estas descobertas, em concomitância àquelas provenientes de Willian Brooke O'Shaughnessy, foram e são essenciais para a atualidade no que concerne ao uso medicinal da *Cannabis sativa*, pois possibilitam o entendimento sobre o

funcionamento do Sistema Endocanabinoide, como suas falhas podem causar doenças, as diferenças cruciais entre CBD e THC, e como medicamentos à base de CBD podem ser auxiliares nos tratamentos de diversas doenças, como por exemplo as neurológicas, além de ser possível distinguir o uso da *Cannabis* com o fim medicinal e de pesquisa, daquela de uso recreativo.

A *Cannabis* contém mais de oitenta compostos químicos ativos, como os canabinóides, terpenóides, flavonoides e alcaloides. O maior componente ativo é o canabióide, principalmente acumulado na cavidade tricoma das flores femininas. O estudo e as citações serão direcionadas aos compostos de maior relevância atualmente: o THC, o mais potente em termos de capacidade de dependência psicoativa, e o CBD, o de maior potência em tratamentos medicinais e sem a capacidade de dependência psicoativa (AMA+ME, 2019b).

1.2 Uso medicinal e os medicamentos derivados da *Cannabis* no Brasil

Nos dias atuais, do caule da *Cannabis* cultivada como cânhamo¹, podem ser fabricados papel, cordas, tecidos e fios para a confecção têxtil. Das sementes, é possível a extração de um óleo utilizado na produção de sabão e tintas. Em diversos países, como Canadá e Israel, este tipo de produção é possível.

Mas no Brasil, não é permitido fabricar, comprar ou vender quaisquer cosméticos que contenham em sua composição, substâncias da *Cannabis* (nem mesmo o CBD). Tampouco é permitido trazer de viagens internacionais, produtos de países onde os cosméticos são permitidos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016a). Desde 2017, apenas um medicamento à base de *Cannabis* está registrado para uso na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), além da autorização de uso compassivo do CBD pelo Conselho Federal de Medicina (CFM).

Desde o final do ano de 2014, no Brasil, o CBD tem autorização de uso compassivo pelo CFM, através da Resolução nº 2.113, de 16 de dezembro de 2014, para o tratamento de epilepsias refratárias em crianças e adolescentes que são resistentes aos tratamentos convencionais.

¹ Cânhamo é qualquer linhagem de *Cannabis sativa* que contenha menos de 0,3% de THC (PAL, LUCIAN, 2019).

A regra, que detalha os critérios para emprego do CBD com fins terapêuticos no País, veda a prescrição da *Cannabis* in natura para uso medicinal, bem como de quaisquer outros derivados, e informa que o grau de pureza da substância e sua apresentação seguirão determinações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). O plenário do CFM aprovou a Resolução 2.113/14 após profunda análise científica, na qual foram avaliados todos os fatores relacionados à segurança e à eficácia da substância. A avaliação de vários documentos confirmou que ainda não há evidências científicas que comprovem que os canabinoides são totalmente seguros e eficazes no tratamento de casos de epilepsia. Assim, a regra restringe sua prescrição – de forma compassiva - às situações onde métodos já conhecidos não apresentam resultados satisfatórios. O uso compassivo ocorre quando um medicamento novo, ainda sem registro na Agência Nacional de Vigilância em Saúde (Anvisa), pode ser prescrito para pacientes com doenças graves e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2014).

Através da RDC nº 66, de 18 de março de 2016, houve aprovação pela Anvisa da prescrição de medicamentos registrados na Agência que contenham *Cannabis* (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016a).

Em janeiro de 2017, houve a aprovação pela Anvisa do registro do primeiro medicamento específico à base de *Cannabis sativa*, o Mevatyl™, que contém as substâncias THC e CBD:

O novo medicamento Mevatyl®, registrado em outros países com o nome comercial Sativex®, é indicado para o tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla, sendo destinado a pacientes adultos não responsivos a outros medicamentos antiespásticos e que demonstram melhoria clinicamente significativa dos sintomas relacionados à espasticidade durante um período inicial de tratamento com o Mevatyl®. O medicamento é destinado ao uso em adição à medicação antiespástica atual do paciente e está aprovado em outros 28 países, incluindo Canadá, Estados Unidos, Alemanha, Dinamarca, Suécia, Suíça e Israel (FARMAINDEX, 2022).

As regras para uso e importação de demais medicamentos à base de *Cannabis* serão detalhadas no decorrer deste estudo.

1.3 Regulação

Regulação é um modo de intervenção por meio de normas administrativas ou executivas na vida da sociedade, do setor privado e do respectivo governo. Se dá de várias maneiras, mas sobretudo por meio de regulamentos, isto é, por normas destinadas a regulamentar leis e implementá-las, concretizando assim

seus objetivos e levando a cabo políticas públicas nas áreas sociais e econômicas. Outra maneira de intervenção é o controle de arrecadação e de gastos, onde o governo direciona recursos arrecadados do contribuinte privado para alcançar seus objetivos. Assim, observa-se que a regulação pode ser tanto a regulamentação de atividades, produtos, serviços, como a alocação (arrecadação e gastos) de recursos com objetivos redistributivos ou de investimento (MAJONE, 2007).

A regulação elabora regras que visam modificar comportamentos.

Jordana e Levi-Faur (2005), procuraram primeiramente situar três definições básicas de regulação. Ao invés de ir do mais específico para o mais amplo, escolheu-se inverter o caminho didático traçado pelos autores:

a) Regulação no seu sentido mais amplo, como todos os mecanismos de controle social.

Todo Estado de alguma maneira regula e controla, seja por instrumentos legais ou quase-legais, isto é, usando meios legislativos, regulamentos ou instituições governamentais ou não governamentais, para atingir seus objetivos, intencionalmente ou não. O processo legislativo, por exemplo, gera normas que criam suporte a regulamentos; entidades não-estatais podem criar restrições à entrada no mercado ou mecanismos de controle sobre setores de interesse econômico, social, ambiental etc. (BALDWIN; CAVE; LODGE, 2010).

b) A segunda aceção, de Regulação como governança: num sentido um pouco menos amplo, de esforços agregados de agências estatais para guiar a economia.

Mais restrita do que a primeira definição, inclui as capacidades de regulamentação, e medidas de natureza redistributiva, tais como taxaço, concessão de subsídios, bem como a propriedade estatal. É uma forma que encontrou bastante popularidade na América Latina, porém, ao final dos anos 90 e início dos anos 2000, surge uma forma de Regulação mais específica.

c) Regulação como uma forma específica de governança: conjunto de normas e marcos setoriais, acompanhados, geralmente, pelo estabelecimento de alguma agência administrativa encarregada da implementação e monitoramento.

Essa definição deriva de um percurso histórico que combina as diversas formas e teorias da Regulação formuladas tanto na Europa, quanto nos Estados Unidos da América (EUA), que veem a matéria como uma forma de intervenção

sobre a economia ou sobre setores de mercado, mediante a criação de agências reguladoras (modelo americano), onde ambos convergem, isto é, de um modelo de maior intervenção estatal para um de intervenção mais focalizada, com órgãos ou agências reguladoras mais especializadas, que podem servir como arenas de participação de atores interessados no processo de construção normativa, bem como na própria construção da forma da regulação aplicada.

O estudo da Regulação, em si mesma, oferece um instrumento de governança importante, colocando a regulamentação como ideia programática, bem como a tecnologia de governar os sistemas sociais, tornou-se um princípio organizador central tanto para o mundo da prática quanto para a pesquisa. As tecnologias de regulação, sejam motivadas por análises econômicas, prescrições legais ou processos políticos, surgiram em um processo de interação entre o estudo e a prática da regulação (BALDWIN; CAVE; LODGE, 2010).

Nesse aspecto, a análise normativa, bem como dos processos pelos quais as normas são criadas e seus impactos, são objetos de estudo de Regulação, e fundamentais à Governança. Embora ainda não reconhecido como um campo de estudo autônomo, a Regulação vem se caracterizando como uma área importante para Economia, Direito, Administração, Gestão e Políticas Públicas. Portanto, é mais preciso ver a Regulação como um campo de estudo que opera entre as conversas “transdisciplinares” e “interdisciplinares”. Um campo transdisciplinar pode ser visto como uma área de estudo onde diferentes disciplinas e tradições de pesquisa conversam entre si, e onde o trabalho é informado e influenciado por essas conversas (BALDWIN; CAVE; LODGE, 2010).

Uma característica implícita da Globalização para muitos estudiosos e analistas, é a noção de que políticas e legislações, tradicionalmente de natureza local, tendam a convergir entre si, seja no todo ou nos seus conceitos, principalmente nas áreas de ambiente, saúde e segurança do consumidor, capital e trabalho, a isso chamamos de Convergência de Políticas, ou Convergência Regulatória. Essa convergência seria “natural”, causada pela erosão das barreiras transnacionais às trocas econômicas (DREZNER, 2001).

Na prática, convergência regulatória, de acordo com a RDC nº 61, de 03 de fevereiro de 2016, difere dos processos de harmonização na medida em que não preconiza a adoção da mesma norma pelos governos locais, mas sim, que estes adotem normas que permitam o fluxo de pessoas, bens e serviços, compatibilizando

conceitos, padrões, nomenclaturas. Convergências não são atos bilaterais ou multilaterais, negociados em acordos e ratificados, embora isso possa acontecer, mas frequentemente iniciativas unilaterais que consideram os interesses do país em relação ao mercado internacional (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016b).

Da Coordenação de Articulação Internacional e Convergência Regulatória:
Art. 79. São competências da Coordenação de Articulação Internacional e Convergência Regulatória:

- I. assessorar as unidades organizacionais da Anvisa e demais instituições competentes do Ministério da Saúde do Governo Federal na preparação de subsídios e, em conjunto com a Procuradoria Federal junto à Anvisa, na elaboração de propostas de instrumentos internacionais a serem negociados nos foros próprios;
- II. coordenar as atividades da Anvisa nas negociações em foros internacionais bilaterais, regionais e multilaterais em assuntos de impacto para a Agência, bem como na incorporação de compromissos assumidos nesses foros;
- III. acompanhar o cumprimento dos compromissos relacionados às atividades pactuadas nos foros de que a Anvisa participa;
- IV. assessorar o processo de harmonização, convergência regulatória e incorporação de normas decorrentes de acordos internacionais, bem como acompanhar a execução dos compromissos internacionais relacionados às atividades técnicas;
- V. coordenar os processos de adesão a mecanismos multilaterais, de qualificação e de auditorias internacionais realizados na Agência, bem como a participação da Anvisa em iniciativas estratégicas e de coalizão internacional; e
- VI. atuar na defesa dos interesses sanitários nos foros comerciais, buscando conciliar a promoção da saúde com o desenvolvimento econômico nacional, em conjunto com as unidades organizacionais da Anvisa.

Em um artigo que analisa a capacidade explanatória de várias teorias acerca do fenômeno da convergência, usando como estudo de caso trabalho e ambiente, Drezner, 2001, conclui, que teorias que consideram as contribuições do realismo tem maior poder explanatório, nesse caso o modelo neoliberal, de matriz institucionalista, parece um pouco mais adequado, embora precise de outros testes empíricos. Por esse modelo se aceita que há uma acomodação entre os interesses dos países hegemônicos (tese realista), e os outros estados, de maneira a criar cooperação, geralmente com uma solução de compromisso entre um *laissez-faire* e um intervencionismo, com uma forte inclinação as preferências dos países mais poderosos.

É também importante apontar que as preferências devem variar de indústria a indústria na composição dos interesses. Todavia ressalta-se que convergência não

exclui noções como soberania e a forte influência das instituições locais, isto é, como as instituições locais dialogam com o fluxo ao seu redor, as instituições macro ou externas.

Um dos principais mecanismos que busca o avanço ao aprimoramento da Regulação, é a Avaliação do Impacto Regulatório (AIR). A AIR,

Consiste num processo sistemático de análise baseado em evidências que busca avaliar, a partir da definição de um problema regulatório, os possíveis impactos das alternativas de ação disponíveis para o alcance dos objetivos pretendidos. Tem como finalidade orientar e subsidiar a tomada de decisão e, em última análise, contribuir para que as ações regulatórias sejam efetivas, eficazes e eficientes (BRASIL, 2018).

As Análises de Impacto Regulatório e os Relatórios de Impacto Regulatório, tornaram-se obrigatórios para melhoria da qualidade e da gestão da Regulação no Brasil, e foram impostas pelas Leis nº 13.874 de 20 de setembro de 2019 (BRASIL, 2019a) e nº 13.848, de 25 de junho de 2019 (BRASIL, 2019b), e pelo Decreto nº 10.411, de 30 de junho de 2020 (BRASIL, 2020), como imprescindíveis ao processo decisório das Agências Reguladoras e Órgãos do Poder Executivo Federal.

De acordo com o Decreto 10.411/2020,

Art. 2º Para fins do disposto neste Decreto, considera-se: I - análise de impacto regulatório - AIR - procedimento, a partir da definição de problema regulatório, de avaliação prévia à edição dos atos normativos de que trata este Decreto, que conterá informações e dados sobre os seus prováveis efeitos, para verificar a razoabilidade do impacto e subsidiar a tomada de decisão.

A Casa Civil, o Ministério da Economia e as Agências Reguladoras prepararam seus próprios Guias de Análise de Impacto Regulatório para subsidiar as tomadas de decisão quanto aos atos normativos que lhes são pertinentes. Tendo sido a Anvisa uma das primeiras Agências a trabalhar no sentido de melhorar a qualidade das normas editadas pelo Programa de Fortalecimento da Capacidade Institucional para Gestão em Regulação (PRO-REG) (PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA, 2018).

Tal proposição deriva da definição da Regulação como modo específico de Governança, e da constatação de que, a partir dos anos 90 na Europa, e do final dos anos 90 e início dos anos 2000 em outros países, inclusive na América Latina,

houve uma expansão desse modelo institucional de execução de políticas públicas (JORDANA; LEVI-FAUR, 2005).

1.4 Vigilância Sanitária e Anvisa – regulação sanitária no Brasil

A Vigilância Sanitária (VISA) possui mais atribuições do que somente “fiscalizar estabelecimentos”, como ainda uma parcela da população tem em mente.

Sua definição é muito bem pontuada na “Lei Orgânica da Saúde” ou “Lei do SUS” (Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes), de acordo com seu art. 6º, § 1º, incisos I e II:

Entende-se, por vigilância sanitária, 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: 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 o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde (BRASIL, 1990).

Tem-se como os primeiros registros das atividades da VISA, a criação da Polícia Sanitária nos séculos XVIII e XIX. Em 1810, a Polícia Sanitária (que à época era conhecida como “Polícia Médica”) tinha como função o controle do aumento das doenças transmissíveis à época, além do controle de alimentos, inspeção de matadouros, açougues, boticas e fiscalização para o exercício da medicina e de farmácia.

A VISA teve sua ampliação de atribuições em 1976, com a constituição da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária.

Seu ápice ocorreu com o Movimento da Reforma Sanitária no Brasil, ao fim da década de 70, que ascendeu em 1986 com a VIII Conferência Nacional de Saúde, e em 1988 com a criação do SUS, na Constituição Federal de 1988. Além do estabelecimento da Anvisa pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999 (BRASIL, 1999).

A Lei nº 9.782/99 que criou a Anvisa também instituiu o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). Integram o SNVS no plano federal, a Anvisa e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), que é vinculado administrativamente à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e

tecnicamente à Anvisa (de acordo com a Medida Provisória nº 2.190-34, de 23 de agosto de 2001); no plano estadual pelos órgãos de vigilância sanitária das Secretarias de Estado de Saúde e seus Laboratórios Centrais (LACEN); e pelos serviços de vigilância sanitária dos municípios (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, 2020).

A Lei Federal nº 6.360 de 23 de setembro de 1976, trata exclusivamente sobre a VISA. Em tal norma, ficam sujeitos à VISA os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e estabelecidas todas as suas competências (BRASIL, 1976a).

A Anvisa é uma autarquia sob regime especial, criada pela Lei nº 9.782/1999, com sua finalidade definida em seu artigo 6º:

A Agência terá por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras.

Sua criação se deu para normatizar e controlar os serviços de saúde, que até então eram de exclusividade do Ministério da Saúde, além de definir sua estrutura organizacional, gestão, cargos, funções e patrimônio (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021; PIOVESAN; LABRA, 2007).

A Anvisa, além da independência administrativa, tem como competência, os poderes normativos e de execução fiscal, caracterizados pelo Poder de Polícia, e assim definido por Di Pietro (2004):

A expressão “Poder de Polícia” pode ser tomada em sentido mais restrito, relacionando-se unicamente com as intervenções, quer gerais, quer abstratas, como os regulamentos, quer concretas e específicas, (tais como as autorizações, as licenças, as injunções) do Poder Executivo, destinadas a alcançar o mesmo fim de prevenir e obstar ao desenvolvimento de atividades particulares contrastantes com os interesses sociais. Esta noção mais limitada responde à noção de Polícia Administrativa.

A importante e complexa atividade da VISA, tem repercussão direta nos setores de economia que estão sob a regulação da Anvisa, o que torna sua desvinculação impossível da ideia de controle de atividades setoriais, o que significa que, como a VISA atua diretamente nas atividades em setores determinados da sociedade, como farmacêutica, comercial, entre outras, sua desvinculação do controle destas atividades e demais, torna-se hipotética, pois,

a Anvisa, em um primeiro momento, tem como caráter principal a regulação social, objetivando a proteção do bem coletivo e do direito à saúde, mas pode sim, em diversas conjunturas, atuar na regulação setorial e econômica em concomitância à social.

1.5 Justificativa

A justificativa do presente estudo é identificar as normas regulatórias daqueles países onde a regulamentação do cultivo da *Cannabis sativa* para fins medicinais e de pesquisa está mais avançada, trazendo para o Brasil, o estudo comparativo entre elas e identificando as que podem ser aplicadas, distinguindo seu uso recreativo do medicinal, exaltando este último, diante do surgimento significativo de tratamentos paliativos, ou em consonância ao tratamento tradicional, ou ainda, substituindo este último, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes de doenças crônicas e trazendo novas possibilidades à saúde pública brasileira.

A importância do tema para a população e entidades públicas e de direito privado, traz à luz a necessidade de também incentivar as pesquisas científicas com a *Cannabis sativa*, pois são delas que emergirão novas utilizações em benefício à saúde pública e de sua melhoria.

Immergut (1998) apontou que:

Instituições – mais especificamente a lei e a constituição – têm, portanto, um papel duplo. Constrangem e corrompem o comportamento humano. Entretanto, provém os meios de liberação das ligações sociais. As instituições sociais não encarnam a natureza humana fundamental. Ao invés disso, como artefatos da história (neste caso, do processo civilizatório), as instituições induzem comportamentos particulares. Sendo criações do homem, elas podem ser transformadas pela política.

Quando se expande a diversidade de tratamentos que até antes eram muito específicos e sem a amplitude de tratamentos necessários, e por vezes, sem resultados satisfatórios para a saúde do enfermo, não somente aumenta-se a quantidade de medicamentos disponíveis no mercado, como também aumentam-se as chances de serem identificados os melhores tratamentos paliativos e aqueles que funcionam junto ao tratamento tradicional, ou, até mesmo, substituir este, proporcionando melhor qualidade de vida aqueles que necessitam de seu uso.

Pacientes que precisam de tratamento com medicamentos à base de *Cannabis*, em um grande percentual, enfrentam desgaste burocrático e financeiro para aquisição dos fármacos, o que pode significar demora em seu tratamento e consequente piora em seu estado clínico. Doravante os medicamentos à base de *Cannabis* possam ser disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o seu acesso agrupará uma maior gama da população, beneficiando a saúde pública, e sendo dois dos princípios do SUS, a Universalidade e a Integralidade, postos em prática em sua completude.

O processo de regulamentação do uso da *Cannabis sativa* para fins medicinais, no Brasil, em seus aspectos institucionais, permite compreender caminhos para negociação de consensos, criação de normas mais eficientes, e, pretende-se, melhor visualização dos caminhos de uma convergência regulatória que respeite nossas feições, sem rupturas críticas, o que, como justificativa, se pretende uma esperança.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Comparar a regulamentação internacional daqueles países em estágios mais avançados no que se referem à pesquisa, ao plantio e à comercialização de medicamentos e produtos de interesse de saúde à base de *Cannabis sativa*, com a regulamentação no Brasil, identificando as normas que podem ser utilizadas na legislação brasileira.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Encontrar e definir (referente à produção e à comercialização de produtos derivados de *Cannabis sativa*, de aplicação medicinal):

- Países ou blocos comerciais de interesse;
- Produtos derivados de *Cannabis* de interesse medicinal de comercialização permitida no Brasil;
- Órgãos competentes para legislar e regulamentar;
- Existência de previsões especiais para pesquisa nos países ou blocos comerciais de interesse.

2.2.2 Efetuar uma avaliação crítica das normas encontradas, quanto aos itens apontados, e sua possibilidade real de aplicação à norma brasileira.

3 METODOLOGIA

A dissertação, com seu foco em estudo, teve caráter exploratório descritivo, usando bases de dados de acesso público e de bases legislativas tanto brasileiras como internacionais.

As bases legislativas foram pesquisadas nos sites eletrônicos da Casa Civil (<https://www.gov.br/casacivil/pt-br>), da Anvisa (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>) e do CFM (<https://portal.cfm.org.br/>), além das agências internacionais *Food Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos (<https://www.fda.gov/>); *European Medicines Agency* (EMA), da União Europeia (<https://www.ema.europa.eu/en>); *Health Canada*, do Canadá (<https://www.canada.ca/en/health-canada.html>); *Federal Institute for Drugs and Medical Devices* (BfArM), da Alemanha (https://www.bfarm.de/EN/Home/_node.html); Ministério da Saúde de Israel (<https://www.gov.il/>); Organização Mundial da Saúde (OMS) (<https://www.who.int/pt>), não obstante, livros, artigos, códigos, dissertações e teses, principalmente entre os anos de 2010 a 2022, por entender-se que as pesquisas com datas mais recentes teriam maior apuração legislativa e regulatória, considerando-se que as normas se modernizam de tempos em tempos, além da busca do alicerce teórico da Regulação, bem como o histórico e a utilização da *Cannabis sativa* para seu uso medicinal e de pesquisa, além de sua diferenciação do uso recreativo.

As bases de dados utilizadas foram MEDLINE/PubMed; Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO); portal de periódicos, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), dentro de uma busca dos últimos cinco anos, com ênfase em artigos e publicações em português e inglês.

Chegou-se às agências internacionais citadas acima, após estudo de suas regulamentações e aplicabilidade na sociedade, percebendo seus avanços na matéria, e tendo como as mais avançadas em estudos e normas.

Os termos de busca utilizados em bases de dados de pesquisa foram: sanitary law; regulation; public health; sanitary surveillance; *Cannabis sativa*; medicinal *Cannabis*; *Cannabis* of research; *Cannabis* of recreational use; *Cannabis* medicine.

A análise neste trabalho será de natureza regulatória, feita sobre o material normativo, de natureza legislativa, isto é, oriunda do processo legislativo, derivada

do Congresso Nacional e a regulamentação feita diretamente pelo poder Executivo mediante decretos e normas infralegais, bem como pelas normas de natureza infralegais, oriundas de órgãos reguladores, que será definido como órgãos não majoritários, parcialmente independentes da administração direta, com delegação para exercício de competências reguladoras (GILARDI, 2004).

4 RESULTADOS

Chegou-se aos seguintes resultados após a análise de base de dados, portal de periódicos (Capes) e base legislativa:

BVS:

- Descritores: *Cannabis sativa* (AND/OR) – 23 artigos em inglês, relacionados à *Cannabis*, canabidiol, dor e farmacologia;
- Descritores: *Cannabis* AND saúde pública – 13 artigos em português, relacionados à legislação de medicamentos, Direito Penal, Saúde Pública, maconha medicinal.

MEDLINE/PubMed:

- Descritores: *Cannabis sativa* AND Medicine Use – 03 artigos em português, relacionados à uso medicinal e *Cannabis sativa*;
- Descritores: *Cannabis sativa* AND Medicine Use – 548 artigos em inglês, relacionados à uso medicinal e *Cannabis sativa*, sendo utilizados os critérios de exclusão “uso recreativo”; “uso indiscriminado”, chegando- se a 08 artigos.

SciELO:

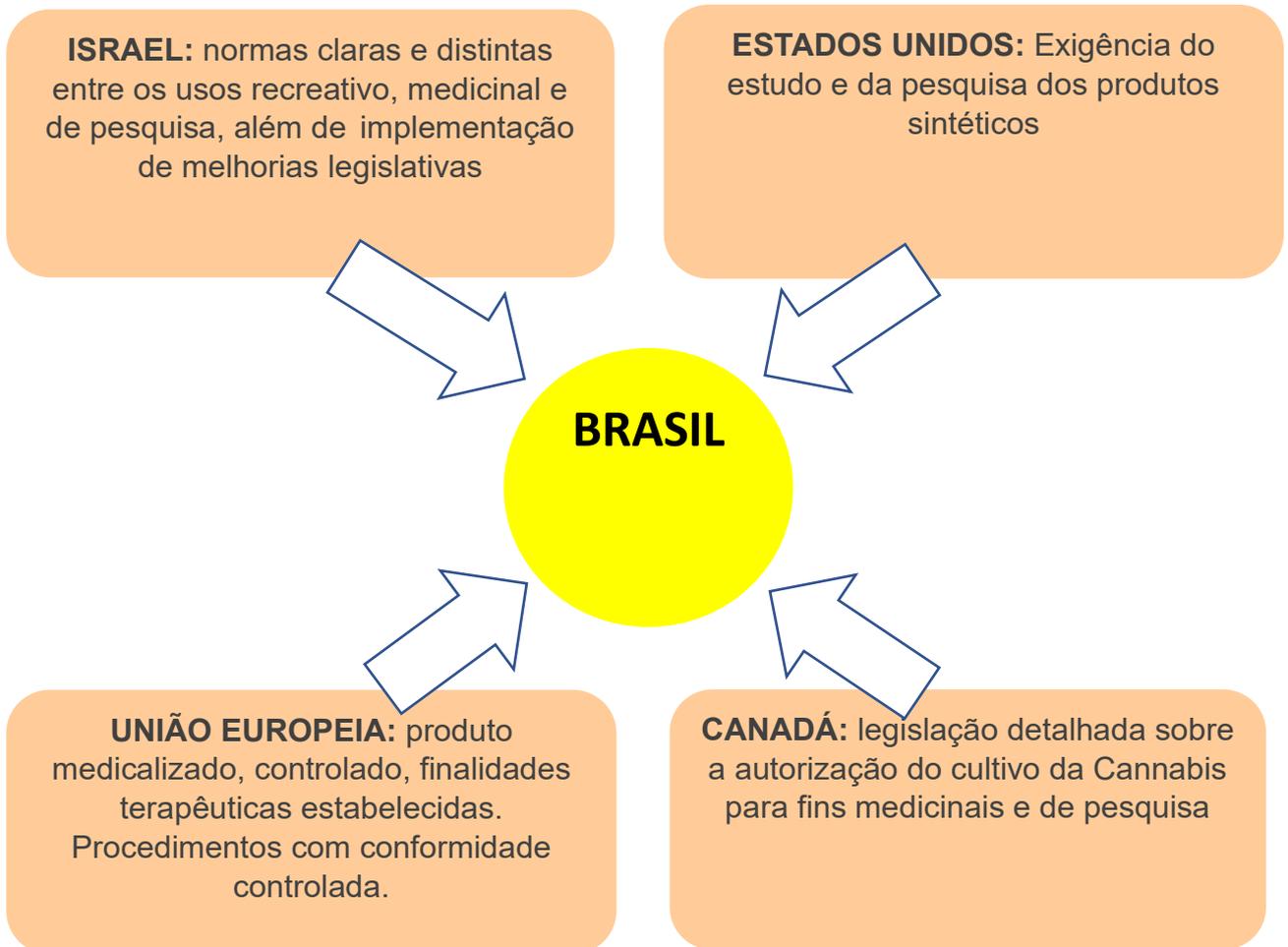
- Descritores: direito sanitário AND regulação – 03 (três) artigos em português, relacionados à saúde, saúde coletiva e saúde pública;
- Descritores: *Cannabis* de pesquisa OR medicamentos à base de *Cannabis* – 09 (nove) artigos em português, relacionados à saúde coletiva, saúde e psiquiatria.

Capes:

- Descritores: *Cannabis* AND vigilância sanitária – 05 artigos (sendo 04 em inglês e 01 em português), relacionados à *Cannabis*, *Cannabis sativa*, vigilância sanitária e saúde pública, ambiental e ocupacional;
- Descritores: *Cannabis* medicinal AND NOT *Cannabis* uso recreativo – 02 artigos em inglês, relacionados à saúde coletiva e ciência.

De cada país e bloco analisados, pode-se trazer para o Brasil, de forma realista e palpável, os seguintes pontos:

Figura 1 - Principais resultados dos países e blocos estudados



Fonte: (A autora, 2022).

4.1 Principais países com regulação para uso da *Cannabis sativa* medicinal e suas bases legislativas

Os países na atualidade que possuem o uso medicinal da *Cannabis sativa* regulado de forma mais avançada e de formas específicas, de acordo com o mercado local e o avanço nas pesquisas científicas, foram os utilizados na base legislativa comparativa, sendo este o método adotado nesta dissertação.

4.1.1 Brasil

O Brasil, ao final do ano de 2019, teve a RDC nº 327/2019 regulamentada pela Anvisa, dispondo sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, e determina requisitos para comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e a fiscalização de produtos de *Cannabis* para fins medicinais. Ainda, ficam sob suas normas: fabricação, importação, comercialização, monitoramento, fiscalização, prescrição e dispensação de produtos industrializados, que contém ativos derivados vegetais ou fitofármacos da *Cannabis sativa*, sendo denominados como “produtos de *Cannabis*”, com todos os pormenores de porcentagens de THC e CBD permitidas, substâncias proibidas, o que não serão considerados produtos de *Cannabis* para fins medicinais (como cosméticos, produtos fumígenos, produtos para a saúde ou alimentos à base de *Cannabis* e seus derivados), processo e documentação que as empresas devem seguir e serem portadoras, para que possa ser possível submeter qualquer pedido de apreciação à Anvisa, rastreabilidade do produto, proibições (BRUNO, 2020).

Para prosseguir, faz-se aqui necessário entendimento sobre fitofármacos e fitoterápicos.

A RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, regulamentou sobre o registro de medicamentos e produtos fitoterápicos. De acordo com o seu art. 2º, § 1º, “São considerados medicamentos fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade” (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

Em seu § 2º, são tratados os produtos fitoterápicos, que são

Os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e efetividade sejam baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica e que sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização.

Os fitofármacos são definidos no art.4º, inciso X, da RDC nº 24, de 14 de junho de 2011(AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011), como:

Substância purificada e isolada a partir de matéria-prima vegetal com estrutura química definida e atividade farmacológica. É utilizada como ativo

em medicamentos com propriedade profilática, paliativa ou curativa. Não são considerados fitofármacos compostos isolados que sofram qualquer etapa de semis-síntese ou modificação de sua estrutura química.

A RDC nº 327/2019 abre caminho para desenvolvimento do produto à base de *Cannabis*, seja ele fitoterápico ou fitofármaco. O controle de qualidade dos produtos que incluem fitofármaco como ativo, deve estar submetido ao regulado nas normas para medicamentos Específicos. O controle de qualidade para aqueles produtos que contêm derivados vegetais como ativo, deve estar submetido às normas para medicamentos Fitoterápicos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022b).

Ainda, esta RDC, estabelece todo o rito que deverá ser seguido pelas empresas para obterem a autorização dos produtos de *Cannabis* pela Anvisa. Previamente à submissão do pedido, é mandatório que a empresa possua:

- ✓ Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) emitida pela Anvisa com atividade de fabricar ou importar medicamento;
- ✓ Autorização Especial (AE);
- ✓ Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) de Medicamentos para a empresa fabricante do produto;
- ✓ Boas Práticas de Distribuição e Armazenamento de medicamento;
- ✓ Racional técnico e científico que justifique a formulação do Produto de *Cannabis* e a via de administração;
- ✓ Documentação técnica da qualidade do produto;
- ✓ Condições operacionais para realizar as análises do controle de qualidade em território brasileiro;
- ✓ Capacidade para receber e tratar as notificações de efeitos adversos e queixas técnicas sobre o produto; e
- ✓ Conhecimento da concentração dos principais canabinoides presentes na formulação, dentre eles, minimamente, CBD e THC e, ser capaz de justificar o desenvolvimento do produto de *Cannabis*, seja ele fitoterápico ou fitofármaco.

Após, o processo de concessão de autorização segue um rito simplificado, com o preenchimento online no site da Anvisa, que também obrigatoriamente deve ser prévio à fabricação, à importação e/ou à comercialização do produto, de acordo com o que segue:

- ✓ Envio da Petição Inicial (modelo disponível no portal eletrônico da Anvisa) com todas as informações pertinentes e justificativas para o pedido, incluindo o resumo do racional técnico-científico sobre a formulação do produto de *Cannabis* e a via de administração;
- ✓ Envio de formulário para o pedido de Autorização Sanitária de produtos de *Cannabis* devidamente preenchido;
- ✓ Justificativa contendo o resumo do racional de desenvolvimento do produto de *Cannabis* fitoterápico ou fitofármaco e as concentrações dos principais canabinoides, dentre eles, minimamente, o CBD e THC;
- ✓ Layout de embalagem e rotulagem;
- ✓ Layout de folheto informativo;
- ✓ Declaração de conformidade;
- ✓ Relatório de controle de qualidade das matérias primas e produto acabado;
- ✓ Última versão do(s) documento(s) contendo os limites de especificação e métodos analíticos de controle de qualidade do produto;
- ✓ Relatório dos estudos de estabilidade;
- ✓ Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) a ser assinado pelo paciente, conforme Anexo III, o qual deve estar preenchido com os dados específicos do produto de *Cannabis* que se pretende autorizar; e
- ✓ Plano de monitoramento do uso do produto de *Cannabis*.

Sendo concedida a Autorização Sanitária, por ter cumprido todas as exigências para tal, publicação no Diário Oficial da União (DOU) será realizada, e a partir desta data, terá vigência improrrogável de 5 anos.

Esta autorização foi um avanço sobre o assunto no país, mas ainda assim, enfrenta barreiras para aceitação e regulação do plantio da *Cannabis*, o que beneficiaria as instituições de pesquisa nacionais e os pacientes de doenças crônicas, reduzindo os custos dos medicamentos que basicamente hoje, são todos importados.

Regulamentou-se ainda, a RDC nº 335/2020, que define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de *Cannabis*, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), em dezembro de 2020, deu sua negativa quando não recomendou a incorporação do medicamento que contém THC e CBD para o tratamento da esclerose múltipla, justificando que o mesmo havia apresentado eficácia de baixa qualidade, apesar de ser considerado seguro (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, 2020), o que seria um meio de fomentar a pesquisa neste campo, para comprovação científica de sua eficácia e possibilitando cada vez mais que pacientes se beneficiem de tratamentos que auxiliem em suas doenças.

Quando se possibilita novos fármacos que são um paliativo e/ou nova forma de tratamento médico, a saúde pública é aqui evocada por meio da Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 (CRFB/1988). É na CRFB/1988 que se garantem as políticas públicas, de acordo com o caput do art. 196 (BRASIL, 1988), além do estabelecido na Lei nº 8.080/90.

Art. 196. A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.

A Assembleia Legislativa do estado do Rio de Janeiro, discutia desde o início de 2019 o Projeto de Lei nº 174/2019, de 27 de fevereiro de 2019, com o único intuito de incentivar as pesquisas científicas e sobre a prevenção da saúde, o que proporcionaria base regulatória aos institutos de pesquisa do Estado (RIO DE JANEIRO, 2019).

Em 3 de junho de 2020, o Projeto de Lei em questão foi sancionado e promulgado pela Assembleia Legislativa do Estado do Rio de Janeiro, sendo publicado no Órgão Oficial do Poder Executivo do Estado, tornando-se a Lei nº 8.872 de 5 de junho de 2020, que dispõe sobre a Política de prevenção da saúde e o incentivo às pesquisas científicas com a "*Cannabis Medicinal*", e dá outras providências (RIO DE JANEIRO, 2020). Ela possibilita, de acordo com seu Art. 1º:

(...) difusão de informações, apoio e suporte técnico institucional para pacientes, seus responsáveis e associações de pacientes que utilizam a *Cannabis* medicinal e a 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 (...)

Esta possibilidade jurídica da pesquisa científica, mesmo que somente no âmbito estadual fluminense e mesmo que a autorização prévia da Anvisa se faça necessária, é um grande avanço para a pesquisa e para a Saúde Pública.

Desde 2015, tramita pela Câmara dos Deputados o Projeto de Lei nº 399/15, que tem como principal objeto a autorização legal da comercialização de medicamentos que contenham extratos, substratos ou partes da planta *Cannabis* em sua formulação, e de seu plantio para fins medicinais e científicos.

Em 8 de junho de 2021, houve sua aprovação na Câmara dos Deputados. Caso não haja recurso de no mínimo 10% de Deputados da Casa, o projeto irá para análise e aprovação do Senado Federal, e sendo aprovado, será submetido à aprovação do Presidente da República. No caso deste não aprovar o Projeto de Lei, o documento retornará à Câmara dos Deputados, onde será aprovado e promulgado, tornando-se lei, ou não.

O Projeto de Lei em questão modifica a Lei nº 11.343/06, que instituiu o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas e que já continha a autorização do plantio para fins medicinais e de pesquisa, mediante fiscalização e em locais e por prazos determinados, e torna de forma mais acessível os medicamentos à base de *Cannabis* aqueles pacientes que não obtiveram respostas positivas ou a contento em seus tratamentos convencionais, necessitando de terapias alternativas, sem a necessidade de aguardar que todos estes tratamentos sejam utilizados antes do novo tratamento à base de *Cannabis*.

“O Projeto de Lei permite o cultivo de sementes ou mudas certificadas e plantas com até 1% de THC, portanto, não serão ativas. O texto também proíbe o comércio da planta, chá ou sementes” (BRASIL, 2015).

Faz-se necessário o esclarecimento e ratificação de que o Projeto de Lei não é referente à liberação do uso recreativo da *Cannabis*. O uso recreativo constitui ato infracional, sujeito às penalidades da lei penal.

O que se determina no Projeto de Lei, é o uso medicinal e de pesquisa/científico da planta, sob regras a serem cumpridas tanto pelos médicos quanto pelos pacientes, bem como as regras a que devem estar submetidas as pessoas jurídicas (únicas autorizadas) para o plantio da *Cannabis*. A comercialização dos medicamentos somente ocorrerá se comprovada sua segurança e sua eficácia terapêutica, e somente sob autorização da Anvisa. Até o

presente momento, o Projeto de Lei aguarda deliberação do Recurso da Mesa Diretora da Câmara dos Deputados (BRASIL, 2015).

Devido à pandemia de COVID-19, este Projeto de Lei ficou aguardando análise por mais de um ano (último requerimento antes da Pandemia em 11/03/2020, sendo retomado somente em 19/04/2021), estando em passos lentos sua análise, por aqueles que, politicamente e sem interesse em entender o grande progresso para a ciência, a saúde e o SUS, o que conseqüentemente, representa avanço à população, buscam dificultar o avanço da discussão e célere aprovação. O último desdobramento data de 17/11/2021 (BRASIL, 2015).

Este fato, potencialmente, beneficiaria mais rapidamente a diminuição dos custos dos produtos. A termo de exposição, o Mevatyl™ de 30 ml, tem custo aproximado de R\$2.250,00 (dois mil, duzentos e cinquenta reais), o que impossibilita para muitos pacientes a sua aquisição (FARMAINDEX, 2022).

4.1.2 Israel

Israel é um país no qual sua experiência é digna de estudo. Pioneiro no início da pesquisa com a *Cannabis sativa* em seu uso medicinal, Israel tem seus primeiros estudos datados de 1963, conforme já mencionado (SANTOS et al., 2019).

Somente em 1973, o uso medicamentoso da *Cannabis* foi autorizado, desde que sob prescrição médica, ainda que sob um prisma de desconfiança quanto ao seu uso terapêutico, e confundindo-se ao seu uso recreativo.

Em 2013, o Governo de Israel, através da Resolução nº 1.050 do Governo, de 15 de dezembro de 2013 – Uso de *Cannabis* para fins médicos –, decidiu que o Ministério da Saúde, como agência governamental, continuaria a ser a responsável por regular os medicamentos à base de *Cannabis*, com o intuito de tornar mais acessível e de forma segura, os medicamentos aos pacientes que deles fazem uso. Ao mesmo tempo em que a *Cannabis* foi reconhecida pelo seu uso medicinal, possibilitando que o sofrimento dos pacientes seja minimizado, ela também é considerada como “droga perigosa”, e por tal motivo, a necessidade desta separação (MINISTRY OF HEALTH, 2013).

(...) 3. O Governo reitera o seu compromisso de permitir aos doentes uma fonte adequada de abastecimento de *Cannabis* para uso médico, mantendo a segurança pública e evitando a fuga do medicamento para fins não

médicos. Assim, o Governo afirma, na sequência da Resolução n.º 3609, que as fontes prioritárias devem ser procuradas e localizadas e autoriza o Ministério da Saúde e a Autoridade Nacional de Combate às Drogas e Álcool a fazê-lo.

4. O Diretor Geral do Ministério da Saúde usará sua autoridade sob a Portaria de Drogas Perigosas para autorizar “gestores” adicionais.

5. O Ministério da Saúde irá, de tempos em tempos e de acordo com a evolução das necessidades, atualizar o procedimento 106 que trata da emissão de uma licença para *Cannabis* medicinal. O procedimento 106 atualizado a partir desta data é apresentado como Apêndice B no Sifa desta Decisão.

6. O Ministério da Saúde trabalhará nos próximos meses para operar um sistema informatizado atualizado de gerenciamento de licenças de uso de *Cannabis* com o objetivo de tornar o serviço acessível e mais eficiente ao público paciente e melhorar as informações existentes.

7. Como continuação da Decisão nº 3609, o Ministério da Saúde, em consulta com o Ministério da Segurança Interna e o Ministério da Agricultura e Desenvolvimento Rural (doravante - Ministério da Agricultura), continuará a promover a regulamentação do uso de *Cannabis* em Israel de acordo com o modelo e princípios. Aprovado pelo Comitê Diretor Interministerial, que inclui representantes do Ministério da Saúde, Ministério da Agricultura, Ministério da Segurança Interna, Polícia de Israel, Autoridade Nacional para a Guerra contra Drogas e Álcool e o Ministério da Justiça. Entre outras coisas, o modelo de regulação criou uma situação de separação e desconexão e dependência entre plantadores de *Cannabis* e pacientes, em contraste com a situação que existe hoje.

8. O comitê de direção interministerial discutirá a viabilidade de exportar *Cannabis* medicinal de Israel. Suas conclusões serão apresentadas em seis meses antes do governo, que fará uma discussão sobre o assunto e formulará seu posicionamento.

9. O Governo registra à sua frente o anúncio do Ministério da Saúde, que para dar cumprimento a este e de acordo com a Decisão do Governo 3609, o Ministério contactou a empresa “Israel Logistic Solutions and Advanced Medical Products Ltd.”, para o objetivo de operar um sistema de fornecimento, distribuição e emissão. Desde produtos locais até a entrega a um paciente licenciado, incluindo apreensão, transporte, produção de produtos de *Cannabis* aprovados, armazenamento, preservação, distribuição e gerenciamento de farmácia.

10. O Ministério da Saúde coletará informações confiáveis do mundo sobre o uso de *Cannabis* para fins médicos, e estudos realizados sobre ela nos padrões aceitos de medicina, seus efeitos médicos, incluindo exame de efeitos colaterais e outros estudos a serem realizados (MINISTRY OF HEALTH, 2013).

Também foram estabelecidos, os critérios da *Cannabis* para incluí-la no que cabe: critérios médicos, critérios profissionais, critérios de contraindicações de uso (MINISTRY OF HEALTH, 2013).

1. Critérios médicos - realizado somente ao final dos procedimentos de pesquisa e testes que comprovam a eficácia e segurança do medicamento ou preparação. Reconhecendo que atualmente não há nenhuma entidade para realizar este procedimento às suas custas, em parte devido à ineficiência econômica à luz da incapacidade de registrar uma patente da planta como medicamento, o estado estabelecerá padrões médicos para a *Cannabis* e seus produtos, desde que pois são permitidos para fins médicos. Os critérios estabelecidos já se referem às concentrações máximas

e mínimas permitidas dos principais ingredientes ativos na planta (THC, CBD e CBN - doravante "os ingredientes ativos"), e as combinações entre eles.

2. Os critérios profissionais foram estabelecidos em relação aos tipos de produtos aprovados - inflorescências destinadas ao consumo por defumação, vapor ou deglutição, extratos ("óleo") e biscoitos (nesta fase) desde que a concentração de ingredientes ativos nos produtos é testada e conhecida. Qualquer outro produto não é aprovado neste momento.

3. Contra-indicações de uso - O Comitê de Rotulagem foi estabelecido como um órgão consultivo e recomenda ao Diretor-Geral do Ministério da Saúde sobre contra-indicações de uso e outras questões médicas, como dosagens, contra-indicações, métodos de uso, etc. O Comitê de Contratos continuará a examinar as questões O CEO será tornado público. As licenças de uso continuarão a ser concedidas de acordo com os rótulos aprovados e procedimentos publicados (incluindo a possibilidade de aprovações excepcionais (MINISTRY OF HEALTH, 2013).

Foi somente em 2016, em um ato pioneiro mundialmente, que Israel, através de seu Ministério da Saúde (IMCA), legalizou o uso terapêutico e para fins de pesquisa da *Cannabis*, através da Resolução nº 1.587 do Governo de 26 de junho de 2016 (MINISTRY OF HEALTH, 2021).

O objetivo desta regulação foi a regularização da *Cannabis* medicinal, para que fossem propiciados o estudo; a pesquisa; o licenciamento; os medicamentos; o cultivo; fábricas de produção de produtos da *Cannabis*; lojas de produtos de *Cannabis*; separação entre os elos das cadeias de crescimento; produção e emissão; aplicabilidade; produtos; apreensão da *Cannabis* irregular pela Agência de acordo com as regras determinadas pela Convenção; fiscalização; e a prestação de cuidados médicos regulamentados. Isto propiciou ao paciente menor tempo de espera para uso dos medicamentos, tornando sua aquisição de forma menos burocrática, mas sempre em consonância com os procedimentos, os regulamentos e a lei, o decreto sobre Drogas Perigosas que trata das drogas potencialmente psicotrópicas (MINISTRY OF HEALTH, 2021).

A regulação do uso medicinal da *Cannabis* também tornou possível a normatização de três principais vértices: licenciamento do tratamento da *Cannabis* para fins médicos; licenciamento da ocupação no domínio da *Cannabis* e licenciamento da investigação e do desenvolvimento da *Cannabis* (MINISTRY OF HEALTH, 2021).

A *Cannabis* não é registrada como um remédio (como um medicamento) e é definida como uma "droga perigosa" de acordo com o Decreto sobre Drogas Perigosas de 1973. Paralelamente, há evidências de que a *Cannabis* pode ajudar pacientes que sofrem de certas condições médicas e aliviar suas dores. De acordo com isso o Ministério da Saúde - a IMCA, atua de acordo

com princípios médicos e de forma semelhante ao que é habitual com os remédios médicos registrados:

- Assim como o Ministério da Saúde não acredita que uma droga deva ser aprovada para uso sem uma fundamentação científica adequada de segurança e eficácia, o mesmo se aplica ao uso de *Cannabis*.
- Da mesma forma que o Ministério da Saúde não aprovará o registro de um medicamento para o tratamento de determinada doença sem comprovação da segurança e eficácia do medicamento no tratamento dessa doença, o mesmo se aplica à *Cannabis*.
- A *Cannabis* também é aprovada apenas para as indicações nas quais informações suficientes foram acumuladas para garantir razoavelmente que está realmente ajudando e é segura.
- Assim como o Ministério da Saúde não aprovará a fabricação de um medicamento sem as condições adequadas de fabricação, o mesmo se aplica à *Cannabis*.

As indicações médicas incluídas nesta fase no âmbito das indicações são aquelas que acumularam informações suficientes para permitir uma aprovação de rotina da *Cannabis* medicinal para efeitos do tratamento. No entanto, o Ministério da Saúde - IMCA está preparado para examinar a opção de ampliar o leque de indicações aprovadas para o uso de *Cannabis* (MINISTRY OF HEALTH, 2021).

Também em 2016, o Ministério da Saúde publicou um guia médico, que ficou conhecido como “livro verde”, com a metodologia clínica que deveria ser seguida para o tratamento com a *Cannabis* medicinal. O livro verde engloba informações completas sobre a *Cannabis* medicinal e seu tratamento e como o mesmo deve ser direcionado, inclusive personalizando caso a caso (GROTTO, 2017).

Médicos do serviço de saúde receberam treinamento e foram certificados a realizarem tratamento e a emitir licenças de posse e uso da *Cannabis* medicinal, desde que examinados e aprovados por médicos especialistas do IMCA. Com a entrada em vigor desta regulamentação, tornou-se possível aos pacientes comprarem os medicamentos à base de *Cannabis* medicinal nas farmácias autorizadas.

Para os empresários com intuito de comercializar a *Cannabis* medicinal, o processo se deu como a seguir descrito pelo IMCA (MINISTRY OF HEALTH, 2021):

No âmbito da reforma, os empresários tiveram a oportunidade de solicitar uma licença para se envolverem no domínio da *Cannabis* medicinal como parte da cadeia de abastecimento, o que resultará na disponibilidade de produtos de *Cannabis* de "grau médico" nas farmácias.

Os produtos de *Cannabis* que foram aprovados para fabricação e distribuição devem cumprir os padrões profissionais, conforme formulado pelo Ministério da Saúde nos procedimentos de qualidade - os Subcontratos do Diretor Geral do Ministério da Saúde e os procedimentos da IMCA, são ser de boa qualidade e concentrações conhecidas e supervisionadas. Isso permitirá que o médico assistente, treinado para o efeito, prescreva *Cannabis* medicinal e, os pacientes, a compre na farmácia.

Futuramente será possível distribuir também outros produtos, seja em outras formações e/ou com outra concentração de ingrediente, desde que seja aprovado pelo Ministério da Saúde, e desde que o requerente tenha garantido a segurança e a eficácia do produto, como é habitual com os remédios médicos.

O princípio norteador é comum, que não pode e não deve ser abandonado ou tomado de ânimo leve: o produto que chega ao paciente deve ser o resultado de procedimentos de trabalho adequados, como é costume na medicina. A composição do produto deve ser conhecida quanto ao seu conteúdo e características (MINISTRY OF HEALTH, 2021).

Em 2019, o Ministério da Saúde aprovou a exportação da *Cannabis* medicinal, transformando-a em um produto médico, como qualquer outro medicamento que é recebido e/ou adquirido pelos pacientes, e adquiridos em farmácias. Além do fator econômico para o país, em que também se possibilitou que parte dos recursos fossem direcionados ao sistema de saúde.

Como o Ministério da Saúde é o responsável em regular as normas concernentes à *Cannabis*, é também ele o responsável por determinar, informar e fiscalizar, a lista de médicos qualificados para emitir licença de *Cannabis* medicinal, as farmácias licenciadas para vender e os tratamentos médicos da *Cannabis* (MINISTRY OF HEALTH, 2013).

4.1.3 Estados Unidos da América

A regulação de produtos e medicamentos, e, por conseguinte sua autorização de uso e comercialização, é feita pela agência reguladora FDA (Agência de Medicamentos e Alimentos, subordinada ao *U.S. Department of Health and Human Services*), equivalente à Anvisa (FDA, 2022).

O processo de aprovação de medicamentos nos Estados Unidos evoluiu desde a primeira metade do século XX até os dias atuais, para o que ficou conhecido por sistema de três fases, o qual, na verdade, apresenta mais de três fases (PISANO; MANTUS, [s.d.]; WHITMORE, 2004).

A concepção de um medicamento, desde a pesquisa, passando pelo seu desenvolvimento, aprovação e oferta ao mercado, é um processo longo, que pode alcançar quinze anos, dentro do modelo regulatório norte americano, com pouca diferença na dinâmica temporal para o modelo europeu, sendo utilizado como benchmark (padrão) para a regulação da farmacêutica mundial. Isso tem como hipótese, a necessidade de grandes empresas farmacêuticas entrarem no mercado

norte americano, logo, elas procuram compatibilizar o seu desenvolvimento de produtos às exigências regulatórias americanas, que são similares às europeias (especialmente depois do escândalo da Talidomida) (PISANO; MANTUS, [s.d.]; WHITMORE, 2004).

Todavia, o FDA não tem uma tradição em avaliação de fitomedicamentos ou extratos vegetais. Estes costumam ser tratados como suplementos alimentares, e apenas recentemente receberam alguma forma de controle pelo centro de controle de medicamentos e biológicos.

Os estudos de Fase I, normalmente são conduzidos em voluntários saudáveis, em número entre 20 e 80. Seu objetivo é determinar os efeitos colaterais mais frequentes e como a droga é metabolizada e excretada pelo organismo (FDA, 2021a).

A Fase II, somente pode ser iniciada se os estudos de Fase I não demonstrarem toxicidade inaceitável. A ênfase desses estudos é a eficácia, obtendo dados preliminares acerca do mecanismo de funcionamento da droga em indivíduos que apresentam uma determinada enfermidade ou condição. Para os estudos controlados, pacientes que recebem a medicação são comparados a grupos de pacientes que recebem uma substância não ativa (placebo). A segurança continua a ser monitorada e avaliada, e os efeitos colaterais de curto prazo são avaliados. Normalmente os estudos incluem de algumas dezenas até 300 voluntários (FDA, 2021a).

Ao final do estudo de Fase II, a agência e os *sponsors* (patrocinadores) decidem como os estudos de Fase III, de larga escala, devem ser efetuados. O número de reuniões entre o FDA e os *sponsors* variam, mas são geralmente realizados um ao ano.

Início dos estudos de Fase III e outro, antecedendo o protocolo de processo de Registro de Nova Droga (RND/NDA – *New Drug Application*) (PISANO; MANTUS, [s.d.]; WHITMORE, 2004).

Os estudos de Fase III, tem como partida as evidências de eficiência e eficácia resultantes dos estudos de Fase II, e expandem a população de estudo para algo entre algumas centenas até 3.000 pessoas. Os estudos analisam as populações quanto às dosagens diferentes e combinação com outras drogas (FDA, 2021a).

O RND é passo seguinte à realização dos estudos clínicos para autorização de comercialização de um produto farmacêutico no mercado norte americano. Os *sponsors* inquiram a Agência acerca da aceitabilidade do produto para análise, apresentando todos os dados dos estudos pré-clínicos e clínicos, bem como o projeto de estudos pós-comercialização.

A FDA pode ou não aprovar o protocolo dentro de um prazo de 60 dias. A recusa pode estar ligada a protocolos incompletos, que não apresentem todos os estudos executados e notificados, entre outras razões.

A Agência analisará as informações com ênfase, primeiramente, em três pontos:

- Segurança e eficácia da droga para o uso indicado;
- Rotulagem; e
- Fabricação de maneira a se assegurar de identidade, pureza, potência e qualidade (FDA, 2022).

Após a aceitação do NDA, e de acordo com a Lei de Taxas de Usuários de Medicamentos com Receitas Médicas (PDUFA – *Prescription Drug User Fee Act*), o Centro de Pesquisas e Avaliação de Drogas do FDA (CDER – *Center for Drug Evaluation and Research*) tem em torno de 10 meses para analisar os processos. A PDUFA (preestabelece também prazos diferenciados e taxas de fiscalização para categorias de medicamentos, sendo o prazo de análise reduzido para 6 meses para drogas que se enquadrem em categorias prioritárias). O processo de desenvolvimento e aprovação de drogas nos Estados Unidos é considerado lento, mas o é principalmente em função do volume de estudos necessários nas fases pré-clínicas e pós-clínicas. Uma vez o processo devidamente instruído, a revisão é relativamente rápida (FDA, 2021b).

A seguir, prazos diferenciados de análise de processos junto à FDA:

- *Accelerated Approval* (Aprovação Acelerada): para drogas ou biológicos que apresentem um “benefício terapêutico significativo diante de tratamentos existentes”. A regra se aplica a duas situações – a) permite que a aprovação tenha como base ensaios clínicos que usem desfechos substitutos ao invés de desfechos padrão, tais como sobrevivência ou progressão da doença. Um desfecho substituto é aquele que oferece indicações razoáveis de benefícios clínicos; b) aprovação de drogas cujo uso a Agência considere seguro e eficaz apenas sob determinadas condições que podem determinar restrições a

prescrição e dispensação. Normalmente, o FDA requer que sejam feitos estudos de Fase IV, para produtos aprovados desta maneira (FDA, 2021b);

- *Fast Track* (Análise Privilegiada): de acordo com a Lei de Modernização da Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos, 1997 (FDAMA – *Food and Drug Administration Modernization Act*), podem ter análise privilegiada produtos que atendam aos seguintes critérios: a) sejam indicados para uma doença grave ou potencialmente fatal; b) devem ter o potencial de se satisfazer uma necessidade médica ainda não satisfeita. Uma vez concedido o *Fast Track*, a Agência estimula o proponente a se reunir com seus técnicos para discutir planos de desenvolvimento e estratégias antes da submissão formal da NDA, de modo a facilitar a análise e a aprovação, uma vez que esta seja submetida. Tal assistência está disponível para qualquer proponente que solicite (FDA, 2021b);
- *Priority Review* (Revisão Prioritária): Ao contrário do *Fast Track* e da *Accelerated Approval*, o processo de revisão prioritária somente se inicia após a submissão formal da NDA, e não altera nem o tempo e tampouco o conteúdo das etapas envolvidas no desenvolvimento ou testes de um produto. O FDA estabeleceu o rito da revisão prioritária, ainda que este não seja mandatário por lei, e vários diplomas, tais como o PDUFA, se referem a ele e eventualmente é requerido. No caso da FDA considerar que o produto satisfaz uma necessidade ainda não contemplada, ele é inserido como Revisão Prioritária, com revisão média de 06 meses, em contrapartida à média de 10 meses da Revisão Padrão (FDA, 2021b).

As várias revalidações do PDUFA permitiram que diversas drogas e indicações fossem incluídas.

Em 2018, a FDA aprovou um medicamento à base de *Cannabis*, com o composto CBD, denominado Epidiolex, que trata convulsões derivadas das síndromes de Lennox-Gastaut (tipo raro de epilepsia que surge na infância, com convulsões frequentes e que não melhoram integralmente com o uso de medicamentos convencionais) e Dravet (encefalopatia progressiva associada a convulsões de complicado controle, causando, em muitos casos, intensa deficiência intelectual, com maior risco de morte súbita) (PEBMED, 2019) e da esclerose tuberosa (também conhecida como síndrome de Bourneville-Pringle ou Epilóia, é uma doença rara, pouco conhecida e de difícil diagnóstico, caracterizada por deficiência mental, epilepsia e erupção no rosto) (FIOCRUZ, 2019), em pacientes com mais de um ano de vida. Todos consideradas pela FDA como seguros e

eficazes para o fim pretendido. Suas disponibilidades são apenas sob prescrições com receita médica, por profissional licenciado de saúde (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2021b).

A agência também aprovou o Marinol e o Syndros para usos terapêuticos nos Estados Unidos, inclusive para o tratamento da anorexia associada à perda de peso em pacientes com AIDS. Marinol e Syndros incluem o ingrediente ativo dronabinol, um delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) sintético que é considerado o componente psicoativo da *Cannabis*. Outro medicamento aprovado pela FDA, o Cesamet, contém o ingrediente ativo nabilona, que possui uma estrutura química semelhante ao THC e é derivado sinteticamente (FDA, 2021c).

O caminho do Epidiolex até a autorização para comercialização no mercado americano, é o exemplo da necessidade do planejamento de estratégias regulatórias, para aprovação de um produto que considere todo o seu contexto.

O produto já era comercializado em 21 países, inclusive na União Europeia, onde gozava do status de droga órfã. Tal status, indica privilégios especiais de análise, ligados ao desfecho, isto é, a doença que ela visa controlar, torna-se a sua única alternativa.

Para a empresa patrocinadora do medicamento, abordar a FDA significou coordenar os esforços tanto técnicos, isto é, dos méritos do medicamento em si, quanto dos relatórios de registro e comercialização nos países onde já era comercializado; a opção pela indicação a uma doença para a qual ele seria opção terapêutica privilegiada; e apoio de grupos de advocacia do paciente (pais de crianças que sofrem da doença), dispostos a exercer influência junto à Agência e à Comissão de Saúde do Congresso Americano.

Nos últimos anos, pesquisas e estudos foram realizados de forma sistemática, a fim de entender os efeitos da *Cannabis* medicinal e sua autorização para utilização.

A Lei de Melhoria da Agricultura de 2018 (*Farm Bill*), alterou a lei federal sobre a produção e comercialização do cânhamo (que é considerado como sendo qualquer linhagem da *Cannabis* que contenha menos de 0,3% de THC, e que possui diversas outras aplicações industriais, sendo este o fato constante da alteração legislativa) incluindo os canabinoides, movendo-o do controle federal submetido à lei federal Lei das Substâncias Controladas (*Controlled Substances Act*), o que, por consequência, o removeu do rol de plantas controladas. No entanto, o Congresso

manteve a FDA como autoridade reguladora dos produtos à base de *Cannabis*, sob as normas impostas pela Lei Federal de Alimentos, Medicamento e Cosméticos dos Estados Unidos e da Lei de Serviço Público de Saúde (EVANS, 2020).

Toda a comercialização de medicamentos, também deve estar submetida à Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (FD & C Act), que regula os dispositivos médicos e cosméticos, além de estabelecer padrões para os alimentos, sendo exigida a comprovação de que tais produtos são seguros para uso, com as devidas informações em suas rotulagens, com a devida proteção ao consumidor dos EUA (MEAD, 2017).

O porte de *Cannabis* no âmbito federal, também tem regulamentação pelo DEA (Drug Enforcement Administration – Órgão de Combate às Drogas), que lida com o comércio e tráfico de substâncias ilegais. O DEA desenvolveu cinco critérios que precisam ser satisfeitos para que uma droga derivada de *Cannabis* seja considerada medicamento:

(1) a composição química da droga precisa ser conhecida e reproduzível, (2) é preciso existir estudos de segurança adequados, (3) é preciso existir estudos adequados e bem controlados comprovando eficácia, (4) a droga precisa ser aceita por especialistas qualificados, (5) as evidências científicas precisam estar amplamente disponíveis. Esses critérios foram sustentados pelas Cortes Federais em *Alliance for Cannabis Therapeutics v. DEA*. Além disso, há a possibilidade da aprovação pela FDA ser suficiente para comprovar que o produto tem uso médico corrente. Em contraste, as leis estaduais autorizando o uso de *Cannabis* para finalidade médica, e a prevalência de relatos anedóticos não satisfazem esse padrão estatutário (MEAD, 2017).

A regulamentação dos produtos derivados de *Cannabis*, ou canabinoides que não se encontram na categoria de sintéticos ou fitomedicamentos, como exemplificado pelo Epidiolex, recai na alçada dos Estados, e eles podem ser classificados inclusive como alimento, suplementos dietéticos ou alimentares, não passando, portanto, pelo processo de análise de eficácia e segurança, ou mesmo controle que se espera de medicamentos.

Essa variedade de status regulatórios enseja uma liberalidade nas alegações sobre produtos que a FDA vem tentando debelar, uma vez que alegações médicas e a comercialização interestadual oferecem riscos ao consumidor e colocam o tema sob sua jurisdição (EVANS, 2020).

A situação do uso medicinal da *Cannabis* e de canabinoides nos EUA, enfrenta alguns impasses, onde a legislação estadual e federal colidem, tanto na esfera Sanitária quanto na Penal. Até 2018,

Embora a maioria dos estados tenha legalizado a maconha medicinal e 8 tenham legalizado seu uso recreativo, a DEA, ainda a classifica como uma droga Classe I, definida pela Lei de Substâncias Controladas de 1970, como uma droga de alto potencial de abuso e sem uso médico aceito. A DEA licenciou apenas uma fonte de maconha para fins de pesquisa, uma fazenda da Universidade do Mississippi financiada por meio de um contrato com o Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA) (EVANS, 2020).

A regra legislativa nos Estados Unidos difere da do Brasil. Enquanto aqui a norma instituída pela Anvisa e pelas leis federais devem ser seguidas por todos os Estados brasileiros, nos EUA, cada Estado pode estabelecer suas regras para utilização da *Cannabis* medicinal e de seus produtos derivados, bem como de seu uso recreativo, conduzindo suas próprias pesquisas médicas e de eficácia dos medicamentos e dos produtos, tendo assim, diversos locais onde há autorização do uso medicinal da *Cannabis*, bem como de extratos de CBD, e criando, por conseguinte, questões ambivalentes entre legislação penal estadual e legislação sanitária federal, o que não ocorre no Brasil. Essa autonomia, implica numa maior liberdade legislativa das unidades da Federação, que podem estabelecer normas próprias tanto de direito civil, quanto penal, cabendo a União regras gerais, cuja abrangência pode ser contestada caso seja considerado que reduzam de maneira indevida a autonomia dos Estados (ZAMENGO et al., 2020).

Até o momento, com base nas aprovações emitidas pela FDA, toma-se como improvável que os produtos à base de *Cannabis* sejam incluídos no sistema de saúde e assim distribuídos, o que não torna proibitivo que o sistema de saúde permita que os pacientes façam uso de tais produtos, desde que eles próprios obtenham a licença de uso, o que é chamada de política de Medicação Própria do Paciente (POM – *Patient's Own Medication*). O sistema de saúde é favorável à utilização do POM, desde que com aval do médico responsável pelo tratamento (ZAMENGO et al., 2020).

Problemas com a rotulagem dos produtos com CBD têm sido enfrentados pelo FDA, pois os rótulos, em alguns casos, não demonstram claramente a distinção correta das dosagens de CBD e THC, seus malefícios quando consumidos em excesso, além de inclusão de benefícios superdimensionados, potencialmente levando o consumidor a erro, e podendo provocar efeitos adversos além dos já conhecidos. Outro ponto crítico enfrentado pela Agência e identificado em alguns produtos, são as impurezas e pesticidas ali contidas, o que também pode ocasionar

ao sistema de saúde que permite a utilização do POM, penalidade por violação de regulamentações estadual e federal (FDA, 2022).

Embora seja prerrogativa da FDA a autorização para comercialização de medicamentos, o controle sobre farmácias de manipulação pertence aos Estados, ao mesmo tempo, existe a possibilidade de uma descriminalização local do uso medicinal e recreativo de *Cannabis* desde que não se configure tráfico interestadual, como exemplo. Por outro lado, o financiamento bancário, regulado pelas agências federais, limitam o crédito às operações de substâncias consideradas ilegais pela lei federal, criando uma situação ambivalente, existindo Estados onde a planta pode ser comercializada para fins recreativos, medicinais, em forma de fitoterápicos, onde CBD pode ser usado como cosmético, e onde o registro se dá frequentemente como suplemento alimentar, uma vez que não atendem os requisitos para aquisição de autorização de comercialização como medicamento (FDA, 2022).

Neste enfoque, atualmente, 18 estados permitem o uso medicinal da *Cannabis* de forma abrangente: Flórida, Minnesota, Oklahoma, Alabama, Arkansas, Luisiana, Ohio, Virginia Ocidental, Utah, Dakota do Norte, Dakota do Sul, Missouri, Pensilvânia, New Hampshire, Connecticut, Rhode Island, Delaware, Havaí. (HARTMAN, 2021).

São 10 os estados que permitem o uso medicinal do CBD e de pequenas doses de THC: Wyoming, Texas, Wisconsin, Iowa, Indiana, Kentucky, Tennessee, Carolina do Norte, Carolina do Sul, Georgia. Em 2021, Mississippi revogou o uso medicinal (HARTMAN, 2021).

São 18 os estados que permitem os usos medicinal e recreativo: Alasca, Washington, Oregon, Nevada, Califórnia, Arizona, Novo México, Colorado, Montana, Michigan, Illinois, Nova Iorque, Maine, Vermont, Virginia, Massachusetts, New Jersey, Maryland. Em 2021, o uso recreativo foi revogado na Dakota do Sul (HARTMAN, 2021).

São três os estados que proíbem totalmente o uso medicinal e recreativo da *Cannabis*: Idaho, Nebraska e Kansas (HARTMAN, 2021).

4.1.4 União Europeia

A agência reguladora da União Europeia (EU) é a EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021). Os países a ela submetidas, dispõem do Comitê de Medicamentos à Base de Plantas (HMPC), que é

O comitê da EMA responsável pela compilação e avaliação dos dados científicos sobre as substâncias, preparações e associações à base de plantas, com o objetivo de propor uma harmonização do mercado europeu. (...) O HMPC elabora pareceres da Agência sobre substâncias e preparações à base de plantas, juntamente com informações sobre utilizações recomendadas e condições de segurança. Este trabalho apoia a harmonização do mercado europeu: as autoridades nacionais competentes podem referir-se a um único conjunto de informações sobre uma substância ou preparação à base de plantas quando avaliam os pedidos de comercialização de medicamentos à base de plantas. Para apoiar os Estados-Membros da EU, o HMPC concentra-se em duas tarefas principais: estabelecer monografias da EU sobre as utilizações terapêuticas e as condições de segurança da utilização bem estabelecida e/ou tradicional de substâncias e preparações à base de plantas; elaboração de uma lista da EU de substâncias, preparações e combinações à base de plantas para utilização em medicamentos tradicionais à base de plantas (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021).

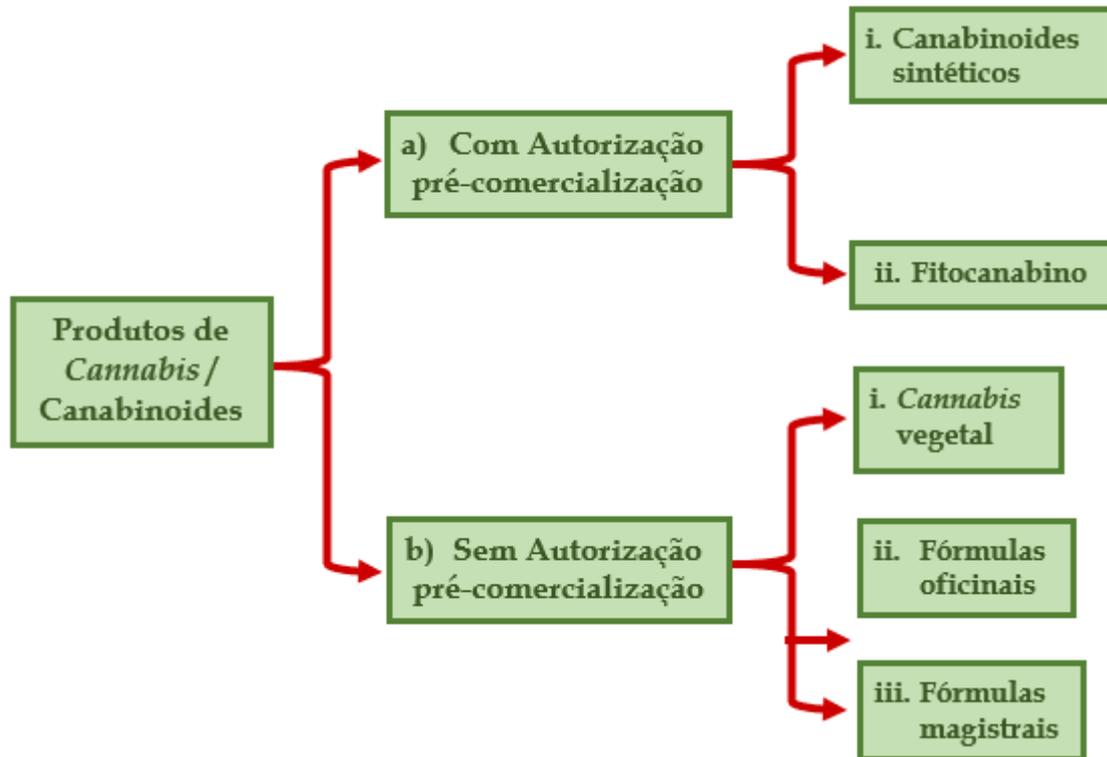
Em 2019, a EU autorizou o bloco formado hoje por 27 países (Áustria, Bélgica, Bulgária, Croácia, Chipre, República Tcheca, Dinamarca, Estônia, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Letônia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Países Baixos, Polônia, Portugal, Romênia, Eslováquia, Eslovênia, Espanha e Suécia), a fazer uso de um medicamento à base de *Cannabis* medicinal, o Epidiolex (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021).

Sob o ponto de vista da regulação no âmbito da União Europeia, é primeiro importante identificar qual o caminho regulatório que um produto de *Cannabis* ou canabinoide tomará, para compreender sua legislação pertinente, os controles aplicáveis sobre a produção e comercialização, bem como o mercado ao qual ele irá ser destinado.

Como mencionado acima, embora haja uma relativa liderança das entidades da EU, os países membros guardam autonomia para decidir como internalizar as diretivas e decisões.

De maneira geral podemos definir os seguintes caminhos regulatórios:

Figura 2 – Caminhos regulatórios da *Cannabis* na União Europeia (EU)



Fonte: (LIPNIK-ŠTANGELJ; RAZINGER, 2020).

4.1.4.1 Produtos de Cannabis/canabinoides com autorização pré-comercialização

Dentro dessa lógica, os produtos que passam por autorização pré-comercialização são submetidos ao regramento da Diretiva 2001/83/EC do Parlamento Europeu e suas emendas. Todos os medicamentos que passam pelo sistema centralizado de aprovação de medicamentos baseados em *Cannabis*, podem ser comercializados em todos os países membros da EU (EUROPEAN PARLIAMENT, 2001).

A aprovação segue a premissa da indicação de uso para aprovação, como em um medicamento não derivado de *Cannabis*, porém não é ilegal o uso off-label (não aprovado, não consta bula) tampouco incomum, apesar da legislação. A designação como droga órfã para o Epidiolex, foi um dos recursos para a aprovação do Epidiolex em 2014 pela EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2014; LIPNIK-ŠTANGELJ; RAZINGER, 2020).

A EU possui também uma rota não centralizada, isto é, que não passa pela EMA, para obtenção da autorização pré-comercialização, que é, a de reconhecimento mútuo entre as autoridades sanitárias dos países membros. Nesta

hipótese, a comercialização é válida entre os países que aceitarem o reconhecimento da autorização por um país membro, e, não necessariamente, vincula todos os países membros simultaneamente, embora os padrões de qualidade e segurança, supostamente devam aderir aos preconizados pela autoridade central. Isso implica na existência de drogas comercializadas em alguns países, mas não em outros, e ainda, drogas em estágios diferentes de desenvolvimento e análise, no mercado Europeu (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2020; LIPNIK-ŠTANGELJ; RAZINGER, 2020).

A Alemanha, por exemplo, é o terceiro maior mercado de Cannabis medicinal globalmente, sendo os primeiros EUA e Canadá. Em 2017 o Parlamento Alemão aprovou uma lei que legalizava o uso medicinal da Cannabis e a obrigatoriedade dos planos de saúde de cobrir este tipo de tratamento. Seu uso é prescrito quando o médico responsável pelo tratamento do paciente entender que o tratamento convencional não é mais totalmente eficaz e que o uso da Cannabis medicinal trará resultados decisivos (BFARM, 2021).

Tanto os medicamentos quanto o cultivo da Cannabis estão sob controle da agência reguladora alemã, o BfArM, garantindo a qualidade de medicamentos e das plantas cultivadas. O BfArM tem suas diretrizes em consonância ao EMA.

Quanto ao seu plantio, o BfArM é o responsável pela compra da Cannabis e realização do repasse a fabricantes e farmácias (BFARM, 2021).

É importante ressaltar que a Alemanha não legalizou o uso recreativo da Cannabis no país, somente seu uso medicinal para poder propiciar qualidade de vida aos pacientes com doenças crônicas, como por exemplo a esclerose múltipla e efeitos colaterais da quimioterapia (enjoo e falta de apetite) (BFARM, 2021).

4.1.4.2 Produtos contendo canabinoides sem autorização pré-comercialização

De acordo com o artigo 3º da Diretiva 2001/83/EC2 do Parlamento Europeu e suas emendas, o instituto da autorização pré-comercialização não se aplica às fórmulas magistrais e oficinais, e estas estão sob a jurisdição dos estados membros, gerando uma ampla variedade de abordagens legislativas e de produtos disponíveis nos mercados locais (EUROPEAN PARLIAMENT, 2001).

Esta isenção, permite que farmacêuticos e farmácias preparem fórmulas magistrais para uso de acordo com uma prescrição médica específica para um paciente individual, como também, a produção de lotes maiores de fórmulas oficiais de preparados padronizados de acordo com as farmacopeias locais ou padrões nacionais. A variedade legislativa, os programas de acesso e as formas de consumo, variam amplamente na EU, bem como a inserção dos produtos nas políticas de saúde locais, isto é, a permissão para prescrição, a forma de fornecimento, pagamento, subsídio ou ressarcimento do valor pago pelo paciente. Ainda, há variações na abordagem quanto ao uso compassivo para indicações ainda não constantes em estudos ou na casuística. A uniformização da farmacopeia europeia e adesão de todos os países membros a ela seria uma das soluções para essa questão, e para a inclusão dessa categoria de produtos nas políticas de saúde (EUROPEAN PARLIAMENT, 2001).

4.1.5 Canadá

Os assuntos regulatórios de medicamentos no Canadá, são regidos pela Health Canada, que é responsável pela fiscalização do cultivo, processamento e venda da *Cannabis* para fins medicinais e recreativos (Health Canada, 2018), mas tudo sob o abrigo da Lei Federal da *Cannabis* (*Cannabis Act*) de 2018, a principal ação regulatória, que criou uma estrutura legal rigorosa para controlar a produção, a distribuição, a venda e a posse de *Cannabis* no país, com foco em cumprir três objetivos principais: manter a *Cannabis* fora das mãos dos jovens; reduzir os lucros e as atividades criminais e a proteção da saúde e da segurança pública, permitindo o acesso de adultos à *Cannabis* legal. Não obstante, também incluindo: promover acesso ao suprimento de *Cannabis* sob controle de qualidade; aumentar a conscientização pública sobre os riscos à saúde do uso indiscriminado da *Cannabis*. Além do imposto, inclui punições criminais às contravenções por menores de 18 anos em concomitância ao criminalizado no “*Youth Criminal Justice Act*” (Lei de Justiça Criminal Juvenil) (GOVERNMENT OF CANADA, 2018).

É necessária uma licença federal para cultivar, processar e vender *Cannabis* para fins medicinais e recreativos.

Desde 2001 o uso medicinal é permitido, e o recreativo, desde 2018 (com limite de compra e posse) (GOVERNMENT OF CANADA, 2018).

Em 17 de outubro de 2018, a Lei da *Cannabis* entrou em vigor, estabelecendo uma nova abordagem abrangente de saúde pública com os principais objetivos de proteger os jovens do acesso à *Cannabis* e manter os lucros fora do bolso dos criminosos e do crime organizado. Junto com seus regulamentos, a Lei da *Cannabis* cria uma estrutura legal e regulatória para controlar a produção, a distribuição, a venda e a posse de *Cannabis* no Canadá (GOVERNMENT OF CANADA, 2018).

As disposições de importação e exportação de *Cannabis*, implementam as obrigações do tratado internacional sobre drogas do Canadá. O Canadá é parte da Convenção Única sobre Entorpecentes, 1961, conforme emendada pelo Protocolo de 1972, a Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas, 1971 e a Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Entorpecentes e Substâncias Psicotrópicas, 1988. A Health Canada tem uma obrigação para manter o controle sobre o movimento de *Cannabis* de uma maneira consistente com essas convenções internacionais de controle de drogas. A importação e exportação de *Cannabis* só podem ser autorizadas para fins médicos e científicos e dentro dos parâmetros estabelecidos pelas convenções internacionais de drogas. Apenas os detentores de licença ao abrigo dos Regulamentos da *Cannabis* podem importar ou exportar *Cannabis* – e apenas para fins médicos ou científicos. De acordo com a Lei da *Cannabis* e seus Regulamentos, a importação e exportação de *Cannabis* para qualquer outra finalidade (como distribuição ou venda para fins não médicos) é estritamente proibida (GOVERNMENT OF CANADA, 2019).

De acordo com as convenções internacionais de drogas, a importação ou exportação de *Cannabis* para fins médicos ou científicos requer uma licença da *Health Canada* para cada remessa. Embora cada aplicação seja avaliada por seu mérito, a política geral da *Health Canada* é emitir licenças de importação ou exportação apenas em circunstâncias limitadas, tais como: importar materiais iniciais (por exemplo, sementes, plantas) para um novo titular de licença; exportar produtos de *Cannabis* para outro país que tenha um regime legal de acesso à *Cannabis* para fins médicos; ou importar ou exportar pequenas quantidades de *Cannabis* para fins científicos (por exemplo, pesquisa ou teste) (GOVERNMENT OF CANADA, 2019).

Antes de emitir uma licença de importação ou exportação, a *Health Canada* considera o seguinte: se o pedido é consistente com as disposições relevantes da Lei da *Cannabis* e seus regulamentos; se a importação ou exportação será usada exclusivamente para fins médicos ou científicos; no caso de exportação, se o país

de destino final emitiu uma licença de importação; se existem riscos para a saúde pública, uma vez que os produtos importados não estão sujeitos aos mesmos padrões de produção rígidos ou às inspeções da *Health Canada*; se existem riscos para a segurança pública, incluindo os riscos de desvio; e para a importação ou exportação de drogas contendo *Cannabis*, se os requisitos de importação / exportação da Lei de Alimentos e Drogas e seus regulamentos foram atendidos (GOVERNMENT OF CANADA, 2019).

Houve em 2019, alteração dos regulamentos da *Cannabis Act*, estabelecendo uma estrutura regulatória para *Cannabis* comestível, extrato de *Cannabis* e medicamentos tópicos de *Cannabis* (GOVERNMENT OF CANADA, 2018).

A *Cannabis Act* também proíbe quaisquer empresas e/ou companhias de exportar ou importar a *Cannabis* para quaisquer outros propósitos que não os propósitos comprovadamente médicos e científicos (GOVERNMENT OF CANADA, 2018).

No início do ano de 2022, iniciou-se uma consulta pública, para propor alterações regulatórias ao *Cannabis Act*, que surgiu da necessidade de pesquisadores em realizar ensaios clínicos não terapêuticos intervencionistas com *Cannabis* envolvendo participantes humanos, e que, estavam tornando perdidas oportunidades únicas no avanço de pesquisa, devido ao entrave de algumas cláusulas da lei federal (GOVERNMENT OF CANADA, 2018).

Uma das alterações regulatórias que foram propostas, é a isenção da pesquisa não terapêutica com *Cannabis* com voluntários humanos, em seguir os mesmos requisitos de ensaios clínicos impostos pelo Regulamento de Alimentos e Medicamentos, mas, não deixando de incluir requisitos de segurança para tais voluntários. Também se propôs permitir aos titulares de licenças de testes analíticos e laboratórios do governo, produzir, vender e/ou distribuir, kits de teste, podendo desta forma, tornar maior o alcance a estes produtos. Outro ponto proposto, foi o aumento das qualificações de educação para função de chefe de laboratório, permitindo que mais candidatos qualificados possam ocupar tal cargo. E a última alteração proposta refere-se ao aumento da equivalência de *Cannabis* seca para bebidas de *Cannabis*, o que também aumentaria o limite de posse pública por adulto. Em contrapartida, todos os controles que visam os riscos de consumo em demasia e consumo acidental, constantes na *Cannabis Act*, permaneceriam em vigor. Esta proposta, como um todo, tornaria o caminho das pesquisas não

terapêuticas menos árduo, possibilitando mais informação e esclarecimento sobre o risco de uso abusivo da *Cannabis* bem como de seus benefícios quando utilizados de forma correta e científica (GOVERNMENT OF CANADA, 2018).

Verifica-se que, apesar do uso medicinal da *Cannabis* estar liberado há 20 vinte anos e o seu uso recreativo há 3 anos, normas rígidas pela Agência reguladora e pela *Cannabis Act* foram impostas à sociedade, para manter seus diferentes usos sob controle estatal, o que não significa que, este controle rígido, iniba o uso indiscriminado fora das normas ou de pesquisas não oficiais, causando problemas à sociedade e à saúde pública. Por este motivo, a consulta pública citada anteriormente pode ser considerada como um contraponto importante nestes aspectos, bem como um avanço significativo na legislação, pois tenta, de forma abrangente, mas, ainda assim, sob os limites da lei, resguardar a saúde e a pesquisa (GOVERNMENT OF CANADA, 2018).

5 DISCUSSÃO

O caminho percorrido até os dias atuais no que concerne ao uso medicinal da *Cannabis*, foi extenso. Para compreendermos a atualidade, a história precisa de entendimento.

No Brasil, em 1938, foi promulgado o Decreto-lei nº 891, de 25 de novembro, que visou “dotar o país de uma legislação capaz de regular eficientemente a fiscalização de entorpecentes; considerando que é igualmente necessário que a legislação brasileira esteja de acordo com as mais recentes convenções sobre a matéria”. Este decreto determinou as substâncias consideradas entorpecentes no Estado Brasileiro, sendo incluído “O cânhamo *Cannabis sativa* e variedade índica (Maconha, meconha, diamba, liamba e outras denominações vulgares)”.

Em contrapartida, em seu artigo 2º, § 2º, há a autorização da cultura finita destas plantas para fins terapêuticos, desde que houvesse a autorização e parecer favorável da Comissão Nacional de Fiscalização de Entorpecentes, o que já é utilizado, ou seja, a autorização prévia para cultivo para fins medicinais.

A Lei nº 6.368, de 21 de outubro de 1976, (que posteriormente foi revogada em 2006), dispunha sobre medidas de prevenção e repressão ao tráfico ilícito e uso indevido de substâncias entorpecentes ou que determinassem dependência física ou psíquica. Aqui, o usuário estaria sujeito à pena de detenção de 6 meses a 2 anos e o pagamento de 30 a 100 dias de multa (BRASIL, 1976b).

Já a Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006, que substituiu a Lei nº 6.368, instituiu o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas (SISNAD); prescreveu medidas para prevenção do uso indevido; estabeleceu normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas e definiu crimes, onde, além da preocupação em se cuidar daquele indivíduo dependente químico, retirou-se a natureza de detenção do usuário, substituindo a punição pela: advertência sobre os efeitos das drogas; prestação de serviços à comunidade; medida educativa de comparecimento à programa ou curso educativo; além de a “União poder autorizar o plantio, a cultura e a colheita de plantas, exclusivamente para fins medicinais ou científicos, em local e prazo predeterminados, mediante fiscalização, respeitadas as ressalvas da Lei” (BRASIL, 2006).

Antes da criação da Anvisa em 1999, o controle de substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, bem como a importação e a exportação destes, era realizado exclusivamente pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), regulado pela Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998 do Ministério da Saúde, ainda em vigor e onde consta a listagem de todas as substâncias permitidas e proscritas. Nesta portaria são determinadas as competências de controle e a fiscalização da produção, comércio, manipulação ou uso das substâncias e medicamentos da SVS/MS, competências que eram compartilhadas também com o Ministério da Fazenda e o Ministério da Justiça (SVS, 1998).

Usando de suas competências e de suas atribuições, em 2015, a Anvisa removeu o CBD da relação de substâncias perigosas e o regulou, autorizando-o para a importação excepcional de uma lista restrita de medicamentos, sob as regras da Regulamentação Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17, de 6 de maio de 2015 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010). Um dos motivos desta remoção, foi a decisão do Tribunal Regional Federal da Primeira Região (TRF 1) da concessão de tutela antecipada (antecipação dos efeitos da sentença condenatória), referente à uma Ação Civil Pública ajuizada pelo Ministério Público Federal em face da União Federal e da Anvisa, para que estas alterassem a lista de substâncias da Portaria nº 344/1998 e outras determinações, conforme a seguir: exclusão do THC da lista de substâncias psicotrópicas de uso proscrito para incluí-lo na lista das substâncias psicotrópicas sujeitas à notificação de receita; adequação para permitir o uso, posse, plantio, cultura, colheita, exploração, manipulação, fabricação, distribuição, comercialização, importação, exportação e prescrição, exclusivamente para fins médicos e científicos, da *Cannabis sativa* e de quaisquer outras espécies ou variedades de *Cannabis*, assim como de seus produtos derivados; importação dos produtos à base de *Cannabis* e de sementes para plantio para uso medicinal de pacientes; iniciar os estudos técnicos para avaliação de segurança, eficácia e qualidade de medicamentos à base de *Cannabis* já existentes no mercado internacional, e da *Cannabis* in natura. A decisão judicial evidencia que esta tem eficácia exclusiva somente quanto ao uso medicinal e de pesquisa da *Cannabis sativa* e de seus derivados (DE CARVALHO GURGEL et al., 2019; TRIBUNAL REGIONAL FEDERA DA PRIMEIRA REGIÃO, 2015).

A Anvisa é o órgão regulador responsável pela autorização de uso medicinal da *Cannabis* e de registro de medicamentos à base de *Cannabis*. Para que ocorra a autorização, é mandatório que haja a comprovação de sua eficácia e de sua segurança para o fim pretendido.

A importação excepcional de medicamentos à base de CBD, diferentes do Mevatyl®, por pessoas físicas, já é autorizado pela Anvisa desde 2014. Para tal, é necessário que determinadas condições obrigatórias sejam observadas (RDC n° 335, de 24 de janeiro de 2020):

Art. 3º Fica permitida a importação, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado para tratamento de saúde, de Produto derivado de *Cannabis*.

§ 1º A importação de que trata o caput deste artigo também pode ser realizada pelo responsável legal do paciente ou por seu procurador legalmente constituído.

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

Art. 4º O produto a ser importado deve ser produzido e distribuído por estabelecimentos devidamente regularizados pelas autoridades competentes em seus países de origem para as atividades de produção, distribuição ou comercialização (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020).

O cadastro do paciente deve ser feito mandatoriamente no site da Anvisa, e desde 17/11/2021, de acordo com a RDC n° 570, de 6 de outubro de 2021, o cadastro, que é a primeira etapa do processo de importação, terá sua aprovação automática, sendo gerado de imediato, o seu comprovante, somente “no caso dos produtos derivados da *Cannabis* que constem da Nota Técnica emitida pela Gerência de Produtos Controlados e publicada no site da Agência, a partir da atualização dos sistemas que permitam tal automação” (RDC 570/2021, art. 5º-A). Além desta agilidade, o tempo de aprovação do cadastro, diminuiu de trinta para cinco dias. Neste período, serão avaliadas se as condições determinantes foram cumpridas, e após, é emitida uma autorização de importação. Esta autorização tem validade de 02 anos e os pacientes, durante este período, podem importar os medicamentos prescritos às suas custas, sem intermédio da Anvisa, e sendo observado o disposto da legislação sanitária e dos requisitos do processo administrativo de importação. Para retirada, os documentos comprobatórios devem

ser apresentados nos postos da Anvisa nos aeroportos e/ou nas áreas de fronteiras (BRASIL, 2020).

Contudo, somente em 2018, a *Cannabis* foi adicionada à lista das Denominações Comuns Brasileiras (DCB), quando também houve inclusão de novas 19 outras substâncias. Este foi um grande avanço, ainda que tardio, pois a partir deste momento, a *Cannabis* passa a ter potencialidade de ser considerada como planta medicinal, ou de poder ser empregada como insumo de medicamento para receber registro. Esta inclusão foi importante, pois, somente substâncias (produtos biológicos; princípios ativos; excipientes e plantas) que constem da lista DCB, é que serão avaliadas pela Anvisa para o registro de um medicamento (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022b).

Entretanto, para a Anvisa, a *Cannabis* ainda não é reconhecida como planta medicinal ou de autorização para seu uso medicinal, porque, para que tal fato ocorra, é necessário que a solicitação de registro de medicamento feito com a planta e não somente de seus compostos seja realizada, o que até o momento não ocorreu.

No que se refere ao plantio da *Cannabis* para fins medicinais e de pesquisa, incluídos os insumos para este último, a Anvisa entende que há a necessidade de regulamentação específica.

Dada a relevância do tema, embora não constasse especificamente da Agenda Regulatória do Período, foi realizada uma Análise de Impacto Preliminar (AIP), e autorizadas duas consultas públicas referentes a comercialização e plantio. A seguir, histórico de 2014 a 2020 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019):

Quadro 1 – Histórico sobre Análise de Impacto Preliminar e Consultas Públicas acerca da comercialização e plantio da *Cannabis*

ANO	HISTÓRICO
2014	<ul style="list-style-type: none"> - Adoção de medidas para importação excepcional de produtos à base de <i>Cannabis</i> medicinal. - Ações individuais reivindicam na Justiça permissão para que a Anvisa permita o acesso a produtos à base de <i>Cannabis</i> medicinal.
2015	<ul style="list-style-type: none"> - Publicada a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17/2015, com normas para importação de medicamentos à base de canabidiol em caráter excepcional. - Empresas começam a solicitar à Anvisa autorização para o cultivo da planta para produção de medicamentos e realização de pesquisas científicas. - Começam a valer as regras da RDC nº 17/2015.
2016	<ul style="list-style-type: none"> - A <i>Cannabis</i> medicinal é incluída na lista de plantas e substâncias de controle especial da Portaria nº 344/1998, do Ministério da Saúde. A atualização possibilita o registro de medicamento à base dos derivados da planta. - Divulgada a atualização da lista de produtos com canabidiol com autorização simplificada para a importação.
2017 a 2020	<ul style="list-style-type: none"> - O tema é incluído na Agenda Regulatória 2017-2020.
2017	<ul style="list-style-type: none"> - Divulgada a aprovação do primeiro registro no Brasil de medicamento feito à base de <i>Cannabis</i> medicinal, o Mevatyl®. - Criado o Grupo de Trabalho (GT) para discutir requisitos de segurança e controle para o cultivo da <i>Cannabis</i> medicinal. O GT conclui as atividades indicando a necessidade de abertura de processo regulatório sobre o assunto. - Publicada a RDC nº 156/2017, que inclui a <i>Cannabis</i> na lista das Denominações Comuns Brasileiras (DCBs).
2019	<ul style="list-style-type: none"> - Finalizado o Relatório Preliminar de Análise de Impacto Regulatório (AIR) sobre o tema. - A Diretoria Colegiada aprova propostas de consultas públicas relacionadas à regulamentação da <i>Cannabis</i> medicinal (requisitos técnicos para o cultivo da planta para fins medicinais e científicos e registro e monitoramento de medicamentos). - Publicadas no Diário Oficial da União (D.O.U.) as Consultas Públicas nº 654 (requisitos para registro e monitoramento) e nº 655 (requisitos para cultivo), ambas do dia 13/06/2019. O prazo para contribuições foi de 60 dias (21 de junho a 19 de agosto). - Envio de Consultas Dirigidas a 29 entidades relacionadas ao tema, solicitando contribuições sobre as propostas normativas. - A Diretoria Colegiada aprova a realização de uma Audiência Pública para coletar subsídios sobre as propostas em consulta. - Agência discute a regulamentação da <i>Cannabis</i> medicinal no Brasil em Audiências Públicas na Câmara dos Deputados e no Senado. - Audiência Pública na Anvisa reúne diretores e 240 participantes para debater o assunto. - Divulgado o balanço das 1.154 contribuições recebidas durante as Consultas Públicas. - Realizada a análise das contribuições recebidas durante as Consultas Públicas, Audiência Pública e Consultas Dirigidas. - Consolidadas as propostas da regulamentação. - Diretoria Colegiada faz avaliação das propostas finais de regulamentação sobre o cultivo da <i>Cannabis</i> para fins medicinais ou científicos e de registro e monitoramento de medicamentos.

Fonte: (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019).

Houve grande participação da sociedade na consulta Pública, extraído-se os dados:

- 92% foram feitos por pessoas físicas;
- 30% foram emitidas no estado de São Paulo;
- 61% se denominaram como "cidadão ou consumidor" do canabidiol;
- 83% apresentaram opiniões a favor ou contra a resolução que aprovaria o plantio da *Cannabis* (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019).

As principais percepções de pessoas jurídicas e laboratórios, em síntese, foram: o uso do medicamento à base de *Cannabis sativa* poderá melhorar a saúde daqueles pacientes com doenças do sistema nervoso central e que não obtiveram resultados satisfatórios com o uso de medicamentos sem tal substância; o uso do medicamento controlado poderá combater o uso recreativo da substância; o plantio para fins de pesquisa contribuirá para que a *Cannabis sativa* seja estudada à exaustão, sendo possível novas descobertas e a consequente melhora na saúde pública (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019).

Em 15 de outubro de 2019, ocorreu a Audiência Pública na Diretoria Colegiada da Anvisa, quando se analisou duas propostas de regulamento para o uso da *Cannabis sativa*: uma, sobre o seu cultivo para fins medicinais, e outra, sobre a criação de normas para a regularização dos produtos derivados do cultivo. Em 3 de dezembro de 2019, apenas a proposta da regularização dos produtos derivados do cultivo foi aprovada, e como resultado, foi regulamentada a RDC nº 327, de 9 de dezembro de 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, a prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de *Cannabis* para fins medicinais (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019).

Este tópico pode sofrer mudanças com o Projeto de Lei nº 399/15, que trata sobre a autorização legal da comercialização de medicamentos que contenham extratos, substratos ou partes da planta *Cannabis* em sua formulação, e de seu plantio para fins medicinais e científicos.

Ressalte-se que a Anvisa permite a pesquisa com a *Cannabis*, que deve ser importada e desde que autorizada previamente pela Agência.

De acordo com a Anvisa (2017),

Desde 2014, momento em que foi inicialmente demandada, a Anvisa tem agido e buscado as melhores opções regulatórias para o tema. Procedimentos e normas foram editados e atualizados, visitas técnicas a outros países foram realizadas, assim como estão sendo conduzidas atividades técnicas para a proposição de uma regulamentação relacionada ao plantio para fins de pesquisa e para uso medicinal.

A falta de uma legislação no país, acaba por demandar várias ações judiciais, com decisões diferentes em diversas Comarcas. De uma certa ótica, decisões favoráveis constituem jurisprudência para a autorização do plantio da *Cannabis* para seu uso medicinal, podendo acelerar as sentenças benéficas.

Atualmente, devido a decisões judiciais, somente duas associações de pacientes são autorizadas ao plantio para fins medicinais e de pesquisa: a primeira, a ONG paraibana Abrace Esperança, e a segunda, a Associação de Apoio à Pesquisa e a Pacientes de *Cannabis* (Apepi), do Rio de Janeiro. Em ambas, os pacientes devem ter prescrição médica para seu uso (ABRACE ESPERANÇA, 2021; APEPI, 2021).

Existem ainda, pacientes (pessoas físicas), que conseguem isoladamente via judicial, a autorização para plantio da *Cannabis* para uso medicinal.

Quadro 2 – Produtos medicinais à base de *Cannabis* aprovados pela Anvisa até março de 2022

Produtos medicinais à base de *Cannabis* aprovados pela Anvisa até março de 2022:

- Canabidiol Prati-Donaduzzi (20 mg/mL; 50 mg/mL e 200 mg/mL);
- Canabidiol NuNature (17,18 mg/mL);
- Canabidiol NuNature (34,36 mg/mL);
- Canabidiol Farmanguinhos (200 mg/mL);
- Canabidiol Verdemed (50 mg/mL);
- Extrato de *Cannabis sativa* Promediol (200 mg/mL);
- Extrato de *Cannabis sativa* Zion Medpharma (200 mg/mL);
- Canabidiol Verdemed (23,75 mg/mL);
- Extrato de *Cannabis sativa* Alafiamed (200 mg/mL);
- Extrato de *Cannabis sativa* Greencare (79,14 mg/mL);
- Extrato de *Cannabis sativa* Ease Labs (79,14 mg/mL);
- Canabidiol Belcher (150 mg/mL);
- Canabidiol Aura Pharma (50 mg/mL);
- Canabidiol Greencare (23,75 mg/mL).

Tem como indicações de uso, dentre outros, epilepsia refratária, anticonvulsivante, depressão, ansiedade, náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, dor crônica em adultos e como terapia complementar para dores relacionadas ao câncer, espasmos musculares ocasionados pela esclerose múltipla. Seu uso, limita-se quando já exauridos todos os métodos de tratamentos convencionais.

Fonte:(AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022a).

A dispensação do produto deverá ser feita pelo farmacêutico a partir da prescrição médica por meio de receita especial do tipo B (de cor azul). A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 327/2019 permite que produtos fabricados por empresas certificadas quanto às Boas Práticas de Fabricação (BPF), que foram totalmente avaliados em relação à sua qualidade e adequabilidade para uso humano, possam ser disponibilizados à população brasileira (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022a).

A legislação dos países estudados demonstra esforços para a incorporação da *Cannabis* medicinal e canabinoides, com resultados variados, sob o ponto de vista institucional, e principalmente em relação a maneira como o uso da planta é encarado pelos sistemas legais para usos médico e de pesquisa.

Pode-se dizer que há um esforço subjacente para estabelecer limites operacionais ou trabalho de fronteira, ou ainda, *boundary-work*, que caracterizem o campo científico e cultural onde se situa a *Cannabis* medicinal. *Boundary-work*, de acordo com Gieryn (1983), descreve um estilo ideológico encontrado nos esforços dos cientistas para criar uma imagem do que é científico, comparando de maneira favorável à outras atividades não-científicas, não intelectuais ou de natureza técnica.

A necessidade de delimitar o que é o uso medicinal da *Cannabis*, e, portanto, a *Cannabis* medicinal em relação ao uso recreativo, repercute no que cada sistema jurídico é capaz de absorver como legal ou ilegal, conforme seu ordenamento e sua cultura (ZARHIN et al., 2018).

Diversos estudos demonstraram como profissionais desenham limites para alcançar soluções funcionais em áreas de conflito ou sob contestação. Outros estudos mostram como a demarcação de limites, ajuda a desviar a responsabilidade de pessoas e instituições particulares para padrões regulatórios e para uma noção abstrata de “sociedade”, em temas altamente contenciosos ou regulados. A regulação pode não ser capaz de oferecer um mapeamento perfeito da forma como indivíduos e grupos de interesse estabelecem *boundary-works*.

O caso da *Cannabis* medicinal em Israel, como estudado por Zarhin et al.(2018), é ilustrativo de como tais questões afetam a retórica política e a formação da regulação, mas também pode extrapolar para os outros casos estudados nesta pesquisa.

As perguntas surgidas naquele estudo, discutem como e porque as partes interessadas estabelecem *boundary-works* para *Cannabis* medicinal e recreativa, como esses limites se traduzem em políticas, normas e instituições, e finalmente,

como as legislações e as partes interessadas interagem na prática. Elucida-se que estes questionamentos são compatíveis com os objetivos do presente trabalho.

Israel consolidou-se como o país pioneiro na era moderna com relação às pesquisas com *Cannabis* nos âmbitos medicinal e de pesquisa. Foi capaz de regular normas claras e distintas, para a diferenciação entre o uso recreativo, e o medicinal e pesquisa, além de implementar melhorias legislativas para propiciar e aumentar os recursos para esta.

A abordagem israelense, enquanto pioneira, partiu da separação em manter a planta como ilegal em princípio, mas reconhecer nela potencial medicinal, assumindo a “medicalização” da *Cannabis*. “Medicalização é um processo pelo qual problemas não médicos são definidos e tratados como problemas médicos, normalmente como doenças ou transtornos” (CONRAD, 2003).

Com isto, os termos normalmente associados ao uso recreativo foram erradicados da normatização, promovendo uma separação discursiva entre os usos recreativo e medicinal (ZARHIN et al., 2017).

Essa diferenciação facilita a compreensão da criação de instituições específicas para regulamentação e controle do uso medicinal, enquanto mantém os órgãos de controle específicos e repressão ao uso recreativo.

O debate israelense distinguiu algumas vertentes importantes das abordagens sobre o uso da *Cannabis* medicinal:

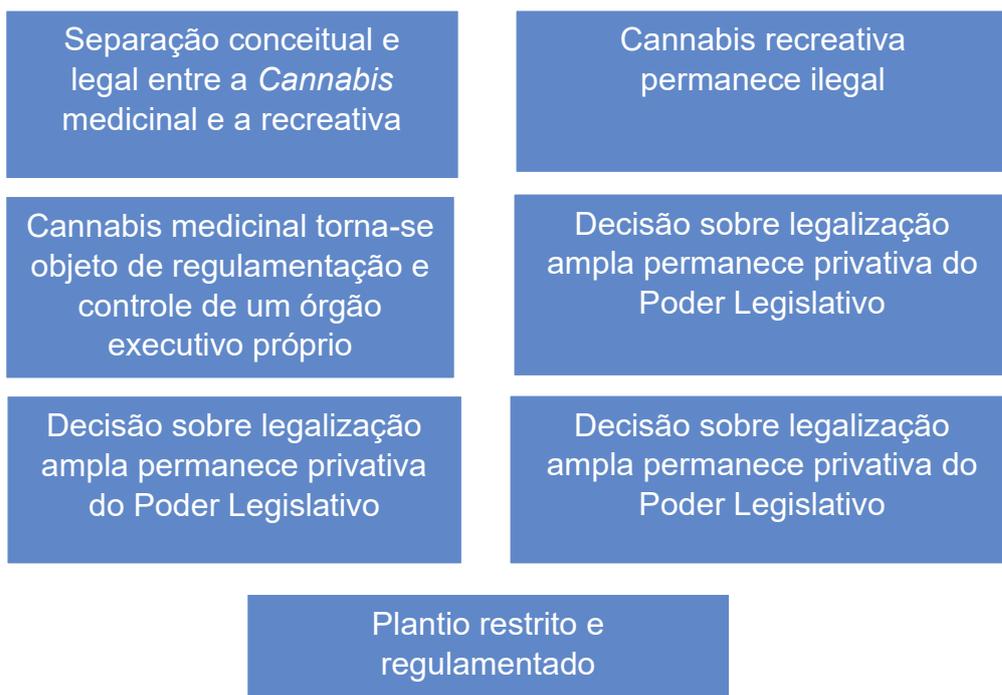
- a) A que discute a medicalização como uma forma de estabelecimento de *boundary-work*, entre a *Cannabis* medicinal e a recreativa, isolando as responsabilidades do Ministério da Saúde e do departamento de controle da *Cannabis* medicinal da discussão sobre a legalização. Legalização se torna um tema abrangente de natureza legislativa ampla, enquanto a medicalização é, por natureza, restritiva e focalizada na finalidade de uso, de facto se opondo a legalização por ver potenciais efeitos deletérios a saúde no uso irrestrito da *Cannabis* recreativa;
- b) A que discute a integração da *Cannabis* na medicina em si, mas não dentro de um processo de medicalização, mas de agregação, seja como prática integrativa, medicamento tradicional, ou outro tipo de medicamento. Entretanto, concordam com a separação discursiva entre os usos, mesmo que não sejam especialmente contra o uso recreativo; e

c) A que acredita que os usos recreativo e medicinal, não devem ser necessariamente diferenciados.

A postura que prevalece, é a de medicalização, obtendo êxito ao permitir evolução nas pesquisas e no uso medicinal, ao mesmo tempo em que manteve a proibição do uso recreativo da *Cannabis* com punições penais, à exceção de pequenas quantidades para consumo pessoal (descriminalizada em 2017). Com relação à pesquisa e este avanço regulatório, evoluiu-se com qualidade de excelência dos medicamentos, com a boa prática para cultivo e manufatura, permitindo assim, que os valores destes fossem acessíveis aos pacientes (registrados sob o Ministério da Saúde), propiciando um avanço na saúde pública, além de criar uma indústria de exportação, sob processos rígidos de qualidade e segurança. A aquisição dos medicamentos não é realizada de forma livre em farmácias, é somente concedida aqueles pacientes com registro sob o Ministério da Saúde, com comprovação médica da doença a ser tratada. Da mesma maneira, o médico prescritor precisa ter licença específica para prescrição (MINISTRY OF HEALTH, 2021).

Pode-se chegar às principais características da normativa israelense, conforme se verifica a seguir.

Figura 3 – Principais normativas israelenses



Fonte: (A autora, 2022).

Como descrito anteriormente, a abordagem regulatória norte americana é fortemente afetada pela relação de autonomia entre os Estados e a União. Os Estados Unidos, como União, reconhecem a *Cannabis* como planta de grande preocupação e sem finalidade medicinal, entretanto, a possibilidade de os Estados legislarem em matéria penal, gerou situações de conflito, com grande parte destes aceitando o plantio e comércio da *Cannabis* para fins medicinais e, em alguns casos recreativos (ZAMENGO et al., 2020).

Importante observar que boa parte dos produtos, atualmente com autorização para comercialização no Brasil, são de origem norte americana, e que não tem registro como medicamento junto ao FDA, isto é, não são isolados sintéticos, não passaram pelo processo de estudos pré-clínicos ou ensaios clínicos em três fases, uma vez que estes foram listados no corpo deste trabalho, no item pertinente à legislação americana.

Ao contrário de Israel, a comercialização em alguns Estados americanos tem poucas restrições, o que significa que há facilidade para cadastramento de pacientes e licenciamento de médicos prescritores, quando necessário; do mesmo modo, as formas terapêuticas oferecidas são várias, desde a fumada, a líquida (utilizadas em cigarros eletrônicos), e até em produtos comestíveis.

Os padrões de qualidade atingidos nos Estados são muito variados. Como parte dos esforços para melhorar a qualidade dos produtos, a Farmacopeia Americana reintroduziu os canabinoides, mesmo que ainda lentamente e com poucos itens, para atender às demandas estaduais, farmácias magistrais e officinais (USP, 2021).

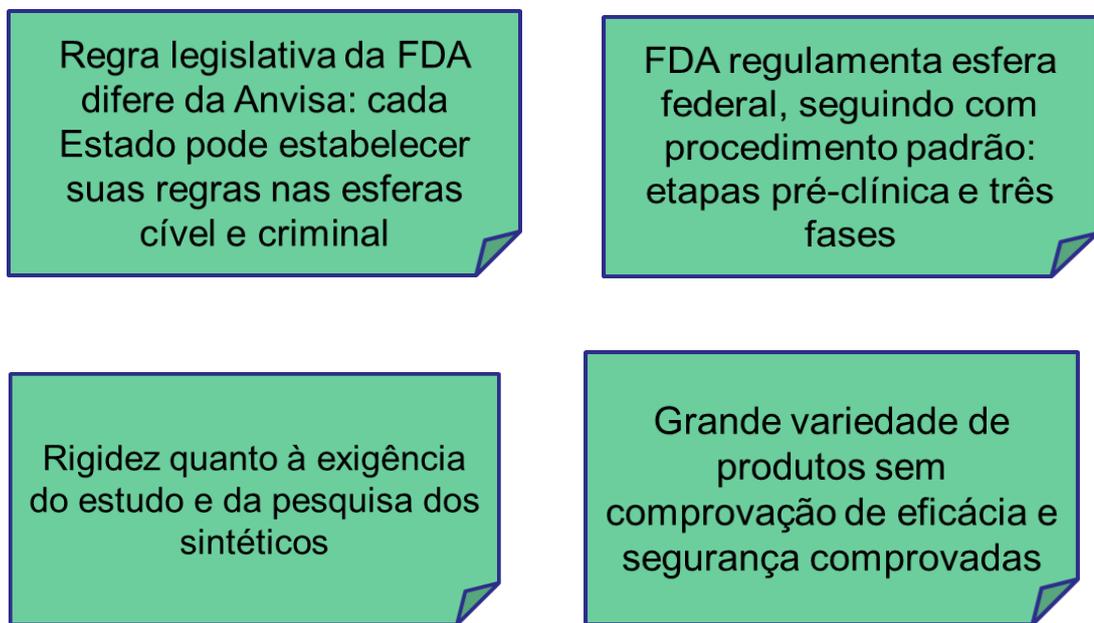
A qualidade dos produtos é muito variada entre os estados, e mesmo dentro de um mesmo estado, resultando na exposição a impurezas, alta potência, e outras características deletérias à saúde, não apenas nos produtos com objetivo medicinal, mas também nos recreativos (JIKOMES; ZOOROB, 2018; ZAMENGO et al., 2020).

Essa regulação não unificada, permite o uso como suplementos alimentares, produtos para uso veterinário, cosméticos, alegações de rotulagens sem suporte em estudos, e pouca possibilidade de controle efetivo por órgãos reguladores. Fica ao encargo da FDA, apenas os fitofármacos com o processo regular de registro de novos medicamentos e produtos, com todos os estudos, pesquisas, análises e assim autorizados para consumo.

Nos Estados Unidos, não se opera apenas no plano da medicalização, mas também, do uso das liberdades individuais, e isso é demonstrado pelo fluxo e contrafluxo da legislação federal e das decisões da Suprema Corte, onde tanto democratas quanto republicanos, ora defendem, ora se opõem ao controle centralizado do uso médico e a legalização (MOTLEY et al., 2022).

Após estudo, abaixo, se chegou às principais características do uso medicinal e de pesquisa nos EUA.

Figura 4 – Principais normativas norte-americanas



Fonte: (A autora, 2022).

A UE, repete parcialmente o desequilíbrio entre as realidades normativas locais e federais, representadas pelo quadro normativo desenvolvido pelo Parlamento Europeu e a Comissão, como entidades supranacionais (MILMO, 2019).

Os regulamentos supranacionais são elaborados pelas Comissões, o Parlamento, e tecnicamente pela EMA, dispondo os países membros de um Comitê de Medicamentos à Base de Plantas, que buscam uniformizar pareceres, informações e lista de substâncias, fomentar discussões e listas de preparados à base de plantas disponíveis para os países membros. Porém, ainda não existe uma Farmacopeia unificada, sendo os países membros livres para decidirem principalmente, sobre os produtos que prescindem da autorização pré-comercialização (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021).

Com uma variedade legislativa ligada à soberania dos países membros, que têm direito a definir como internalizar as decisões e orientações dos entes supranacionais (o que significa que cada país membro pode definir sua legislação e normas, sob os preceitos do estabelecido pela EMA), os programas de acesso e as formas de consumo variam na UE, bem como a inserção dos produtos nas políticas de saúde locais, ou seja, a permissão para prescrição, a forma de fornecimento, o pagamento, o subsídio ou o ressarcimento do valor pago pelo paciente. Ainda, há variações na abordagem quanto ao uso compassivo para indicações ainda não constantes em estudos. Um exemplo desta variedade legislativa, é a Alemanha, que além de ser o terceiro maior mercado global de *Cannabis* medicinal, tem seu uso medicinal aprovado por lei e a obrigatoriedade de cobertura dos planos de saúde para tratamentos que sejam necessários seu uso (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021).

Desta forma, o vocabulário aplicado à legislação; às instituições e aos órgãos de controle dos países membros; à repressão ao tráfico e ao consumo recreativo; à disponibilidade de formas de apresentação dos produtos de *Cannabis*; à percepção da *Cannabis* como produto médico (produto a ser considerado e regulado completamente aparte do uso recreativo ou do uso integrado às práticas médicas, ou em um ambiente onde não se difere do status recreativo); tende a variar nos países membros, não obstante a posição da UE de um discurso mais solidamente plantado no produto medicalizado, controlado, existente em razão de finalidades terapêuticas estabelecidas, produzidas mediante procedimentos cuja conformidade possa ser controlada.

A cobertura obrigatória de tratamento com *Cannabis* por parte dos planos de saúde, é um vértice que pode ser dissecada para futuras aplicações no Brasil.

As principais características da UE, podem assim, serem condensadas:

Figura 5 – Principais características da UE

- Disponibilidade de formas de apresentação dos produtos de *Cannabis*;
- Percepção da *Cannabis* como produto médico;
- Cobertura obrigatória de tratamento com *Cannabis* por parte dos planos de saúde na Alemanha;
- Variedade legislativa ligada à soberania dos países membros.

Fonte: (A autora, 2022).

O Canadá foi um dos primeiros países, após Israel, que autorizou o uso medicinal da *Cannabis*, também sob regras estabelecidas pela Health Canada, instituição federal subordinada ao Ministério da Saúde, e aquela sob a Lei Federal da *Cannabis*, que é a principal lei do país no que se refere à regulação da *Cannabis*, com uma estrutura legal rigorosa para controlar a produção, distribuição, venda e posse de *Cannabis* no país, sendo que os Estados devem seguir o estabelecido tanto pela *Cannabis Act*, quanto pela Health Canada. É um dos países mais avançados no que concerne à amplitude do uso medicinal e recreativo da *Cannabis*, sendo o primeiro regulado desde 2002, e o segundo, desde 2018, mas sob rígidas normas (Lei da *Cannabis*) para que o controle de ambos esteja sob sua autoridade. Mas isto não significa que as licenças e autorizações para importação e exportação são simples e diretas, elas são submetidas a análise minuciosas e limitadas. Esta legislação, com todo seu rico detalhamento, pode ser utilizada como estudo e aplicação no Brasil, sob os determinantes de sua Legislação Brasileira, para que, a autorização cultivo da *Cannabis* para fins medicinais e de pesquisa, seja um futuro palpável (GOVERNMENT OF CANADA, 2018).

Pode-se considerar as principais características do Canadá:

Figura 6 – Principais características do Canadá



Fonte: (A autora, 2022).

As informações de grande interesse, foram sintetizadas entre os países e/ou blocos estudados:

Figura 7 – Informações sintetizadas

PAÍSES/BLOCOS	ÓRGÃOS DE CONTROLE
ISRAEL	Israel Medical Cannabis Agency (IMCA) – Ministry of Health
ESTADOS UNIDOS	Food and Drug Administration (FDA) – US Department of Health & Human Services
UNIÃO EUROPEIA	European Medicine Agency (EMA)
CANADÁ	HEALTH CANADA – Ministry of Health



LEGALIZAÇÃO Cannabis	Medicinal	Recreativa
ISRAEL	Sim	Não
ESTADOS UNIDOS	Sim (nível federal)	Não (nível federal)
UNIÃO EUROPEIA	Sim (nível bloco)	Não (nível bloco)
CANADÁ	Sim	Sim

PAÍSES/BLOCOS	FARMACOPEIA
ISRAEL	Em construção
ESTADOS UNIDOS	Sim (privado)
UNIÃO EUROPEIA	Sim (Sem obrigação países membros)
CANADÁ	Não (Guideline / Austrália)



PAÍSES/BLOCOS	PERMISSÃO PLANTIO, PESQUISA E CULTIVO
ISRAEL	Sim
ESTADOS UNIDOS	Sim (a nível federal)
UNIÃO EUROPEIA	Sim (a nível bloco)
CANADÁ	Sim

Fonte: (A autora, 2022).

O Brasil ainda avança lentamente no que se refere à regulação da *Cannabis* medicinal, pois foi somente em 2019 que a RDC nº 327/2019 da Anvisa foi regulamentada e passou a vigorar, com estabelecimento de requisitos de

comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e fiscalização de produtos de *Cannabis* para fins medicinais. Ainda discute sobre a importância do plantio da *Cannabis* para uso medicinal e de pesquisa, permitindo por vezes, que por questões ideológicas e políticas, impeçam a evolução sobre o tema e o avanço da Saúde Pública e do SUS.

6 CONCLUSÃO

Esta dissertação discorreu sobre a regulamentação da *Cannabis sativa* para fins medicinais e de pesquisa, buscando localizar blocos normativos que pudessem ser referência para a produção normativa nacional. Partiu-se de países pioneiros, como Israel e Canadá, e de países e blocos econômicos que, por seu poder econômico, sua tecnologia e seu mercado consumidor, representam um referencial importante para a regulação do tema e pela técnica regulatória mundial em si, casos da União Europeia e dos Estados Unidos da América. A ferramenta institucional, centrada na definição da perspectiva de análise do objeto *Cannabis* e de órgãos de controle, permitiu observar uma discussão que transita nos países e blocos analisados pela dualidade *Cannabis* recreativa versus medicina, e prerrogativa federal versus local.

Após análise das normas regulatórias de países e bloco comercial de interesse, verificou-se que existem diferentes níveis de evolução quanto à pesquisa e ao uso medicinal da *Cannabis*. Enquanto uns priorizam de fato a pesquisa para seu uso medicinal, buscando inseri-la cada vez mais na saúde pública e o bem-estar da população, mantendo a proibição e a punição penal quanto ao uso recreativo da *Cannabis*, outros adotam posições ambivalentes quanto à tolerância do uso não medicinal ou da legalização para o uso recreativo, incluindo as duas perspectivas sob a égide da legislação.

Exemplo desta dualidade são os Estados Unidos, que possuem uma legislação federal, mas os Estados não têm a obrigatoriedade de segui-la, pois, possuem autonomia legislativa para definir os parâmetros para o uso medicinal e de pesquisa, bem como de comercialização de produtos à base de *Cannabis* e do uso recreativo, o que provoca uma miscelânea de legislações sobre o mesmo assunto dentro do mesmo país, impossibilitando o avanço no assunto de forma igualitária em todo o seu território.

De cada um foi possível extrair benefícios e possibilidades normativas para aplicação na legislação brasileira, de forma racional e que de fato, sejam possíveis e viáveis.

Por todo estudo desta pesquisa e pelos resultados alcançados, conclui-se que a caminhada para aprovação do uso medicinal e científico da *Cannabis*, com plantio em solo brasileiro, medicamentos com *Cannabis* ou à base de *Cannabis* no Brasil

tem sido lenta, com diversos entraves políticos e ideológicos, dificultando alcançar o objetivo que deveria ser o único para todos aqueles que detém as rédeas das aprovações legislativas, mas, também há que se considerar que avanços significativos foram alcançados.

Novos produtos medicinais à base de *Cannabis* têm sido aprovados pela Anvisa, além do medicamento já aprovado por tal Agência, ampliando a possibilidade de novos procedimentos médicos, e permitindo melhor qualidade de vida daqueles cidadãos que já exauriram todos os tratamentos convencionais. Todavia, a maioria desses produtos não são aprovados como medicamentos pelo FDA, isto é, como produtos submetidos a estudos pré-clínicos e clínicos em três fases, e, mesmo sua rotulagem, não contém indicação de uso, posologia, efeitos adversos, e claramente indicam que não se pode confirmar segurança, de acordo com a Resolução nº 327/2019 da Anvisa, que regulamenta o tema no Brasil.

A definição de uma área institucional de trabalho conceitual, poderia permitir mais facilmente que fosse dado um passo importante para a Ciência: a regulamentação do plantio para fins medicinais, e em especial, de pesquisa. Entraves de importação e autorizações de órgãos federais competentes, em somatória ao custo elevado, impedem o fluido seguimento da pesquisa. Sendo já possível o plantio em solo nacional, obedecendo regras rígidas de acordo com a legislação vigente, sendo certa a separação do uso recreativo, que se trata de contravenção penal, entidades de pesquisa e empresas do segmento, seriam mais céleres para o desenvolvimento da pesquisa e de suas fases, bem como na necessidade de novos insumos para completar o estudo.

Urge a necessidade de diligência no tema, para que o objetivo desta regulamentação seja, tão somente, a busca pela melhor qualidade de vida dos cidadãos através do SUS.

Isto posto, entende-se ter sido possível contribuir para o desenvolvimento da regulamentação do cultivo da *Cannabis sativa* para fins medicinais e de pesquisa, oferecendo subsídios à reflexão sobre uma convergência regulatória e análises de impacto regulatório, mostrando alternativas de fortalecimento da saúde pública e por consequente do SUS, sendo a Ciência o norteador da vida.

REFERÊNCIAS

ABRACE ESPERANÇA. **Abrace Esperança - Associação Brasileira de Apoio Cannabis Esperança**. Disponível em: <https://abracesperanca.org.br/>. Acesso em: 30 maio 2021.

AMA+ME. **Conheça a história da Cannabis medicinal - AMA+ME**. Disponível em: <https://amame.org.br/historia-da-cannabis-medicinal/>. Acesso em: 22 jan. 2021a.

AMA+ME. **Cannabis Medicinal Hoje - AMA+ME**. Disponível em: <https://amame.org.br/Cannabis-medicinal-hoje/>. Acesso em: 22 jan. 2021b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 17, de 16 de abril de 2010**. Brasília: ANVISA, 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html. Acesso em: 12 jun. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016**. Brasília: ANVISA, 2016a. Disponível em: <https://alimentusconsultoria.com.br/resolucao-rdc-no-61-de-3-de-fevereiro-de-2016-anvisa/>. Acesso em: 12 jun. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 66, de 18 de março de 2016**. Brasília: ANVISA, 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: 12 jun. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Cannabis medicinal: conheça o histórico da proposta - cosmetovigilância - Anvisa**. Brasília: ANVISA, 2019. Disponível em: http://antigo.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=5662826&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=cannabis-medicinal-conheca-o-historico-da-proposta&inheritRedirect=true. Acesso em: 12 jun. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019**. Brasília: ANVISA, 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>. Acesso em: 12 jun. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 335, de 24 de janeiro de 2020**. Brasília: ANVISA, 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-335-de-24-de-janeiro-de-2020-239866072>. Acesso em: 12 jun. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 570, de 6 de outubro de 2021**. Brasília: ANVISA, 2021. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-570-de-6-de-outubro-de-2021-350923691>. Acesso em: 17 dez. 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Anvisa aprova mais três produtos de Cannabis para uso medicinal**. Brasília: ANVISA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-mais-tres-produtos-de-cannabis-para-uso-medicinal>. Acesso em: 30 mar. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução-RE nº 533, de 17 de fevereiro de 2022**. Brasília: ANVISA, 2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-533-de-17-de-fevereiro-de-2022-381080864>. Acesso em: 30 mar. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014**. Brasília: ANVISA, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf. Acesso em: 29 jan. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 24, de 14 de junho de 2011**. Brasília: ANVISA, 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0024_14_06_2011.pdf. Acesso em: 29 jan. 2022.

APEPI. **Apepi - Apoio a Pesquisa e Pacientes de Cannabis Medicinal**. Disponível em: <https://www.apepi.org/>. Acesso em: 30 maio 2021.

BALDWIN, R.; CAVE, M.; LODGE, M. The Oxford Handbook of Regulation. **The Oxford Handbook of Regulation**, p. 1-680, 2 set. 2010.

BFARM. **Federal Institute for Drugs and Medical Devices**. Disponível em: https://www.bfarm.de/EN/Home/_node.html. Acesso em: 21 jun. 2021.

BONINI, S. A. *et al.* Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal of ethnopharmacology**, v. 227, p. 300-315, 5 dez. 2018.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988, Seção II, arts. 196 a 200**. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm. Acesso em: 12 jun. 2020.

BRASIL. **DECRETO Nº 10.411, DE 30 DE JUNHO DE 2020**. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/decreto-n-10.411-de-30-de-junho-de-2020-264424798>. Acesso em: 10 jan. 2021.

BRASIL. **Diretrizes gerais e guia orientativo para elaboração de análise de impacto regulatório - AIR**. Disponível em: https://www.gov.br/casacivil/pt-br/centrais-de-conteudo/downloads/diretrizes-gerais-e-guia-orientativo_final_27-09-2018.pdf/view. Acesso em: 8 set. 2021.

BRASIL. **Lei Federal nº 6.360, de 23 de setembro de 1976**. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm. Acesso em: 12 jun. 2020.

BRASIL. **Lei Federal nº 6.368, de 21 de outubro de 1976**. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6368.htm. Acesso em: 12 jun. 2020.

BRASIL. **Lei Federal nº 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm. Acesso em: 12 jun. 2020.

BRASIL. **Lei Federal nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Disponível em: <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=LEI&numero=9782&ano=1999&ato=fdeEza65keNpWT754>. Acesso em: 12 jun. 2020.

BRASIL. **Lei Federal nº 11.343, de 23 de agosto de 2006**. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Lei/L11343.htm#art75. Acesso em: 12 jun. 2020.

BRASIL. **Lei Federal nº 13.874, de 20 de setembro de 2019**. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2019/lei/L13874.htm. Acesso em: 12 jun. 2020.

BRASIL. **Projeto de Lei Federal nº 399/2015**. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=947642>. Acesso em: 10 jun. 2021.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998**. Brasília: SVS, [1998]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html. Acesso em: 26 jun. 2021.

BRUNO, M. O que são fitoterápicos, fitofármacos e sintéticos de Cannabis? **Cannabis & Saúde**. 2020. Disponível em: <https://www.cannabisesaude.com.br/o-que-sao-fitoterapicos-fitofarmacos-e-sinteticos-de-cannabis/>. Acesso em: 10 jan. 2022.

CARVALHO GURGEL, H. L. *et al.* Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil. **Saúde e Sociedade**, v. 28, n. 3, p. 283–295, 7 out. 2019.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. **Medicamento à base de canabidiol para tratamento de EM não será incorporado ao SUS**. Brasília: CONITEC, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2020/dezembro/medicamento-a>

base-de-cannabidiol-para-tratamento-de-em-nao-sera-incorporado-ao-sus. Acesso em: 30 mar. 2022.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (Brasil). **Resolução CFM nº 2.113 de 16 de dezembro de 2014**. Brasília: CFM 2014. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2014/2113>. Acesso em: 10 jan. 2022.

CONRAD, P. Medicalization and Social Control. **Annu. Rev. Sociol.**, v. 18, n. 1, p. 209–232, 28 nov. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.so.18.080192.001233>.

DI PIETRO, Maria Sylvia Zanella. **Direito Administrativo**. 29. ed. São Paulo: Forense, 2016. Pág. 411-459.

DREZNER, D. W. Globalization and Policy Convergence. **International Studies Review**, v. 3, n. 1, p. 53-78, 1 mar. 2001.

ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration. **Investigational New Drug (IND) Application**. Silver Spring: FDA, 2022a. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/investigational-new-drug-ind-application>. Acesso em: 10 jan. 2022.

ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration. **Development & Approval Process | Drugs**. Silver Spring: FDA, 2022b. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs>. Acesso em: 10 jan. 2022.

ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration. **FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products, Including Cannabidiol (CBD)**. Silver Spring: FDA, 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbd>. Acesso em: 10 jan. 2022.

ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration. **Food and Drug Administration**. Silver Spring: FDA, 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/>. Acesso em: 10 jan. 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)**. Amsterdam: EMA, 2004. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbal-medicinal-products-hmpc>. Acesso em: 21 jun. 2021.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **EU/3/14/1339**: Orphan designation for the treatment of Dravet syndrome. Amsterdam: EMA, 2014. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141339>. Acesso em: 21 jun. 2021.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Epidyolex**. Amsterdam: EMA, 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>. Acesso em: 21 jun. 2021.

EUROPEAN PARLIAMENT. **Directive 2001/83/EC**. Estrasburgo: EP, 2001.
Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>. Acesso em: 21 jun. 2021.

EVANS, D. G. Medical Fraud, Mislabeling, Contamination: All Common in CBD Products. **Missouri Medicine**, v. 117, n. 5, p. 394, 2020.

FARMAINDEX. **Mevatyl**. Disponível em: <https://farmaindex.com/mevatyl/21258>. Acesso em: 30 mar. 2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Esclerose Tuberosa**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ.
Disponível em: <http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/infantil/esclerose-tuberosa.htm>. Acesso em: 21 jun. 2021.

GIERYN, Thomas F. Boundary-work and the demarcation of science from non-science: strains and interests in professional ideologies of scientists. **American Sociological Review**, v. 48, n. 6, p. 781, 1983. Disponível em: <https://www.scienceopen.com/document?vid=49dcb0bb-13d9-415a-9499-3e62e3cef778>. Acesso em: 10 out. 2021.

GILARDI, Fabrizio. **Regulation through independent agencies and the three institutionalisms**. Reino Unido: Edward Elgar Publishing, p.67-89, 2004.

GOVERNMENT OF CANADA. **Cannabis Act**. Disponível em: <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/c-24.5/>. Acesso em: 21 jun. 2021.

GOVERNMENT OF CANADA. **Import and export of cannabis by licence holders under the Cannabis Regulations**. Canada, 2018. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/cannabis-regulations-licensed-producers/import-export.html>. Acesso em: 21 jun. 2021.

GROTTO, I. **Medical Grade Cannabis (Green Book)**. Disponível em: <https://www.gov.it/en/departments/topics/medical-cannabis/govil-landing-page>. Acesso em: 21 jun. 2021.

HARTMAN, M. **Cannabis Overview**. Washington: NCLS, 2022. Disponível em: <https://www.ncsl.org/research/civil-and-criminal-justice/marijuana-overview.aspx>. Acesso em: 21 jun. 2021.

IMMERGUT, E. M. **The theoretical core of the New Institutionalism**. **Politics & Society**, v. 26, n. 1, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1177/0032329298026001002>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0032329298026001002?journalCode=pasa>. Acesso em: 20 jun. 2021.

JIKOMES, N.; ZOOROB, M. The Cannabinoid Content of Legal Cannabis in Washington State Varies Systematically Across Testing Facilities and Popular Consumer Products. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1-15, 14 mar. 2018.

JORDANA, J.; LEVI-FAUR, D. The Diffusion of Regulatory Capitalism in Latin America: Sectoral and National Channels in the Making of a New Order on JSTOR. **The Annals of the American Academy of Political and Social Science**, v. 598, p. 102-124, 2005. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/25046082>. Acesso em: 05 out. 2021.

LIPNIK-ŠTANGELJ, M.; RAZINGER, B. A regulatory take on cannabis and cannabinoids for medicinal use in the European Union. **Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju**, v. 71, n. 1, p. 12-18, 1 mar. 2020.

MACGILLIVRAY, N. Sir William Brooke O'Shaughnessy (1808-1889), MD, FRS, LRCS Ed: Chemical pathologist, pharmacologist and pioneer in electric telegraphy. **Journal of medical biography**, v. 25, n. 3, p. 186-196, 1 ago. 2017.

MAJONE, G. The rise of the regulatory state in Europe. **West European Politics**, v. 17, n. 3, p. 77-101, 1 jul. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1080/01402389408425031>.

MEAD, A. The legal status of cannabis (marijuana) and cannabidiol (CBD) under U.S. law. **Epilepsy & Behavior**, v. 70, p. 288-291, 1 maio 2017.

MILMO, S. Regulating Cannabis-Based Medicines in Europe: The current fragmented regulatory approach to cannabis medicines across Europe is challenging to harmonize. **Pharmaceutical Technology Europe**, v. 31, n. 6, p. 6-8, 1 jun. 2019.

MINISTRY OF HEALTH. **Procedure 106 - permits for Cannabis use**. Disponível em: https://www.health.gov.il/English/Services/Citizen_Services/Pages/kanabis.aspx. Acesso em: 7 abr. 2021.

MINISTRY OF HEALTH. **Cannabis for medical use and research**. Disponível em: <https://www.gov.il/en/departments/topics/medical-cannabis/govil-landing-page>. Acesso em: 7 abr. 2021.

MOTLEY, R. O. *et al.* Perceived Racism-based police use of force and cannabis use among Black emerging adults. **Addictive Behaviors Reports**, v. 15, p. 100430, 1 jun. 2022.

PAL, Lokendra; LUCIA, Lucian. Renaissance of industrial hemp: a miracle crop for a multitude of products. **Bioresources**, v. 14, n. 2, p. 2460-2464, 2019. Disponível em <https://bioresources.cnr.ncsu.edu/resources/renaissance-of-industrial-hemp-a-miracle-crop-for-a-multitude-of-products/> . Acesso em: 15 abr. 2021.

PIOVESAN, M. F.; LABRA, M. E. Institutional change and political decision-making in the creation of the Brazilian National Health Surveillance Agency. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 6, p. 1373-1382, 2007.

PISANO, D.; MANTUS, D. S. **FDA regulatory affairs**: a guide for prescription drugs, medical devices, and biologics. Mumbai: [s.n.]. Disponível em: <https://subjectguides.lib.neu.edu/c.php?g=336163&p=2262840>. Acesso em: 02 dez. 2021.

ZAMENGO, L. *et al.* Cannabis knowledge and implications for health: Considerations regarding the legalization of non-medical cannabis. **Medicine, Science and the Law**, v. 60, n. 4, p. 309-314, 1 out. 2020.

ZARHIN, D. *et al.* Medicalization of cannabis: What does it mean? **International Journal of Drug Policy**, v. 49, p. 54-57, 1 nov. 2017.

ZARHIN, D. *et al.* Rhetorical and regulatory boundary-work: the case of medical cannabis policy-making in Israel. **Social Science & Medicine**, v. 217, p. 1-9, 1 nov. 2018.