



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

LIA DE CARVALHO MOREIRA

**Progressão do uso de produtos à base de
Cannabis no Brasil: uma análise para o tratamento
do Transtorno do Espectro Autista**

BRASÍLIA
2023

LIA DE CARVALHO MOREIRA

**Progressão do uso de produtos à base de
Cannabis no Brasil: uma análise para o tratamento
do Transtorno do Espectro Autista**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de Graduação em
Farmácia apresentado na Universidade de Brasília, como
requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Paula Maria Quaglio Bellozi

BRASÍLIA
2023

Agradecimentos

Gostaria de agradecer, primeiramente, aos meus pais, que além de sempre terem me incentivado em tudo, passaram minha vida inteira fazendo o possível e o impossível para que eu tivesse a possibilidade de sonhar e ser feliz. Obrigada por me amarem e apoiarem tanto nessa vida. Todos esses anos de graduação, assim como esse projeto final, são dedicados a vocês;

Ao meu irmão Lucas, com quem eu tenho uma conexão tão especial e nunca medi esforços para me ajudar, agradeço por sempre ter sido meu melhor amigo e maior aliado;

À Professora Doutora Paula Maria Bellozi, agradeço por ter aberto meus olhos para a neurofarmacologia e, com suas aulas incríveis, feito eu me apaixonar pela área. Por aceitar me orientar nesse TCC, pelo grande auxílio ao longo do trajeto e por ter se mostrado uma orientadora excepcional, parceira e motivadora;

Ao meu grande amigo João Marcos Colonna, meu companheiro de profissão, agradeço por ter me conhecido e com você ter criado e nutrido o amor imenso que temos pelo curso de Farmácia. Além disso, agradeço pela colaboração com o TCC, por todo o apoio nessa caminhada de graduação, que trilhamos lado a lado, e pela nossa amizade para além da UnB, que é tão importante para mim;

À Professora Doutora Djane Braz, por quem tenho grande admiração, agradeço por ter me ensinado sobre a escrita científica, me orientado maravilhosamente a escrever nosso projeto anterior e, ainda, por me inspirar a querer ser uma profissional competente e querida;

Agradeço, ainda, ao meu amigo Matheus Lopes, colega de curso e da Anvisa, que me ajudou a coletar e entender os dados para esse estudo;

Por fim, agradeço a todos os meus amigos e família, que me enchem de amor e entusiasmo e fazem da minha vida fora da academia uma experiência inesquecível a ser desfrutada.

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento que afeta cerca de 1% da população. É caracterizado por dificuldades de comunicação, de interação e por comportamentos repetitivos, que podem ser acompanhados de distúrbios concomitantes. A necessidade da abordagem terapêutica farmacológica depende dos sintomas e do nível de apoio requerido pelo indivíduo. Os medicamentos usados, entretanto, podem causar efeitos adversos não toleráveis. Nesse sentido, destaca-se o uso de produtos à base de *Cannabis*, uma vez que a desregulação do Sistema Endocanabinoide impacta mecanismos-chave para o aparecimento e gravidade dos sintomas do transtorno. Este estudo objetivou analisar a progressão do uso de produtos à base de Cannabis no Brasil para o tratamento do TEA. Foram coletados dados referentes ao número de autorizações para importação de produtos derivados de Cannabis concedidas pela Anvisa, que foram divididos em dois grupos para análise: (1) de 2015 a 2019, quantificando o número de solicitações para o TEA; e (2) de 2015 a 2023, para análise do número total de solicitações. Foi constatado um aumento do número de autorizações tanto para tratamento do TEA, passando de 19 em 2015 para 877 em 2019, quanto para o total geral, crescendo cerca de 95 vezes entre 2015 e 2023. O TEA foi a segunda indicação clínica com o maior número de pedidos de importação. O tratamento com Canabidiol ou com o extrato de Cannabis é viável e eficaz para diferentes sintomas do TEA, com uma balança entre benefícios e riscos mais favorável. Portanto, a terapia com produtos à base de Cannabis representa uma alternativa em ascensão para o tratamento do TEA no cenário brasileiro, impulsionada por sua boa tolerabilidade, segurança e eficácia no manejo sintomático do transtorno.

Palavras-chave: Transtorno do espectro autista; Cannabis; canabidiol; tratamento, Anvisa.

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder that affects about 1% of the population. It is characterized by difficulties in communication, interaction and repetitive behaviors, which may be accompanied by concomitant disorders. The need for the pharmacological therapeutic approach depends on the symptoms and the level of support required by the individual. The medications used, however, can cause intolerable adverse effects. In this sense, the use of cannabis-based products stands out, since the dysregulation of the Endocannabinoid System impacts key mechanisms involved on the onset and severity of the disorder's symptoms. This study aimed to analyze the progression of cannabis-based products use in Brazil for the treatment of ASD. Data were collected regarding the authorizations' number for cannabis-derived products importation granted by Anvisa, which were divided into two groups for analysis: (1) from 2015 to 2019, quantifying the number of requests for ASD treatment; and (2) from 2015 to 2023, for analysis of the total number of requests. There was an increase in the number of authorizations, both for the treatment of ASD, rising from 19 in 2015 to 877 in 2019, as well as for the overall total, growing approximately 95 times between 2015 and 2023. ASD was the second clinical indication with the highest number of import requests. Treatment with Cannabidiol or Cannabis extract is feasible and effective for different symptoms of ASD, with a more favorable balance between benefits and risks. Therefore, therapy with cannabis-based products represents an alternative in ascendancy for the treatment of ASD in the Brazilian scenario, which is driven by its good tolerability, safety and efficacy in the symptomatic management of the disorder.

Keywords: Autism spectrum disorder; Cannabis; cannabidiol; treatment, Anvisa.

Lista de Figuras

Figura 1. Linha do tempo do aparecimento de sinais de alerta que podem estar presentes no TEA	20
Figura 2. Número de autorizações para importação de produtos à base de Cannabis para o TEA e total geral entre 2015 e 2019.....	48
Figura 3. Número de autorizações para importação de produtos à base de Cannabis. Autorizações para (A) TEA, entre 2015 e 2019, e (B) total, entre 2015 e 2023.	50

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características diagnósticas do TEA e como se manifestam clinicamente em crianças, adolescentes e adultos.....	14
Tabela 2. Fatores de risco nos períodos pré-natal, perinatal e neonatal para desenvolvimento de TEA.....	26
Tabela 3. Terapias não farmacológicas para tratamento sintomatológico em pacientes com TEA.	31
Tabela 4. Agentes farmacológicos comumente prescritos para tratamento sintomatológico em pacientes com TEA.	34
Tabela 5. Número de autorizações para importação de produtos à base de Cannabis por indicação clínica, entre 2015 e 2019.	46
Tabela 6. Autorizações para importação para tratamento do TEA entre 2015 e 2019.	49

Anexos

ANEXO I. Formulário para Importação e Uso de Produto à Base de Canabidiol (RDC 17/2015)	67
ANEXO II. Declaração de Responsabilidade e Esclarecimento para a Utilização Excepcional do Produto (RDC 17/2015)	69
ANEXO III. Formulário Eletrônico Atual de Cadastro para Importação e Uso de Produto à Base de Canabidiol	70
ANEXO IV. Lista dos produtos à base de Cannabis e de empresas autorizados pela Anvisa (RDC 660/22)	74

Lista de Abreviaturas

Abreviatura	Significado
5-HT	Serotonina
ABA	<i>Análise do Comportamento Aplicada, Applied Behavioral Analysis</i>
ACh	<i>Acetilcolina</i>
AEA	<i>Anandamida</i>
AMPA	<i>Receptor de alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico</i>
Anvisa	<i>Agência Nacional de Vigilância Sanitária</i>
ATP	<i>Trifosfato de adenosina</i>
CBD	<i>Canabidiol</i>
DA	<i>Dopamina</i>
DSM-5	<i>Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5</i>
EC	<i>Endocanabinoide</i>
EMA	<i>European Medical Agency</i>
FCE	<i>Extrato de espectro completo</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	<i>ácido gama-aminobutírico</i>
Glu	<i>Glutamato</i>
HA	<i>Histamina</i>
Inep	<i>Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira</i>
ISRS	<i>inibidores seletivos de recaptção de serotonina</i>
M-CHAT	<i>Lista de verificação modificada para autismo em bebês, Modified Checklist for Autism in Toddlers</i>
NMDA	<i>N-metil D-Aspartato</i>
NA	<i>Noradrenalina</i>
OMS	<i>Organização Mundial de Saúde</i>
PTS	<i>Projeto Terapêutico Singular</i>
QI	<i>quociente de inteligência</i>
RDC	<i>Resolução da Diretoria Colegiada</i>
SIA	<i>Sistema de Informações Ambulatoriais</i>
SNC	<i>Sistema Nervoso Central</i>

SUS	<i>Sistema Único de Saúde</i>
TDAH	<i>transtorno de déficit de atenção e hiperatividade</i>
TEA	<i>Transtorno do espectro autista</i>
THC	<i>tetra-hidrocanabinol</i>
TOC	<i>Transtorno obsessivo compulsivo</i>

Sumário

1. INTRODUÇÃO	11
1.1 Transtorno do Espectro Autista	11
1.1.1 Diagnóstico	13
1.1.2 Epidemiologia do TEA	20
1.1.3 Etiologia do TEA	22
1.1.3.1 Fatores genéticos e epigenéticos	22
1.1.3.2 Influência mitocondrial	25
1.1.3.3 Fatores ambientais: período pré-natal, perinatal e neonatal	25
1.1.4 Alterações Neurobiológicas no TEA	27
1.2 Tratamento do TEA	28
1.2.1 Cuidado ao Paciente	28
1.2.2 Tratamento Não Farmacológico	30
1.2.3 Tratamento Farmacológico	33
1.2.4 Potencial terapêutico dos produtos derivados da Cannabis	37
1.2.5 Relevância do Sistema Endocanabinoide para o TEA	39
1.2.6 Uso dos produtos derivados da Cannabis para o TEA	41
2. OBJETIVOS	42
3. METODOLOGIA	43
3.1. Coleta de dados	43
3.2. Análise dos dados percentuais das autorizações	44
4. RESULTADOS	46
4.1. Descrição do número de autorizações por ano para o uso de Cannabis . 46	
4.2. Número de autorizações de importação de produtos à base de Cannabis entre 2015 e 2019	47
4.3. Análise do aumento do uso de produtos à base de Cannabis para TEA entre 2015 e 2019	48
4.4. Análise do crescimento do número total de autorizações para importação de produtos à base de Cannabis entre 2015 e 2023	49
5. DISCUSSÃO	51
6. CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
ANEXOS	67

1. INTRODUÇÃO

1.1 Transtorno do Espectro Autista

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio neurológico complexo, que se manifesta através de déficits cognitivos, motores, comportamentais e sociais (1)(2)(3)(4)(5). Geralmente, é percebido ainda nos primeiros anos de vida (6)(7), motivo pelo qual, até algumas décadas atrás, o diagnóstico era feito exclusivamente em crianças e era tido como um transtorno raro (2)(8). Contudo, com a atualização do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), lançado em 2014, passou a ser considerado um distúrbio amplo, que afeta indivíduos com diferentes níveis de gravidade (2)(3)(9)(10). O TEA não é classificado como uma doença, mas sim como um distúrbio do neurodesenvolvimento (4)(9)(11)(12)(13), sendo o paciente, no Brasil, juridicamente considerado como portador de deficiência de acordo com a Lei Berenice Piana (nº 12.764/2012) (14).

A sintomatologia do TEA pode ser caracterizada principalmente a partir de dois sintomas comportamentais principais: dificuldades de comunicação e interação sociais; e repetição, restrição e inflexibilidade em relação a interesses, comportamentos e atividades (1)(2)(8)(9)(15)(11). Adicionalmente, mesmo que o diagnóstico possa ser feito a partir dos 18 a 24 meses de idade, momento em que são percebidos os primeiros indícios de desenvolvimento atípico (6)(16), em alguns casos os sintomas só se manifestem posteriormente, quando as exigências sociais ultrapassam as habilidades restritas (1)(9).

Além disso, outros sintomas podem surgir a partir de distúrbios concomitantes, frequentemente relatados em indivíduos com TEA e descritos como sintomas relacionados(1)(11)(12)(17). Dessa forma, não é incomum pacientes apresentarem

distúrbios de desenvolvimento, psiquiátricos, déficit intelectual, transtorno estrutural da linguagem, deficiências adaptativas e dificuldades em atividades cotidianas (1)(3)(5)(9)(10). Cerca de 70% dos indivíduos podem ter um transtorno mental ou outra patologia como comorbidade, enquanto 40% podem vir a ter dois ou mais (9). Nesse contexto, algumas comorbidades são frequentemente constatadas, como: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), depressão, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno bipolar, tiques motores e comportamentos autolesivos, transtorno desafiador de oposição, transtornos do comportamento disruptivo, déficit de linguagem, alterações sensoriais, agressividade, epilepsia, dificuldades motoras, transtornos gastrointestinais, distúrbios do sono entre outros (3)(4)(5)(6)(9)(10)(12). Dentre esses fatores, comportamentos desafiadores como agressividade, automutilação e irritabilidade estão mais frequentemente associados a hospitalização psiquiátrica e prescrição de medicamentos para esta população (3)(12).

A gravidade do transtorno depende, então, do grau de impacto dos sintomas principais e/ou associados nas atividades diárias do paciente e leva em conta o apoio necessário para lidar com seus déficits, variando de casos em que os indivíduos são independentes, com dificuldades de adaptação leves, a casos em que os indivíduos que são dependentes de terceiros para atividades diárias durante a vida toda (1)(4)(8)(12). No geral, pessoas com TEA representam um grupo vulnerável, estigmatizado e que não possui acesso adequado a serviços e suporte (18). Então, o cuidado especial que um indivíduo com TEA pode precisar impacta a dinâmica e o equilíbrio familiar, principalmente quando a necessidade de auxílio é prolongada (8)(19), resultando em prejuízo substancial no desempenho pessoal, familiar, social, educacional, profissional ou em outras esferas significativas da vida (1)(18)(20)(21).

Tendo em vista esse cenário, intervenções ainda na infância, se possível, são aconselháveis, para auxiliar no desenvolvimento de habilidades sociais e cotidianas,

visando o desenvolvimento de um indivíduo menos dependentes (3)(6)(22)(23). Contudo, embora atualmente, quando comparado aos últimos 50 anos, um maior número de pacientes possua a oportunidade de se expressar, adquirir habilidades de leitura e participar ativamente de comunidades, a grande maioria ainda requer auxílio para atividades diárias contínuo ao longo de suas vidas (2)(3)(8).

1.1.1 Diagnóstico

O transtorno foi descrito pela primeira vez em 1943, pelo psiquiatra infantil austríaco Kanner, quando, à época, ainda era entendido como um tipo de esquizofrenia infantil (4)(24). Kanner foi o responsável por diferenciar essas duas condições (4), porém, foi apenas a partir de 1980 que passou ter identidade específica e características diferenciadoras, que incluíam: comunicação prejudicada, comportamentos anormais e déficit social (4)(24). Desde então, os critérios para o diagnóstico do TEA passaram por várias mudanças, refletindo a complexidade clínica e a falta de compreensão de sua fisiopatologia subjacente (24).

Mais tarde, a partir do DSM-5, o transtorno passou a ser entendido como um conjunto de manifestações variável de indivíduo para indivíduo, surgindo então a terminologia “espectro” (9). Atualmente, o TEA engloba condições que antes eram tidas como entidades distintas, mas também causadoras de prejuízos comportamentais e sociais, como é o caso do autismo infantil precoce, autismo infantil, autismo de Kanner, autismo de alto funcionamento, autismo atípico, transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação, transtorno desintegrativo da infância e transtorno de Asperger (6)(9)(18).

Ainda de acordo com o DSM-5, os critérios diagnósticos do TEA incluem não apenas os déficits em comunicação e interação social (Critério A) e os padrões restritos

e repetitivos (Critério B), mas também consideram o início do aparecimento dos sintomas (Critério C) e impacto destes na vida do paciente (Critério D). Além disso, é importante destacar que, para o diagnóstico, tais disfunções não podem ser melhor explicadas por deficiência intelectual (transtorno do desenvolvimento intelectual) ou por atraso global do desenvolvimento (9).

No campo prático, as manifestações clínicas relacionadas ao TEA, abordadas na Tabela 1, se apresentam por dificuldades na reciprocidade socioemocional e social (1)(9), na gestão de conexões interpessoais e, ainda, nos comportamentos não verbais, como problemas no contato visual e linguagem corporal (9)(20). Tais elementos são cruciais para o diagnóstico do TEA (1)(6)(9) e possuem, ainda, consequências diferentes para crianças e adultos, como a rigidez em estabelecer rotinas, devido à dificuldade em planejar e enfrentar mudanças, que impacta crianças no âmbito acadêmico, e adultos para o estabelecimento de sua independência.

Tabela 1. Características diagnósticas do TEA e como se manifestam clinicamente em crianças, adolescentes e adultos.

Característica Diagnóstica	Manifestação Clínica em Crianças e Adolescentes	Manifestação Clínica em Adultos
Déficits de Linguagem	Variação desde a ausência completa da fala até uma linguagem explicitamente literal ou afetada; prejuízo no uso da linguagem para comunicação social recíproca.	Prejuízo na comunicação social recíproca, mesmo quando as habilidades linguísticas formais, como vocabulário e gramática, estão intactas.
Déficits na Reciprocidade Socioemocional	Limitada ou nula habilidade de iniciar interações sociais e compartilhar emoções; imitação reduzida ou ausente do comportamento alheio.	Desafios em processar e responder a pistas sociais complexas, como determinar quando e como participar de uma conversa ou o que evitar dizer.
Déficits em Comportamentos de Comunicação Não Verbal	Limitação, ausência ou padrões atípicos de contato visual, gestos, expressões faciais; orientação corporal ou entonação vocal; dificuldade em coordenar comunicação não verbal com a fala.	Linguagem corporal estranha ou exagerada durante as interações, afetando a integração insatisfatória de contato visual, gestos, postura corporal, prosódia e expressão facial na comunicação social, apesar

Déficits para Desenvolver, Manter e Compreender Relações	Ausência de interações sociais lúdicas e imaginação compartilhada; persistência em participar de brincadeiras com regras extremamente rígidas.	de manter bom contato visual ao falar. Dificuldade em entender comportamentos sociais apropriados, preferência por atividades solitárias ou interações com diferentes faixas etárias, e busca de amizades com base em interesses específicos.
Comportamentos Estereotipados ou Repetitivos	Padrões motores estereotipados simples; repetição constante de objetos e discurso; aderência excessiva a rotinas e comportamentos com padrões restritos; interesses fortemente limitados e fixos.	Comportamentos repetitivos, adesão excessiva a rotinas, rigidez de pensamento, interesses fixos intensos e reações extremas a estímulos sensoriais, especialmente relacionados à alimentação, são características associadas a determinados transtornos.

Fonte: Ministério da Saúde, 2014; Psychiatric A, Association, 2013.

Entretanto, é necessário entender que, ao longo da vida, indivíduos adultos com TEA aprendem mecanismos para identificar padrões sociais esperados e, assim, mascarar seus sintomas e compensar sua falta de intuição social, mesmo que muitos ainda apresentem desempenho psicossocial inadequado (9). Outrossim, existem ainda algumas diferenças de gênero na apresentação dos sintomas, uma vez que mulheres com TEA frequentemente recebem diagnósticos simultâneos de Transtornos do Desenvolvimento Intelectual, além de possuírem uma propensão menor a comportamentos restritos e repetitivos em comparação aos homens. Por outro lado, durante a infância intermediária, meninos com TEA tendem a expressar agressão reativa, enquanto meninas têm inclinação a serem socialmente retraídas e emocionalmente reativas (1).

Ainda de acordo com o DSM-5, a gravidade dos sintomas, entendida então como o nível de apoio exigido para cada um dos dois domínios psicopatológicos (9), é uma medida que sofre variação de acordo com o contexto no qual o paciente está inserido podendo, ainda, flutuar ao longo da vida (1)(9). Dessa forma, foram estipulados

especificadores de gravidade para classificar o TEA, que o categoriza em níveis que variam de 1 a 3 (9), da seguinte forma:

- Nível 1: indica a necessidade de "apoio". Na comunicação social, os déficits se manifestam na ausência de apoio, resultando em dificuldade para iniciar interações sociais e evidências claras de respostas atípicas ou sem sucesso a aberturas sociais de outros, podendo haver aparente interesse reduzido por interações sociais. Quanto aos comportamentos restritos e repetitivos, a inflexibilidade de comportamento causa interferência significativa em um ou mais contextos. Há dificuldade em trocar de atividade, e problemas de organização e planejamento são obstáculos à independência. Esses aspectos revelam a necessidade de suporte para otimizar as funções do indivíduo no espectro autista (9).
- Nível 2: caracterizado como "exigindo apoio substancial". Na comunicação social, há déficits graves nas habilidades verbais e não verbais, com prejuízos sociais evidentes mesmo na presença de apoio. Existe limitação para iniciar interações sociais, e a resposta a aberturas sociais é reduzida ou anormal. Quanto aos comportamentos restritos e repetitivos, observa-se inflexibilidade, dificuldade em lidar com mudanças e outros comportamentos repetitivos suficientemente frequentes para serem perceptíveis a um observador casual. Esses comportamentos interferem nas funções em diversas situações, causando sofrimento e/ou dificuldade em mudar o foco ou as ações (9).
- Nível 3: representa a categoria que demanda "apoio muito substancial". Na comunicação social, há déficits graves, tanto verbal quanto não verbal, resultando em prejuízos significativos nas funções. A pessoa apresenta grande limitação para iniciar interações sociais e responde minimamente a aberturas sociais de outros. Quanto aos comportamentos restritos e repetitivos, a inflexibilidade é notável, com extrema dificuldade para lidar com

mudanças, impactando consideravelmente em todas as áreas funcionais e causando grande sofrimento ao tentar alterar o foco ou as ações (9).

Além do exposto, os critérios diagnósticos levam em consideração, ainda, os chamados especificadores (1)(9), que, em um contexto clínico, são detalhes adicionais que fornecem informações mais precisas sobre a natureza e a gravidade de um transtorno. Eles são usados para individualizar o diagnóstico, oferecendo uma visão mais abrangente das características específicas que uma condição pode apresentar (1). No caso do TEA, os especificadores são a determinação das seguintes características: presença ou ausência de comprometimento intelectual concomitante; presença ou ausência de comprometimento da linguagem concomitante; existência de catatonia associada; influência de condições médicas, genéticas ou ambientais associadas; presença ou ausência de transtorno coexistente do desenvolvimento intelectual; grau de comprometimento funcional da linguagem (com leve ou nenhum comprometimento, com linguagem funcional prejudicada, com ausência completa ou quase completa); e presença ou ausência de perda de habilidades previamente adquiridas (1)(9). Assim, esses especificadores desempenham um papel crucial na caracterização individualizada do TEA, tanto oferecendo uma compreensão mais refinada das características clínicas específicas de cada indivíduo, quanto permitindo, conseqüentemente, o desenvolvimento de terapias melhor direcionadas a cada caso (1)(9).

Ademais, o diagnóstico diferencial é essencial, uma vez que envolve considerações importantes para distinguir várias condições similares e orientar intervenções adequadas (1)(9)(20)(21). Um exemplo é a Síndrome de Rett, que pode ser confundida com TEA devido ao preenchimento temporário dos critérios para o transtorno durante a fase regressiva, mas suas características autistas diminuem com o tempo (9)(20)(21). Outras condições, como o Mutismo Seletivo, Transtornos da Linguagem, Transtorno do Movimento Estereotipado, Transtorno do Déficit de Atenção de Hiperatividade (TDAH), Esquizofrenia, Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC), Transtorno de Apego Reativo e

Transtorno de Personalidade, apresentam diferenças específicas em relação aos déficits sociais e/ou comportamentos restritos do TEA (1)(9).

Para o diagnóstico conclusivo do TEA é necessário, então, um olhar clínico baseado em observações do paciente e entrevistas com pais e/ou cuidadores (9)(20)(21), já que não há biomarcadores confiáveis. Existem diversas ferramentas para monitoramento e diagnóstico do TEA (18)(20), apesar de muitas delas terem sido elaboradas em países desenvolvidos ou para contextos de pesquisa, apresentando limitações de acessibilidade, principalmente em países de baixa renda (18). De toda forma, a recomendação é que essa investigação seja feita precocemente, destacando o papel do monitoramento infantil rotineiro (6)(18)(20)(21). Embora o diagnóstico definitivo do TEA só possa ser realizado após os três anos de idade (21), sinais sugestivos do transtorno podem ser observados entre os 18 e 24 meses de idade (6)(14). Entretanto, no Brasil, o diagnóstico ocorre geralmente entre os 4 e 5 anos (6). Por esse motivo, diretrizes brasileiras recomendam que tais ferramentas e entrevistas sejam aplicadas por equipe multiprofissional, contando com, pelo menos, psiquiatra e/ou neurologista e/ou pediatra, psicólogo e fonoaudiólogo (6)(21)(20).

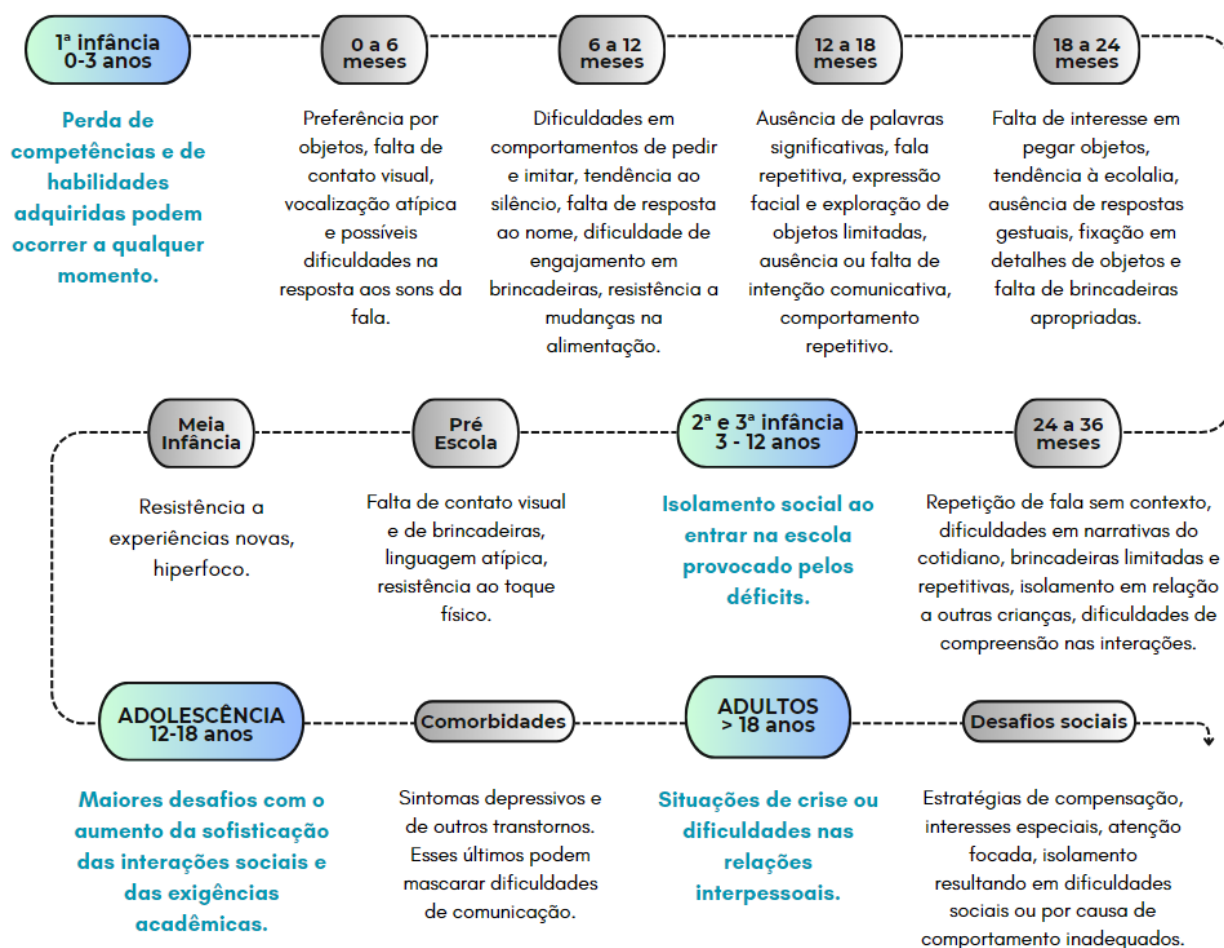
Mesmo que muitas ferramentas estejam disponíveis para diagnóstico, é válido ressaltar que a complexidade e heterogeneidade dos sintomas do frequentemente tornam esse processo desafiador (6). Assim, é aconselhável coletar informações sobre o paciente com parentes e cuidadores, observar seus comportamentos, e utilizar instrumentos padronizados (6)(25).

No Brasil, as ferramentas mais utilizadas para diagnóstico do TEA são os Indicadores Clínicos de risco para o desenvolvimento infantil, compostos por observação e questionário que visam identificar riscos no desenvolvimento do vínculo entre bebê e pais (20), e a Lista de verificação modificada para autismo em bebês (M-CHAT), um questionário de triagem adaptado e validado no Brasil que aborda comportamentos relacionados a interesses sociais, contato visual, imitação, brincadeira repetitiva e gestos

para comunicação social (6)(20)(21)(26). Além destes, outros instrumentos validados são: a Entrevista Diagnóstica para o Autismo - Revisada (ADI-R), a M-CHAT Revisada (M-CHAT-R), além de outros que utilizam observação clínica em ambientes terapêuticos, como o Programa de Observação (ADOS) e a Escala de Avaliação do Autismo na Infância (CARS). Dentre tantas opções, a escolha do instrumento deve considerar os padrões psicométricos, validade e desempenho em populações diversas. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Pediatria recomenda o uso do M-CHAT como instrumento de triagem e, ainda, sua versão atualizada, o M-CHAT-R, que é capaz de identificar aproximadamente 85% das crianças com TEA (6).

Por fim, vale ressaltar que os critérios de avaliação e diagnóstico do TEA são influenciados por diferenças culturais, o que, por sua vez, reflete nos documentos oficiais utilizados como base (1)(6)(9). Ademais, comportamentos considerados atípicos em outros contextos podem ser normativos em determinadas culturas, como evitar contato visual direto por respeito (1). Assim, o diagnóstico deve levar em consideração os prejuízos observados em relação ao contexto social em que o indivíduo está inserido (1)(9). Na realidade brasileira, diretrizes dividem por idade os sinais de alerta que podem aparecer a partir de cada faixa etária, conforme mostra a Figura 1. Vale ressaltar, ainda, que fatores socioeconômicos e culturais podem impactar a idade de identificação ou diagnóstico, como ocorre nos Estados Unidos, por exemplo, onde crianças afro-americanas podem enfrentar diagnóstico tardio ou serem subdiagnosticadas (9).

Figura 1. Linha do tempo do aparecimento de sinais de alerta que podem estar presentes no TEA



Fonte: Ministério da Saúde, 2014; Araújo LA de, et al. 2019.

1.1.2 Epidemiologia do TEA

Pode-se dizer que o TEA afeta indivíduos de diferentes etnias e realidades socioeconômicas (2)(6). A epidemiologia do transtorno varia substancialmente de acordo com o local de estudo, porém, é consenso que um aumento global de sua prevalência tem sido observada nos últimos 50 anos (6)(7)(18)(27)(28)(29). Além disso, os estudos também são unânimes em demonstrar uma prevalência quatro vezes maior no sexo masculino quando comparado ao feminino (3)(5)(6)(9)(19)(27).

Dados epidemiológicos mundiais de diversos estudos estimam a prevalência do TEA em 1% da população (7)(9)(28). Em um estudo que mostrava uma média mundial estimada foi encontrado, ainda, que 1 a cada 160 crianças sejam afetadas (0,625%) (18). Quando analisamos localmente, esses valores podem mudar significativamente: nos Estados Unidos, por exemplo, estudos indicavam uma prevalência equivalente a 1 em 68 crianças em 2012 (1,47%) (4)(27)(30)(31), chegando a 1 em 58 em um estudo de 2014 (1,72%) (6).

No contexto brasileiro, embora a pesquisa epidemiológica seja escassa, em 2010 estimava-se cerca de 500 mil pessoas convivendo com o transtorno (19), número que, em 2022, passou a ser estimado em 2 milhões. De acordo com o Censo Escolar da Educação Básica (2019) do Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira (Inep), somente entre os anos 2017 e 2018 foi registrado um aumento de 37% na quantidade de alunos com TEA matriculados nas escolas. No total, estudos estimam de 0,3% a 1% de prevalência do transtorno entre crianças e adolescentes no Brasil, o que é comparável a dados internacionais (28).

Ademais, analisando dados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) de 2021, observa-se o registro nacional de 9,6 milhões de atendimentos ambulatoriais para esses pacientes, sendo que 4,1 milhões destes tinham até 9 anos de idade (25). Outros estudos, por mais que sejam locais, nos ajudam a ter noção da ampla gama de pacientes com TEA, assim como da discrepância entre os números identificados. É o caso de um estudo em Santa Catarina, que estimou uma frequência de 1,31 autistas a cada 10.000 pessoas, enquanto outro em São Paulo indicou uma prevalência de 0,88% em uma população de 1.470 crianças (31).

A dificuldade em se estimar exatamente o número de pessoas com TEA pode ser explicada por seu diagnóstico desafiador, uma vez que vários fatores devem ser levados

em consideração, tais como: complexidade de causas, sintomas não específicos, variedade de apresentações e mudanças nas diretrizes diagnósticas (21). Adicionalmente, estudos mostram um aumento do número de casos, que pode ter sido ocasionado justamente pela expansão dos critérios de definição e diagnóstico em relação ao DSM-4, melhoria das ferramentas diagnósticas, aumento real da frequência do transtorno ou, ainda, conscientização, aceitação e popularização do conhecimento acerca do TEA (4)(9)(27)(29)(30).

1.1.3 Etiologia do TEA

Embora existam muitos estudos acerca da etiologia do TEA, ainda não foi possível delinear com exatidão seu mecanismo fisiopatológico (3)(27)(32). Frequentemente, a causa é descrita como uma complexa interação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos (4)(5)(27)(33), contudo, outros fatores, como influências nutricionais e exposição maternal a certos medicamentos e/ ou agentes ambientais adversos, também são considerados e estudados (27)(34).

1.1.3.1 Fatores genéticos e epigenéticos

Dentre todas as hipóteses para o surgimento do TEA, a investigação genética se destaca, principalmente devido à grande influência de hereditariedade encontrada (27)(35). Estudos em populações familiares, especialmente com gêmeos, evidenciaram a alta associação entre fatores genéticos e a prevalência do transtorno (33)(35)(32). Desse modo, nas últimas duas décadas, esforços foram concentrados nesta hipótese (35) e, como consequência, centenas de genes foram identificados e associados a um maior risco (33)(36). Vale ressaltar que não existe um consenso sobre probabilidade

hereditária, dependendo, então, do tipo e local de estudo e do tipo de método aplicado (37).

Assim, diferentes estudos abordam diferentes percentuais de probabilidade: enquanto alguns afirmam que a probabilidade de se herdar TEA esteja entre 50% (38) e 55% (35), a maioria afirma ser de aproximadamente 80% (37)(39). Para gêmeos, no entanto, parece haver um consenso maior em relação aos monozigóticos, com probabilidade entre 60% e 90% (7)(37)(38), valor maior se comparado aos dizigóticos, que possuem probabilidade de 0 a 10% (39)(40). Contudo, se por um lado estudos com gêmeos monozigóticos nos mostram a grande influência genética no transtorno (35), por outro lado a própria discrepância nestes mesmos casos indica que fatores ambientais também estão envolvidos (6)(13). Outrossim, a hereditariedade também desempenha um papel na variação dos traços autistas na população em geral, em níveis semelhantes aos observados no próprio TEA (4)(35).

De acordo com investigações genéticas, um número vasto de variantes genéticas, incluindo deleções, duplicações e variações raras e comuns estaria associado ao TEA (4). Dessa forma, teorias influentes acerca da origem do TEA abordam que tais variações poderiam contribuir significativamente para a patogênese do transtorno, ao passo que podem ser observadas alterações morfológicas do cérebro, defeitos na sinalização celular e variantes do número de cópias (32)(35)(41) e, ainda, mutações de novo em nucleotídeos de pacientes com a condição. (32)(35). Ademais, destacam-se também alguns fatores de risco genéticos raros que poderiam levar a síndromes relacionadas ao TEA, como a síndrome do X Frágil (4)(42).

Além disso, fatores epigenéticos desempenham um papel adicional na etiologia do TEA (27)(33)(35). As mudanças epigenéticas regulam a expressão dos genes sem modificar a sequência primária de DNA, tendo grande impacto nos períodos iniciais do neurodesenvolvimento (35). Nesse contexto, alterações na expressão genética podem aumentar a sensibilidade a substâncias tóxicas, em especial durante o desenvolvimento

fetal, devido às interações gene-ambiente (34). Essas interações impactam a expressão genética por meio de processos epigenéticos, influenciadas por processos metabólicos, inflamação, estresse oxidativo e desequilíbrios nos estímulos cerebrais (4)(34). Assim, processos como a metilação do DNA, remodelamento da cromatina, atividade não codificante do RNA e modificações de histonas podem ser o mecanismo pelo qual influências ambientais afetam os genes, alterando sua expressão (33)(34)(35)(42).

Outra investigação relevante no mesmo período de desenvolvimento é sobre a relação entre disfunção imunológica e neuroinflamação (32)(33). Tal fato se deve ao impacto na função sináptica e em conexões cerebrais causados por vias de sinalização moleculares inflamatórias no sistema nervoso central (SNC), afetando componentes como a ativação da micróglia e a secreção de citocinas (33). A relação com inflamação é observada, ainda, na conexão entre os sistemas imunológico e neuronal e a microbiota, o que pode explicar porque pacientes com TEA sofrem de problemas gastrointestinais (4)(33)(42). É importante destacar que medicamentos anti-inflamatórios não são recomendados para gestantes e, portanto, não poderiam ser prescritos para atenuar a neuroinflamação (43).

Apesar de tantos achados, é importante elucidar que nenhum gene isolado ou alteração cromossômica específica explica totalmente a etiologia do transtorno (41). Adicionalmente, a especificidade genética é contestada quando se percebe que outras condições, tais como o TDAH, epilepsia e transtornos de coordenação do desenvolvimento, também apresentam processos fisiopatológicos compartilhados com o TEA (44). A hipótese genética, na verdade, só explica cerca de 20 a 25% dos casos, enquanto os outros 75 a 80% permanecem sem causa identificada (4)(5)(34)(41).

1.1.3.2 Influência mitocondrial

Outra investigação etiológica se dá a partir do vínculo entre o TEA e a função mitocondrial (4)(15)(27). As mitocôndrias são organelas responsáveis pela respiração celular aeróbica acoplada à geração de energia pelas células (27). Regulam, ainda, a homeostase do cálcio, a sinalização celular, o controle da apoptose e a geração de espécies reativas de oxigênio (15)(27). Assim, uma vez que o comprometimento da função mitocondrial afeta a capacidade bioenergética, há uma desregulação de processos biológicos no SNC (15)(27). A disfunção mitocondrial também tem sido associada a severidade dos sintomas em pacientes (4)(23).

Além do exposto, a literatura também relata a presença de acidose láctica, níveis elevados de metabólitos do ciclo de Krebs na urina, deficiência de carnitina no plasma e redução no uso de glicose e nos níveis de trifosfato de adenosina (ATP) no cérebro e tecidos periféricos de indivíduos com TEA, indicando uma evidente alteração na fosforilação oxidativa (15)(27).

Assim, uma vez que o SNC representa 1/5 da demanda metabólica do corpo, é compreensível que um cérebro em desenvolvimento seja afetado por defeitos bioenergéticos (27). Além disso, os neurônios em desenvolvimento dependem de processos cerebrais eficientes para o desenvolvimento e o funcionamento plenos do sistema, o que pode explicar, em parte, o surgimento do TEA (27).

1.1.3.3 Fatores ambientais: período pré-natal, perinatal e neonatal

Diferentes estudos investigam a influência de fatores ambientais no surgimento do TEA, embora pareça ser unânime entre eles que tais fatores possuem menor impacto que os genéticos (7)(13)(39). Mesmo assim, ainda possuem relevância significativa, uma vez que influências ambientais e genéticas nos períodos pré-natal, perinatal e neonatal,

períodos mais sensíveis de desenvolvimento cerebral, podem se tornar um fator de risco para o aparecimento do transtorno (4)(39)(40)(45). Assim, determinados acontecimentos com a criança nos períodos pré-natal, perinatal e neonatal vem sendo investigadas e associadas ao surgimento do TEA (4)(35)(40).

Primeiramente, como pode ser observado na Tabela 2, no período pré-natal, ocorrências como infecções na mãe, exposição a produtos químicos e certos medicamentos, como ao ácido valpróico, inflamação, diabetes gestacional, sangramento maternal ou alterações na saúde emocional da mãe podem aumentar a probabilidade de TEA nos descendentes (34)(35)(40)(42). Em segundo lugar, baixo peso ao nascer, parto prematuro e dificuldades de amamentação são alguns dos fatores de risco do período perinatal (7)(40). Por fim, distúrbios respiratórios, anemia ou hipóxia no período neonatal podem contribuir com o desenvolvimento do transtorno (4)(40).

Tabela 2. Fatores de risco nos períodos pré-natal, perinatal e neonatal para desenvolvimento de TEA.

Fatores Pré-natais	Idade avançada dos pais; sangramento gestacional materno; diabetes gestacional; ser o primeiro filho (em comparação com terceiro filho ou posterior); uso de medicamentos pré-natais maternos; exposição a infecções intrauterinas
Fatores Perinatais	Apresentação fetal anormal; complicações do cordão umbilical; lesão ou trauma no parto; parto múltiplo (gêmeos ou múltiplos); hemorragia materna; nascimento no verão; baixo peso ao nascer; pequeno para a idade gestacional; malformação congênita; infecção materna; dificuldades de alimentação; aspiração de mecônio; anemia neonatal; incompatibilidade ABO ou Rh; hiperbilirrubinemia
Fatores Neonatais	Exposição a múltiplas complicações neonatais; ressuscitação com oxigênio; distúrbios respiratórios no nascimento; hipóxia; complicações associadas ao parto por cesariana; atividade dopaminérgica elevada; dificuldade de amamentação; dificuldade de regular a temperatura; sepse ou meningite

Fonte: Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ, 2017; Chaste P, Leboyer M., 2012; Gardener H, Spiegelman D, Buka SL, 2011.

Adicionalmente, outros fatores que indicam influências ambientais também são considerados em investigações, como idade parental avançada e até mesmo a ordem de nascimento entre irmãos, indicando que o primogênito ou do terceiro filho em diante têm mais chances de desenvolver o transtorno (35)(40)(42). Ainda, os próprios fatores ambientais podem interagir com os fatores genéticos, caracterizando os processos epigenéticos.

Apesar do exposto, as evidências atuais não apontam para um fator perinatal ou neonatal específico na origem do transtorno. Tem sido observado que a exposição a condições que refletem problemas gerais de saúde nesse período pode aumentar o risco, ainda que os estudos apresentem inconsistências nas conclusões devido a diferenças metodológicas, nos critérios de diagnóstico, nos tamanhos amostrais e nos métodos de avaliação da exposição (40).

1.1.4 Alterações Neurobiológicas no TEA

Estudos *post-mortem* encontraram alterações cerebrais em pacientes com TEA, que podem elucidar os complexos mecanismos neurofisiológicos ou neuroquímicos do transtorno (27)(33)(39). A literatura científica sobre o assunto explica os mecanismos patológicos da condição a partir de eventos como mudanças cerebrais estruturais, hipomielinização de axônios, morfologia e tamanho de neurônios, ativação da micróglia, neuroinflamação ou, ainda, processos moleculares de sinalização que afetam a transcrição, a tradução e a transmissão sináptica (4)(24)(33). Foi evidenciado, ainda, que crianças com o transtorno podem nascer com tamanho cerebral menor ou normal, mas passam por um rápido crescimento cerebral na primeira infância, atingindo um volume normal novamente na adolescência (41)(46). Outra investigação se dá a partir da relação de áreas afetadas e a sintomatologia do TEA, como é o caso de alterações do volume

amígdala, uma área do cérebro relacionada à emoção, ou de áreas específicas do cerebelo, envolvido em funções cognitivas, como linguagem e regulação emocional (41).

Entre as principais descobertas estão as alterações neuroquímicas do cérebro, mais especificamente alterações nos circuitos de neurotransmissores como dopamina (DA), serotonina (5-HT), ácido gama-aminobutírico (GABA), acetilcolina (ACh), glutamato (Glu) e histamina (HA) (11)(33)(46). Estudos encontraram, em cérebros *post-mortem*, um aumento no número de sinapses excitatórias, densidades de espinhas dendríticas e modificações nos receptores GABA, que por sua vez causam desregulação do equilíbrio excitatório/inibitório (33)(41)(46). A influência desse achado e, ainda, a relação da ocitocina são discutidas na patologia do transtorno, uma vez que são potenciais reguladores desse equilíbrio durante o desenvolvimento perinatal (46). Outrossim, a desregulação do sistema serotoninérgico afeta o crescimento de neuritos, a sinaptogênese, a diferenciação e a neurogênese, sendo também uma relevante investigação (11). Dessa forma, a compreensão aprofundada de sistemas-chave e da desregulação de neurotransmissores, como serotonina, ocitocina e as interações GABA/glutamato, proporciona sólidas bases para a abordagem farmacológica dos sintomas associados ao TEA (11)(23)(46).

1.2 Tratamento do TEA

1.2.1 Cuidado ao Paciente

As diretrizes atuais não trazem uma única abordagem de cuidado do paciente com TEA, recomendando que a escolha leve em consideração a efetividade, segurança e particularidade de cada paciente (21). O manejo do TEA é, contudo, desafiador, devido à sua complexidade etiológica, persistência na idade adulta e a presença de transtornos coexistentes, como problemas gastrointestinais, convulsões, distúrbios do sono e

transtornos emocionais (23)(46)(47). É essa heterogeneidade dos sintomas do TEA que acaba resultando em um tratamento também heterogêneo em abordagens, o que então significa tanto que não existe um único medicamento eficaz para todos os casos, bem como a eficácia e a sensibilidade aos eventos adversos variam entre os paciente (46)(47).

Embora diversas abordagens terapêuticas estejam disponíveis para a sintomatologia do TEA, não há intervenções eficazes para tratar os principais sintomas da condição, que englobam o déficit na comunicação social e os comportamentos restritos e repetitivos. Assim, o manejo da condição visa melhorias comportamentais e desenvolvimento da linguagem para os principais sintomas, enquanto a terapia farmacológica desempenha papel fundamental no tratamento de sintomas associados (11)(21). O tratamento deve ter foco diferentes para crianças/adolescentes e adultos, com intervenções em comunicação que visem aprimorar a atenção, envolvimento e comunicação recíproca para o primeiro grupo, e intervenções psicológicas que visem aquisição de competências para a vida como habilidades sociais, profissionais, bem-estar e independência para o segundo grupo (20)(23)(46).

No Brasil, dois documentos oficiais do Ministério da Saúde são usados como base para o desenvolvimento da terapia: a Linha de Cuidado para a Atenção às Pessoas com Transtornos do Espectro do Autismo e as Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (48). Ambos os documentos recomendam a implementação do Projeto Terapêutico Singular (PTS) na Rede de Atenção Psicossocial, alinhado aos princípios do Sistema Único de Saúde (SUS) e à integralidade do cuidado. O PTS, individualizado para cada paciente, é elaborado com base no diagnóstico, avaliação interdisciplinar e decisões da família, devendo ser pautado na pluralidade de abordagens, acompanhado por profissionais ou equipes de referência e revisto sistematicamente para atender aos projetos de vida, à reabilitação psicossocial e à garantia dos direitos (20)(21). Assim, esse projeto deve englobar tanto aspectos subjetivos quanto aspectos de aprendizagem, interação social e autonomia (21),

contemplando diferentes áreas como linguagem, sentimentos, pensamentos e formas de relacionamento, buscando melhorar as capacidades funcionais dos pacientes ao longo do tempo (20).

É importante ressaltar que as categorias descritivas de gravidade não devem ser usadas para determinar a escolha e a provisão de serviços, isso somente pode ser definido de forma individual e mediante a discussão de prioridades e metas pessoais (9).

1.2.2 Tratamento Não Farmacológico

Categorizadas como intervenções comportamentais, essas abordagens revelam uma eficácia ampliada quando implementadas precocemente, especialmente na infância, com o objetivo de potencializar o desenvolvimento e o aprendizado social e cognitivo (6)(23). Idealmente, devem ser implementadas até os 5 anos de idade, período em que a plasticidade cerebral está no auge (46). Desse modo, diversos modelos de tratamento têm sido estudados, com evidências apontando para melhorias em habilidades linguísticas, cognitivas e funcionais em crianças pequenas (23)(46)(49).

Além disso, tanto intervenções focadas no desenvolvimento de habilidades específicas por curtos períodos, quanto treinamentos de habilidades sociais mostram eficácia, especialmente quando iniciadas precocemente (23). Tais abordagens, contudo, não se limitam a crianças, sendo aplicáveis a adolescentes e adultos, com adaptações para cada faixa etária (23)(46)(49). Dessa forma, o foco da terapia infanto-juvenil deve ser a intervenção de comunicação social e treinamento das habilidades sociais, enquanto dos adultos assistência terapêutica (21)(46), com foco em aprendizagem social apenas aos que demonstram déficit nessa área (46).

Diferentes estudos enfocam diferentes abordagens, conforme mostrado na Tabela 3. Contudo, umas das abordagens com evidências mais fortes é a Análise do Comportamento Aplicada (ABA), que consiste na decomposição de habilidades ou

atividades específicas em elementos menores, cujo ensino é progressivo e sistemático, empregando reforço positivo (21)(23)(46)(49). Sua eficácia vem sendo demonstrada a partir de melhorias substanciais na linguagem, quociente de inteligência (QI) e habilidades acadêmicas. Outrossim, variações da ABA como Treinamento de Tentativas Discretas, Intervenções Comportamentais Intensivas Precoces, Treinamento de Resposta Pivotal e Intervenção Comportamental Verbal, também promovem desenvolvimento cognitivo e habilidades linguísticas (46).

Levando em conta esses desafios, observa-se que o cuidado às pessoas com TEA, por diversas vezes, afeta também a rotina familiar, de tal forma que pode resultar em diminuição de atividades cotidianas de trabalho e lazer ou, ainda, impacto na saúde dos indivíduos (20). Diante desse cenário, as diretrizes brasileiras apontam para a necessidade de um enfoque multidisciplinar e interdisciplinar, integrando serviços como psicologia e serviço social, para acompanhamento tanto dos pacientes quanto dos seus familiares (20).

Tabela 3. Terapias não farmacológicas para tratamento sintomatológico em pacientes com TEA.

Terapias voltadas para crianças e adolescentes	Foco do tratamento	Referências
ABA	Recondicionamento do comportamento-alvo: Decomposição e ensino progressivo de habilidades através de reforço, com foco em linguagem, cognição e funcionalidade.	(21)(23) (46)(49)
Tratamento Clínico de Base Psicanalítica	Abordagem personalizada: Reconhece a singularidade de cada caso, contemplando a linguagem, obstáculos na interação, questões comunicativas e padrões específicos e repetitivos de interesse.	(21)

Comunicação Suplementar e Alternativa	Comunicação suplementar complementa a fala, enquanto comunicação alternativa é usada quando a fala está ausente ou alterada.	(21)
Tratamento e Educação para Crianças com Transtornos do Espectro do Autismo	Desenvolvimento da independência por meio de Intervenções educacionais e comportamentais.	(21)(49)
Integração Sensorial	Conecta desordens na percepção, organização e interpretação de informações sensoriais internas e externas a dificuldades de aprendizagem e desempenhos ocupacionais menos eficazes.	(21)

Terapias voltadas para adultos	Foco do tratamento	Referências
Acompanhamento terapêutico	Facilita a reintegração social e autonomia, promovendo conexões e evitando isolamento e quebra de vínculos.	(21)
Programas de Aprendizado Social	Em grupo ou individual, para pacientes sem deficiência intelectual ou com deficiência intelectual leve a moderada, visando melhorar a interação social.	(46)
Intervenções Comportamentais e de Habilidades de Vida	Todas as faixas de habilidade intelectual que necessitam de auxílio nas atividades diárias para aquisição de habilidades de vida.	(46)
Intervenções Cognitivo- Comportamentais	Eficaz no tratamento de ansiedade, TOC e apoio a adultos, ensinando habilidades de tomada de decisão e resolução de problemas.	(46)

1.2.3 Tratamento Farmacológico

Embora as evidências atuais não recomendem o uso contínuo de tratamento farmacológico para pacientes com TEA (46), tampouco seu uso desassociado a estratégias não farmacológicas (21), a utilização de medicamentos psicotrópicos em algum momento da vida desses pacientes é comum (46), mais especificamente para tratamento de sintomas e/ ou comorbidades (11)(21) (23)(46)(49). Nas últimas décadas, o número de prescrições de medicamentos vem aumentando (23)(46), com aumento de mais de três vezes apenas nos EUA entre 1992 e 2001 (46). Entre adolescentes esse número pode ser até maior, sendo estimado que cerca de dois terços dessa população utilize dessa alternativa, em especial aqueles comportamentos desafiadores e condições concomitantes, como deficiência intelectual e diagnósticos médicos e de saúde mental (23). Desse modo, a presença de distúrbios psiquiátricos concomitantes, que ocorrem em cerca de 70% dos pacientes, é, além de altamente prevalente, decisiva quanto à adoção de terapia farmacológica. O uso de medicamentos psicotrópicos é realidade para pelo menos 56% dos indivíduos, sendo a taxa de pacientes de polifarmácia estimada entre 12 e 35% (23). Evidências recentes apontam que o protocolo de primeira linha consiste no uso de diversas classes farmacológicas, a depender da sintomatologia, como: antipsicóticos, estabilizadores de humor, ansiolíticos, antidepressivos, psicoestimulantes e agonistas alfa-2-adrenérgicos (50).

Mesmo que vários medicamentos sejam eficazes na sintomatologia, por diversas vezes podem causar prejuízos ao paciente (11)(21). Atualmente, as diretrizes indicam que o tratamento farmacológico seja iniciado, em crianças, a partir de pequenas doses com ajuste mais lento que em crianças neurotípicas, devido à maior sensibilidade dessa população a eventos adversos (23). Ademais, os únicos dois medicamentos que são atualmente aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medical*

Agency (EMA) para tratamento de sintomas relacionados ao TEA, especificamente para melhora de sintomas comportamentais como agressividade e irritabilidade, são a os antipsicóticos risperidona e aripiprazol, focados então nos sintomas associados, mas não na fisiopatologia do transtorno (11)(23)(46)(47). Adicionalmente, estudos realizados nos Estados Unidos e no Canadá mostraram que as classes farmacológicas mais comumente prescritas para o TEA são medicamentos para o sono (9,7%), psicoestimulantes (7,9%) e antipsicóticos (7,3%), sendo o uso das duas últimas classes mais elevado em pacientes com TEA do que na população geral. Outro estudo indica que a prevalência de prescrição entre crianças e adolescentes com o transtorno é de 13% para estimulantes, 8% para inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) e 8% para antipsicóticos atípicos (46).

Outrossim, ainda que as terapias comportamentais sejam a base do tratamento, abordagens que englobam a neurobiologia do transtorno têm emergido no desenvolvimento de agentes farmacológicos (23)(46), conforme mostra a Tabela 4. Desse modo, embora a utilização de medicamentos para distúrbios psiquiátricos que compartilham sintomas com TEA seja também uma realidade (46), as bases neuroquímicas do transtorno podem elucidar alvos terapêuticos mais específicos (11)(46). Nesse contexto, o papel de uma série de neurotransmissores tem sido estudado no desenvolvimento e progressão do TEA, como DA, 5-HT, GABA, ACh, Glu e HA (11)(46).

Tabela 4. Agentes farmacológicos comumente prescritos para tratamento sintomatológico em pacientes com TEA.

Classe Farmacológica	Nome	Mecanismo de ação	Sintomas tratados	Referência
ISRS	Citalopram	Inibidores seletivos de recaptção de serotonina	Depressão, Ansiedade e Comportamento Repetitivo	(11)(23)(46)(51)
	Fluoxetina			
	Sertralina			
	Fluvoxamina			(46)(51)

Antidepressivos tricíclicos	Clomipramina	Inibidor não seletivo da recaptação de NA e 5-HT	Ansiedade e TOC	(46)(51)
	Risperidona	Antagonista de receptores 5-HT ₂ e D ₂	Comportamento Repetitivo, Irritabilidade, Agressão, Comportamento Autolesivo, Ansiedade, TOC	(6)(11) (23)(46)(51)
Antipsicóticos Atípicos	Aripiprazol	Antagonista de receptores 5-HT _{2A} , agonista parcial de receptores 5-HT _{1A} e D ₂	Irritabilidade	(6)(11)(23) (46)(51)
	Olanzapina	Antagonista dos receptores 5-HT, D ₂ e muscarínicos	Irritabilidade, Agressão, Comportamento Autolesivo	(6)(46)(51)
	Clozapina	bloqueador de dopamina com elevada afinidade a receptores D ₄	Irritabilidade, Agressão, Comportamento Autolesivo	(46)(51)
Anti-convulsivantes	Lamotrigina	Age nos canais de sódio sensíveis à voltagem, estabilizando as membranas neuronais e inibindo a liberação de neurotransmissores, principalmente de glutamato	Convulsões	(46)
	Carbamazepina	Bloqueador dos canais de sódio das membranas dos neurônios	Convulsões	(44)
Psicoestimulantes	Metilfenidato	Inibidor da recaptação de DA e NA	TDAH e Hiperatividade	(11)(23)(46)(51)
Agentes Anti-adrenérgicos de Ação Central	Clonidina	Agonista parcial de receptores α_2 adrenérgicos	TDAH e Hiperatividade	(23)(46)

	Guanfacina	Agonista seletivo dos receptores α 2A adrenérgicos	TDAH e Hiperatividade	(23)(46)(51)
Moduladores negativos da ação do glutamato	Memantina	Antagonistas do receptor de NMDA	Deficiências Sociais	(11)(46)(51)
	Amantadina		Irritabilidade	(11)
Moduladores positivos da ação do glutamato	D-cicloserina	Agonista parcial no sítio de glicina nos Receptores NMDA	Retração Social	(46)(51)
Agentes que potencializam a neuro-transmissão gabaérgica	Arbaclofeno	Agonista do receptor GABA B	Irritabilidade	(11)(23)(46)
	Pregnenolona	Hormônio esteroide que age como modulador alostérico positivo do receptor GABA-A	Ansiedade	(46)
Antagonistas opioide	Naltrexona	Antagonista dos receptores opióides μ	Sintomas Comportamentais, TDAH e Hiperatividade	(46)
Indutores do sono	Melatonina	Agonista de receptores MT1 e MT2	Insônia	(6)(23)

Portanto, modulações nesses sistemas neurotransmissores principalmente na fase inicial do desenvolvimento, podem ser uma intervenção farmacológica eficaz na prevenção e tratamento de sintomas comportamentais (11). Embora esses medicamentos atuem em diferentes alvos para gerenciar sintomas comportamentais e psiquiátricos, a complexidade do TEA, envolvendo alterações em várias regiões cerebrais, plasticidade do tecido cerebral, interconexão nervosa e desequilíbrio na produção de neurotransmissores, destaca a necessidade urgente de tratamentos mais direcionados e eficazes, como abordagens que atualmente são consideradas alternativas (11).

Então, tendo em vista o manejo desafiador da condição, algumas terapias alternativas têm surgido e se destacado como potencial terapêutico para tratamento do

TEA nos últimos anos. Nesse contexto, terapias promissoras com a utilização de produtos derivados da Cannabis têm sido explorados, em especial com o Canabidiol (CBD)(10)(23)

1.2.4 Potencial terapêutico dos produtos derivados da Cannabis

Ainda que hoje seja reconhecida a existência de 4 espécies da planta Cannabis, a espécie mais utilizada pela sociedade ocidental é a *C. sativa* (52). Contudo, ao investigar a terminologia relacionada à Cannabis e à Cannabis sativa, observa-se que as RDCs estudadas empregam predominantemente o termo "Cannabis", deixando em aberto a referência à espécie (53)(54). A RDC 327/19, ao especificar limites para produtos de Cannabis, menciona a Cannabis sativa, mas, paradoxalmente, no artigo 6, abre espaço para outras espécies (53). Já a RDC 335/20, em vigor, utiliza indistintamente os termos "Cannabis" e "Cannabis spp." em diversas seções, ampliando o escopo para todas as espécies (54). Portanto, mesmo considerando a predominância do uso da Cannabis sativa no ocidente, as normativas oficiais não fazem distinção e, por esse motivo, neste estudo foi consolidado o termo "Cannabis" para abranger todas as espécies das quais os produtos em discussão possam ser derivados.

A Cannabis é uma planta que possui mais de 100 fitocanabinoides identificados, embora apenas dois principais sejam de interesse para terapia: um composto não psicoativo, o canabidiol (CBD), e outro psicoativo, o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), que se mostraram como agonistas parciais ou antagonistas dos receptores canabinoides (52).

O THC possui característica lipofílica, o que permite sua ampla distribuição nos tecidos, inclusive o cerebral (55)(56). Esse composto modula a atividade de diferentes receptores, merecendo atenção a sua ação como agonista parcial na ativação do receptor CB1 (55). Além disso, ele influencia a função neuronal, modulando a atividade de neurotransmissores e promovendo plasticidade sináptica. Seu metabolismo ocorre tanto de forma central quando no fígado (55). Em contraste, o CBD apresenta

biodisponibilidade oral limitada e extenso metabolismo hepático (55)(56). Com um amplo perfil farmacológico, o CBD se liga fracamente ao CB1, atuando como modulador alostérico negativo, além de modular canais iônicos e transportadores (55). Os efeitos observados desses compostos canabinóides dependem da formulação e via de administração (56). O uso terapêutico da Cannabis como espécie é milenar, sendo amplamente usada como analgésico, antiemético, antiepilético, imunossupressor e, atualmente, no tratamento esclerose múltipla, dor neuropática, doenças neurodegenerativas e câncer (52)(57)(58). Ademais, a medicina moderna tem investido em medicamentos derivados da Cannabis, seja para tratamento sintomático de quimioterapia, usando fármacos como nabilona (composto similar ao Δ 9-THC), nabiximóis e dronabinol (Δ 9-THC sintético), ou alívio da dor neuropática, com o Sativex (combinação de Δ 9-THC e CBD) (52)(58).

Assim, é possível afirmar que o potencial terapêutico da Cannabis tem sido amplamente explorado, principalmente com o CBD, composto que tem sido usado terapeuticamente para muitas condições, como ansiedade, dor, déficits motores, náusea e doença de Parkinson, sendo bem aceito por não apresentar propriedades psicotrópicas (23)(52). Outrossim, o uso de extratos combinados de CBD com THC tem demonstrado, em alguns estudos, efeitos terapêuticos superiores ao uso de CBD puro (10)(50). Esses efeitos terapêuticos são atribuídos a mecanismos neuromoduladores e neuroprotetores (23)(47). Nesse contexto, há evidências que abordam as alterações observadas em doenças neurodegenerativas e neuropsiquiátricas, as quais impactam o sistema endocanabinoide (EC) (59)(60). Essas evidências destacam que o uso de produtos derivados de Cannabis promove melhorias nos sintomas de transtornos como TDAH, desordens comportamentais, deficiências sociais e cognitivas, distúrbios do sono e convulsões (10). Portanto, essa abordagem se configura como promissora para o tratamento dos sintomas associados ao TEA (47).

1.2.5 Relevância do Sistema Endocanabinoide para o TEA

O sistema EC constitui uma complexa rede neuromoduladora, composta por vias de sinalização lipídicas, cujos receptores se distribuem de maneira abrangente por todo o SNC, desempenhando papel fundamental não apenas no neurodesenvolvimento, mas também na regulação comportamental, social e emocional (59)(60). Esse sistema é composto por canabinoides endógenos derivados do ácido araquidônico, principalmente a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG); receptores canabinoides acoplados à proteína G, principalmente do tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2); e por enzimas sintetizadoras e catabolizadoras desses EC (59)(60). Ele é responsável pela modulação de diversas funções e vias, como controle e equilíbrio da transmissão GABAérgica e glutamatérgica, coordenação do metabolismo energético e regulação imunológica, evidenciando que a desregulação desse sistema impacta diretamente mecanismos-chave para o aparecimento e manutenção de sintomas do TEA (60).

Primeiramente, tanto CB1 quanto CB2 desempenham papéis fundamentais para o funcionamento neurotípico das funções cognitivas e fisiológicas. O CB1 regula atividades fisiológicas, neuro-hormônios e a sinalização sináptica, participa da sinaptogênese, aprendizagem e memória, e é encontrado tanto no SNC quanto no sistema nervoso periférico. Já o CB2 é expresso principalmente nas células do sistema imunológico periférico, tendo sua expressão no SNC regulada positivamente durante a inflamação ou outras lesões patológicas, especialmente nas células gliais (59). Pesquisas básicas com modelos animais encontraram alteração na expressão de receptores canabinoides periféricos em pacientes com o TEA, o que conseqüentemente acarreta em deficiências na homeostase de ECs (10)(50).

Em segundo lugar, alterações fisiológicas de canabinoides endógenos, em especial da AEA, foram identificados em pacientes com TEA. Evidências apontam para concentrações desse EC significativamente menores no sangue periférico de pacientes

com o transtorno em comparação a pacientes saudáveis (10)(59)(61). Ademais, os níveis de outros canabinoides endógenos, como oleoiletanolamida (OEA) e palmitoiletanolamida (PEA), também foram reduzidos em amostras de soro de pacientes com TEA em relação a grupos de controle normais (59)(61). Observou-se, ainda, que a ocitocina, neuropeptídeo crucial para o vínculo social, estimula a liberação de AEA no núcleo accumbens, sugerindo, então, que a correção na sinalização de AEA induzida pela ocitocina pode oferecer uma nova abordagem para tratar os déficits sociais evidenciados no TEA. Outrossim, evidências também apontam para uma relação entre a AEA e as disfunções imunológicas associadas ao TEA, uma vez que achados demonstram alterações metabólicas desse EC em células mononucleares e macrófagos de pacientes com o transtorno (60).

Em terceiro lugar, evidências apontam para a relação entre o sistema EC e o excesso de excitabilidade neuronal, já que tanto pacientes com TEA epiléticos como não epiléticos podem apresentar hiperatividade neuronal (10). O desequilíbrio do sistema excitatório/inibitório está associado à condição e, considerando que a disfunção do sistema EC impacta a plasticidade sináptica, é possível associar a sinalização anormal do receptor CB1 durante o desenvolvimento cerebral à disfunções cerebrais na idade adulta (60).

Por fim, destaca-se também a hipótese do envolvimento da micróglia, já que suas funções podem ser influenciadas pela modulação do sistema EC. Como a micróglia é a principal célula produtora de EC em condições neuroinflamatórias, a ativação dos receptores CB2 influencia várias funções, incluindo migração, proliferação e liberação de citocinas pró-inflamatórias, sendo possível que também esteja associada ao surgimento e agravamento do TEA e, ainda, que o potencial terapêutico de ativação de CB2 possa aliviar sintomas inflamatórios e neuroimunes associados ao TEA (59).

Dessa forma, a partir dessas evidências, entende-se, mesmo sem a elucidação dos mecanismos exatos, que há alteração no sistema EC em pacientes com TEA, o que

valida o uso de moduladores farmacológicos desse sistema como escolha terapêutica para o tratamento da condição (59)(60).

1.2.6 Uso dos produtos derivados da Cannabis para o TEA

A utilização tanto do CBD puro quanto o extrato contendo CBD e THC, conhecido como extrato de Cannabis de espectro total (FCE), tem sido validada em estudos que evidenciam melhoras em grande parte dos sintomas relacionados ao TEA, tanto os característicos do próprio transtorno quanto de suas comorbidades (10)(50). Os principais impactos dessa terapia incluem, então, a diminuição da hiperexcitabilidade, o potencial anticonvulsivante, a melhora de sintomas gastrointestinais, da inflamação, da dor, de sintomas comportamentais e de sintomas coexistentes, incluindo ansiedade, dificuldade de comunicação e distúrbios do sono (60)(61). Ademais, a melhora na comunicação e interação social, principais aspectos impactados no TEA, foi observada em pacientes tratados com FCE, proporcionando benefícios abrangentes e impactantes na qualidade de vida das famílias (50).

Tem sido demonstrado, ainda, que a maioria dos pacientes experimenta eventos adversos leves, transitórios ou infrequentes com o uso dos derivados da Cannabis. Dentre os mais relatados estão inquietação, sonolência, sede, alterações no apetite, vermelhidão ocular e irritabilidade (10)(50)(60)(61). Dessa forma, essas descobertas indicam que o tratamento com FCE pode ser uma opção terapêutica eficaz e bem tolerada para pacientes com TEA, aliviando uma variedade de sintomas e melhorando a qualidade de vida do paciente (10)(61). Considerando, então a aceitabilidade do CBD e do FCE em relação a eventos adversos, assim como seu potencial terapêutico, além de revisar a literatura acerca do TEA, esse trabalho visa identificar os avanços no uso de produtos derivados da Cannabis no Brasil, explorando as potencialidades terapêuticas associadas ao tratamento do TEA.

2. OBJETIVOS

GERAIS

- Revisar o estado da arte em relação ao Transtorno do Espectro Autista;
- Investigar a progressão do uso de produtos à base de Cannabis para tratamento do TEA no Brasil e seus potenciais benefícios;

ESPECÍFICOS

- Apresentar as principais características do TEA, bem como de seu diagnóstico, epidemiologia, etiologia e tratamento;
- Coletar e analisar dados de autorização de importação de produtos à base de Cannabis no Brasil, a partir do ano de 2015;
- Discutir a associação entre a progressão do uso de produtos à base de Cannabis e a sua eficácia para o tratamento do TEA;
- Discutir os potenciais benefícios da terapia do TEA com produtos à base de Cannabis, comparando benefícios e riscos com as terapias tradicionais.

3. METODOLOGIA

3.1. Coleta de dados

Para esse trabalho, foram coletados dados referentes ao número de autorizações para importação de produtos derivados de Cannabis, concedidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Os dados foram solicitados pela página oficial da Anvisa na internet, através da Central de Atendimento, na aba “Fale Conosco”. Neste local, há um formulário online que foi preenchido com os dados da solicitante e a descrição do pedido de solicitação (62). Após 10 dias, a Central de Atendimento ao Público enviou por e-mail os dados de autorização fornecidas no período de janeiro de 2015 a julho de 2023.

A autorização para importação de produtos derivados de Cannabis, no Brasil, vem sofrendo alterações nos últimos anos. Em um primeiro momento, com o estabelecimento da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 17/2015, foram criadas as condições e procedimentos para a importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos à base de Cannabis para uso medicinal. Essa RDC permitiu que pessoas físicas pudessem importar tais produtos, mediante aprovação de um cadastro pela Anvisa. Para realizar o cadastro e estar apto a importar, era necessário: Formulário para Importação e Uso de Produto à Base de Canabidiol (ANEXO I); Laudo de profissional legalmente habilitado contendo a descrição do caso, Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID), justificativa para a utilização de produto não registrado no Brasil em comparação com as alternativas terapêuticas já existentes registradas pela Anvisa, bem como os tratamentos anteriores; Prescrição do produto por profissional legalmente habilitado contendo obrigatoriamente nome do paciente e do produto, posologia, quantitativo necessário, tempo de tratamento, data, assinatura e número do registro do profissional prescritor em seu conselho de classe; e Declaração de

Responsabilidade e Esclarecimento para a utilização excepcional do produto (ANEXO II) (63).

Contudo, em 27 de janeiro de 2020, a RDC 335/2020 entrou em vigor e as diretrizes de importação foram alteradas. A partir desta data, para se cadastrar e solicitar a autorização, o paciente necessitava apresentar apenas, a prescrição do produto por profissional legalmente habilitado contendo obrigatoriamente o nome do paciente e do produto, posologia, data, assinatura e número do registro do profissional prescriptor em seu conselho de classe (ANEXO III) (54). Assim, uma vez que o CID foi necessário para a autorização apenas no primeiro período, dois tipos de dados foram solicitados à Anvisa: o número de autorizações concedidas por indicação clínica, de 2015 a 2019; e o número total de autorizações de janeiro de 2015 a julho de 2023.

Vale lembrar que desde 31 de março de 2022 a resolução em vigor é a RDC 660/2022, que não alterou as regras de importação da RDC 335/2020 (64). Além disso, é relevante ressaltar que a validade dessas autorizações foi estipulada para dois anos. Sendo assim, o número de pacientes em uso de produtos à base de Cannabis no Brasil é superior ao número de autorizações concedidas por ano, mas não reflete a soma dos anos anteriores, já que nem todas as autorizações são para início do uso.

3.2. Análise dos dados percentuais das autorizações

Foi analisado o percentual de autorizações de importação de 2015 a 2019 para tratamento do TEA com relação às demais indicações clínicas. Para tal, o número absoluto de autorizações foi observado ano a ano, assim como o crescimento ou diminuição percentual do número de autorizações em relação ao total geral.

Ademais, o mesmo procedimento de constatação dos números absolutos foi feito para análise percentual de número de autorizações entre 2015 e 2023 permitindo, então, observar o crescimento ou diminuição de autorizações para importações no país.

4. RESULTADOS

4.1. Descrição do número de autorizações por ano para o uso de Cannabis

Foram coletados os dados referentes a autorizações de importação de produtos à base de Cannabis para TEA entre o período de janeiro de 2015 e dezembro de 2019. Para a mesma data, foram coletados, ainda, os mesmos dados de importação para: epilepsia, transtornos ansiosos, dor crônica, doença de Parkinson, transtorno de tecidos moles, neoplasia maligna, transtorno depressivo, doença de Alzheimer e outras condições clínicas. Para 2544 importações entre 2015 e 2019, a condição que seria tratada não estava disponível no formulário, sendo este grupo denominado “não disponível”. Após entrar em contato com a Gerência de Produtos Controlados (GPCON) da Anvisa, constatou-se que a falta de determinação acerca da CID se deve, provavelmente, a questões relacionadas à troca de sistemas de registro, o que, por sua vez, levou ao registro de alguns dados sem essa especificação. Ademais, as indicações cujas autorizações somaram número inferior a 200 ao longo desses 5 anos foram agrupadas, para fins de análise, como “outras condições clínicas” (Tabela 5).

Tabela 5. Número de autorizações para importação de produtos à base de Cannabis por indicação clínica, entre 2015 e 2019.

Indicação clínica	2015	2016	2017	2018	2019	Total por CID
Epilepsia	638	669	1082	1395	1498	5282
Não disponível	-	-	4	1	2539	2544
TEA	19	18	174	506	877	1594
Transtorno ansiosos	-	4	59	107	525	695
Dor crônica	57	26	81	171	332	667
Doença de Parkinson	34	29	109	144	317	633
Transtorno tecidos moles	-	1	1	173	346	521

Neoplasia maligna	9	36	110	125	154	434
Transtorno depressivo	1	3	27	47	205	283
Doença de Alzheimer	1	1	9	23	211	245
Outras condições clínicas	91	85	445	825	1518	2964
Total por ano	850	872	2101	3517	8522	15862

Fonte: produzida pela autora com base nos dados fornecidos pela Anvisa em 04/09/2023.

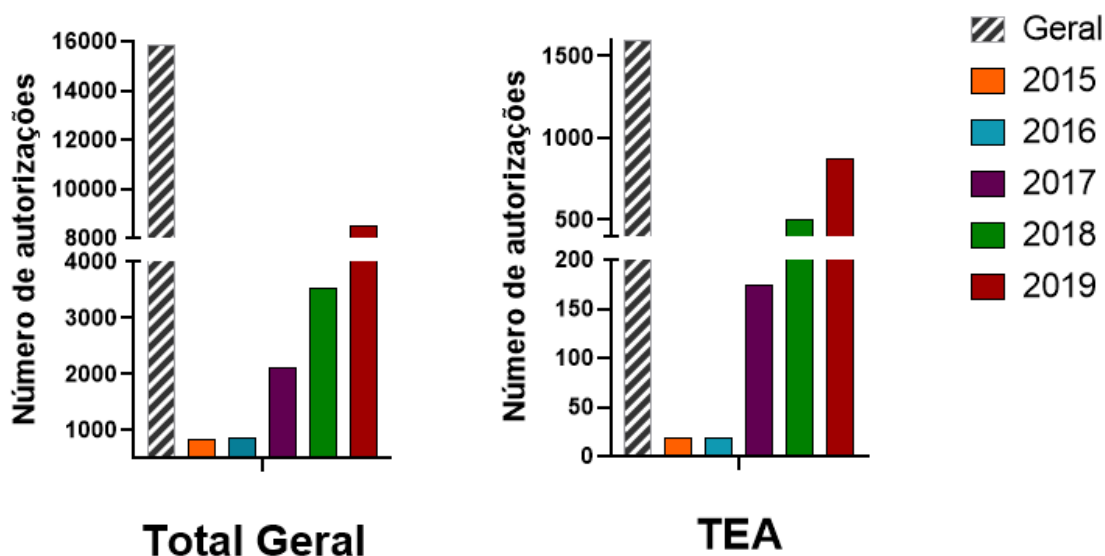
Além disso, os dados gerais referentes ao número de total de autorizações para importação entre os anos de 2015 e 2023 foram coletados separadamente, sendo disponibilizados por número de autorizações por ano.

4.2. Número de autorizações de importação de produtos à base de Cannabis entre 2015 e 2019

Entre os anos de 2015 e 2019, foram solicitados à Anvisa 1594 pedidos de autorização para tratamento do TEA. Isso quer dizer que, dentre todas os pedidos de importação para os quais alguma condição clínica estava descrita, o TEA foi a segunda condição que mais teve pedidos para importação de produtos à base de Cannabis para seu tratamento nesses 5 anos de análise. Em relação ao total geral, o número de autorizações para o TEA no período equivale a 10,05%, sendo observado crescimento anual para os dois grupos, conforme demonstrado na Figura 2.

Outras patologias que se destacaram no número de solicitações no mesmo período foram: epilepsia, com 5282 autorizações (33,3%); transtornos ansiosos com 695 autorizações (4,38%); dor crônica com 667 autorizações (4,20%); doença de Parkinson com 633 autorizações (3,99%); e transtorno dos tecidos moles, com 521 autorizações (3,28%).

Figura 2. Número de autorizações para importação de produtos à base de Cannabis para o TEA e total geral entre 2015 e 2019.



Fonte: AUTORA, 2023

4.3. Análise do aumento do uso de produtos à base de Cannabis para TEA entre 2015 e 2019

Analisando o total de autorizações para TEA no período em que o CID ainda era necessário para aprovação, observa-se que as solicitações para importação de produtos à base de Cannabis para tratamento desta patologia passaram de 19 no ano de 2015 para 877 em 2019, representando um número cerca de 46 vezes maior do número de autorizações concedidas pela Anvisa em apenas 5 anos, conforme observa-se na Tabela 6.

Entre os anos de 2015 e 2016, contudo, foi constatado uma diminuição tanto percentual quanto em números absolutos, uma vez que no ano de 2015 houveram 19 pedidos de autorização, número que representa 2,24% do total de autorizações, e no ano de 2016 foram 18 autorizações, 2,06% do total. É relevante apontar, porém, que para esse mesmo período o número total de autorizações aumentou, passando de 850 em

2015 para 872 em 2016. Já entre 2018 e 2019, apesar da diminuição percentual em relação ao total geral, o número total absoluto de autorizações de um ano para outro quase dobrou. Isso revela que o valor percentual só foi mais baixo devido à alta procura de produtos à base de Cannabis para tratamento de diversas outras enfermidades.

No ano de 2017 o número de autorizações para TEA aumentou em quase 10 vezes, passando de 18 no ano de 2016 para 174 no ano seguinte (8,28% do total do ano). Ademais, nos anos seguintes os números aumentaram: foram 506 (14,39% do total do ano) autorizações para tratamento do TEA em 2018 e 877 (10,29% do total do ano) autorizações em 2019.

Tabela 6. Autorizações para importação para tratamento do TEA entre 2015 e 2019.

Ano	Total autorizações para TEA	Porcentagem em relação ao total geral	Total geral de autorizações
2015	19	2,24%	850
2016	18	2,06%	872
2017	174	8,28%	2101
2018	506	14,39%	3517
2019	877	10,29%	8522

Fonte: produzida pela autora com base nos dados fornecidos pela Anvisa em 04/09/2023

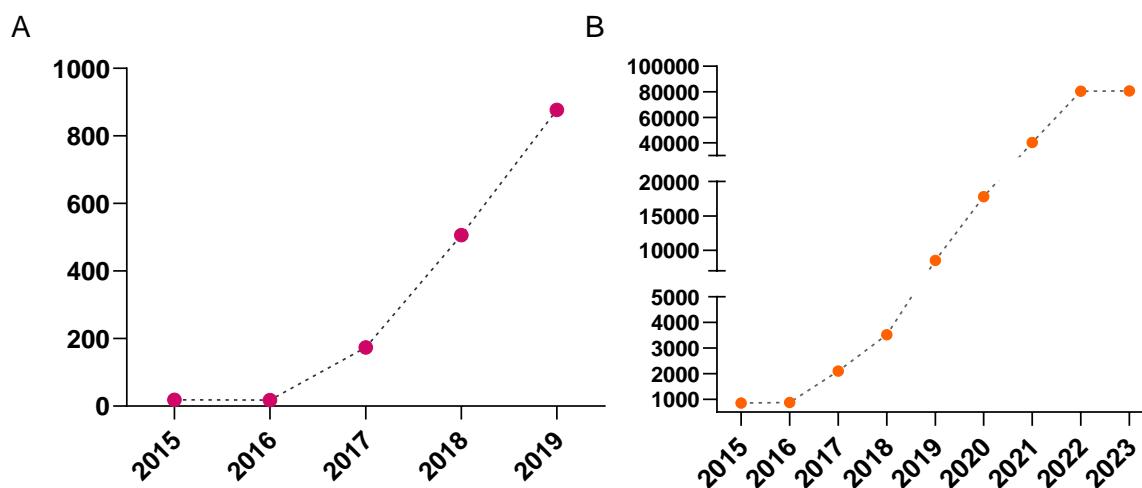
4.4. Análise do crescimento do número total de autorizações para importação de produtos à base de Cannabis entre 2015 e 2023

O aumento do número de autorizações concedidas para importação parece não ser observado apenas para tratamento do TEA, como mostra a Figura 3. Para o mesmo período de análise, foi constatado que o número de autorizações no geral passou de 850 no ano de 2015 para 8522 em 2019, representando um aumento de 10 vezes.

Ao compararmos a curva de crescimento do número de autorizações para TEA (Figura 3A) e do total geral (Figura 3B), podemos perceber que a inclinação dessa curva é muito semelhante entre os anos de 2015 e 2019 em ambos os gráficos: não há

variações acentuadas entre 2015 e 2016, o que é seguido por um crescimento evidente nos 3 anos seguintes. Ademais, o percentual do total de autorizações entre janeiro de 2015 e julho de 2023 também foi analisado, constando-se um aumento tanto absoluto quanto percentual: em 2015, o total de autorizações representava 1,05% do total no ano de 2023. Assim, uma vez que a curva de crescimento de pedidos de importação foi semelhante para TEA e para as demais indicações clínicas até 2019, primeiro período de análise, é possível que após essa data tenha ocorrido um crescimento comparável, esperando-se um crescimento análogo do número de autorizações para TEA no segundo período de análise.

Figura 3. Número de autorizações para importação de produtos à base de Cannabis. Autorizações para (A) TEA, entre 2015 e 2019, e (B) total, entre 2015 e 2023.



Fonte: AUTORA, 2023

5. DISCUSSÃO

O manejo farmacológico do TEA busca equilibrar os benefícios almejados com os consideráveis riscos associados, tendo em vista a melhora da qualidade de vida do paciente. Ao avaliar distintas classes de medicamentos utilizados no contexto do TEA, torna-se evidente que, embora existam potenciais benefícios, os desafios representados pelos efeitos adversos e a eficácia limitada impõem desafios.

Como não existe tratamento definitivo para o TEA, os medicamentos usados visam o manejo dos sintomas, com foco nos sintomas das comorbidades, uma vez que não existem fármacos aprovados para os sintomas principais (11)(59). Por um lado, esses tratamentos convencionais apresentam benefícios limitados quanto sintomas relacionados à interação social, comunicação, função motora e desenvolvimento intelectual. Por outro, é fato que as classes de fármacos utilizadas causam eventos adversos expressivos, incluindo efeitos cardíacos, extrapiramidais, metabólicos e endócrinos (50)(61). Desse modo, a utilização desses fármacos para o TEA deve sempre considerar tanto o impacto dos sintomas na vida do indivíduo quanto os eventos adversos, em especial em uma população tão sensível como a infantil, para concluir se os benefícios superam os riscos. Assim, as diferentes classes de fármacos possuem diferentes considerações a serem analisadas.

Analisando primeiramente os ISRS, amplamente prescritos para tratar sintomas psicopatológicos em adolescentes com TEA, evidencia-se que apresentam eficácia reduzida e uma significativa lista de eventos adversos em crianças, incluindo aumento de energia e impulsividade (11)(46). Do mesmo modo, os antidepressivos tricíclicos, que visam atenuar hiperatividade e comportamentos compulsivos, promovem eventos adversos como sedação, aumento da agressividade e irritabilidade, aumentando a complexidade no gerenciamento dos sintomas (11)(23)(46)(51).

Os anticonvulsivantes, por sua vez, apesar de levarem a melhoras nos sintomas gerais do autismo, enfrentam como desafios reações cutâneas graves, aumentando os riscos associados ao seu uso. Ademais, os antagonistas do receptor de glutamato, como a

amantadina e a memantina, mostram benefícios na melhoria dos sintomas sociais e na irritabilidade, mas eventos adversos como nervosismo, sedação, êmese e insônia requerem consideração para sua utilização (11)(23)(51).

Do mesmo modo, os inibidores da acetilcolinesterase, utilizados para tratar irritabilidade e déficits de interação social, apresentam eventos adversos, como anorexia e insônia, que devem ser ponderados. Essa relação também é observada para os agonistas alfa-2-adrenérgicos, que buscam reduzir hiperatividade e impulsividade, mas não estão isentos de eventos adversos como sedação e irritabilidade, requerendo atenção especial (11)(23).

Semelhante às classes mencionadas anteriormente os psicoestimulantes também apresentam uma relação risco-benefício limitada, uma vez que promovem efeito clínico rápido e melhoria em várias funções diárias, mas também que causam alterações de apetite e hipertensão, aumentando os riscos associados ao seu uso. Já os antagonistas opioides, como a naltrexona, apresentam benefícios na melhoria da hiperatividade, mas a ineficácia em déficits sociais e as queixas gastrointestinais destacam a complexidade na escolha desses medicamentos (11)(23).

Por fim, é importante destacar os antipsicóticos, classe que engloba risperidona e aripiprazol, os únicos dois medicamentos aprovados para sintomas de irritabilidade de regulação emocional do TEA. Ainda assim, esses medicamentos apresentam eficácia apenas a curto prazo, sendo evidentes os efeitos metabólicos secundários, como fadiga, aumento do apetite, distúrbios do movimento, ganho de peso, elevação dos níveis de prolactina e sedação (11)(23)(46)(50)(51).

Por conseguinte, a utilização dessas diferentes classes de medicamentos no contexto do TEA demanda uma avaliação rigorosa, considerando não apenas os benefícios terapêuticos esperados, mas também os riscos substanciais, especialmente em crianças. Adicionalmente, para tratamento dos diferentes sintomas, muitos pacientes com TEA de níveis moderado e grave são polimedicados (10)(50). Embora a prática da polifarmácia seja uma estratégia amplamente adotada, implica preocupações significativas devido às interações medicamentosas que podem ocorrer. Essas interações são motivo de apreensão,

uma vez que podem ocasionar efeitos adversos indesejados e até mesmo interferir no neurodesenvolvimento dos pacientes (10)(50). Assim, a complexidade desse desafio clínico é enfatizada, ressaltando a importância de uma abordagem individualizada e uma vigilância constante pelos profissionais de saúde, pacientes, pais e cuidadores.

Outrossim, alguns desses medicamentos, apresentam mecanismos de indução de tolerância acentuados. Conforme estipulado pela portaria 344/1998, essas substâncias, por atuarem no SNC e influenciarem a cognição e a consciência, têm um considerável potencial para gerar dependência física ou psicológica, sendo sua comercialização restrita à apresentação de prescrição médica (65). Dessa maneira, levando em conta que o propósito do tratamento para o TEA não reside em eliminar a condição do indivíduo, mas sim em gerenciar os sintomas e aprimorar a qualidade de vida do paciente, a opção por uma abordagem terapêutica com potencial para induzir dependência, além de apresentar eventos adversos significativos e mal tolerados é questionável. Assim, a tomada de decisão quanto ao uso desses medicamentos deve, então, ser cuidadosa e individualizada, considerando não apenas os benefícios potenciais, mas também os riscos substanciais envolvidos. Portanto, é importante que terapias alternativas que vem apresentando resultados positivos para tratamento do transtorno sejam investigadas. Nesse sentido, nosso estudo buscou avaliar o crescimento do número de importações de produtos à base de Cannabis no Brasil, com a finalidade de discutir a associação entre o aumento do uso desses produtos para TEA e os potenciais benefícios para os pacientes com base em sua ação.

Baseando-se na análise dos dados coletados para esse estudo, é possível perceber que o uso de produtos à base de Cannabis para tratamento de diversas condições tem aumentado anualmente no Brasil. Ainda que dados percentuais acerca do aumento de autorizações para importações concedidas possam variar, como é o caso da diminuição percentual de autorizações para TEA entre 2015 e 2016, é mais provável que, em números absolutos, o crescimento tenha se mantido. Ao analisar os dados gerais, foi constatado um número cerca de 95 vezes maior de autorizações concedidas apenas nos primeiros 7 meses de 2023 quando comparado ao total de 2015. Assim, com a constatação de aumento em

relação aos dados gerais, se torna plausível assumir uma utilização também crescente de produtos à base de Cannabis para tratamento do TEA para o mesmo período.

Durante o primeiro período de análise, momento em que era possível especificar qual condição clínica seria tratada com Cannabis, as importações para tratamento do TEA representavam a segunda indicação clínica com maior número de solicitações, sendo superada apenas por epilepsia. Com base nos dados apresentados na Figura 3, observa-se que curva de aumento do número de autorizações para TEA e para as demais condições se manteve em níveis comparáveis até 2019. Desse modo, se assumirmos que as autorizações para TEA após 2019 aumentaram na mesma proporção que as autorizações gerais após a mesma data, poderíamos inferir que houve um crescimento próximo em números percentuais. Com base nessa hipótese poderíamos projetar que, como o total geral de autorizações em 2015 representa 1,05% do total de autorizações gerais em 2023, se o total de 19 autorizações para TEA em 2015 representasse aproximadamente 1% do total de 2023, cerca de 19000 autorizações seriam concedidas para o tratamento do TEA apenas até julho deste ano.

Esses dados refletem uma crescente incorporação do uso de produtos à base de Cannabis para diversas terapias no país. Ainda que relatos do uso terapêutico da Cannabis tenham surgido há quase 5000 anos, a partir da década de 1970 ela foi listada como droga de abuso e criminalizada, o que limitou a investigação de seu potencial terapêutico. Porém, a partir do ano 2000 tem ocorrido cada vez mais ações de descriminalização, legalização e consequentes estudos quanto seu uso medicinal (52)(58). Em 2020, OMS reconheceu o valor medicinal da Cannabis, refletindo na reclassificação internacional pela Comissão da ONU sobre estupefacientes (58). Assim, tem se tornado comum a adoção de programas de Cannabis medicinais por diversos países, como o Canadá, Estados Unidos, Alemanha, Itália e Reino Unido. Além do exposto, alguns países e jurisdições permitem, ainda, a legalização de canabinoides sintéticos, o cultivo doméstico e o uso não medicinal, também conhecido como uso recreativo (58). A crescente adoção de terapia com produtos derivados da Cannabis poderia indicar, ainda, a queda progressiva do preconceito em torno do tema.

No Brasil, a trajetória rumo à legalização da Cannabis foi permeada por lutas individuais e avanços científicos ao longo dos anos (66). Alguns acontecimentos começaram a revelar o potencial terapêutico da planta, a exemplo do lançamento do livro "Maconha, Cérebro e Saúde" em 2007, que contribuiu para a compreensão do sistema endocanabinoide (67). Contudo, um dos momentos cruciais que impulsionou a legalização foi a luta de diversas famílias em busca do tratamento da epilepsia refratária (66)(68).

Assim, famílias e pacientes, enfrentando os impactos de convulsões recorrentes de epilepsia, começaram a importar ilegalmente óleo de Cannabis para tratamento. O emblemático caso de Anny Fisher, em 2014, teve grande destaque e foi crucial para as importações ocorrerem no país (68)(69). Ao longo desses anos, a batalha e união desses pacientes e de suas famílias, tanto pela importação legal quanto pela conscientização sobre as propriedades medicinais da planta, influenciaram diretamente a política nacional (66)(69).

Já no contexto mais atual, a regulamentação medicinal da Cannabis teve início a partir da RDC 17/2015, que estabeleceu os primeiros critérios de importação para produtos à base de canabidiol (63). No ano seguinte, a Cannabis deixou a lista de entorpecentes, sendo incluída na lista de substâncias controladas, possibilitando a ampliação da lista de produtos para compostos de CBD que possuíssem até 0,2% de THC na RDC 128/2016 (70). Por fim, a RDC 327/2019 estabeleceu procedimentos para fabricação, importação e comercialização desses produtos para fins medicinais (53), enquanto a RDC 335/2020 simplificou o processo de importação, reduzindo burocracias (54). Vale ressaltar, ainda, que a RDC 327/2019 determinou que produtos com teor de THC maior que 0,2% poderiam ser comercializados, desde que fossem destinados a cuidados paliativos de pacientes sem outras opções terapêuticas (53). Hoje, a população pode ter acesso à produtos derivados da Cannabis por meio de: associações que produzem o óleo de CBD puro ou combinado e possuem autorização judicial; comercialização do CBD em estabelecimentos farmacêuticos, mediante retenção de receita; Habeas Corpus concedido na justiça, possibilitando o plantio caseiro para fins medicinais em casos específicos; ou, ainda, por meio de importação de CBD puro

ou extrato combinado com THC, mediante autorização da Anvisa para compra de produtos de empresas autorizadas pela agência (ANEXO IV) (54)(53)(71).

É relevante ressaltar, então, que o número absoluto de autorizações para importações não reflete o número absoluto de pacientes em uso de produtos à base de Cannabis. Para esse cálculo, além de levar em consideração o fato de que as autorizações concedidas pela Anvisa têm validade de dois anos, é preciso considerar esses outros canais de obtenção dos produtos derivados da Cannabis que não são via importação. Assim, o número de autorizações de importações analisado nesse estudo reflete, na verdade, um subgrupo de indivíduos que aderiram à terapia com Cannabis no cenário brasileiro.

Para justificar a crescente demanda de produtos derivados da Cannabis, podemos inferir, baseado nos dados disponíveis na literatura, que esse fenômeno pode estar ligado tanto à eficácia do tratamento quanto à tolerabilidade dos eventos adversos desencadeados pela terapia (61). No contexto do tratamento do TEA, a escolha de adotar produtos à base de Cannabis no manejo dos sintomas leva em consideração hipóteses que relacionam o sistema EC do organismo à etiologia sintomática do transtorno (59)(60).

Nesse contexto, a composição relativa de CBD e THC nos extratos de óleo FCE emerge como um fator crucial para os resultados terapêuticos no TEA (50). O CBD puro possui ação significativa para várias patologias (52) e ampla aceitação por não apresentar propriedades psicotrópicas (23). Além disso, sua capacidade de modular a anandamida, sugere benefícios potenciais na atenuação de sintomas psicóticos, de ansiedade e de epilepsia em pacientes com TEA (10). Já a utilização de FCE tem apresentado eficácia clinicamente superior ao CBD puro em algumas condições associadas ao TEA, como na epilepsia refratária (50). Mesmo que o extrato apresente proporções baixas de THC, como 1 parte de THC para 6 partes de CBD (50), é necessário maior cautela na adequação da terapia para crianças, a fim de garantir tanto a eficácia quanto a segurança, uma vez que essa população possui maior sensibilidade à dosagem de THC (61). Assim, a presença suficiente de CBD é crucial para prevenir os efeitos psicotrópicos do THC (52), enquanto o aumento do THC deve ser lento e limitado à dose eficaz mínima (10). Nesse sentido, evidências demonstram que uma ampla faixa de

proporções CBD/THC pode trazer benefícios, incluindo proporções 6:1, 9:1, 20:1 e 75:1, entre outras. Porém a titulação da dosagem conforme a resposta do paciente, começando com doses baixas e ajustando conforme os efeitos são observados, se apresenta como a abordagem mais precisa e eficaz (50). Levando em consideração a individualidade da condição e a heterogeneidade dos sintomas experienciada por diferentes pacientes, é possível preconizar que cada paciente pode se beneficiar de uma composição específica de extrato de Cannabis.

Mesmo que alguns estudos tenham evidenciado que parte dos pacientes apresentou piora dos sintomas ou eventos adversos mais significativos, no geral esses dados se referiram a pacientes polimedicados, principalmente os que estavam em uso de medicamentos que atuam no SNC. Nestes mesmos estudos, verificou-se, ainda, que a ocorrência desses eventos adversos foi decorrente da retirada não supervisionada dos medicamentos utilizados concomitantemente, indicando que quando o ajuste da dose de Cannabis e o desmame são feitos com acompanhamento, pode ocorrer diminuição da dose ou retirada total desses medicamentos (10)(50). Além disso, as evidências mostram que foi possível, para muitos desses pacientes a redução de dose ou retirada completa desses outros medicamentos após o início do tratamento com Cannabis, evidenciando seu potencial para o TEA tanto como monoterapia quanto em terapia combinada com outros fármacos (10)(61).

Em suma, embora haja evidências promissoras do potencial terapêutico da Cannabis, são necessários estudos adicionais para elucidar completamente o impacto das proporções específicas de THC e CBD na terapia, bem como os mecanismos precisos de sua ação e seu efeito no TEA. Por outro lado, evidências atuais validam o impacto positivo da Cannabis para tratamento tanto dos sintomas do próprio transtorno quanto das comorbidades associadas, conferindo maior qualidade de vida e autonomia aos pacientes. Esses resultados indicam que produtos à base de Cannabis possuem benefícios significativos e riscos substancialmente reduzidos, surgindo como opção terapêutica eficaz para o TEA.

Ademais, em comparação com as terapias farmacológicas preconizadas para a sintomatologia do TEA, é evidente que a relação benefício/risco do uso de produtos à base

de Cannabis é mais positiva. Os eventos adversos associados a esses produtos são geralmente leves e transitórios, o que contribui para uma experiência mais tolerável por parte dos pacientes. Além disso, a abrangência no tratamento dos sintomas do TEA é notável, oferecendo uma alternativa que pode atuar em diferentes aspectos, como ansiedade, irritabilidade e comportamentos repetitivos. Assim, ainda que os mecanismos associados ao uso de produtos à base de Cannabis não tenham sido totalmente estudados, e que a abordagem para algumas populações específicas deva ser feita com mais cautela, como é o caso de crianças e pacientes polimedicados, as evidências até o momento sugerem que é uma terapia eficaz e bem tolerada.

6. CONCLUSÃO

Em suma, o entendimento acerca da fisiopatologia do TEA bem como seu diagnóstico apresentaram avanços importantes ao longo das últimas décadas, assim como está ocorrendo uma crescente mudança na farmacoterapia para tratamento do transtorno. O uso de produtos à base de Cannabis para o tratamento do TEA está em ascendência no cenário brasileiro, impulsionado por sua boa tolerabilidade e eficácia no manejo sintomático e seguro. Os benefícios associados a esses produtos tendem a superar os riscos, especialmente quando comparados a outros medicamentos utilizados para o TEA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. da Saúde OM. CID-11 para estatísticas de mortalidade e morbidade [Internet]. 2020. p. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/437815624>
2. Sanchack KE, Thomas CA. Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles [Internet]. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/1215/p972.html>
3. Kodak T, Bergmann S. Autism Spectrum Disorder: Characteristics, Associated Behaviors, and Early Intervention. Vol. 67, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2020. p. 525–35.
4. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. Vol. 33, *Neuroscience Bulletin*. Science Press; 2017. p. 183–93.
5. Wang L, Wang B, Wu C, Wang J, Sun M. Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2023.
6. Araújo LA de, Chaves LF da S, Loureiro AA, Alves AMG, Lopes AMC da S, Barros JCR, et al. Manual de Orientação Transtorno do Espectro do Autismo. *Soc Bras Pediatr* [Internet]. 2019;05:1–24. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21775c-MO_-_Transtorno_do_Espectro_do_Autismo.pdf
7. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(11):1095–102.
8. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. Vol. 392, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 508–20.
9. Psychiatric A, Association. DSM-5. In: *MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS*. 2013. p. 94–103.

10. Fleury-Teixeira P, Caixeta FV, da Silva LCR, Brasil-Neto JP, Malcher-Lopes R. Effects of cbd-enriched cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: An observational study of 18 participants undergoing compassionate use. *Front Neurol.* 2019;10(OCT):1–9.
11. Eissa N, Al-Houqani M, Sadeq A, Ojha SK, Sasse A, Sadek B. Current enlightenment about etiology and pharmacological treatment of autism spectrum disorder. *Front Neurosci.* 2018;12(MAY):1–41.
12. Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo SEM. Protocolo do Estado de São Paulo de Diagnóstico, Tratamento e Encaminhamento de pacientes com Transtornos do Espectro Autista (TEA). Vol. 1, SEDPcD. 2013. 82 p.
13. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: A meta-analysis of twin studies. Vol. 57, *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines.* 2016. p. 585–95.
14. Conselho Nacional de Justiça. Manual de Atendimento a Pessoas com Transtorno do Espectro Autista. 2023. 1–24 p.
15. Griffiths KK, Levy RJ. Evidence of Mitochondrial Structure, Function, and Dynamics: The Common Thread across Organs, Disease, and Aging. 2023;1–26.
16. Zeidan J, Fombonne E, Scolah J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res.* 2022;15(5):778–90.
17. Diniz B, Oliveira C De, Feldman C, Cristina M, Couto V. Políticas para o autismo no Brasil: entre a atenção e a reabilitação. *Physis Rev Saúde Coletiva.* 2017;27(03):707–26.
18. World Health Organization. Autism spectrum disorders & other developmental disorders: From raising awareness to building capacity. *World Heal Organ.* 2013;1(September):1–36.
19. Gomes PTM, Lima LHL, Bueno MKG, Araújo LA, Souza NM. Autismo no Brasil, desafios familiares e estratégias de superação: revisão sistemática. *J Pediatr (Rio J).* 2015;92(2):111–21.

20. Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA). 2014.
21. Brasil M da S. Linha de Cuidado para a Atenção Às Pessoas Com Transtornos Do Espectro Do Autismo E Suas Famílias. Comunicação e Educação em Saúde. 2013. 160 p.
22. Girianelli VR, Tomazelli J, Silva CMFP da, Fernandes CS. Diagnóstico precoce do autismo e outros transtornos do desenvolvimento, Brasil, 2013–2019. Rev Saude Publica. 2023;57(1):21.
23. Aishworiya R, Valica T, Hagerman R, Restrepo B. An Update on Psychopharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. Neurotherapeutics. 2022;19(1):248–62.
24. Ziats MN, Rennert OM. The evolving diagnostic and genetic landscapes of autism spectrum disorder. Front Genet. 2016;7(APR):1–23.
25. BRASIL M da S. TEA: saiba o que é o Transtorno do Espectro Autista e como o SUS tem dado assistência a pacientes e familiares [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/abril/tea-saiba-o-que-e-o-transtorno-do-espectro-autista-e-como-o-sus-tem-dado-assistencia-a-pacientes-e-familiares>
26. de Oliveira BDC, Feldman C, Couto MCV, Lima RC. Políticas para o autismo no Brasil: entre a atenção psicossocial e a reabilitação. Physis. 2017;27(3):707–26.
27. Associations G, Griffiths KK, Levy RJ. Evidence of Mitochondrial Dysfunction in Autism: Biochemical Links, Genetic-Based Associations, and Non-Energy-Related Mechanisms. 2017;1–26.
28. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA N° 7, de 12 de ABRIL de 2022. Vol. 11, Ministério da Saúde. Secretária de Atenção Especializada à Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. 2019.
29. OPAS_OMS _ Organização Pan-Americana da Saúde. Transtorno do espectro autista - [Internet]. Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/transtorno-do-espectro-autista>

30. Almeida ML, Neves AS. A popularização diagnóstica do autismo: uma falsa epidemia? *Psicol ciênc prof* [Internet]. 2020;40:e180896–e180896. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-98932020000100108
31. Rossi LP, Lovisi GM, Lima LA, Mello MG da S. Caminhos Virtuais E Autismo: Acesso Aos Serviços De Saúde Na Perspectiva Da Análise De Redes Sociais. *Autismo avanços e desafios*. 2021;90–102.
32. Li Z, Zhu YX, Gu LJ, Cheng Y. Understanding autism spectrum disorders with animal models: Applications, insights, and perspectives. *Zool Res*. 2021;42(6):800–23.
33. Jiang CC, Lin LS, Long S, Ke XY, Fukunaga K, Lu YM, et al. Signalling pathways in autism spectrum disorder: mechanisms and therapeutic implications. Vol. 7, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2022.
34. Cheng J, Eskenazi B, Widjaja F, Cordero JF, Hendren RL. Improving autism perinatal risk factors: A systematic review. *Med Hypotheses*. 2019;127(June 2019):26–33.
35. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: Genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(3):281–92.
36. Manoli DS, State MW. Autism spectrum disorder genetics and the search for pathological mechanisms. Vol. 178, *American Journal of Psychiatry*. American Psychiatric Association; 2021. p. 30–8.
37. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Hultman C, Larsson H, Reichenberg A. The heritability of autism spectrum disorder. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;318(12):1182–4.
38. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *Jama*. 2014;311(17):1770–7.
39. Bai D, Yip BHK, Windham GC, Sourander A, Francis R, Yoffe R, et al. Association of Genetic and Environmental Factors with Autism in a 5-Country Cohort. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(10):1035–43.
40. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for

- autism: A comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128(2):344–55.
41. Gyawali S, Patra BN. Autism spectrum disorder: Trends in research exploring etiopathogenesis. Vol. 73, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. Blackwell Publishing; 2019. p. 466–75.
 42. Waye MMY, Cheng HY. Genetics and epigenetics of autism: A Review. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(4):228–44.
 43. Fonseca CS, Vargas Vitoria MI, Repetti L, Bibliográfica -Revisão. Alterações Fetais Induzidas Pelo Uso De Antiinflamatórios Durante a GestaçãO Fetal Alterations Induced By the Use of Antiinflammatory Drugs During Gestation. *Ciência Rural* [Internet]. 2002;32(4):529–34. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/cr/v32n3/a27v32n3.pdf>
 44. Canitano R, Palumbi R, Scandurra V. Autism with Epilepsy: A Neuropsychopharmacology Update. *Genes (Basel)*. 2022;13(10):1–16.
 45. Taylor MJ, Rosenqvist MA, Larsson H, Gillberg C, D’Onofrio BM, Lichtenstein P, et al. Etiology of autism spectrum disorders and autistic traits over time. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(9):936–43.
 46. Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2018;32(1):3–29.
 47. Kuo HY, Liu FC. Molecular pathology and pharmacological treatment of autism spectrum disorder-like phenotypes using rodent models. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:1–29.
 48. Luis Achilles Rodrigues Furtado. O sujeito autista na Rede SUS: (im)possibilidade de cuidado. *Fractal, Rev Psicol* [Internet]. 2019;(im):1–18. Available from: <https://doi.org/10.22409/1984-0292/v31i2/5635>
 49. Lordan R, Storni C, De Benedictis CA. Autism Spectrum Disorders: Diagnosis and Treatment. In: *Autism Spectrum Disorders*. 2021. p. 17–32.
 50. Montagner PSS, Medeiros W, da Silva LCR, Borges CN, Brasil-Neto J, de Deus Silva Barbosa V, et al. Individually tailored dosage regimen of full-spectrum

- Cannabis extracts for autistic core and comorbid symptoms: a real-life report of multi-symptomatic benefits. *Front Psychiatry*. 2023;14:1–34.
51. Doyle CA, McDougle CJ. Pharmacologic treatments for the behavioral symptoms associated with autism spectrum disorders across the lifespan. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(3):263–79.
 52. Amin M.R., Ali DW. Pharmacology of Medical Cannabis. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019. p. 151–65.
 53. Saúde M da, Sanitária AN de V. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019. *Diário Oficial da União*. 2019. p. 30.
 54. Saúde M da, Sanitária AN de V. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 335, DE 24 DE JANEIRO DE 2020. Vol. 6, *Diário Oficial da União*. 2020.
 55. Stella N. THC and CBD: Similarities and differences between siblings. *Neuron*. 2023;111(3):302–27.
 56. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2477–82.
 57. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365(6441):61–5.
 58. Johnson JK, Colby A. History of Cannabis Regulation and Medicinal Therapeutics: It's Complicated. *Clin Ther*. 2023;45(6):521–6.
 59. Su T, Yan Y, Li Q, Ye J, Pei L. Endocannabinoid System Unlocks the Puzzle of Autism Treatment via Microglia. *Front Psychiatry*. 2021;12:1–34.
 60. Erica Zamberletti , Marina Gabaglio DP. The Endocannabinoid System and Autism Spectrum Disorders: Insights from Animal Models. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1–49.
 61. Holdman R, Vigil D, Robinson K, Shah P, Contreras AE. Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Autism Spectrum Disorder Compared with Commonly

- Used Medications. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2022;7(4):451–63.
62. Sanitária AN de V. ANVISA Fale Conosco. 2023. p. 3–5.
 63. Saúde M da, Sanitária AN de V. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 17, DE 06 DE MAIO DE 2015 [Internet]. Diário Oficial da União. 2015. p. 8. Available from: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=50&data=08/05/2015>
 64. Saúde M da, Sanitária AN de V. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 660, DE 30 DE MARÇO DE 2022. Diário Oficial da União. 2022.
 65. Saúde M da, Sanitária AN de V. PORTARIA Nº 344 , DE 12 DE MAIO DE 1998. 1998. p. 1–31.
 66. AMA+ME. Conheça a História Da Cannabis Medicinal - Ama+Me. Ama+Me [Internet]. 2019;1–7. Available from: <https://amame.org.br/historia-da-cannabis-medicinal/>
 67. MALCHER-LOPES, Renato. RIBEIRO, Sidarta. Maconha, cérebro e saúde. Rio de Janeiro: Vieira & Lent, 2007, p. 1-176
 68. NETO TC. A LUTA PELO ACESSO AO DIREITO À SAÚDE POR MEIO DO USO TERAPÊUTICO DA CANNABIS SATIVA NO ESTADO DA PARAÍBA. 2019.
 69. Oliveira M. A regulamentação do canabidiol no Brasil: como nasce a expertise leiga | Cannabidiol regulation in Brazil: how lay expertise is born. Vol. 13, Liinc em Revista. 2017.
 70. Saúde M da, Sanitária AN de V. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 128, DE 02 DE DEZEMBRO DE 2016. 2016. p. 2.
 71. Presidência da República, Civil C. CONSTITUIÇÃO DA REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL DE 1988. 1988. p. 1–173.

ANEXOS

ANEXO I. Formulário para Importação e Uso de Produto à Base de Canabidiol (RDC 17/2015).

FORMULÁRIO PARA IMPORTAÇÃO E USO DE PRODUTO À BASE DE CANABIDIOL

<input type="checkbox"/> Cadastro	<input type="checkbox"/> Renovação de Cadastro
-----------------------------------	--

1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

Nome*: Data de nascimento*:
RG: CPF: E-mail*:
Endereço*: CEP*:
Telefone*: Celular:

2. IDENTIFICAÇÃO DO RESPONSÁVEL LEGAL (se aplicável):

Nome*: Data de nascimento*:
RG: CPF: E-mail*:
Endereço*: CEP*:
Telefone*: Celular:

3. IDENTIFICAÇÃO DO PROFISSIONAL PRESCRITOR:

Nome*: CPF*:
Nº da Inscrição no Conselho Profissional: E-mail*:
Endereço*:
Telefone*: Celular:

4. DADOS DO IMPORTADOR (importação intermediada conforme Art.2, §2º, se aplicável)

Razão Social*: CNPJ*:
Endereço*:
E-mail*:
Telefone*:

5. DESCRIÇÃO DO MEDICAMENTO:

Nome Comercial*:

Composição do produto*:

Nome e endereço da Empresa Fabricante*:

Apresentação*:

Quantidade a ser importada no período de 1 ano, conforme posologia contida na prescrição*:

6. DOCUMENTAÇÃO NECESSÁRIA:

As seguintes documentações devem ser anexadas a este formulário:

-- **Prescrição do produto por profissional legalmente habilitado** contendo obrigatoriamente o nome do paciente e do medicamento, a posologia, o quantitativo necessário, o tempo de tratamento, data, assinatura e número do registro do profissional prescriptor em seu conselho de classe.

-- **Laudo de profissional legalmente habilitado** contendo a descrição do caso, CID, justificativa para a utilização de produto não registrado no Brasil em comparação com as alternativas terapêuticas já existentes registradas pela Anvisa, bem como os tratamentos anteriores.

-- **Declaração de Responsabilidade e Esclarecimento** para a utilização excepcional do produto.

A ANVISA não possui competência para tratar os assuntos relacionados aos diferentes tributos que possam incidir sobre o tipo de cada importação. É recomendável que os interessados se informem previamente à importação, junto a Receita Federal sobre estes tributos. Ressaltamos também que é importante frisar que a ANVISA não possui governabilidade sobre os requisitos legais que possam ser exigidos pelo país exportador.

ANEXO II. Declaração de Responsabilidade e Esclarecimento para a Utilização Excepcional do Produto (RDC 17/2015)

DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE E ESCLARECIMENTO PARA A UTILIZAÇÃO EXCEPCIONAL DO PRODUTO*:

Eu, _____, paciente ou responsável legal pelo paciente acima citado, declaro que fui informado pelo prescritor (a) e estou ciente que:

1. Este produto não possui registro no Brasil, portanto não possui a sua segurança e eficácia avaliadas e comprovadas pela Anvisa, podendo causar reações adversas inesperadas;
2. Este produto é de uso estritamente pessoal, sendo intransferível e proibida a sua entrega a terceiros, doação, venda ou qualquer outra utilização diferente da indicada; e
3. O documento oficial comprobatório do cadastro e a prescrição do produto por profissional legalmente habilitado devem ser mantidos junto ao produto, sempre que em trânsito, dentro ou fora do Brasil.

_____, ____ de _____, de _____
Local e data

Prescritor (a) e número do registro em seu
conselho de classe

Paciente ou Responsável Legal pelo Paciente

*** campos obrigatórios**

ANEXO III. Formulário Eletrônico Atual de Cadastro para Importação e Uso de Produto à Base de Canabidiol.

Cadastro para importação de canabidiol

TIPO DE SOLICITAÇÃO ^

Tipo de Solicitação * ?

Inicial ▼

DADOS DO SOLICITANTE ^

O Solicitante é o próprio Paciente

Nome completo do Solicitante (Não pode ser menor de idade)

Sexo Data de Nascimento ?

Endereço * ?

Estado Município

CEP * Celular * ? Telefone fixo

E-mail para contato *

DADOS DO PACIENTE

Nome Completo do Paciente * ?

Data de Nascimento * ?

CPF do Paciente *

Nº do Documento de Identificação * ?

Anexo do Documento de Identificação * ?



Endereço do paciente * ?

Estado do paciente *

Município do paciente *

CEP *

Celular do paciente *

Telefone fixo do paciente

E-mail para contato com o paciente * ?

Comprovação de Vínculo * ?



CANCELAR SOLICITAÇÃO ↶

PROSSEGUIR PARA PASSO 2 DE 3 ✓

Cadastro para importação de canabidiol

TIPO DE SOLICITAÇÃO

Tipo de Solicitação ?

Inicial

DADOS DO SOLICITANTE

DADOS DO PACIENTE

Nome Completo do Paciente ?

CPF do Paciente

DADOS DO PRODUTO

Orientações:

Nesta seção, insira os produtos da solicitação, de modo que todos produtos sejam incluídos na tabela abaixo.


Para incluir um produto, siga os passos:

- Clique na lupa e a tela de pesquisa será exibida;
- Digite parte do nome do produto no campo "Nome Comercial" (ou deixe em branco para ver todos) e clique em "FILTRAR";
- Selecione o produto desejado na lista. Caso não localize o produto, selecione a opção "Outro" na lista e informe os campos "Nome", "Composição" e "Empresa Fabricante", contendo o nome comercial, a descrição da composição e apresentação do produto e o nome, endereço e contato do Fabricante, respectivamente;
- Após finalizada a escolha do produto, informe a quantidade e clique em "ADICIONAR DADOS NA TABELA +" e o produto será incluído na tabela de produtos.
- Repita os passos acima para incluir outros produtos, caso seja necessário.


Para alterar os dados de um produto incluído na tabela, clique no ícone da caneta. Depois de alterar, clique em "ATUALIZAR";


Para excluir um produto da tabela, clique no ícone da lixeira. Atenção!!! O sistema não solicita confirmação antes da exclusão. Ao mandar Excluir o sistema irá excluir o produto da Solicitação imediatamente.

Se você estiver usando um dispositivo móvel, clique primeiro no botão e, os campos para preenchimento serão apresentados.

Nome Comercial * 

Nome *

Composição * 

Empresa Fabricante * 

ADICIONAR DADOS NA TABELA +

Nome Comercial	Nome	Composição	Empresa Fabricante	Ações
Nenhum dado adicionado				

20 ▼ 1 - 0 de 0

DADOS DO PRESCRITOR

Nome do Profissional Legalmente Habilitado *

Nº do CRM/CRO *

Especialidade *

Estado do prescriptor *

Município do prescriptor *

Telefone fixo do prescriptor *

Celular do prescriptor

E-mail para contato *

DOCUMENTOS OBRIGATÓRIOS

Receita Médica *

2ª Receita Médica

Declaro que fui informado pelo prescriptor (a) e estou ciente que:

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

2. O uso do produto importado estritamente pessoal e intransferível, sendo proibida a sua entrega a terceiros, doação, venda ou qualquer outra utilização diferente da indicada.

Concordo com a Declaração *

RETORNAR PARA PASSO 1 DE 3 ↶

PROSSEGUIR PARA PASSO 3 DE 3 ✓

ANEXO IV. Lista dos produtos à base de Cannabis e de empresas autorizados pela Anvisa (RDC 660/2022).

PRODUTO	EMPRESA	COMPOSIÇÃO
1 Pure CBD	Pure - EUA - Califórnia - 888 N Prospect Ave, Suite 200, La Jolla, 92037	10-120ml / 1000-6000mg
1Drop CBD	Vita Viridi - EUA - Flórida - 4600 Olympia Ct, Coconut Creek, 33609	30ml / 30cp / 1500-6000mg
Abra-Cannabra	Sunny Skies CBD - EUA - Wisconsin, 100 W Main St. Durand, 54736	60ml / 1500mg
ABX CBD Oil	AbsoluteXtracts - ABX - EUA - Califórnia - 2330 Circadian Way, Santa Rosa, 95407	15-30ml / 500-1000mg
ACE CBD	Imperial Green LLC - EUA - Alabama - Downtown Huntsville, 127 Washington St NE, Huntsville, 35801	30-60ml / 150cp / 750-12000mg
Aceite Natursoy	Natursoy CBD - Espanha - Barcelona, Paseo de Gracia, 11 Escalera B, 1º Planta, 08007	250ml
Active CBD	Discover Health Inc (Discover CBD) - EUA - Colorado - 2255 Reliable Circle, Colorado Springs, 80906	30-60ml / 30cp / 120-2500mg
Advantage For Life (AFL) CBD	Neurogan - EUA - Califórnia - 8821 Production Ave, San Diego, 92121	30ml / 1500-3000mg
Agewell	Ind Hemp Uganda Ltd - Uganda - Kampala, Plot 2955, Dr Sembeguya Road, Kawempe Division	110ml
Alivitta CBD	Alivitta LLC - EUA - Flórida, 255 Galen Drive, Key Biscayne, 33149	30ml / 750-2500mg
Allandiol CBD	Biocase - EUA - Flórida, 6303 Blue Lagoon, Waterford, suite 400, Miami, 33126	15-30ml / 900-1800mg
Alliant CBD	Alliant Hemp - EUA - Oregon, 1420 Sunnyview Rd NE, Suite 110, Salem, 97301	30-120ml / 6000-24000mg
Allure CBD Oil	Allure Global - EUA - Flórida - 7901 4th St N STE 300, St. Petersburg, 33702	30ml / 1500mg
Alma Lab	Casco Bay Hemp - EUA - Maine, 140 Main Street #106, Biddeford, 04005	30ml / 750-3000mg
Altitude CBD	Altitude Beverages - EUA - Oregon, Bend, 97702	222ml / 30mg
Anaaya CBD Drops	Anaaya CBD - EUA - Califórnia, 6416 Friars Road San Diego 92108	30ml / 500-1500mg
Ananda CBD	Ananda - EUA - Kentucky, 190 Corporate Blvd, Georgetown, 40324	30-60ml / 3000mg
Ancestral CBD	Ancestral Company - Colômbia - Caldas, Avenida Santander, Manizales	30ml / 500mg
Angel CBD	Angel Industries - EUA - Oregon, 633 Market St, Medford, 97504	30ml / 1500-15000mg
Antedotum CBD	Antedotum - EUA - Colorado - PO Box 2501, Aspen, 81612	30ml / 500mg
Aphria CBD	Tilray - Canadá - Ontario - 269 Erie St S, Leamington	50ml / 30cp
Arkopharma CBD	Arkopharma Laboratorios - Portugal - Paço de Arcos, Rua Armando Cortez, 1 -2ºA, 2770-233	45cp / 500mg
ATA CBD	ATA Planet - Colômbia - Antioquia, Finca N. 78, Vereda Rio Abajo Rionegro	30-125ml / 1500-6000mg
Aunt Zelda's - CBD	Aunt Zelda's TM - EUA - Califórnia - 3416 Standish Ave, Santa Rosa, 95407	30ml
Aunt Zelda's TM - THC Infused Olive Oil	Aunt Zelda's TM - EUA - Califórnia - 3416 Standish Ave, Santa Rosa, 95407	30-60ml
Aura Pharma Canibrands	Canibrands Inc - Canadá - Ontário - 102 Cumberland Drive, Mississauga, L5G 3M86	30ml / 600-6000mg
Austral Hemp	Austral Hemp - Chile - Santiago, Calera de Tango	10ml / 800-1000mg
Axea CBD	Lupos Biotechnology Inc - Canadá - Ontário, 221 Morrish Rd, Scarborough, M1C 1E9	30ml / 50g / 250-400mg
Balance CBD Tincture	Balance CBD-AAXLL Supply Co LTD - EUA - Califórnia - 58 W. Portal Ave 510, San Francisco, 941271304	30ml / 500-1500mg
BAMF CBD Oil	Proof of Life CBD LLC - EUA - Califórnia - 17130 Van Buren Boulevard Riverside, 92504	30ml / 500-2000mg
Barker Wellness CBD	Barker Wellness Co - EUA - Califórnia, STE 400 222 W 6TH ST Los Angeles, 90731	30-100ml / 1000mg
Bay Smokes Tincture	Bay Smokes LLC - EUA - Flórida, 62 NE 167th st, Miami, 33162	30ml / 1000mg
BCANN	Bazelet - Israel - Or Aqiva, 35 Hailan street, 99999	10ml / 2800mg
BCure CBD	BCure Inc - EUA - Califórnia, 969 G, Edgewater Blvd #164, Foster City, 94404	30-230ml / 200-3000mg
Bedrocan CBD	Bedrocan - Países Baixos - Veendam, De Zwaikom 4, 9641 KV	5g / 220-400mg
Behemp CBD	MedGreens - Suíça - Zurich, Weissbadstrasse 8b Fasoon Ag, Appenzell, 9050	30ml / 1500-9000mg
Beleaf Life's Oils CBD	Beleaf Life's Oil - EUA - Missouri, 1551 Wall Street, Suite 280 St. Charles, Montana, 63303	30ml / 60cp / 1500mg
Belle Avenue CBD	Belle Avenue - França - Roubaix, SARL OVH 2, rue Kellermann 59100	13-95ml
Beyond Botanicals	Beyond Botanicals LLC - EUA - Connecticut, 115 Hurley Rd #8, Oxford, 06478	30ml / 60cp / 1200-5000mg
Biokann CBD	Biokann CBD Healthcare - EUA - Wyoming, 1309 Coffeen Avenue, Suite 1200 Sheridan, 82801	30ml / 30cp / 1500-5000mg
Bionz Lab	Bionz Lab Health Products LLC - EUA - Flórida, 15805 Biscayne Blvd, Ste 201 Aventura, 33160	30-60ml / 3000-12000mg
Bisativ CBD	Thronus Medical INC - Canadá - Columbia Britânica, 1899 Willingdon Ave #208, Burnaby, V5C 5J9	60ml / 1200mg
Blooming CBD	Blooming Uruguay - Uruguai - Canelones, Prq Cient/Tec, Ed. Ceibo, Of 106, Camino Saravia, sn, Pando	3,5-28g
Blooming Pure CBD	Blooming - Uruguai - Canelones, Prq Cient y tec de Pando, Ed. Ceibo, Of 106, Camino Saravia, Pando	3,5-28g
Blue Basin Cann	Blue Basin Cann - EUA - Luisiana, 139B James Comeaux Rd #824 Lafayette, 70507	30ml / 10and / 200-1800mg
Blue Ridge Hemp CBD	Blue Ridge Hemp - EUA - Carolina do Norte, 61 1/2 N Lexington Ave, Asheville, 28801	30ml / 250-1000mg
Blueharvest CBD	Blueharvest - EUA - Illinois - 2023 W. Fullerton, Chicago, 60647	15ml / 500-2000mg
Blumlab Full Spectrum CBD	Blumlab - EUA - Flórida - 470 Ansin BLVD Suite AA, Hallandale Beach, 33009	30ml
Bontà Botanicals CBD	Bontà Botanicals Inc - EUA - Virginia, Alexandria VA 22312	60ml / 10000mg
Boro Hemp CBD	Boro Hemp - EUA - Alabama, 107 South 26th Street, Gadsden, 35904	30ml / 25cp / 800-4000mg
Boston Hemp CBD Oil	Boston Hempire Inc. - EUA - Massachusetts, 1 Benjamins Path, Pembroke, 02359	30-60ml / 60cp / 1000-6000mg
Botanique CBD	Botanique Premium Cannabidiol - EUA - Flórida, Orlando - 32811	30ml / 3000mg
Boticann CBD	Plena TM - EUA - Califórnia, Victoria, British Columbia, V8W	15-30ml / 1200mg
BPC Pharma CBD	Vantage Hemp - EUA - Colorado, 2337, 115th Avenue, Greeley, 80634	30ml / 30cp / 100-3000mg
Brazilian Prime	ELH PRODUCTS LLC - EUA - Flórida - 15901, Sw 29th st Ste 201, Miramar, 33027	600-6000mg
Bud Life CBD	Bud Life - Espanha - Barcelona, Colom, 586 Nave 17, Terrassa, 08228	10-100ml
BudCare Wellness	Bud Temple - Portugal - Porto, Praça da Batalha 37, 4000-101	10ml / 1000mg
Cana Lab CBD Oil	Hanf - Alemanha - München, Tal 40, 80331	10ml
CanCare	Ind Hemp Uganda Ltd - Uganda - Kampala, Plot 2955, Dr Sembeguya Road, Kawempe Division	30-110ml / 250cp
CanCure	Ind Hemp Uganda Ltd - Uganda - Kampala, Plot 2955, Dr Sembeguya Road, Kawempe Division	30ml / 14-50cp
CandroPharm CBD	CandroPharm International - Países Baixos - HP Mierlo, Industrieweg 11, 5731	30-1000ml
Canibrands CBD	Canibrands Inc - Canadá - Ontário - 102 Cumberland Drive, Mississauga, L5G 3M86	30cp / 450mg
Cann Trust - CBD drops	Cann Trust - Canadá - Ontário - 9200 Weston Road, Vaughan, L4H 3J3	40ml / 30-60cp
Canna Drops CBD	Healthy Grains S.A. - Paraguai - Luque, C. Prof. Guillermo Leoz, 2060	30ml / 1500 - 6000mg
Canna Health Amsterdam CBD	Canna Health Amsterdam - Países Baixos - Amsterdam, Nieuwe Nieuwstraat 26, 1012 NH	30ml / 1500-15000mg
Canna River	Canna River LLC - EUA - Califórnia - 2535 Conejo Spectrum St, Thousand Oaks, 91320	60ml / 50-100cp / 1000-5000mg
Cannab CBD (Designs for Health)	Designs For Health - EUA - Connecticut - 980 South Street, Suffield, 06078	30ml / 60cp / 300mg
Cannabidiol Life CBD Oil	Wholly Hemp INC - EUA - Flórida - D.B.A. Cannabidiol Life 2620 Iroquois Ave, Sanford, 32773	3-120ml / 150-6000mg
Cannabin Omega	PBG Global - Bulgária - Byalo pole st. 3, 1619 Sofia city	20ml
Cannabis Bakerhouse CBD Oil	Cannabis Bakerhouse - Países Baixos - Amsterdam, Warmoesstraat 55A, 1012 HW	10ml
Cannabis Health CBD Drops	Cannabis Health - EUA - Califórnia, 2150 Park Place Suite 100, El Segundo, 90245	30ml / 250-1500mg

Cannabis Pharma Portugal	Cannabis Pharma Portugal - Portugal - Leiria, R. Barão Viamonte 28, 2400-261	30ml / 500-2500mg
CannaHemp CBD	Infused MFG LLC - EUA - Nevada, 3370 Pinks Place, Suite C, Las Vegas, 89102	30ml / 30cp / 500-6000mg
CannaAid	Alternative Health LLC - EUA - Carolina do Norte - 106 N Commercial Dr Ste B Mooresville, 28115	30ml / 10ct / 1000-20000mg
Cannajo CBD	Cannajo - Suíça - Gerbegasse 1, Kerzers, 3210	30ml / 1600-7200mg
Cannamedic CBD Oil	Cannamedic B.V. - Países Baixos - Leeuwarden Fryslan BJ, 30 Piter Terpstrawei, 8914	10ml / 50-100cp / 300-1600mg
Cannapresso CBD Oil - Tincture	Cannapresso CBD - EUA - Califórnia - 202 North California Ave, City of Industry, 91744	10-30ml / 100-6000mg
CannaQIX 10	Creso Pharm Switzerland GMBH - Suíça - Alte Steinhäuserstrasse 10, Cham, 6330	20-40cp
Cannasure Drops	Cannasure - Israel - 2 Hahadarim St. Ashdod 7712102	10g
CannBliss CBD	Reakiro Poland sp. - Polónia - Rzeszow, Plac Jana Kilinskiego N 2, 35- 005	30ml / 1500-6000mg
Canneff Sup CBD	CB21 Pharma s.r.o - República Checa - Holesovice, Přivozni 1054/2, 170 00 Praha 7	3-10sup
CanniFex CBD	CanniFex - Suíça - Trutikon, 8467	30ml
Cannolux Prime	PBG Global - Bulgária - Byalo pole st. 3, 1619 Sofia city	50ml
Carmen's Medicinals CBD	Carmen's Medicinals - EUA - Flórida, 800 SE 4th Ave, Hallandale Beach, 33009	30-50ml / 30-70und / 30-48g / 750-6000mg
Carolina CBD	Carolina CBD Solutions - EUA - Carolina do Sul, 1904 United Drive, Huger, 29450	30cp / 250-3000mg
Cascadia Blooms Hemp Extract	Cascadia Blooms LLC - EUA - Oregon, 1314-B Center Dr. 270 Medford, 97501	30ml / 1000-1600mg
Casco Bay Hemp CBD	Casco Bay Hemp - EUA - Maine, 140 Main Street #106, Biddeford, 04005	30ml / 30cp / 900-1800mg
CBD American Shaman	American Shaman - EUA - Missouri - 2405 Southwest Blvd, Kansas City, 64108	5-30ml / 300mg
CBD Calm	Kemin Industries Inc - EUA - Iowa - 1900 Scott Avenue, Des Moines, 50317	30ml / 30cp / 750-3000mg
CBD Emporium	CBD Emporium - EUA - Arizona, 1528 E Bethany Home Rd Phoenix, 85014	30-120ml / 750-6000mg
CBD Genesis	CBD Genesis - EUA - Flórida, 208 Mary Esther Blvd, Unit 1, Mary Esther, 32569	30ml / 550-2000mg
CBD Konzentrat Gold 20%	Green Passion - Suíça - Green Passion GmbH - Wehntalerstrasse 6 - CH-8154 Oberglatt	10000mg
CBD Lasca	Lasca Laboratorios - Paraguai - San Lorenzo, Céspedes 475	10-30ml
CBD Living Freeze	CBD Living - EUA - Califórnia - 705 E Harrison St #100, Corona, 92879	30-60ml / 1200mg
CBD Magic	CBD Magic INC - Canadá - Ontário - 30 Via Renzo Dr. Richmond Hill, L4S 0B8	30ml / 250-1000mg
CBD MEDS BY ON	Onyver Group LLC - EUA - Flórida, 7901 Kingspointe Pkwy #17, Orlando, 32819	30ml / 1000-3500mg
CBD OIL - Apollyon	Apollyon - Países Baixos - Rotterdam - Dordtsestraatweg 434A, 3075	100ml
CBD ÓL Mundtropfen	Hanfama GmbH - Áustria - Graz, Grossmarktstrasse 8a, 8020	10ml
CBD Origin	Naturasor SL - Espanha - Soria, Calle collado 39-11*, 42002	10ml
CBD Pain Gel	USA Hemp CBD - EUA - Oregon - Rural Dell - Molalla - 97038	375mg
CBD Queen	CBD Queen - UK - Suites 2 & 3 Marine Trade Centre Lockside, Brighton Marina, East Sussex, BN2 5HA	10ml / 100-2000mg
CBD SKY	CBD SKY - EUA - Texas - 101 S. Coit Rd #36-202, Richardson, 75080	30ml / 30-60cp / 200-3500mg
CBD Vida - Nano-infused CBD	CBD Vida - Canadá - Ontario - 14-2350 Stevenage, Ottawa, K1G 3W3	10ml / 150-1500mg
CBDAlchemy Oil	CBDAlchemy - Espanha - Barcelona, Carrer d'Aribau 43, 08011	10ml / 500-4000mg
CBDBIOL	JGC COMPANY INC - EUA - Flórida, 14200 OAK Ridge Dr Davie, 33325	30ml
CBDDENT	CBD Dent - EUA - Califórnia - 670 market at #270 Redding, 96001	60mg
CBDEX Care	OceanPharma LLC - EUA - Flórida, 14900 SW 136TH STREET STE 103, Miami, 33196	30ml / 1500-3000mg
CBDEx Oil	Cali Green Meds - EUA - Califórnia - 5645 IOTA PL LA MESA 2852, 91942	60ml / 60cp / 37000mg
CBDFx	CBDFx - EUA - Califórnia - 19851 Nordhoff Place, Ste 105 Chatsworth, 91311	30ml / 150-1000mg
CBDisM	CBDisM - EUA - Texas - 163 W New armon Trl, Spring, 77389	30ml
CBDisillery	CBDisillery LTD - UK - Watford - Office 3 Unit R, Penfold Works, Imperial Way - Herts, WD244YY	30ml / 30-60cp / 150-5000mg
cbdMD Premium CBD	cbdMD LLC - EUA - Carolina do Norte - 4521 Sharon Road, Suit 450, Charlotte, 28211	30-60ml / 30-60cp
CBDPH	CBDPH - EUA - Flórida, 8600 commodity CIR. 139 Orlando, 32819	30ml / 3000-6000mg
CBFarma CBD	Korasana - EUA - Flórida - 2106 NW 4th place - Gainesville, 32603	30ml / 1500mg
CBWEED CBD	CBWEED - Itália - Forlì-Cesena, Rua Roma, 203, 47122	60cp / 260mg
Charlotte Web Hemp Extract	CW Botanicals - EUA - Colorado - 3515 N. Chestnut Street, Colorado Springs, 80907	30-100ml / 30cp / 300-5000mg
Cheech's Stash CBD	Cheech's Stash - EUA - Colorado, 2525 West 6th Ave., Suite #201, Denver, 80204	500-3000mg
Cibadol Cannabidiol	HD Distribution LLC - EUA - Colorado - 3147 N Century St, Colorado Springs, 80907	30ml / 30cp / 300-6000mg
Cibdex Hemp CBD Complex	Hemp Meds Px - EUA - Califórnia - 12255 Crosthwaite Circle, Poway, 92064	60ml
Cibdol	Cibdol bv - Países Baixos - Sint-Oedenrode, Handelsweg 1a, 5492NL	10ml / 500-4000mg
CIDCAM CBD Aceite	CIDCAM Cannabis - Peru - Lima, Corpac, San Isidro, 18	30ml
Cili Swiss CBD	CILl by design - EUA - Nevada - 1950 S Rainbow Blvd Ste. 103 - 167, Las Vegas 89146	3326mg
Cilo Cybin CBD	Cilo Cybin - África do Sul - Johannesburg, 7 Sterling Road, Sanrand, Centurion	30ml / 600mg
Clarify CBD Oil (CBD RX CBD Oil)	CBD RX LLC - EUA - Colorado - 1434 Spruce Street, Boulder, 80302	30ml / 30-60cp
Clever Leaves CBD	Clever Leaves 360 - Colômbia - Bogotá - Cl 78 #10-71	30ml
Clever Leaves THC	Clever Leaves 360 - Colômbia - Bogotá - Cl 78 #10-71	30ml
Coba CBD	Coba - EUA - Flórida, 1850 Emerson St Jacksonville, 32207	800mg
Colorado Breeders Depot CBD	Colorado Breeders Depot LLC - EUA - Colorado, 596 McDaniel Blvd, Canon City, 81212	30-60ml / 2000-5000mg
Colorado Cures CBD	Colorado Cures - EUA - Tennessee, 117 Parkview Circle, Piney Flats, 37686	30-60ml / 500-5000mg
Comfort Body CBD	Comfort Body LLC - EUA - Colorado, 625 Paonia St, Colorado Springs, 80915	355ml / 30mg
Connect	Sonder Fulfillment - EUA - Arizona, 610 S Park Ave, Tucson, 85719	20-30ml / 600mg
Conscious CBD	Conscious by design - UK - London, 30 Durham Road, Suite 30, SW200TW	30ml
Contrast CBD oil	Contrast CBD - EUA - Califórnia, 897 W 16th St, Newport Beach, 92663	30ml / 1000-6000mg
CornBread CBD Oil	Cornbread Hemp - EUA - Kentucky - Louisville, 2517 Data Drive, 40299	30ml / 30cp / 375-500mg
Country Farms Hemp Seeds Oil	Country Farms - EUA - Nova Jersey, 10 Henderson Drive, West Caldwell, 07006	236ml
Cpcann	Foliumed SAS - Colômbia - Bogotá, Calle 69 nº4-48, oficina 401	30ml / 300mg
CR Wellnes	Biominales LLC - EUA - Flórida, 3790 SW 30th Ave, Fort Lauderdale, 33312	30ml / 6000mg
Curatio Full Spectrum CBD	Curatio LTD - EUA - Califórnia - 1106 second street #612, Encinitas, 92024	30-50ml / 300-600mg
Curesupport	Curesupport - Países Baixos - Drenther, B.V., Herfordstraat 4, 7418	10-50ml / 500-2000mg
Custom CBD	Custom CBD - EUA - Flórida, 4201 Westgate Ave. B15, West Palm Beach, 33409	30ml / 500-1500mg
CV Sciences CBD	CV Sciences - EUA - Califórnia, 10070 Barnes Canyon Rd, San Diego, 92121	30-90ml / 60-90cp / 45-1500mg / 12-37g
Cycling Frog CBD	Cycling Frog - EUA - Washington, 1123 Northwest 51st Street, Seattle, 98107	30-120ml / 60cp / 3000-16000mg
Cytogen	Global Health Brands LLC - EUA - Califórnia - 906 Postal Way #1062, Vista, 92085	10-118ml / 30cp
Delta 8 CBD	Delta 8 Pharma Grade - EUA - Texas, 10018 Chickasaw Lane Building B Houston, TX 77041	60ml
DiolPure CBD	DiolPure - EUA - 15630 Boones Ferry Road, Suite 6 - Lake Oswego - Oregon - 97035-3455	30ml / 1000mg
Dixie Botanicals Hemp Oil	Hemp Meds Px - EUA - Califórnia - 12255 Crosthwaite Circle, Poway, 92064	30-60ml / 30cp / 2250mg
Dosecann CBD	Dosecann Cannabis Solutions - Canadá - Prince Edward Is - 11 Regis Duffy Dr, Charlottetown, C1E 0K5	50ml
Garden of Life LLC	Garden of Life - EUA - Flórida, 4200 Northcorp Parkway, Palm Beach Gardens, 33410	30ml / 30cp / 300-1500mg
Dr. Fox CBD	Nevada Nutra Tech LLC - EUA - Nevada, North Las Vegas, 89032	30ml / cp / 1500mg
Dr. Monroe's CBD	Dr. Monroe's CBD Emporium - EUA - UTAH, 386 S State St S, Orem, 84058	60ml / 1500-6000mg
Dreant	Ciencia Labs - EUA - Califórnia, 9300 Culver Blvd, Los Angeles, 90232	59ml
DS Laboratories CBD	DS Healthcare Group Inc. - EUA - Flórida, 1395 Brickell Ave Suite 800, Miami, 33131	30-205ml / 150-250mg

Dutch Natural Healing CBD oil	Dutch Natural Healing - Países Baixos - Castricum, Heemstedeweg 30 - 1902 RP	10-20ml / 10g / 825-5000mg
Dynamic Medicinals CBD	Isomix LLC - EUA - Flórida, Hallandale Beach, 33009	30ml / 1000-6000mg
EcoGen CBD	EcoGen Laboratories - EUA - Colorado - 2536 Rimrock Avenue, Grand Junction, 81505	30ml / 30cp / 3000mg
ECS Care	ECS Therapeutics LLC - EUA - Nova York - 11788, 415 Oser Avenue, Suite Q1, Hauppauge	30ml
Eir Health CBD	Eir Health - EUA - Califórnia, San Remo Dr., Long Beach, 90803	30ml / 900-3000mg
ELC CBD - Ease Labs	Ease Labs - EUA - Massachusets, Curaleaf, 301 Edgewater Place Ste 405 Wakefield, 01880	120ml / 1500-6000mg
Eleve CBD	Just Hemp CBD - Irlanda - Dublin, Camden Street Lower Saint Kevin's, 77 - D02 XE80	28g
Elite CBD - Full Spectrum	Elite Products International INC - EUA - Flórida - 8411 West Oakland Park Blvd #300 Sunrise, 33351	30ml / 250-9000mg
Eliv CBD	Korasana - EUA - Flórida - 2106 NW 4th place - Gainesville, 32603	30ml / 5-10g
Elixinol Hemp Oil CBD	Elixinol - EUA - Colorado - Burbank St, Broomfield, 80020	10-120ml / 30-60cp / 300-5000mg
Elixir Organic CBD	Elixir Organic - Espanha - Girona, Calle Colomer 27, Llança, 17490	30ml / 1500-5000mg
Emerald Health Therapeutics	Emerald Health Therapeutics - Canadá - C.Britânica - 310 777 Royal Oak Dri 24076 Victoria, V8X 4V1	30ml / 5-10g
Endoca Hemp Oil	Endoca - EUA - Califórnia - 2305 Historic Decatur Rd, San Diego, 92106	10ml / 30cp / 10mg
Enecta CBD	Enecta - Países Baixos - Amsterdam, Corantijnstraat 5, NL 1058DA	10-200ml / 30cp / 200-3000mg
Entourage CBD	The Native Hemp - EUA - Califórnia - 2838 Tan Tam Drive, Escondido, 92029	30ml / 30cp / 750-6000mg
Epidiolex	GW Pharmaceuticals - UK - Cambridge - Sovereign House, Vision Park, Histon, CB24 9BZ	100ml
Epifraction CBD (2%-5%)	Medicplast S/A - Uruguai - Montevideo - Av. José Belloni 3027-3029. 12000	10-30ml
EpilifeCBD	WeLeafDNA - EUA - Flórida, 6236 Kingspointe PKW Suite 1, Orlando, 32819	30ml / 1500mg
EpilifeTHC	WeLeafDNA - EUA - Flórida, 6236 Kingspointe PKW Suite 1, Orlando, 32819	30ml / 1500mg
Equilibrium	Foliumed SAS - Colômbia - Bogotá, Calle 69 nº4-48, oficina 401	30ml / 300mg
Erth Wellness CBD	Erth Hemp Inc - EUA - Califórnia, 17095 Sky Park Cir. Ste. J, Irvine, 92614	30ml / 30cp / 750-1500mg
Espira CBD	SPYCANN SAS - Colômbia - Medellín, Island Cannabis SAS. CL 1 B SUR 31 21 EL POBLADO	30ml
Eurox Pharma	Eurox Group - Alemanha - Bensheim, Berliner Ring 2-4, 64625	25ml / 500-625mg
EVA CBD	Anna Pure Hemp CBD - Uruguai - Montevideo, Mariano Uriarte 3085, 11500	30ml / 3000-3600mg
Evolve Nanoserum	Evolve Formulas LCC - Canadá - Vancouver - 1090 West Georgia Street, Suite 488, BC V6E 3B7	5-10ml / 300mg
Evona CBD	Hemp For Fitness LLC - EUA - Illinois, 151 S Pffingsten Rd ste t, Deerfield, 60015	30ml / 1500-6000mg
EVR Hemp Oil CBD	EVR Premium Hemp Oil - EUA - 1119 W. 1ST AVE SPOKANE, Washington, 99201	30-120ml / 30-60cp / 1000-10000mg
Extract Labs CBD Oil	Extract Labs - EUA - Colorado, Extract Labs Inc 1399 Horizon Ave, Lafayette, 80026	30ml / 500-2000mg
FAB CBD	FAB NUTRITION - EUA - Wisconsin, 3770 S Pinsky Ave, Suite #2, Milwaukee, 53235	30ml / 30-60cp / 300-2400mg
FarmaUSA Day/Night	Biota Biosciences LLC - EUA - Washington, 1601 5th ave, suite 1100, Seattle, 98101	30ml
Feel Good Health CBD	Feel Good Health - Países Baixos - Amsterdam - Westerdokdijk 263 B, 1013	10ml
FEMMICAN	Bazelet - Israel - Or Aqiva, 35 Hallan street, 99999	10ml / 2800mg
Fern Valley Farms	Fern Valley Farms - EUA - Oregon, 4725 Fern Valley Rd, Medford, 97504	1000-5000mg
Fiore CBD	Fiore International Inc - EUA - Flórida, 1792 BellTower Ln, Weston, 33316	30ml / 1500-6000mg
FisioCannabis CBD	Laboratorios Deiters SL - Espanha - Barcelona, Riera Montalegre, 49, Badalona, 08915	50-200ml / 30cp
FitoCBD - FitoFarma	Neurogan - EUA - Califórnia - 8821 Production Ave, San Diego, 92121	30ml / 1500-3000mg
Fitosil CBD	Fitosil - EUA - Flórida, 11912 Founders St, Orlando, 32832	30ml / 1500-3000mg
Five CBD Oil	Five CBD - EUA - Califórnia - 1968 S. Coast Highway, 2730 Laguna Beach, 92651	30ml / 60cp / 1500-6000mg
Flor de María CBD	Flor de María - EUA - Flórida, 4360 Oakes RD Ste 609 Davie 33314	12und / 120mg
Flora Linda CBD	Flora Linda Botanicals - EUA - Califórnia, 119 Roache Road Lot C, Freedom, 95019	30ml / 700-5000mg
FlowerMed	FlowerMed LLC - EUA - Texas, 4140 Rockwood Dr. Lago Vista, 78645	30ml / 6000mg
Fluent CBD	Fluent Cannabis Care - EUA - Flórida - 1901 North Orange Ave, Orlando, 32804	30ml / 9-60cp / 90-600mg
FoliumMed CBD	FoliumMed SAS - Colômbia - Bogotá, Calle 69 nº4-48, oficina 401	30ml
Forest Gold (CBD Fla)	CBD Fla - EUA - 2973 West State Road 434 Suite 200 Longwood FL 32779	30ml / 2000mg
Forest Medical	Korasana - EUA - Flórida - 2106 NW 4th place - Gainesville, 32603	30ml / 3000mg
Foria CBD	Eden Partners LLC - EUA - Colorado, 2440 Junction Place, Unit 102, Boulder, 80301	30-112ml
Foria Intimacy CBD	Eden Partners LLC - EUA - Colorado - 2440 Junction Place, Unit 102, Boulder, CO 80301	30-120ml
Formula A TM - Standardized Canabidiol	Formula A TM - EUA - IL - 222 W. Merchandise Mart Plaza, Suit 1212, Chicago, 60654	60ml
Formula Swiss - Full Spectrum CBD	Formula Swiss A.G - Suíça - Blegistrasse 13 - 6340 Baar - 6H8C+37	10ml
Fotmer CBD	Fotmer Life Sciences - Uruguai - Colônia, Zona Franca, Suiza Ruta 53, Km 120.500 Nueva Helvecia	10g
Freely CBD	Freely Products - EUA - Wyoming, 1309 Coffeen Way, Suite 2143, Sheridan, 11529	30ml / 2000mg
Full Spectrum Biologics	Full Spectrum Biologics - EUA - Flórida - 8190 W SR-84, Davie, 33324	30ml / 750-1000mg
Funat CBD	Funat SAS - Colômbia - Antioquia, Carrera 47 F No 79 Sur - 77 Unid. Ind. ACIC de Sabaneta, 4442297	10-30ml
Funk Farms CBD	Funk Farms CBD Extracts - EUA - Flórida - 4855 Technology Way, Boca Raton, 33431	30cp / 50mg
Fusion CBD	Fusion CBD Products TM - EUA - Flórida, 12480 NW 25th Street, Suite 115-201, Miami, 33182	30ml / 30cp / 1000-2000mg
GaiaMed Premium CBD	Gaia Medicinal - EUA - Flórida - 4110 SW 194th Street Miramar, 33027	30ml / 500-3000mg
Garden of Life CBD	Garden of Life - EUA - Flórida, 4200 Northcorp Parkway Suite, 200 Palm Beach Gardens, 33410	15-30ml / 30cp / 300-1500mg
GEM CBD	GEM LLC - EUA - Texas - 1529 Dragon Street Dallas, 75207	30-100ml / 30cp / 1000-10000mg
Glou CBD	Glou - Colômbia - Cali, Morada, Av 6A BIS #35N-100, Barrio Normandia, Valle del Cauca, 760001	30ml / 30g / 1000-3000mg
GoGreen CBD	GoGreen Hemp Flowers LLC - EUA - Tennessee, 3133 Phillips Way, Kingsport, 37664	30ml / 4000mg
Gold Bee CBD	Gold Bee - EUA - Nevada, 2831 St Rose Parkway, Suite 200, Henderson, 89052	30ml / 30cp / 750-2000mg
Gold Label CBD 12%	Green Passion - Suíça - Green Passion GmbH - Wehntalerstrasse 6 - CH-8154 Oberglatt	30ml
Goldbar420 CBD	Goldbar420 - Suíça - Aigle, Rue de la Fontaine 8, 1860	10ml / 500-3000mg
Golden CBD Nano	Golden CBD Plus - EUA - Flórida - 5728 Major Blvd Suite 309, Orlando	30ml / 250-1000mg
Golden Drops CBD	Golden Drops LLC - EUA - Carolina do Norte, Holly Springs, 300 S Main St Suite 212 #1013, 27540	15-30ml / 28-57g / 1000mg
Gotosos CBD	Folsom & Forge - Equador - Guayaquil - Av. Samborondón 1, 092301	30ml / 1000mg
Great Ful CBD	Greatful - EUA - Califórnia, 2802 Kelvin Ave. Suite 150, Irvine, 92614	6-30ml / 300-1500mg
Green Care CBD	Green Care - EUA - Flórida - NW 27th Street, Doral, 8601	14ml
Green Lake CBD	Green Lake LLC - EUA - Flórida, 9825 Marina Blvd Ste 100, Boca Raton, 33428	30-60ml / 900-3000mg
Green Life Medicine CBD	Green Life Medicine - EUA - Colorado, 6855 Jay Rd. Boulder, 80301	30ml / 30cp / 500-2500mg
Green Relief CBD	Green Relief - EUA - Flórida, 801 W. Oak St., Kissimmee, 34741	30-60ml / 100-2500mg
Green Roads CBD	Green Roads - EUA - Flórida, 601 Fairway Drive Deerfield Beach, 33441	30ml / 30cp / 300-1500mg
Green Stem CBD	Avida Global Ltd - UK - Surrey, Unit 2A Perram Works, Mellow Lane, Guildford, GU4 7BN	30ml / 300-6000mg
GreenDream CBD	GreenDream Tech - EUA - Nova Jersey, 201 Big Peace Rd, Fairfield, 07004	10-30ml / 600-1000mg
Greenneo CBD	GREENEO - França - Paris, 13 rue Georges Auric CAP 19, Lot 406 75017	10ml / 500mg
Greenfield CBD	Greenfield - Áustria - Steiermark BHG Greenfield - Pretachstrasse 49, Leoben, A-8700	10ml
Greenmed - CBD	Greenmed - EUA - Califórnia - São Francisco	30ml / 500mg
GreenPlus CBD Oil	TWA Brands GmbH - Alemanha - Hanstrasse, 17 - 20149	30ml / 1500mg
Greens Extract CBD	Greens Pharmaceutical Corp - EUA - Flórida, 8600 Commodity Sir 139, Orlando - 32819	30ml / 1200-6000mg
GRN CBD	GRN - EUA - Nevada - 1710 Whitney Mesa Dr. Henderson, Las Vegas, 89014	30ml
Hanfasia CBD	Hanfasia - Áustria - 3730 Eggenburg, Engelsdorferstraße 4	10-20ml / 500-2000mg
Harbor Hemp CBD	Harbor Hemp Company LLC - EUA - Connecticut, 733 Bread & Milk Street, Coventry, 06238	30ml / 150-500mg

Harmony CBD	Harmony - EUA - Carolina do Sul, 1019 4th Ave #107, Conway, 29526	30-100ml / 30-60cp / 7supmg
Haurax CBD	Haurax - Colômbia - Bogotá, Cra 6 #, Usaquén, 125-35	100g
Hawaiian Choice CBD	Rare Cannabinoid - EUA - Hawaii, Po Box 61242, Honolulu, 96839	30-45ml / 200-750mg
HealthCann CBD	HealthCann - EUA - Los Angeles, 3925 N I-10 Service Rd. W, Suite 223, Metairie, 70002	30ml / 1500mg
HealthMeds CBD	USBR Pharmaceuticals LLC - EUA - Flórida - 3778 NW 124th Ave Coral Springs, 33065	60ml
HealthyCann CBD	HealthyCann - EUA - Los Angeles, 3925 N I-10 Service Rd. W, Suite 223, Metairie, 70002	30ml / 1500mg
Hemp & Azeite CBD - Bella Botanicals	Bella Botanicals - EUA - Califórnia - 601 James Way, Pismo Beach, 93449	100ml / 6000mg
Hemp & Olive - Green Gorilla	Green Gorilla - EUA - Califórnia - 7080 Hollywood Blvd Suite 1100, 90028	60ml / 150-3000mg
Hemp Bio-vitality Oil	Dr. Botanicals - EUA - Flórida - 1111 Lincoln Road, Suit 729, Miami Beach, 33139	15ml
Hemp Boutique CBD	HempBoutique - Uruguai - Montevideo, Calle Costa Rica, 1589, Carrasco, 15800	7-28g
Hemp Care CBD Oil - Full Spectrum	Hemp Care Pharma - EUA - Flórida - 8601 Commodity Cir. 103, Orlando, 32819	30ml / 1000-12000mg
Hemp CBD (Bluebird Botanicals)	Bluebird Botanicals - EUA - Colorado - 580 Burbank St #120, Broomfield, 80020	10-60ml
Hemp CBD VESIsorb	Pure Encapsulations LLC - EUA - 490 Boston Post Rd, Sudbury, MA 01776	30cp
Hemp Farm CBD Oil	Hemp Farms do New York - EUA - Nova York, 320 Mt Airy Rd, New Windsor, 12553	30ml / 40cp
Hemp Fusion - PhytoComplex	Hemp Fusion - EUA - Geórgia - 11660 Alpharetta Highway Suite 120, Roswell, 30076	30cp / 215-340mg
Hemp Private Labs CBD	Hemp Private Labs - EUA - Flórida, 3017 Greene St., Hollywood, 33020	500-5000mg
Hemp Vegan Full Spectrum CBD	Hemp Vegan - Espanha - Madri, Calle de Asturias 57 - Villaviciosa de Odón, 28670	10ml / 1000mg
Hemp+ CBD	Hemp+ Paris - França - Paris, 63 bis bd Bessières, 75017	10-100ml / 40cp / 350-2000mg
HempClinic CBD	HempClinic - Países Baixos - Maarsbergen, Tuindorpweg 5B, 3953BB	10ml
Hempce CBD	Healthcare Int Ltd - UK - Wimborne, Unit 18, Axis 31, Woolsbridge Ind Park Oakfield Rd, BH21 6FE	30-100ml / 50-100mg
HempIndica CBD	Hemp Indica - EUA - Colorado - 198 West 21st, Denver	10ml / 30cp / 50-1600mg
HempLucid CBD	HempLucid - EUA - UTAH, 852 E 1910 S Suite 3, Provo, 84606	30ml / 150-450mg
HempMeds CBD	Hemp Meds Px - EUA - Califórnia - 12255 Crosthwaite Circle, Poway, 92064	30-236ml / 30-60 / 10g / 450-6000mg
HempSmart CBD	hempSMART TM - EUA - Califórnia - 1350 W Valley Pkwy, Suite 205, Escondido, 92029	30ml / 60-90cp
Hemptouch - CBD Oil Amber	Hemptouch d.o.o. - Eslovênia - Podbrezje 15 - Novo mesto, 8000	10-20ml / 300-1500mg
Hempura CBD	Hempura - UK - Londres - 71-75 Shelton Street, Covent Garden, WC2H 9JQ	10ml / 1000mg
Hempzilla CBD	Hempzilla - EUA - Nova York, 86 Lackawanna Avenue, Suite 208, Woodland Park, 07424	30ml / 150-300mg
Herb Tech CBD	Herb Tech Inc. - EUA - Massachusetts, Beverly, 39 Dodge Street Suite 311, 01915	30ml-50ml / 840-1000mgmg
Herbal Healers CBD	Herbal Healers - EUA - Pensilvânia, PO Box 369, Pineville, 18946	30ml / 250-3000mg
Herbdon CBD	Herbdon - Espanha - Catalonia, Passatge Pearson La Floresta, 08198	10ml / 1000mg
Herbliz CBD	Herbliz Berlin - Alemanha - Berlin, NGP Berlin GmbH, Meinekestr. 27, 10719	10-30ml
Sweetstrong CBD	Sweetstrong Enterprises LT - Espanha - Barcelona - Career De Bailen 11 Bajos, 08010	15ml / 1000mg
HereNow CBD	HereNow - EUA - Califórnia, 4429 Dawes Ave, Culver City, 90230	30ml / 30cp / 500-1500mg
HOH CBD	HOH Root to Retail - EUA - Michigan, 16466 Almira Road, Lake Ann, 49650	15-100ml / 30cp / 500-4000mg
Holland e Barret CBD	Holland & Barret - Países Baixos - Amsterdã, Huys Europa, Piet Heinkade 171 1019	10-30ml / 30-90cp
Holynol CBD	Holynol Labs LCC - EUA - Flórida - 8749 The Esplanade, Orlando, 32826	30ml / 500-1500mg
Honest Botanical - CBD Oil Canada	Honest Botanical - CO - Canadá - Vancouver	30ml / 250-2500mg
Honey Pot Cannabis - THC	Honey - EUA - Califórnia - 269 S Beverly Dr Ste 1539 - Beverly Hills, 90212	60-120ml / 50-100mg
Hopen CBD	Neurogan - EUA - Flórida, 1800 Purdy Ave, Miami Beach, 33139	60ml / 3000-6000mg
Horn Creek Hemp	Horn Creek Hemp - EUA - Oregon, 517, Jacksonville, 97530	30-60ml / 2000-4000mg
Humora CBD	Humora LLC - EUA - Nevada, 401 Ryland St. STE 200-A, Reno, 89502	8ml / 14g / 120-500mg
Huniq CBD	Huniq - EUA - Flórida, 750 E Sample Rd Pompano Beach, 33064	30ml / 60cp / 300-5000mg
IGM CBD	Neurogan - EUA - Califórnia - 707 Broadway, Ste 800 - San Diego, 92101	30ml / 3000-6000mg
Ignite CBD	Ignite Ltd - EUA - Texas, 3308 Towerwood Drive, Farmers' Branch, 75234-2317	30-120ml / 2000-3000mg
Imperial Green CBD	Imperial Green LLC - EUA - Alabama, Downtown Huntsville, 127 Washington St NE, Huntsville, 35801	30ml / 550-3000mg
Industrial Hemp Farms CBD	Industrial Hemp Farms - EUA - Colorado, 480 E 58th Ave, Denver 80216	30ml / 1000-10000mg
Infinite CBD	Infinite - EUA - Connecticut - 12364 W Alameda Pkwy - Lakewood, 80228	30ml / 5000mg
Isoderm CBD	Isodiol - Suíça - Neuchatel - Rue du Mole 1 c/o Athemis Gestion 2000	50ml / 1500mg
Isodiolx CBD (Isodiol)	Isodiol - Suíça - Neuchatel - Rue du Mole 1 c/o Athemis Gestion 2000	120ml
Isospec CBD	Isospec Ltd - EUA - Flórida, 1090 NE 45th St, Oakland Park, 33334	30ml / 3000mg
IUVO Broad Spectrum CBD	IUVO Therapeutics GmbH - Alemanha - Oststrabe 154, Düsseldorf, 40210	30ml / 300-1500mg
Jivameds CBD	Korasana - EUA - Flórida - 2106 NW 4ht place - Gainesville, 32603	30ml / 3000mg
Jolli - Eternel Hemp	Eternel Hemp Farms - EUA - Nova Jersey, Po box 4211, Jersey City, 07304	5-20cp / 125-500mg
Just Hemp CBD	Just Hemp - Irlanda - Dublin - Headquarter	10ml
Kalaya	Kalaya - Canadá - Ontário, Unit 5, 650 Jamieson Pkwy, Cambridge, N3C 0A5	60cp / 120000mg
Kalimediol CBD	Korasana - EUA - Flórida - 2106 NW 4ht place - Gainesville, 32603	30ml / 1500mg
KannabidiOil	Vita Viridi - EUA - Flórida, 4600 Olympia Ct, Coconut Creek, 33073	30ml / 30cp / 1050-1800mg
KannaLab CBD	Harbor Hemp Company LLC - EUA - Connecticut, 733 Bread & Milk Street, Coventry, 06238	30ml / 1500-6000mg
KannaSwiss - Full Spectrum Organic Hemp Extract	KannaSwiss - Suíça - Kolliken - Industriering 1371, 5742	10ml / 60-240mg
Kannaway CBD	Kannaway - EUA - Califórnia - 12975 Brookprinter Pl, Poway, 92064	60-120ml / 1500mg
Kamuf CBD	Kamuf - Itália - Valtellina - Via Madonnina 3, 23030, Chiuro (SO), C.F. 01014140147	10ml
Kat's Naturals CBD	Kat's Naturals LLC - EUA - Kentucky - 5876 State Road 28 - Dunlap, Tennessee - 37327	30ml / 30cp / 300-6000mg
Chiron - CBD	Chiron Life Sciences Corp - Colômbia - Bogotá - CR 11 84 09 OF 402	30ml / 510-900mg
Kiara CBD	Kiara TM - Suíça - Gais, Schwabrig 833, 9056	10-100ml / 60cp / 1000-3000mg
Kingdom Harvest CBD	Kingdom Harvest - EUA - Carolina do Norte, 212 S. Church Street, Hendersonville, 28792	30ml / 60cp / 300-1500mg
KM Relief tincture	KM Relief - EUA - Colorado - 7210 Valtee Ct, Boulder, 80301	30ml / 500-3000mg
Koba CBD	Healthy Grains S.A. - Paraguai - Luque, C. Prof. Guillermo Leoz, Pq Ind e Logístico NSA, 2060	30ml / 1500mg
Koi CBD Oil	Koi CBD - EUA - Califórnia - 14631 Best Ave, Norwalk, 90650	30ml / 2000mg
Kopassion CBD	Kopassion - Uruguai - Montevideo, 383, 11000	30ml / 3000mg
Korasana Full Spectrum CBD	Korasana - EUA - Flórida - 2106 NW 4ht place - Gainesville, 32603	30ml
Lalana CBD	Dela-Nor LLC - Espanha - Valencia, Cami a La Mar, 46, Alboraya, 46120	30ml
Lamendorf CBD	Alvit LCS Pharma - Israel - Tel-Aviv - 94 Yigal Alon Street, Tower 2, Floor 19, suite 69, 6789156	100ml / 30cp
Landracer CBD RAW	Landracer CBD Solutions BV - Países Baixos - Amsterdam - Westerwerf 44 - 1911 Ja - Uitgeest	10ml / 1000mg
Lazarus Naturals - CBD	Lazarus Naturals - EUA - Oregon - 16427 NE Airport Way, Portland, OR 97230	10-200cp
LDN CBD	LDN CBD - UK - Oxford - 6 Station Fields, OX5 1JD	10ml / 1000-3000mg
Leaf CBD	Leafmed Care - EUA - Flórida, 567 Sample RD suite 206 Pompano Beach, 33064	30-60ml / 30g / 500-5000mg
Level Select CBD	Level Select TM - EUA - Califórnia, 450 Newport Center Drive Suite 550 Newport Beach, 92660	30-60ml / 60cp / 600-5000mg
Levon Hemp	Maven Hemp - EUA - Colorado, 6551 South Revere Parkway Suite 225, Centennial, 80111	30ml / 3000-6000mg
LGP Classic	Little Green Pharma - Austrália - Austrália Ocidental, PO Box 690, West Perth, Kings Park, 6872	50ml
Liberi Cannabis	Gironato LLC - EUA - Flórida, 4600 Olympia Ct, Coconut Creek, 33073	30ml / 1500mg
Life Care CBD	Healthy Grains S.A. - Paraguai - Luque, C. Prof. Guillermo Leoz, 2060	/ 2000cp / 120-1667mg
LIFE CBD	Neurogan - EUA - Califórnia - 8821 Production Ave, San Diego, 92121	30ml / 2000-4000mg
Lifexpress CBD	Lifexpress - EUA - Flórida, 7350 Future DR, suite 09, Orlando, 32819	30ml
Lily CBD	Lily Health - EUA - Nova York - 860 Atlantic Avenue Brooklyn, 11238	9ml

Lord Jones CBD	Redwood Wellness LLC - EUA - Califórnia, 322 Culver Blvd #323, Los Angeles, 90293	30ml / 30cp / 500-1000mg
Lucovitaal CBD	Lucovitaal - Países Baixos - Eindhoven, Winkelcentrum Woensel 287, Shopping Center Woensel XL, 5625	5-30ml / 30-180cp
Lumim CBD	Lumim - Austrália - Sydney Suite 406/39 East Esplanade, Manly, NSW 2095	30ml / 1200mg
LyfED - Eternel Hemp	Eternel Hemp Farms - EUA - Nova Jersey, Po box 4211, Jersey City, 07304	120ml / 50-500mg
Magu Hemp Tradition CBD	Neurogan - EUA - Califórnia - 8821 Production Ave, San Diego, 92121	30ml / 71cp / 1000-8000mg
MAHARA CBD Oil	MAHARA CBD Group - EUA - Califórnia, Orion Av. North Hills 8405, Los Angeles, 91343	30ml / 300-1800mg
Mama Kana CBD Huile	Mama Kana - França - Paris - 60 Rue des Cherchevets, Suresnes, 92150	10-100ml / 500-3000mg
Manitoba Harvest CBD	Manitoba Harvest - Canadá - Manitoba, 69 Eagle Drive Winnipeg, R2R 1V4	30ml
Mary's Elite CBD	Mary's Nutritionals - EUA - Colorado - 6451 East Irish Place, Centennial, 80112	60ml / 300mg
Md2 Hemp Oil CBD	Md2 Hemp - EUA - Flórida - Miami, 2 S BISCAYNE BLVD, 33131	30ml / 15-1000mg
Medcan Australia CBD	Medcan Australia - Austrália - Queensland - 4579 Springfield, 4300	30ml / 30cp
MediCabilis CBD	Bod Australia - Austrália - Nova Gales do Sul, Level 1/377 New South Head Road, Double Bay, 2028	50ml
Medical Mary Full Spectrum CBD	Medical Mary LLC - EUA - Michigan - 3079 S Baldwin Rd #192, Lake Orion, 48359	30ml / 250-2500mg
MediPharm CBD	MediPharm Labs - Canadá - Ontário - 151 John St. Barrie, L4N 2L1	20ml
Medix CBD	Medix CBD - EUA - Flórida, 20900 NE 30th, Ave Aventura, 33180	30-120ml / 500-4500mg
Medkaya EUROPA CBD	Raizes Favoritas Unipessoal - Portugal - Famalicão, Av 25 de Abril n.100, 1º, Vila Nova, 4760 111	30ml / 1500-6000mg
Medkaya USA CBD	USA Kaya Corporation - EUA - Flórida, 777 NW 72nd Avenue 2099B, Miami	30ml / 600-6000mg
MedReleaf	Aurora Cannabis Inc - Canadá - Alberta, 10355 Jasper Avenue #500, Edmonton, T5J1Y6	40ml
Medropharm CBD	Medropharm GmbH - Suíça - Kradolf-Schönenberg, Heldswilerstrasse 13, 9214	10-30ml / 60cp / 1600-6000mg
MEDTerra's CBD Oil	MEDTerra - EUA - Califórnia, 9801 Research Drive, Irvine, 92618	30-100ml / 30cp / 250-3000mg
Meraki CBD	Meraki - Uruguai - Rocha, Ruta 15, Lascano	10gml / 100-6000mg
Meroflex	Grunelabs - Uruguai - Canelones, Camino Saravia s/n (7.939,43 km), 91000 Pando	22ml
Meticulous	UB Super - EUA - Carolina do Norte - 3060 Weatherby Court, Wilmington, 28405	15-50ml / 30cp / 500-5000mg
Metta Hemp Oil	Metta Hemp Company LLC - EUA - Colorado - 710 Pipes Colfax e Colfax Ave, Denver, 80218	5-120ml / 600-3000mg
MGC Pharma (CBD/THC)	MGC Pharma - Austrália - West Australia 1202 Hay St, West Perth, 6005	30ml
MHL CBG Isolated	Mile High Labs International - EUA - Colorado, 2555 W Midway Blvd Broomfield, 80020	30ml / 200-500mg
MJ CBD Delta 8	Mary Jane's CBD Dispensary - EUA - Texas, 7115 Blanco Road, Suite 113, San Antonio, 78216	30ml / 500-3000mg
Moonlion CBD	HD Distribution LLC - EUA - Colorado - 3147 N. Century Street, Colorado Springs, 80907	15-30ml / 300-6000mg
Mother Holistic CBD	Mother Holistic LLC - EUA - Flórida, 927 3rd St N, Jacksonville Beach, 32250	30-90ml
Muldoon Hemp CBD	Muldoon Hemp - EUA - Virgínia, 29104 Hawthorne Dr., Meadowview, 24361	30ml / 100-2000mg
Nabix	FarmaUSA - EUA - Flórida, 6856 NW 77th Ct, Miami, 33166	30-100ml
NANKO CBD	NANKO - México - Xalapa, Ver., Azmeta #SN, Col. Centro, CP, 91000	30-60ml / 200-2000mg
Nano Hemp Tech Labs	Nano Hemp Tech Labs - EUA - Texas, 10018 Chickasaw Lane. Building B4, Houston, 77041	25-60cp / 7500mg
Nano Mist Atomizer	Monarch Life Science LLC - EUA - Colorado, 8100 S. Akron St, Suite 316 Centennial, 80112	3,5ml / 1500mg
Nanocraft CBD	NanoCraft Sciences LLC - EUA - Califórnia, 5580 La Jolla Blvd 501, La Jolla, 92037	30ml / 30cp / 1000-3000mg
NanoLab CBD	NanoLab Nutrition LLC - EUA - Delaware, 2810 N Church St PMB 60179 Wilmington, 19802-4447	30ml / 1000mg
Nasadol CBD	Bio Spectrum Hemp - EUA - Wisconsin, 5980 Executive Dr Suite A, Madison, 53719	10ml / 100-200mg
Naternal CBD	Naternal - EUA - Carolina do Norte, 951 Aviation Parkway Suite 900 Morrisville, 27560	30ml / 600-2400mg
Native Hemp Tincture	The Native Hemp - EUA - Maryland, 782 MD Route 3, N Suit A, Gambrills, 21054	30ml / 500-1000mg
Natleaf CBD	Ivented Green LLC - EUA - Flórida, 7345 W Sand Lake RD, Ste 210 Office 2318, Orlando, 32819	30ml / 1500mg
Natural Leave CBD	CBD Hemp Experts - EUA - Flórida, 83 Knight Box Rd, Orange Park, 32065	30ml / 600-1500mg
NatureCan Broad Spectrum CBD Oil	Naturecan LTD - Inglaterra - Stockport, Bank Chambers, St. Petersgate, SK1 1AR	10-30ml / 30-120cp / 3000-12000mg
Natureight CBD	Natureight - Países Baixos - Maastricht, Canardis B.V.Stationsplein 8 K, 6221 BT	30-60ml / 30cp / 250mg
Nature's AID CBD	Nature's AID - EUA - UTAH, 963 S 490 W#1, Pleasant Grover, 84062	15-30ml / 25-250mg
Nature's Beneficials CBD	Nature's Beneficials - EUA - Oregon, 11923 NE Sumner St, STE 775656, Portland, 97220	30-60ml / 30cp / 300-3000mg
Naturicious CBD	Naturicious France - França - Vaux-le-Pénil, 532, Rue Foch, 77000	10ml / 30cp / 300mg
Natyva CBD	Hammer Enterprises - Natyva Care - EUA - Colorado - 30616 Bryant Dr, Evergreen, 80439	60ml / 6000mg
Naxiens CBD Oil	NATPHAR, LLC - EUA - Flórida - 7435 W Sand Lake RD STE 210 Office 1021, Orlando 32819	30ml / 750-3000mg
Naysa CBD	Naysa Premium Grade - EUA - Flórida, 83 Knight Box Rd, Orange Park, 32065	30-100ml / 30cp / 20-1500mg
Neurogan CBD	Neurogan - EUA - Califórnia - 707 Broadway, Ste 800 - San Diego, 92101	30-60ml / 500-5000mg
New Age CBD Drops	New Age Hemp LLC - EUA - Arkansas, 261 Amity Rd, Hot Springs, 71913	15-30ml
Nobilis Product CBD	Green Exchange Lab SAS - França - Pirey - 4 Rue du Lavoir, 25480	10-30 ml / 1000-4000mg
Nordic Oil CBD	Nordic Health Group - Dinamarca - Copenhagen, Suomisvej 4, Frederiksberg C, 1927	10-30ml / 60cp / 384-2000mg
Nuleaf Naturals CBD Oil	Nuleaf Naturals LLC - EUA - Colorado - 1550 Larimer St. Suite 964 - Denver, 80202	5-100ml / 240-4850mg
Nutiva CBD Oil	Nutiva Nurture Vitality - EUA - Califórnia, 213 West Cutting Blvd Richmond, 94804	10-335ml / 125-20000mg
Nutrient CBD	Nutrient CBD (Honest Globe) - EUA - Califórnia - 3605 W MacArthur Blvd, Suite 704, Santa Ana, 92704	1ml
Nutrifly CBD	Nutrifly Science - EUA - Nevada, 1710 Whitney Mesa Dr Henderson, 89014	30ml / 3000mg
Odonto CBD	Moonlion Hemp - EUA - Califórnia - 8821 Production Avenue, San Diego, 92121	30ml / 3000mg
Ohemp CBD	ECS Therapeutics - EUA - Nova York, 415 Oser Ave q1, Hauppauge, 11788	30ml / 3000-5000mg
Oliver's Harvest CBD	Oliver's Harvest - EUA - Flórida, 3361 Fairlane Farms Road, Suite 2B Wellington, 33414	15-30ml / 250-3500mg
Onda CBD	Onda Wellness - EUA - Colorado, PO Box 21332, Boulder, 80303	15-59ml / 20cp / 150-3000mg
One CBD	One Biosciences - EUA - Texas, 13901 Midway Road, Suite 102-321 Dallas, 75244	30ml / 30cp / 1000mg
One Lab CBD	One Lab CBD - EUA - Nevada, 1710 Whitney Mesa Drive - Henderson, 89014	30-60ml / 3000-10000mg
Opulente CBD	Opulente Organics - EUA - Texas - 10a Regency Dr, Wylie, 75098	30ml / 30cp
Orange County CBD	Orange County UK - UK - Liverpool, 40 Rodney Street, L1 9AA	30ml / 500-6000mg
Organic CBD Oil	EcoGen Bioscience - EUA - Colorado, 543 31 Rd, Grand Junction, 81504	30-60ml / 1000-6000mg
Organica CBD	Organica CBD - Países Baixos - Rotterdam, Organica B.V. Hargpad 5, 3042 XT, KVK 77936264	10ml / 3000mg
Original Hemp	Arise Bioscience Inc - EUA - Flórida - 4855 Technology Way Suite, 500 Boca Raton, 33431	30ml / 750mg
ORL CBD	ORL Organic Oral Care - EUA - Arizona, 7440 E. Pinnacle Peak Road, Suite 142 Scottsdale, 85255	10-500ml / 30-105mg
Otown CBD	Otown Hemp Co. - EUA - Minnesota, 346 W Bridge St. Owatonna, 55060	30-60ml / 500-2000mg
Quachita CBD	Quachita Farms - EUA - Arizona, 141 Hill Country Ln, Hot Springs, 71909	30ml
Pachamama CBD	Pachamama LLC - EUA - Colorado - 1288 South Broadway - Denver, 80210	30ml
Pacificool CBD	MRJ LLC - EUA - Califórnia - 20221 Johnson Lane Huntington Beach, 92646	30ml / 500mg
Pana Health	Panacea Life Sciences - EUA - Colorado, 16194 W. 45th Drive Golden, 80403	30-118ml / 30cp / 100-1500mg
Panaxir	Panaxia Pharmaceutical Industries Ltd. - Israel - 1 Bat Sheva Street, Lod	10ml / 200-1600mg
Panaxir THC	Panaxia Pharmaceutical Industries Ltd. - Israel - 1 Bat Sheva Street, Lod	10ml / 200-1600mg
Pangaia CBD	Pangaia-Elite Products International - EUA - Flórida - 2701 NE 1st St APT 209, Pompano Beach, 33062	10ml / 1000-3000mg
Papa & Barkley CBD	Papa & Barkley Essentials LLC - EUA - Califórnia, 1190 N. Lake Avenue, Pasadena, 91104	15-60ml
Partnered CBD	Partnered Process - EUA - Wisconsin, 402 Travis Lane, Ste 64, Waukesha, 53189	30ml / 500-2500mg
Pebble	Pebble Global Holdings - EUA - Texas - 701 West Main Street, Gunter, 75058	30ml / 30cp
Peels CBD	Peels - EUA - Califórnia, P.O. Box 882470, Los Angeles, 90009	30ml / 1000mg
Pharma Hemp CBD	PharmaHemp d.o.o. - Eslovênia - Ljubljana, Cesta v Gorice 8 SI - 1000	10ml
PharmaCanna CBD	PharmaCanna - EUA - Flórida, 2615 State Rd. 7, Ste#B-530, Wellington, 33414	15ml / 300-3000mg

PharmaMed CBD	Isospec LCC - EUA - Flórida, Oakland Park, 3334	30ml / 1500-6000mg
Pharmaoil CBD	Pharmaoil - EUA - Flórida, 1061 Northwest 18th Avenue, Boca Raton	30ml / 1500-3000mg
Piping Rock Hemp Oil	Piping Rock - EUA - Nova York - 2110 Smithtown Ave Ronkonkoma, 11779	180cp
Pixaa CBD Oil	Just Hemp CBD - Irlanda - Dublin - 77 Camden Street Lower, Saint Kevin's, D02XE80	10-30ml / 1000-6000mg
Plain Jane CBD	Plain Jane - EUA - Oregon, PO Box 1761, Medford, 97501	30ml / 1000mg
Plant Based Labs CBD	Plant Based Labs - EUA - Nevada, 1710 Whitney Mesa Drive - Henderson, 89014	30ml / 1500mg
Plant Panda CBD	Plant Panda - EUA - UTAH - 631 W Spring Dew Lane, Lehi 84043	30ml / 750-1500mg
PlantaDEA CBD	PlantaDEA - Itália - Milão, Via Corrado II il Salico 4, 20141	50ml / 500mg
Plena CBD	Plena TM - EUA - Califórnia, Victoria, British Columbia, V8W	15-30ml
Plus CBD Oil	Plus CBD Oil - EUA - Nevada - 2688 S. Rainbow Blvd, Ste B, Las Vegas, 89146	30-60ml / 30-60cp / 150-900mg
PMB Essentials CBD	Prime My Body - EUA - Texas - 2810 Trinity Mills Rd, Suite 209-145, Carrollton, 75006	50ml / 1500mg
Polite CBD	Polite Hemp TM - EUA - Washington, 9369 8th Ave S, Ste B Seattle, 98108	30ml / 610-1500mg
Powerful CBD	Powerful Life - EUA - Flórida, 10470 Northwest 26th Street, Ste A, Doral, 33172	30ml / 1800-5400mg
Praxithera CBD	NanoLabs LLC - EUA - Colorado - 2833 N. El Paso St., Suite 130, Colorado Springs, 80907	30ml / 1000-1500mg
Prima CBD Oil	The Uplifters' Prima PBC - EUA - Califórnia - 2633 Lincoln Boulevard, 224, Santa Monica, 90405	60ml / 60cp / 600-1200mg
Primitive Oils CBD	Primitive Oils™ - EUA - Flórida - Kendall West, Miami, 33185	30ml / 30cp / 500-1000mg
ProLife CBD	ProLife CBD - UK - Birmingham, 3 Shawbury Village Shawbury Lane, Coleshill, West Midlands, B46 2RU	10-100ml / 800-2000mg
ProLife Hemp Oil CBD	ProLife Hemp - EUA - Delaware, Claymont 19703	1000-6000mg
Promediol CBD - Swiss Therapeutic Solutions	Promed Swiss S.A. - Suíça - Muzzano - Via alla Fosse 4 - 6933	30ml / 6000mg
Purofly CBD	Aurora Cannabis Inc - Canadá - Ontário, 3600 Ellesmere Rd., Toronto, M1C 1E9	9.4-100g / 125-2000mg
Proper Canna CBD	Proper Canna Naturals - EUA - Colorado, 2649 E Mulberry Unit#9 Fort Collins, 80524	30ml / 30cp / 450-1800mg
Provacan CBD	Ciitech - UK - London - High St, 70518, Barnet N20 2DR	10ml / 9-484mg
Prozera CBD	Prozera LLC - EUA - Flórida, W Cypress Creek Rd, Ste 101 # 1236 Fort Lauderdale, 33309	30ml / 3000-6000mg
Pura Earth CBD	Avicanna Pura Earth - Colômbia - Bogotá - Carrera 15 # 88-21, Oficina 702 Torre Unika Virrey	50ml
Pure Alpinium CBD Oil	Green Brothers Switzerland SA - Suíça - Lutry, Route de Lavaux 296, 1095	30ml / 2000mg
Pure Hemp Botanicals	Pure Hemp Botanicals - EUA - Colorado, PO Box 907, Niwot, 80544	30ml / 30cp / 300-3000mg
Pure Jamaican CBD	Seven Ten Limited - Jamaica - Monnetog Bau, 19-20 Bogue Industrial Estates	30ml / 60-1500mg
Pure Ratios CBD - Topical Path	Pure Ratios - EUA - Califórnia - 4026 Dove Street - Golden State Greens - San Diego, 92110	1cp / 40mg
Pure Spectrum Cannabidiol	Pure Spectrum HQ - EUA - Colorado, 32045 Castje Court, Suite 50 Evergreen, 80439	30ml / 250-5000mg
Pure Sun CBD	Pure Sunfarms - Canadá - Vancouver, 80 Delta Street, BC V4K3N3, 4431	30ml
PureKana CBD	PureKana LTD - UK - Watford - Hertz, WD244YY	30ml / 20-30cp
Purified CBD oil	Feel Good Health - Países Baixos - Amsterdã - Postbus 3042, 1001	10ml / 500mg
PurMed CBD	PurMed Global TM - EUA - Flórida, 95NE 4th Ave, Delray Beach, 33483	30ml / 400-4500mg
Purodiol CBD	Purodiol Limited UK - UK - 8 The Mount, Weybridge, KT13 89LT	30ml / 1500-6000mg
Quality CBD	Quality Cannabinoids - EUA - Flórida, 1090 NE 45th St, Oakland Park, 33334	30ml / 300-1000mg
Quantic Herbs CBD	EndoCanna Health - EUA - Califórnia, 4116, Magnolia Blvd, Burbank, 91505	30ml
RainforestMD CBD	Zelta Life S.A.S - Colômbia - Bogotá DC - Carrera 18A No. 39B-43	50-100ml / 500-2000mg
Rapid CBD	Isodiol - Suíça - Neuchâtel - Rue du Mole 1 c/o Athens Gestion 2000	30-120ml / 500-2500mg
Rare Cannabinoid	Rare Cannabinoid Company - EUA - Hawái - Po Box 61242, Honolulu, 96839	30ml / 500-3000mg
Rational Hemp CBD	Mountain Oil Trading Inc - EUA - New York - PO Box 2474, East Hampton, 11937	15-30ml / 1200-2400mg
Reakiro CBD Oil	Reakiro Poland Sp - Polónia - Rzeszów, ul. Jana Kilińskiego 2, 35005	10ml / 30-60cp / 300-1500mg
Real Relief - First Choice	First Choice Cannabis Products Ltd - Canadá - Columbia Britânica, 1941 Goodridge Rd, Sooke, V9Z 0C6	30ml / 27-50mg
Realize	Pure Global Inc - EUA - Califórnia, 500 Capitol Mall, Suite 2350, Sacramento - 95814	300-2000mg
Regenerum CBD	CBD Hemp Experts - EUA - Flórida, 83 Knight Box Rd, Orange Park, 32065	30ml / 1500mg
Re-Leaf - Icon Hemp	Icon Hemp - EUA - Texas, 1800 Justin Rd #1800A, Highland Village, 75077	30ml / 1000mg
ReliefCann CBD	ReliefCann Pharmaceuticals Inc - Canadá - Colúmbia Britânica, 335 1632 Dickson Ave, Kelowna, V1Y7T2	30-60ml / 1500-12000mg
Restora CBD	Restora Botanicals - EUA - Califórnia, 260 South Beverly Drive, Suite 209, Beverly Hills, 90212	30ml / 110-2200mg
Rethink CBD	Rethink - África do Sul - Paarl, 14 De Vreugde Crescent, WC, 7646	30ml / 30cp / 150mg
Reuni CBD Oil	Remederi USA LLC - EUA - Wyoming, 1309 Coffee Avenue STE 3587, Sheridan, 82801	30ml / 3600-7200mg
Revida Labs CBD	Revida Labs TM - EUA - Washington, Seattle - 98108	30ml / 1500-6000mg
Revidid Hemp CBD	Revidid LLC - EUA - Colorado - 1870 W 64th Lane, Denver, 80221	30-100ml / 500-6000mg
Royal CBD	Aceites Royal CBD - Argentina - San Salvador de Jujuy, La Caridad 320 Barrio Chijra, 4600	10-30ml
Sana Botanicals CBD	Sana Botanicals - EUA - Tennessee - 6165 Clarksville Pike, Joelton, 37080	30ml / 300-3000mg
Sana Hemp Juice	Hemp Juice Company BV - Países Baixos - JE Oude Pekela - Raadhuisweg 11, 9665	30ml
Sansal CBD	Sansal - EUA - Colorado - 8648 Lake Davis Rd, Pueblo, 81005	30ml / 500mg
Saratoga CBD	Saratoga CBD Company - EUA - Nova York 12866, 63 Putnam St, Saratoga Springs	30ml / 750-3500mg
SatiMed Phytocannabinoid	SatiMed UAB - Lituânia - Vilnius - Konstitucijos ave. 7, LT-09307	4200mg
Sativida CBD	Sativida - Espanha - Barcelona - Carrer de Balmes, 129 Bis, 3 - 1, 08008	10ml / 400-1500mg
Second Century AG CBD	Second Century Ag, LLC - Geórgia - 398 Fitzgerald Highway Oecilla, GA 31774	30ml
SELFe CBD	Self Evolution - EUA - Indiana, PO BOX 681355 Indianapolis, 46268	30ml / 15cp / 500-3500mg
Sensi CBD	Sensi Seeds - Países Baixos - Amsterdã - 1001 EZ Amsterdam - P.O. BOX 10952	10-30ml / 60cp
Sinceritas CBD Oil	Sinceritas JSC Subsidiary - Macedónia - Rosoman - Provalija Locality NN, 1422	10ml / 200mg
Skin Restore	Green Care - EUA - Flórida - NW 27th Street, Doral, 8601	14ml
Softcann CBD	FCM global - Colômbia - Antioquia, El Guamito, Cerro, El Capiro, Finca Las Brujas # 48, La Ceja	100ml / 200mg
Solverra CBD	Solverra - EUA - Texas, 3604 Clubview Drive, Garland, 75044	30ml / 30cp / 750-5000mg
Sono CBD	Sono - EUA - Flórida, 901 Brickell Key Blvd, Miami, 33131	60ml
Soulev CBD	Soulev - Portugal - Lisboa, Praça Duque de Saldanha 1ED, Atrium Saldanha	30-50ml / 500-2000mg
Southern CBD Solutions	Nashville CBD Solutions - EUA - Tennessee - Brentwood 7018 Church St E Brentwood, 37027	30ml / 30cp / 300-2400mg
Sow eden CBD	Sow Eden - EUA - Califórnia, 1171 E. Alosta Ave #312 Azusa, 91702	15-475ml / 300-2500mg
Spectrum Cannabis	Canopy Growth - Canadá - Ontário - 1 Hershey Drive - Smiths Falls, K7A 0A8	40ml / 30cp
Spectrum Therapeutics	Spectrum Therapeutics - Canadá - Ontário - 1 Hershey Drive, Smiths Falls, K7A 0A8	40ml / 30cp
Speedy Naturals CBD	Speedy Naturals - UK - Cobham, Regus Express 1st Floor, Cobham MSA M25 J9/10, Downside, KT11 3DB	30cp / 300-1500mg
Sphera CBD	Sphera Joy - EUA - Califórnia, 2838 Tan Tam Drive, Escondido, 92029	10-30ml / 30cp / 750-6000mg
Spin Dr. CBD Oil	Spin Doctor - Kirn LLC - EUA - Flórida, Miami Beach, 1205 71st Street, 33141	30ml / 500mg
Spirit Leaf CBD	Spirit Leaf - EUA - Flórida - 2414 East Sunrise Boulevard, Fort Lauderdale, 33304	30ml / 500mg
St. John's Nutrition - CBD Oil	St. John's Nutrition - EUA - Alabama - 832 Snow St # A, Oxford, 36203	30ml / 1500-3000mg
Sunmed CBD	Sunflora Inc. - EUA - Flórida, 600 8th Ave W Palmetto, 34221	30ml / 300-1200mg
Sunny Skies CBD	Sunny Skies CBD - EUA - Wisconsin, 100 W Main St Durand, 54736	30-60ml / 3000-6000mg
Sunsoil CBD Oil	SUNSOIL - EUA - Vermont, S Winooski Avenue, Burlington, 05401	60ml / 30-90cp / 500-2400mg
Supreme Kalm CBD	Supreme Kalm - EUA - Oklahoma, 3003 N Broadway Street, Poteau, 74953	30ml / 30cp / 750-3000mg
Surterra Theragels CBD	Surterra Wellness - EUA - Flórida - 15 SW First Avenue, Gainesville, 32601	2cp
Sweet Lyfe Gummies	Sweet Lyfe - EUA - Flórida, 3017 Greene St. Hollywood, 33020	10-25cp / 600-1500mg
Swiss CBD	Schibano Pharma AG - Suíça - Tüfi 450 CH-9105 Wald-Schönengrund	10ml
Swiss Vitalis CBD	Swiss Vitalis - França - Paris - 60 rue François Premier, 75008	10ml / 1000-3000mg

Swissextract CBD	Swissextract - Suíça - Baar - Lätlichstrasse 6, 6340	10-30ml
Synchronicity CBD	Functional Remedies LLC - EUA - Colorado - 1000 S. McCaslin Blvd. Suite 301 Superior, 80027-9998	30ml / 1000mg
Syqe air herbs	Syqe Medical - Israel - Syqe Medical, Tel Aviv, 686914	15-60mg
T5K CBD - KM Relief	KM Relief - EUA - Colorado, 7210 Valtec Ct Boulder, 80301	30ml / 5000mg
Tactical Relief CBD	Allied Corp. - Canadá - Colúmbia Britânica, 1405 St. Paul Street, #201, Kelowna, V1Y 2E4	30ml / 1000-6000mg
Tegra EUROLINE CBD	Korasana - EUA - Flórida - 2106 NW 4th place - Gainesville, 32603	30ml / 6000mg
Tegra Latam Line	FoliumMed SAS - Colúmbia - Bogotá, Calle 69 nº4-48, oficina 401	30ml / 60cp / 300-3000mg
Tegra Proline CBD	Ciitech - UK - London - High St, 70518, Barnet N20 2DR	10-30ml / 300-2400mg
Tegra USALINE CBD	Korasana - EUA - Flórida - 2106 NW 4th place - Gainesville, 32603	30ml / 6000mg
Terramed CBD	Rebotanicals Inc. - EUA - Carolina do Sul, 8856 Pee Dee Hwy, Conway, 29527	30ml / 500-7500mg
The CBD Side	The CBD Side - Espanha - Barcelona, Carrer de la Maquinista, 44, local 2, 08003	3-50ml / 500-3000mg
The Lunatic CBD	MJ Packaging LLC - EUA - Oregon, 75936 Rock Crest Street, Rainier, 97048	30ml / 1000-3000mg
TheraCeed CBD	Columbia Care - EUA - New York, 212 E 14th Street New York, 10003	30cp
Theraplant CBD	Theraplant - EUA - Connecticut, 856 Echo Lake Rd, Watertown, 06795	30ml
Thuswell CBD	Thuswell - EUA - Utah, 450 S 400 E 230 Suite, Bountiful, 84010	30ml / 60cp / 3500mg
Tinkun THC	Tinkun Olam - EUA - Califórnia, 1601 S Soto St, Los Angeles, 90023	30ml / 600mg
TM CBD	TM Pharmaceutical - EUA - Flórida, 19910 W Dixie HWY, Miami, 33180	30ml
TopshelfMed CBD Oil	Sunny Skies CBD LLC - EUA - Wisconsin - 100 W Main St. Durand, 54736	30-60ml / 750-6000mg
Tropical CBD	Tropical CBD - EUA - Florida, 5373 N Nob Hill Road, Sunrise, 33351	30ml
Trulieve Truclear Concentrate	Trulieve - EUA - Flórida - 10347 Bonita Beach Road SE, Bonita Springs, 34135	1g
TudoLegal CBD	TudoLegal - EUA - Flórida - 15805 Biscayne BLVD Ste 201 Aventura, 33160	30ml / 1500-6000mg
Tweed Highlands Oral Spray	Delta 9 Cannabis - Canadá - Manitoba - 827 Dakota Street, Winnipeg, MB R2M 5M2	40ml / 1600mg
UB Super	UB Super - EUA - Carolina do Norte, 2024 Scrimshaw Place, Wilmington, 28405	500mg
Ultimate Nutritional CBD Softgels	Ultimate Nutritional Inc - EUA - Connecticut, 21 Hyde Road, Farmington, 06032	6-8cp
Ultrun CBD	UltrunCBD - EUA - 6013 Benjamin RD, Suite 201, Tampa, 33634	15-30ml / 750-5000mg
Upaya CBD	Upaya CBD - EUA - Flórida, 5805 Blue Lagoon Dr, Miami, 33126	30ml / 1500mg
UpState Elevator CBD	UpState Elevator Supply Co - EUA - Vermont, 699 Pine St. Suite 2 Burlington, 05401	60ml / 30cp / 900-3000mg
USAHemp	USA Hemp CBD - EUA - Oregon - Rural Dell - Molalla - 97038	250-1500mg
USAHemp CBD	USA Hemp CBD - EUA - Oregon - Rural Dell - Molalla - 97038	250-1500mg
Valens CBD	Valens CBD LLC - UK - London - 71-75, Shelton Street, Covent Garden, WC2H 9JQ	30ml / 3000mg
Valens Wellness CBD	Neurogan - EUA - Califórnia - 707 Broadway, Ste 800 - San Diego, 92101	30ml / 3000mg
Valtellinamed CBD	Valtellinamed - Itália - Milão, Via Vincenzo Monti, 92 20145	10-30ml / 500-6000mg
Vantage Hemp CBD	Vantage Hemp - EUA - Colorado, 2337, 115th Avenue, Greeley, 80634	30ml / 3000mg
Verdecann Aceite CBD	Verdecann - Colúmbia - Antioquia - Vereda Guamito, El Capiro, Finca Las Brujas # 48, La Ceja	10ml
Verdemed CBD	Verdemed - EUA - Nevada - E. Warm Springs Rd. Suite B160 Las Vegas 89119	30-100ml / 30cp / 300-10000mg
Verdemed Sativyl	Verdemed - EUA - Nevada - E. Warm Springs Rd. Suite B160 Las Vegas 89119	30-100ml / 30cp / 300-10000mg
Verdi CBD Oil	Verdi SL - Espanha - Barcelona - C/Penedès, 03, 08012	10ml / 60cp / 260-1840mg
Verdivita	Verdivita - EUA - Califórnia, 1968 S.Coast Hwy #5029, Laguna Beach, 92651	30ml / 1000mg
Veritas Farm Tincture	Veritas Farm - EUA - Colorado - 8648 Lake Davis RD, Pueblo, 81005	30-100ml / 30cp / 250-2000mg
Verum Viridi CBD	Verum Viridi - Países Baixos - Amsterdam, Zaanstraat121, 1013 RW	10ml / 750-6000mg
Vida Biológica CBD	Vida Biológica - EUA - Flórida - 1172 S. Dixie Highway, Suite #293, Coral Gables, 33146	30-60ml
Vitadiol CBD	57MED - Colúmbia - Cudinamarca, Cota, Km 3.5 Autopista Medellín Costado Sur Módulo 2 Bodega 74	30ml
Vitadol CBD	Vitadol - Alemanha - Berlin - Endower GmbH Alexanderplatz, 1 10178	10ml
VitalCBD	VitalCBD - Áustria - Gleisdorf - Vitrasan GmbH, Pirching 95/1 - 8200	100ml
Vitality CBD	Vitality CBD LTD - UK - Wainwright Street, Aston, Birmingham, B6 5TJ	30ml / 300-2400mg
Vitality Health Hemp Oil	Vitality Health & Wellness - EUA - Flórida, 801 Fourth Street, Miami Beach, 33139	30-60ml / 1500-3000mg
Vitox CBD	Vitox - Alemanha - Pirmasens, Siegfried Schreiner, Bitscher Str. 13 66955	10-30ml
Volcanic CBD	Sonder Fulfillment - EUA - Arizona, 610 S Park Ave, Tucson, 85719	30ml / 1500-3000mg
Walden Extract	Walden - EUA - Washington, 2916 State Street, 201, Everett, 98201	1g
Warfighter CBD	Warfighter Hemp - EUA - Colorado, 610 S Lipan St Denver, 80223	30ml / 30cp / 1500-6000mg
Water Soluble CBD	American Shaman - EUA - Missouri - 2405 Southwest Blvd, Kansas City, 64108	5-30ml / 300mg
Welev CBD	Welev Pharma - EUA - Texas, 24314 Camillia Ridge Way, Katy, 77493	30ml / 3000-7500mg
Wellcann CBD	Wellcann Wellness Store - Portugal - Cascais, Av. 25 de Abril 5B, 2750-513	10ml-30ml / 750-2000mg
Wisgro Hemp Farm CBD	Wisconsin Growing CO - EUA - Milwaukee, 1345 N Jefferson St 438, WI 53202	60ml / 6000mg
WMMC CBD	Aurora Cannabis Inc - Canadá - Ontário, 3040 Markham Industrial Park, Markham, L3R 6G4	30ml / 5000-6000mg
Xannadiol CBD	Caillon Hamonet - Uruguai - Montevideo - Avda Italia 5630	30ml
Xativa CBD	iX Syrinx Pty Ltd - Austrália - Vitória, 110 Merrindale Drive, Croydon, 3136	30cp
XK CBD	Exka Inc - Canadá - Québec, 7625 Route Arthur Sauvé, Mirabel, J7N	20-30ml / 500-1500mg
Xula CBD	Xula - EUA - Califórnia, 3003 West Olympic Blvd Ste 205 Unit 5., Los Angeles, 90006	30ml / 600-1400mg
XX1 Farm CBD Oil	XX1 Farm - Portugal - Almada - Rua José Afonso, 2810-237	10-30ml / 500-2000mg
Yuluka Health CBD	Yuluka Health - Colúmbia - Cauca, Manzana e LT B Par Industrial El paraíso Santander de Quilichao	30cp / 500-750mg
ZAMZ CBD	Zanz - França - Suresnes, 2 rue du mont valérien, 92150	10ml
Zatural CBD	Zatural TM - EUA - Idaho, 1150 E 990 S, Eden, 83325	30-120ml / 300-12000mg
Zipvit CBD	ZipVit Ltd - UK - Staffordshire - The Towers Business Park, Rugeley, WS15 1UZ	10ml / 360cp