



FLORICANNABIS

CONEXÕES

UMA PONTE ENTRE CIÊNCIA E SAÚDE.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM
FARMACOLOGIA



Potencial terapêuticos dos cannabinoides para a doença de Parkinson

Dra. Ana Carolina Ruver Martins

Farmacêutica

*Especialista em farmacologia e interações
medicamentosas*

Mestre em biociências

Doutora em farmacologia

Florianópolis, 2024





Por que estudar a doença de Parkinson e uso de canabinoídes?



Por que estudar DP e canabinoides?

Segundo distúrbio neurológico mais prevalente no mundo

Prevalência global de 0,3%, aumentando para 1-3% na população acima de 60 anos

Projeção de 17 milhões de indivíduos com DP em 2040

Afeta em grandes proporções a qualidade de vida dos pacientes



Por que estudar DP e canabinoides?

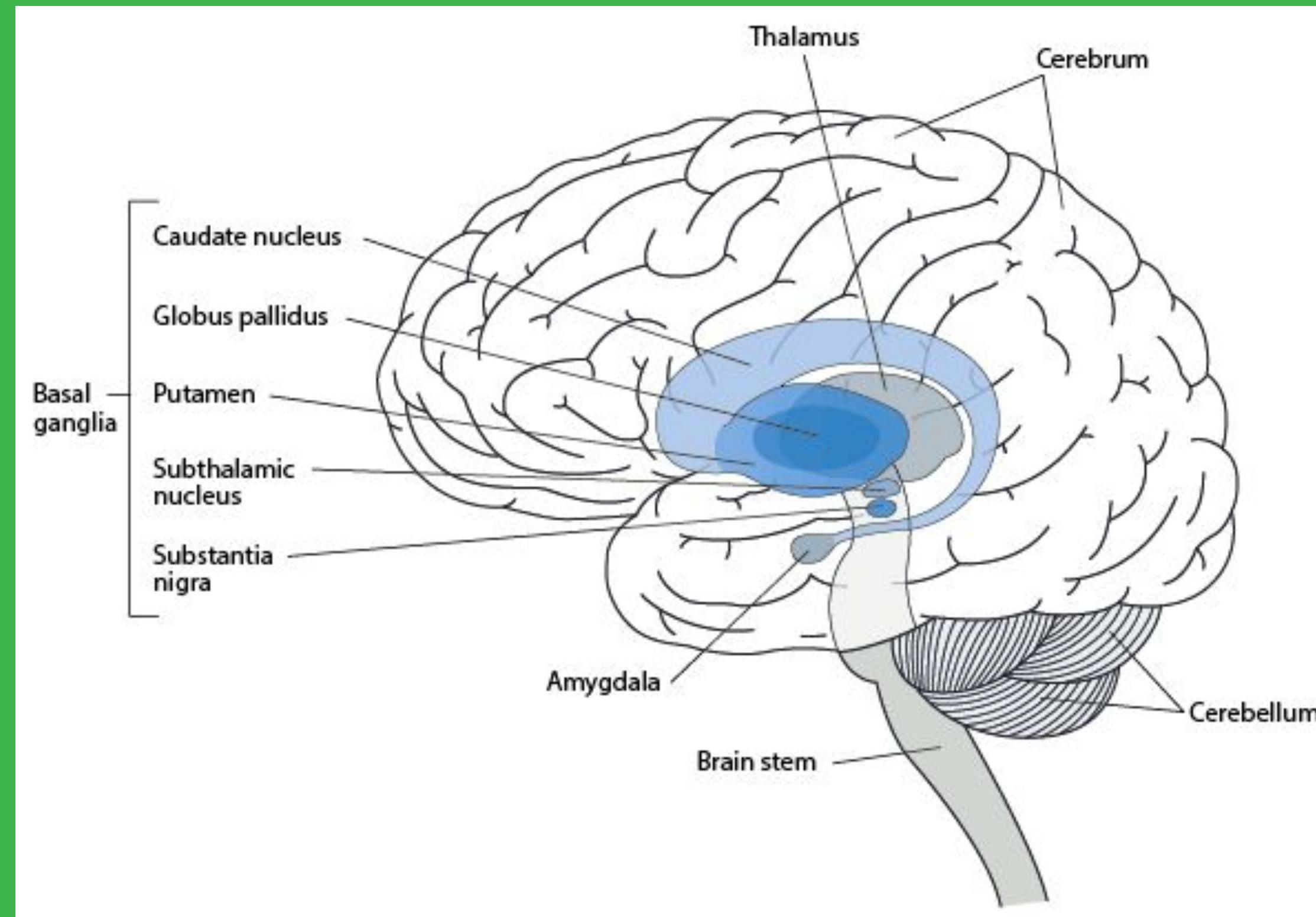
Baixa eficácia
dos
tratamentos
sobre os
sintomas
não-motores

Efeitos
colaterais de
longo prazo

Cannabis:
potencial
terapêutico;
poucos estudos
clínicos
experimentais

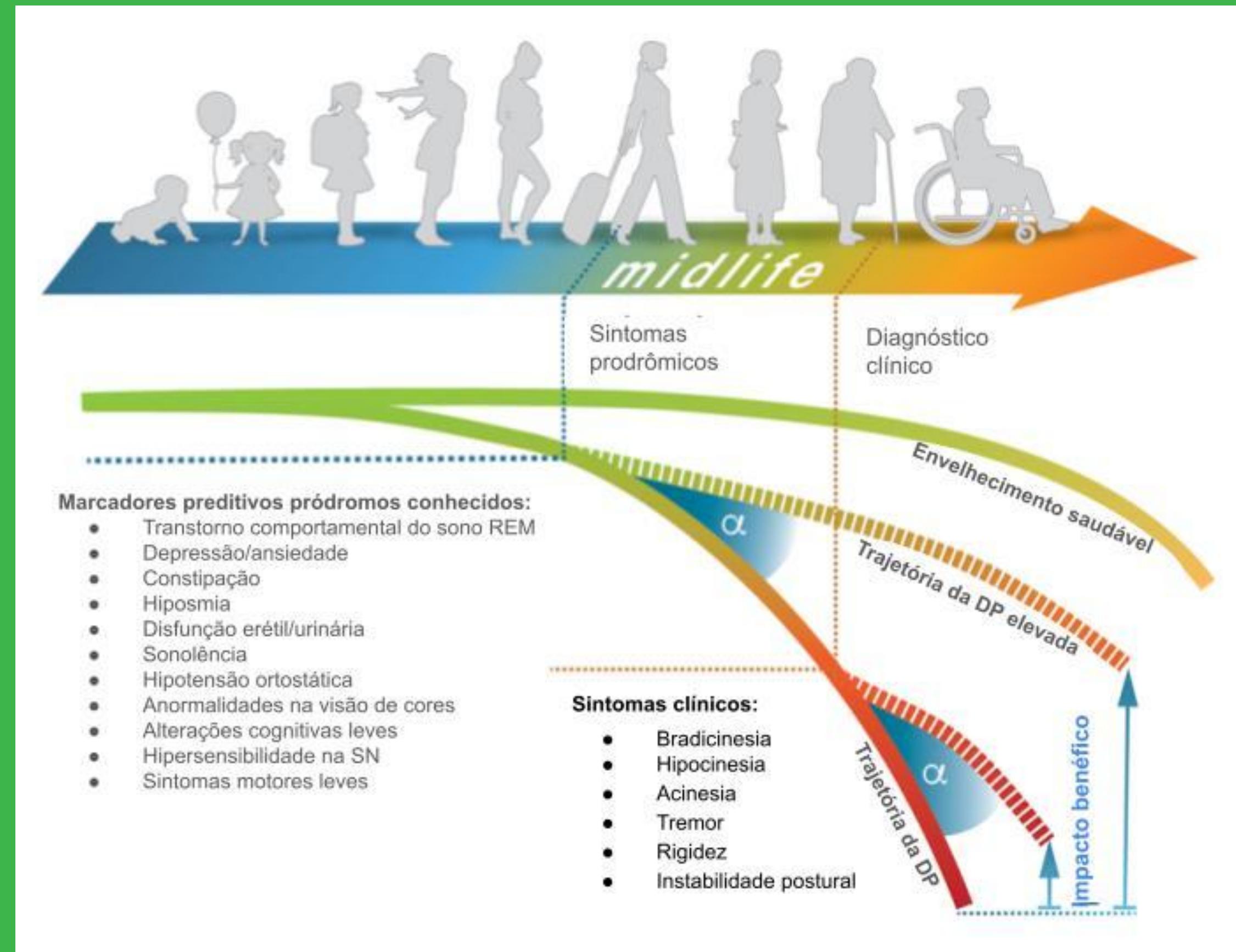


Alterações neuropatológicas





Manifestações clínicas

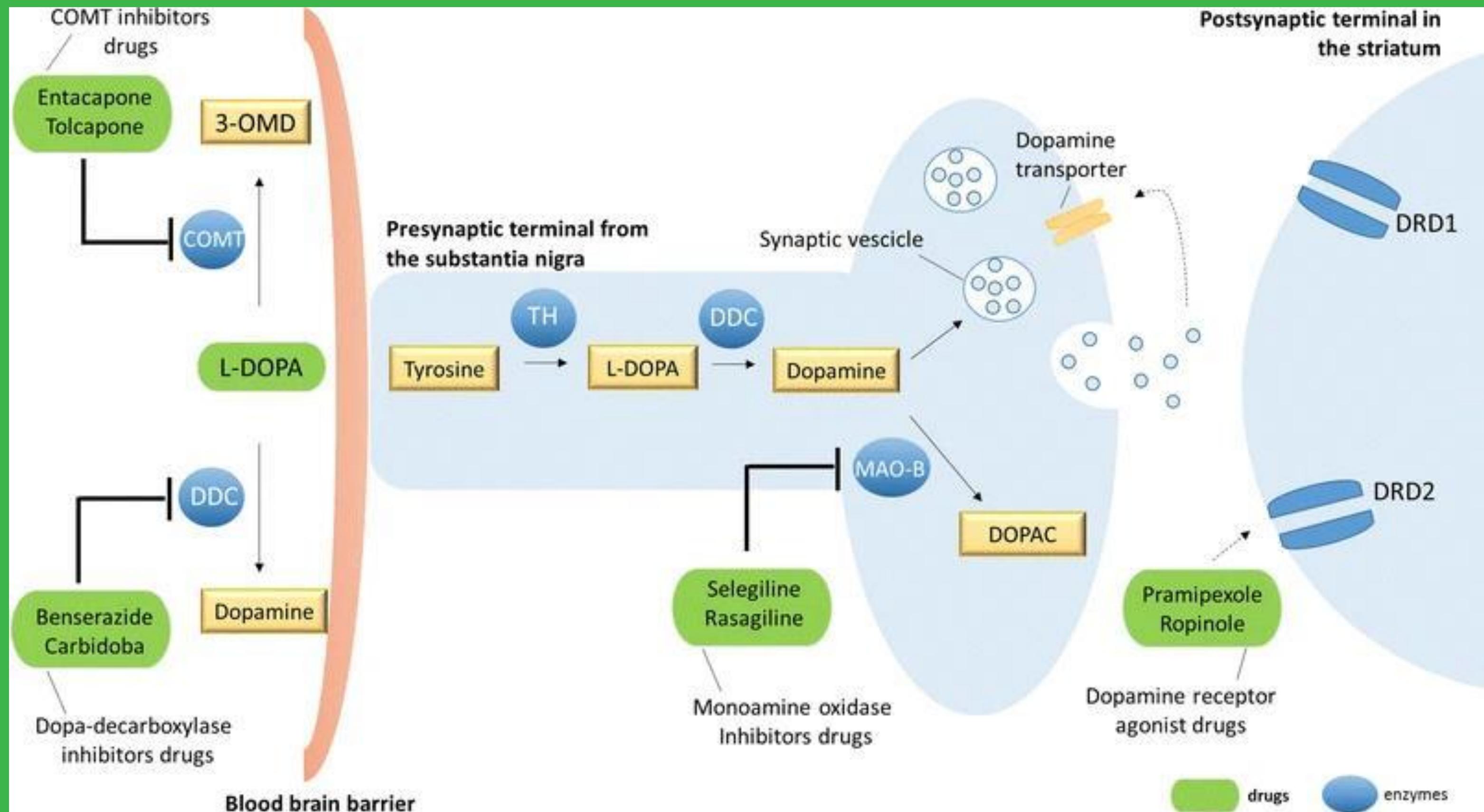




Abordagens Terapêuticas Atuais e Suas Limitações



Tratamento farmacológico



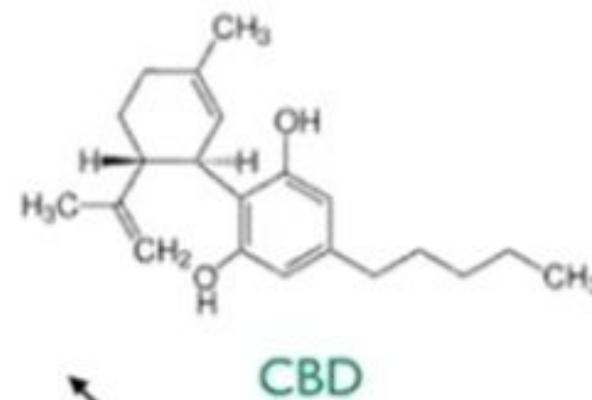
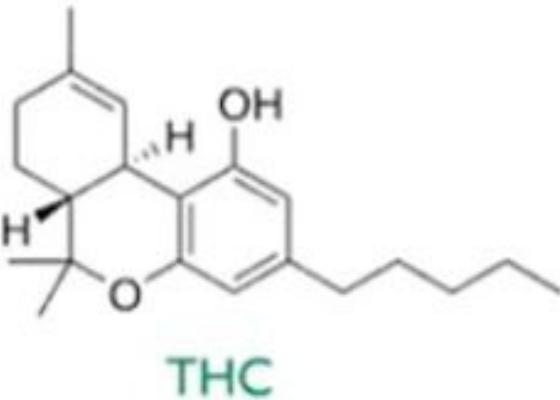
(Babayeva, 2016; Politi; Ciccacci; Borgiani, 2018)



Cannabis e Sistema Endocanabinoide



Principais fitocanabinoides estudados



CONTEÚDO DE THC

Flores: 10-12%

Folhas: 1-2%

Ramos: 0.1-0.3%

Raízes: 0.03%

DEFINIÇÃO CRIMINAL (EUA)

Entorpecente: >1% de Δ9-THC

Fibra (cânhamo): <0.3% de Δ9-THC





Cannabis e sistema endocanabinoide

CB1 presente em:

- 1. Sistema Nervoso Central
- 2. Pulmões
- 3. Sistema Vascular
- 4. Músculos
- 5. Trato Gastrointestinal
- 6. Órgãos reprodutores

CB2 presente em:

- 1. Baço
- 2. Ossos
- 3. Pele

CB1 + CB2 presentes em:

- 1. Sistema Imune
- 2. Fígado
- 3. Médula Óssea
- 4. Pâncreas

CB1 presente em:

- 1. Córtex
- 2. Núcleo caudado e putâmen (Núcleus accumbens)
- 3. Ganglios basais
- 4. Hipotálamo
- 5. Cerebelo
- 6. Hipocampo
- 7. Amígdala
- 8. Médula espinal

CB2 presente em:
Célula gliais

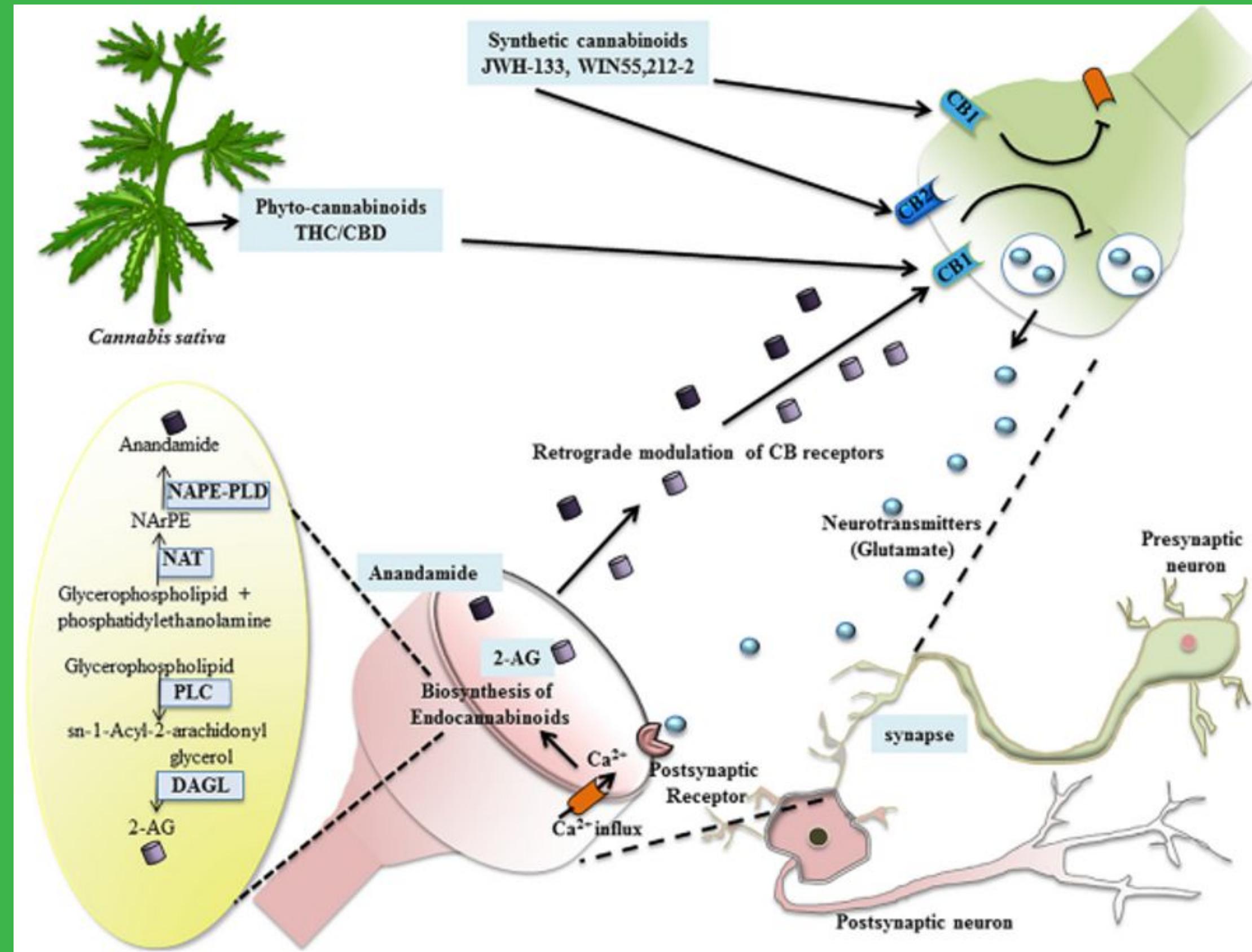
CB1 + CB2 presentes em:
Tronco encefálico

Adaptado para
o Português.
Publicação original:





Modulação pelo sistema endocanabinoide



(Rahman et al., 2019)



Evidências clínicas sobre o uso de canabinoides na DP

Título	Autor	Canabinoides (Dose)	Principais achados
Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: A pilot study	Sieradzan et al., 2001	Nabilona (THC) 0,03mg/kg via oral de forma aguda	Redução do total das discinesias comparada ao placebo
Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: A randomized double-blind crossover study	Carroll et al., 2004	Extrato etanólico de Cannabis - THC até 0,25 mg/kg - 4 semanas	Não ocorreu efeito anti-discinético
Survey on Cannabis Use in Parkinson's Disease: Subjective Improvement of Motor Symptoms	Venderová et al., 2004	Cannabis por qualquer via de administração	Estudo exploratório. Melhora da sintomatologia geral em 45,9% dos respondentes
Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease	Zuardi et al., 2009	CBD isolado titulado 150mg CBD / semana - 4 semanas	Redução dos sintomas psicóticos e sintomatologia geral
Cannabis (Medical Marijuana) Treatment for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson Disease: An Open-Label Observational Study	Lotan et al., 2014	Cannabis inalada (0,5g) com dose desconhecida 30 minutos antes da avaliação	Melhora dos sintomas motores (bradicinesia, rigidez e tremor), sono e dor
Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series.	Chagas et al., 2014a	CBD isolado 75mg/dia ou 300mg/dia - 6 semanas	Potencial de redução dos distúrbios relacionados ao sono REM
Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial	Chagas et al., 2014b	CBD isolado 75mg/dia e 300mg/dia - 6 semanas	Melhora da qualidade de vida (especialmente dose de 300mg/dia) sem melhora na UPDRS
Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease are Reduced by Nabilone	Peball et al., 2020	Nabilona (THC) 0,75 mg/dia via oral - 4 semanas	Melhora geral dos sintomas não motores, especialmente ansiedade e sono
Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease	De Faria et al., 2020	Administração aguda de 300mg de CBD	Redução de ansiedade e amplitude do tremor em situação ansiogênica
Short-Term Cannabidiol with Δ-9-Tetrahydrocannabinol in Parkinson's Disease: A Randomized Trial	Liu et al., 2024	Administração oral de 1.25 mg/kg/day CBD até (191,8mg/dia) THC (6,4mg/dia), 4 semanas	UPDRS 3 significativa comparada ao basal, mas com efeito placebo.



Evidências clínicas sobre o uso de canabinoides na DP

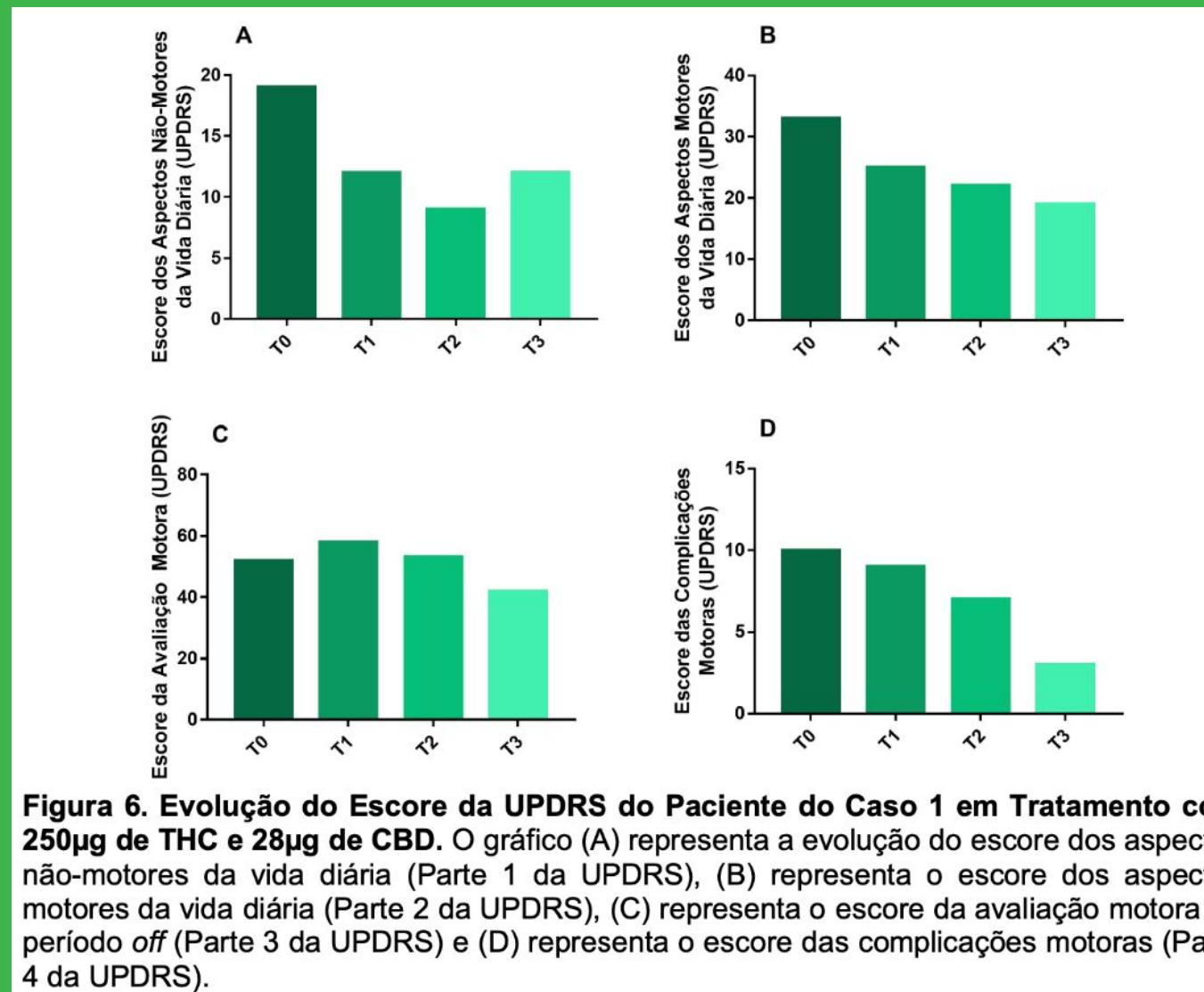


Figura 6. Evolução do Escore da UPDRS do Paciente do Caso 1 em Tratamento com 250 μ g de THC e 28 μ g de CBD. O gráfico (A) representa a evolução do escore dos aspectos não-motores da vida diária (Parte 1 da UPDRS), (B) representa o escore dos aspectos motores da vida diária (Parte 2 da UPDRS), (C) representa o escore da avaliação motora no período off (Parte 3 da UPDRS) e (D) representa o escore das complicações motoras (Parte 4 da UPDRS).

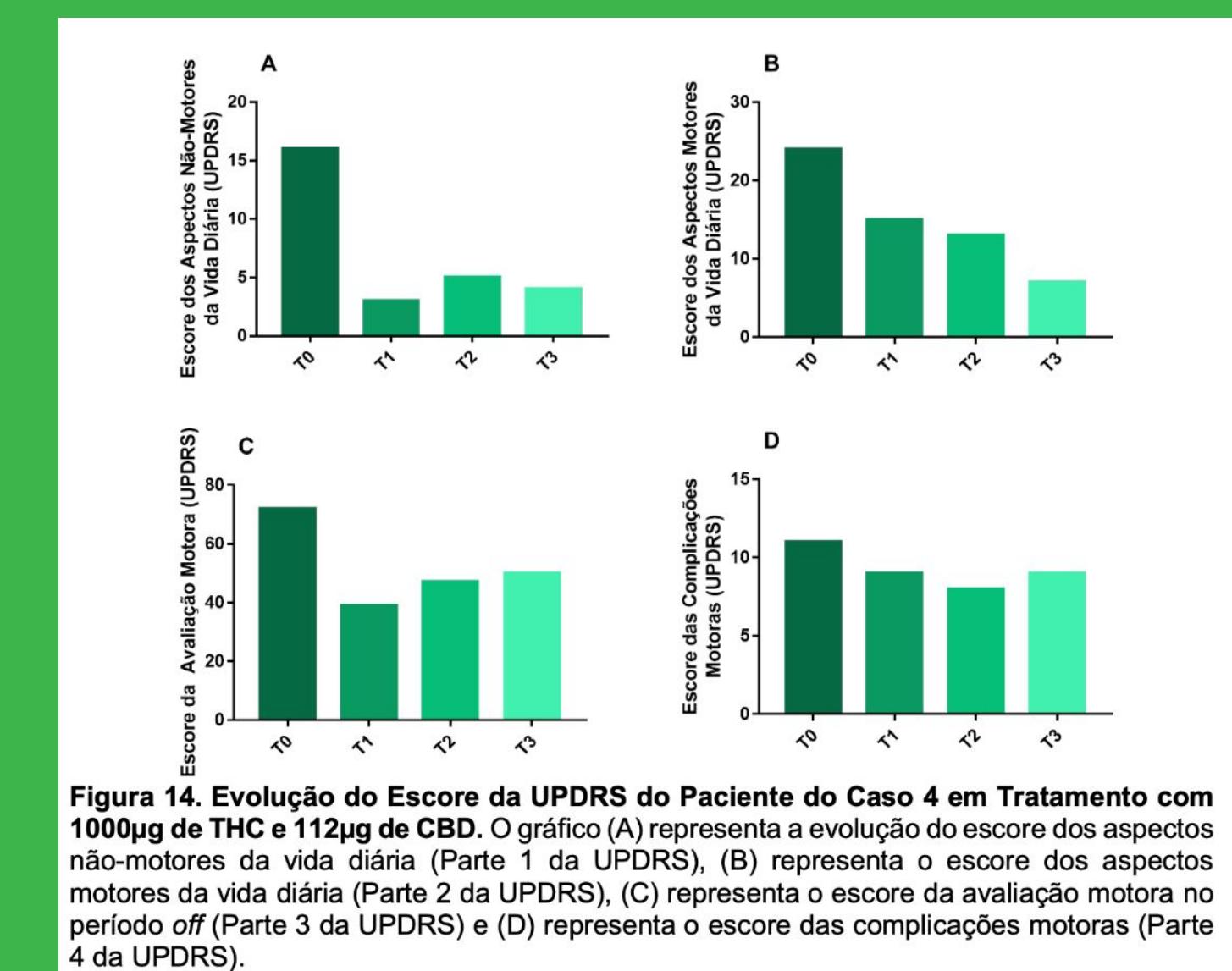


Figura 14. Evolução do Escore da UPDRS do Paciente do Caso 4 em Tratamento com 1000 μ g de THC e 112 μ g de CBD. O gráfico (A) representa a evolução do escore dos aspectos não-motores da vida diária (Parte 1 da UPDRS), (B) representa o escore dos aspectos motores da vida diária (Parte 2 da UPDRS), (C) representa o escore da avaliação motora no período off (Parte 3 da UPDRS) e (D) representa o escore das complicações motoras (Parte 4 da UPDRS).



Estudo clínico realizado na UFSC



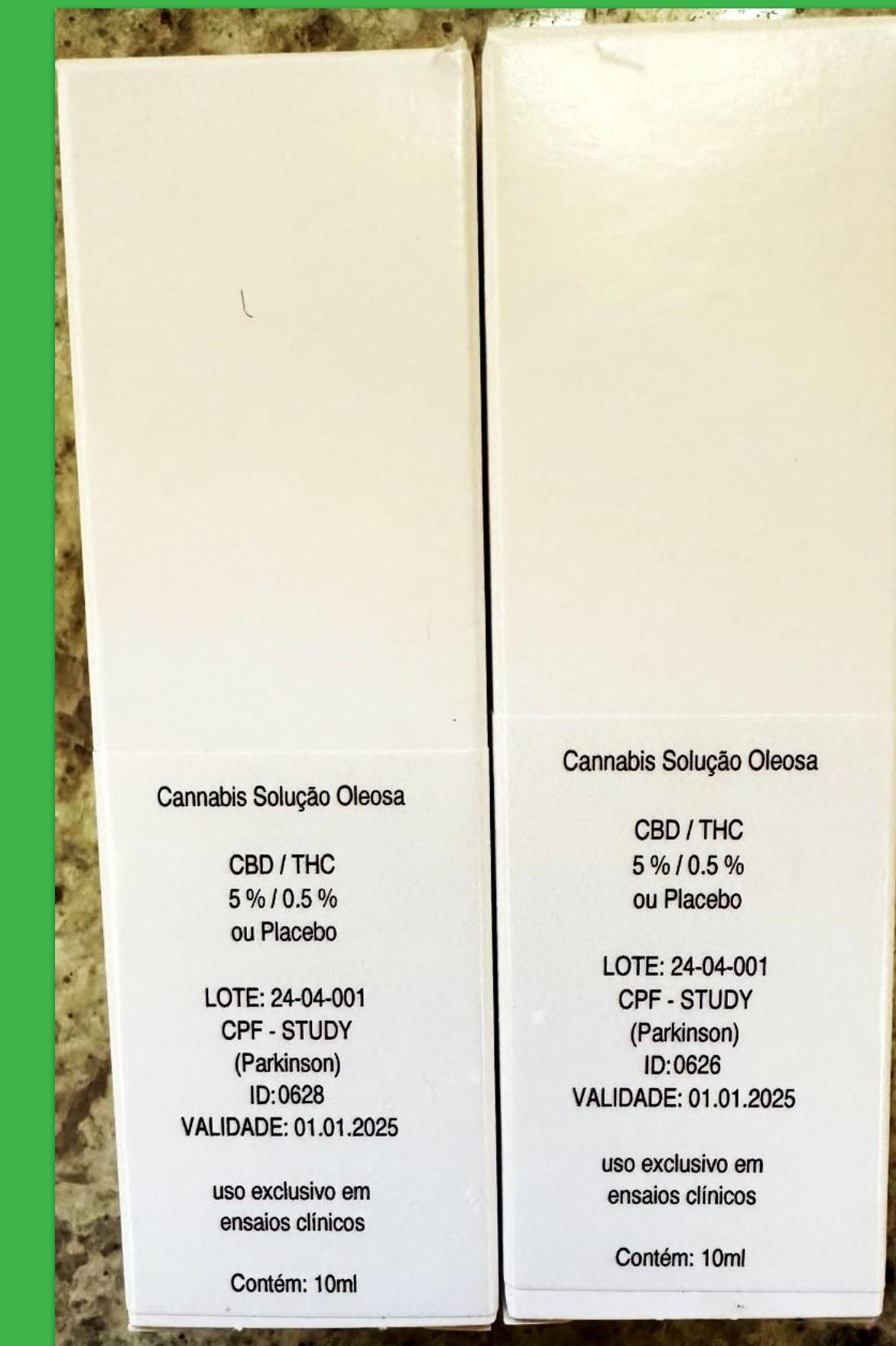
Aspectos éticos

Aprovação pelo comitê de ética:

- Comitê de Ética (CEPSH-UNIOESTE):
 - CAAE nº 59839722.1.0000.0107 e parecer consubstanciado no 5.771.756;
- Comitê de Ética CEPSH-UFSC:
 - CAAE nº 59839722.1.3001.0121 e parecer consubstanciado no 5.827.718;
- Cadastrado e outorgado pelo CNPq pelo processo no 400082/2022-5;
- Publicado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) com o número RBR-10n7gx74;
- Obteve-se Autorização para Ensino e Pesquisa (AEP) e Licença de Importação (LI) para o produto investigacional via Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);
- O ensaio foi conduzido de acordo com os princípios éticos estabelecidos:
 - Diretrizes de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional sobre Harmonização (**ICH-GCP**);
 - Declaração de Helsinki de 2013;
 - Resolução no 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde;
 - LGPD.



Caracterização do produto e dose utilizada





Critérios de inclusão

- i) diagnóstico prévio de DP idiopática;
- ii) estadiamento 3 ou inferior da DP pela escala Hoen e Yahr modificada;
- iii) idade >50 anos, do sexo masculino ou feminino;
- iv) manifestação clínica da DP;
- v) tratamento estável há pelo menos 30 dias;
- vi) Assinar o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

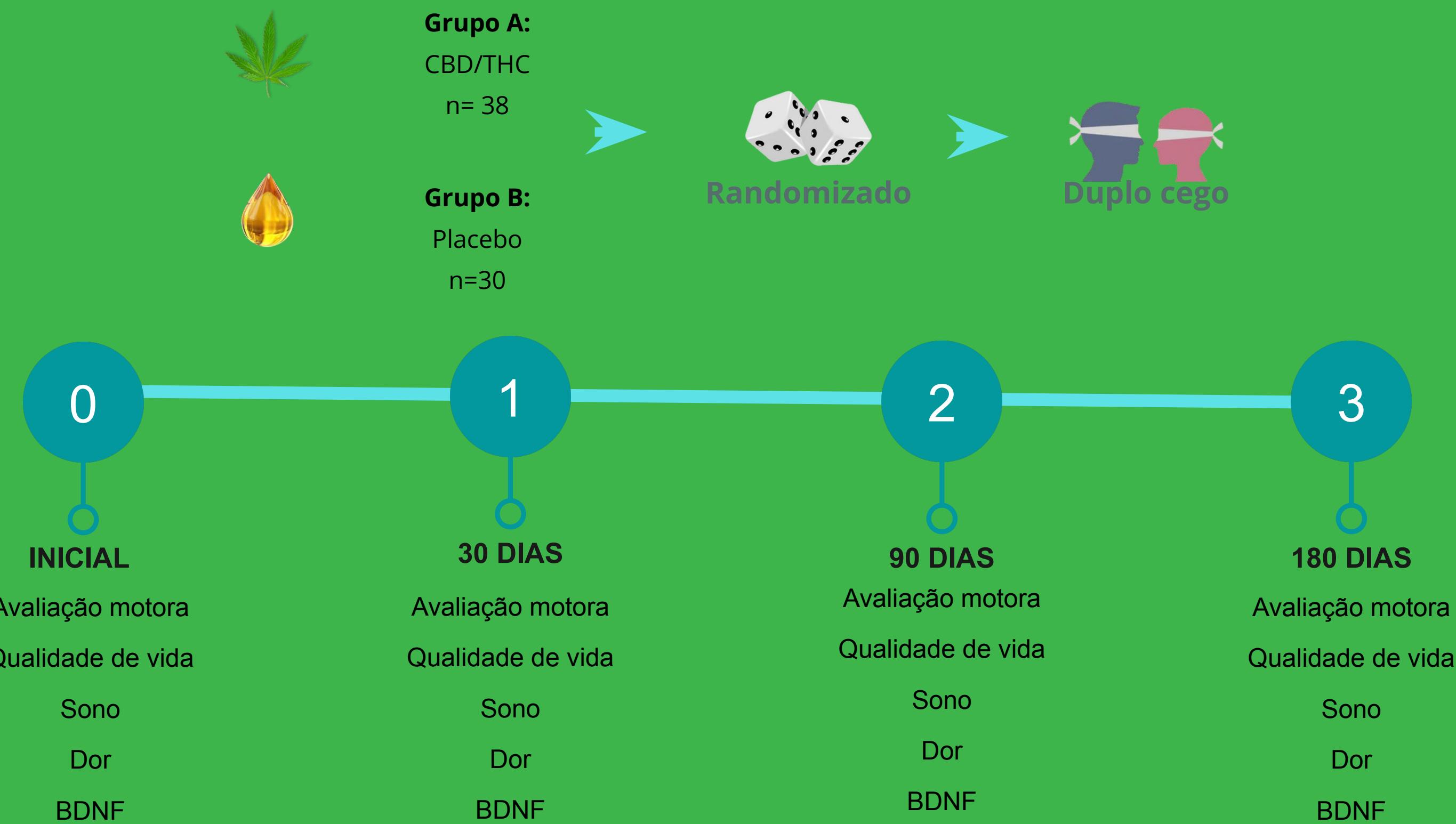


Critérios de exclusão

- i) decisão médica de que a participação no estudo não é o melhor para o paciente;
- ii) presença de qualquer condição que não permita que o protocolo siga de forma segura;
- iii) distúrbios renais, hepáticos, cardiovasculares clinicamente significativos previamente identificados ou verificados na seleção;
- iv) fazer uso de canabinoides por qualquer via de administração;
- v) diagnóstico de dependência de álcool;
- vi) histórico ou ter parentes de primeiro grau com histórico de qualquer nível de psicose;
- vii) ter participado em projetos de pesquisa clínica nos dois meses anteriores ao início do estudo.



Desenho do estudo





Ferramentas para coleta de dados

Gravidade dos sintomas: MDS-UPDRS;

Sintomas Motores:

Gravidade dos sintomas motores: MDS-UPDRS parte 3;

Flexibilidade: Flexímetro de Wells;

Dor: Questionário McGill;

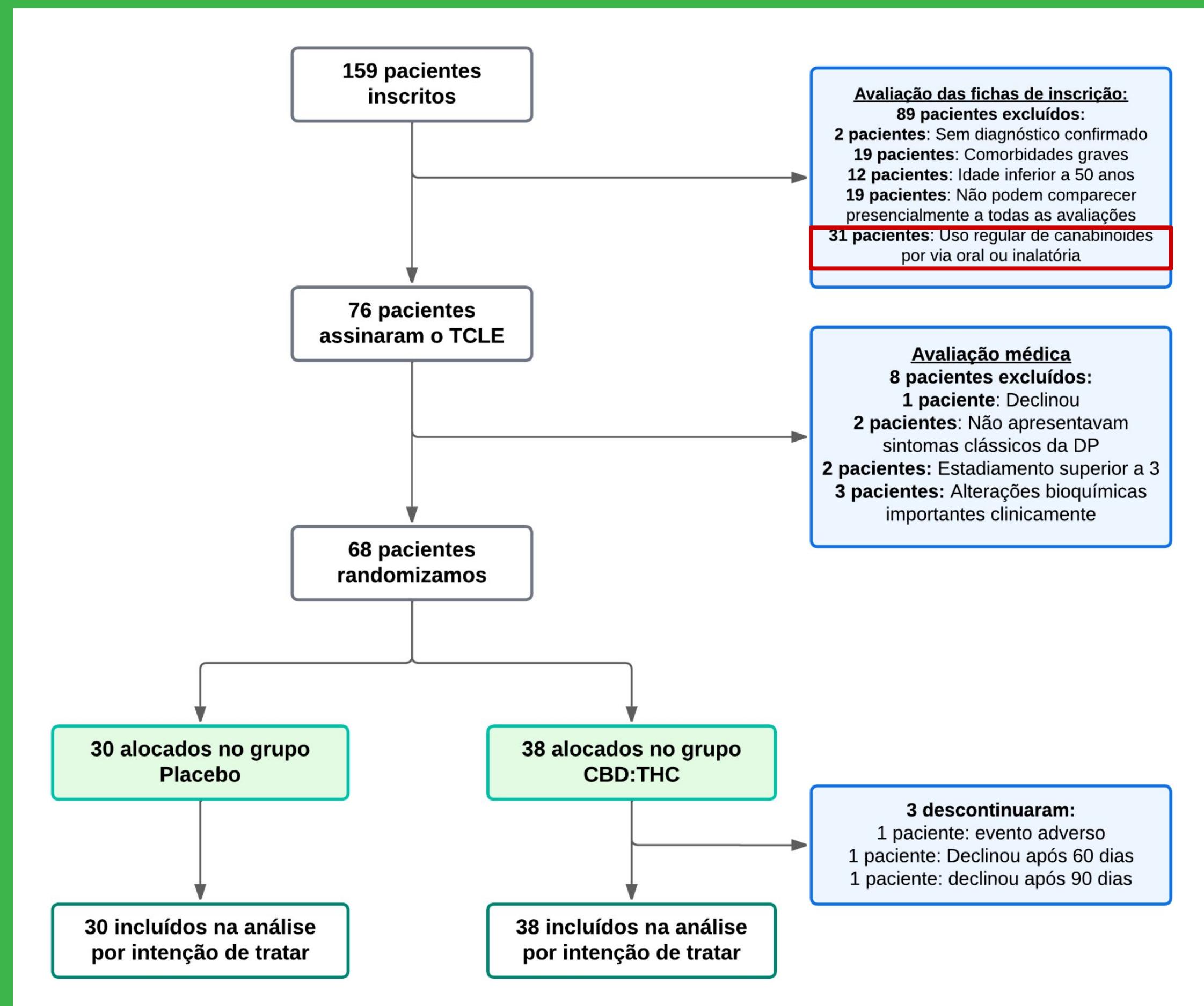
Sono: Índice de qualidade de sono de Pittsburgh (PSQI);



Resultados



Resultados





Resultados

Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline				
A) Analysis by treatment group:	CBD / THC (n = 38)	Placebo (n = 30)	Mann-Whitney U p-value	Levene's p-value
Age, mean years (SD)	65,4 (8,4)	66,8 (8)	0,549	0,665
Weight, mean kg (SD)	74,41 (13)	76,36 (11,3)	0,955	0,160
BMI, mean kg/m ² (SD)	25,91 (3,6)	26,93 (3,4)	0,482	0,823
Time since diagnosis, mean years (SD)	6,4 (3,5)	6,3 (4)	0,847	0,686
Disease stage (H&Y), mean (SD)	2,2 (0,6)	2,15 (0,6)	0,741	0,649
MDS-UPDRS score†, mean (SD)				
MDS-UPDRS total of parts I,II,III,IV	73,7 (23,5)	75,9 (27)	0,743	0,574
MDS-UPDRS part I nm-EDL	12,5(6,8)	11(6,5)	0,407	0,426
MDS-UPDRS part II m-EDL	15(8,3)	15(5,1)	0,956	0,030
MDS-UPDRS part III motor	44,8 (16)	43,8 (16)	0,926	0,860
MDS-UPDRS part IV motor complications	3,5(4,2)	3,5(4)	0,980	0,832
PDQ-39, mean (SD)	36,4 (15)	31,4 (14)	0,176	0,214
B) Analysis by sex:	Men (n = 42)	Women (n = 26)	Mann-Whitney U p-value	Levene's p-value
Age, mean years (SD)	67 (8,1)	65 (8,5)	0,43	0,531
Weight, mean kg (SD)	77,52 (9,5)	68,5 (13,4)	0,024*	0,546
BMI, mean kg/m ² (SD)	26,49 (2,7)	25,98 (4,6)	0,414	0,122
Time since diagnosis, mean years (SD)	5 (4)	6 (3,3)	0,779	0,208
Disease stage (H&Y), mean (SD)	2,5 (0,6)	2,5 (0,7)	0,776	0,196
MDS-UPDRS score†, mean (SD)				
MDS-UPDRS total of parts I,II,III,IV	73 (25,7)	68 (25,1)	0,423	0,791
MDS-UPDRS part I nm-EDL	12(6,8)	12,5(6,4)	0,781	0,570
MDS-UPDRS part II m-EDL	16(7,2)	13,5(6,6)	0,247	0,756
MDS-UPDRS part III motor	46 (15,9)	38,5 (16,9)	0,189	0,602
MDS-UPDRS part IV motor complications	3(4)	4(4,4)	0,985	0,705
PDQ-39, mean (SD)	33,23 (14,6)	35,39 (15,3)	0,900	0,675



Resultados

Table 2. Efficacy Measures.

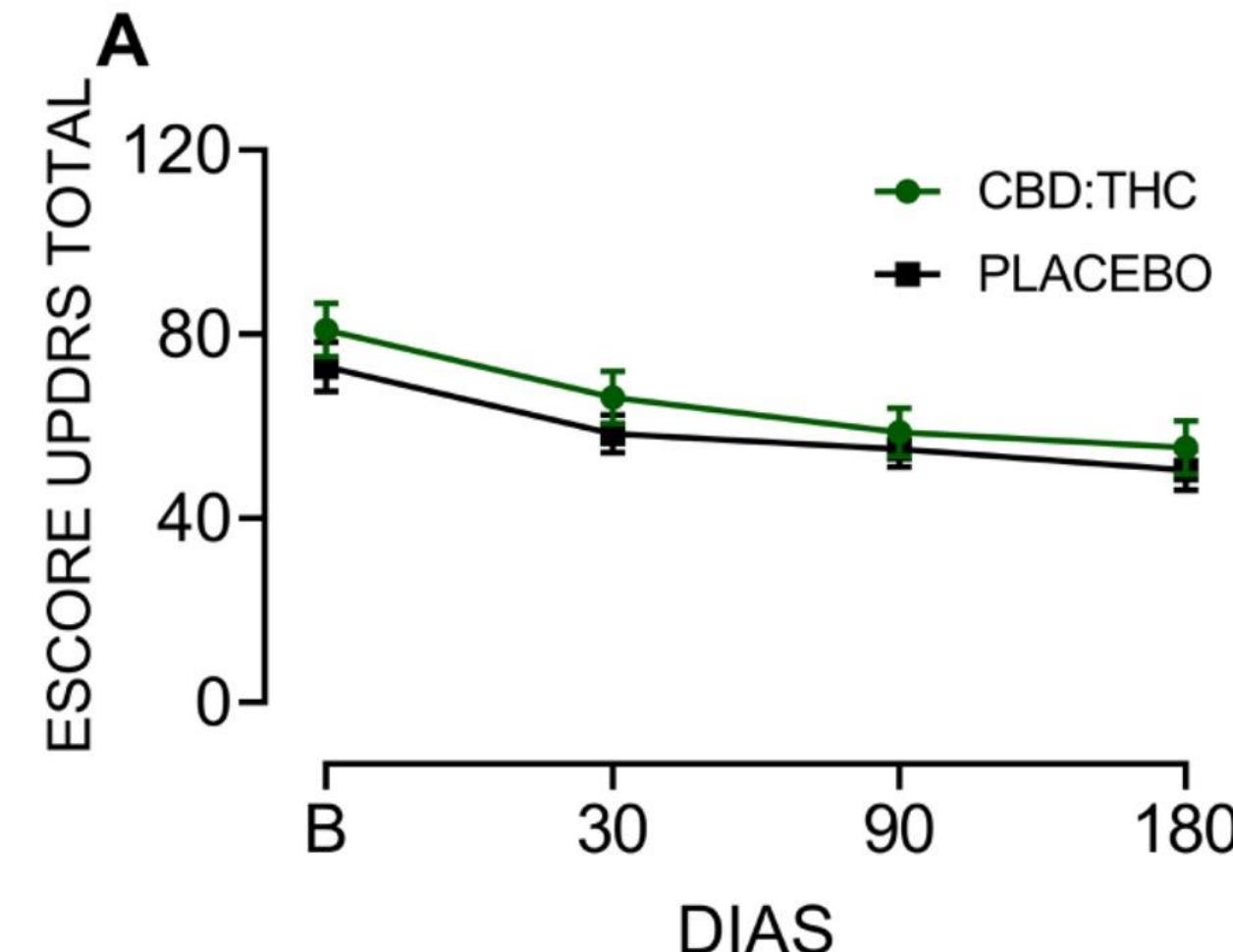
Efficacy Measure	CBD / THC (n=38)			Placebo (n=30)		
	1 month	3 months	6 months	1 month	3 months	6 months
Primary end point - mean (SD)						
Change in score on MDS-UPDRS part III, on-medication state	-11(12)	-17(14)	-22(15)	-6,5(11)	-11,5(12)	-18(13)
MDS-UPDRS part III in men	-14,5(13)†	-17(16)†	-24(18)†	-6,5(10)	-10(10)	-17(9)†
MDS-UPDRS part III in women	-8(10)	-15(11)†	-19(10)†	-7(13)	-12,5(16)	-22,5(18)†
Secondary end points - mean (SD)						
Change from baseline in MDS-UPDRS score, on-medication state						
MDS-UPDRS total of parts I,II,III,IV*	-20(19)	-26,5(19)	-29(25)	-15,5(13)	-15,5(19)	-23(14)
Total MDS-UPDRS in men	-16,5(20)	-26(21)	-29(29)	-15(11)	-15(15)	-23(11)
Total MDS-UPDRS in women†	-21(18)	-28,5(17)	-28,5(19)	-19,5(15)	-21,5(27)	-23,5(20)
MDS-UPDRS part I nm-EDL	-2(6)	-5(6)	-4(7)	-2(4)	-2(4)	-1,5(4)
MDS-UPDRS part II m-EDL	-3(6)	-4(6)	-3,5(7)	-4(3)	-1,5(6)	-3(4)
MDS-UPDRS part IV motor complications	-0,5(4)	-1,8(4)	-1,4(5)	-1(3)	-1(3)	-0,5(3)
Exploratory endpoints						
Change from baseline in PDQ-39	-6,17(11,4)	-9,2(15,4)	-11,5(13,3)	-3,4(9,3)	-4,9(12)	-4(11)
Shuttle Run						
TUG						
Trunk dynamometer	2(22,4)	-0,4(28,6)	4(30)	-1,5(14,9)	-4,5(13,2)	-1(15,6)
Wells' Flexometer*	0,15(5)	-0,35(5)	-1(5)	-1(6)	-1,25(6)	-2,25(5)
Wells' Flexometer in men	1,5(5,3)	0,5(6)	-1,75(5,3)	-1(6,7)	-1(6,5)	-2,25(5,6)
Wells' Flexometer in women†	-1(4,7)	-0,75(4,5)	0,25(4)	-0,6(5,7)	-2,25(3,7)	-2,25(4,7)



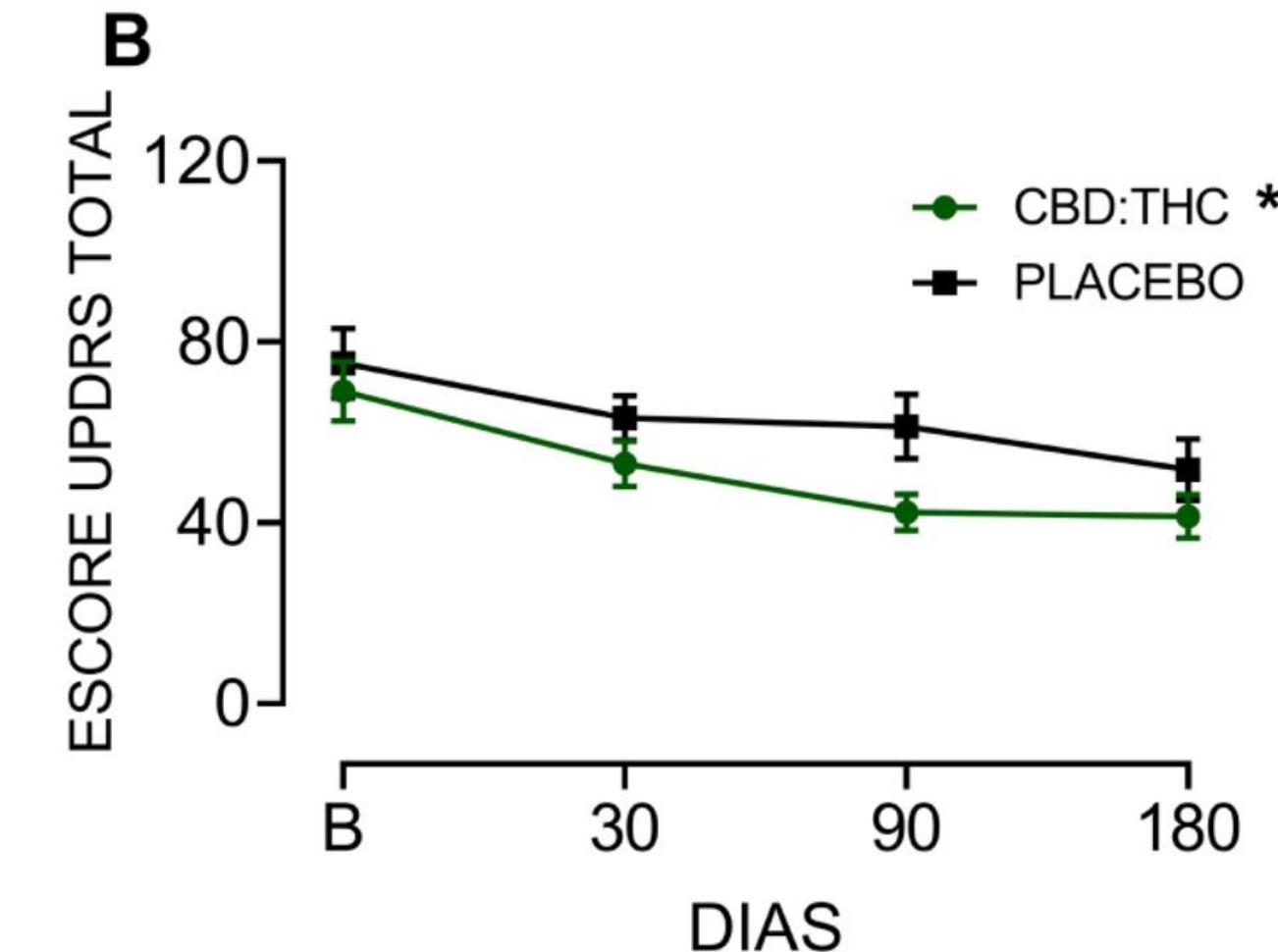
Efeitos do tratamento na gravidade dos sintomas da DP

Figura 1 - Evolução da gravidade dos sintomas da DP em homens e mulheres

HOMENS



MULHERES



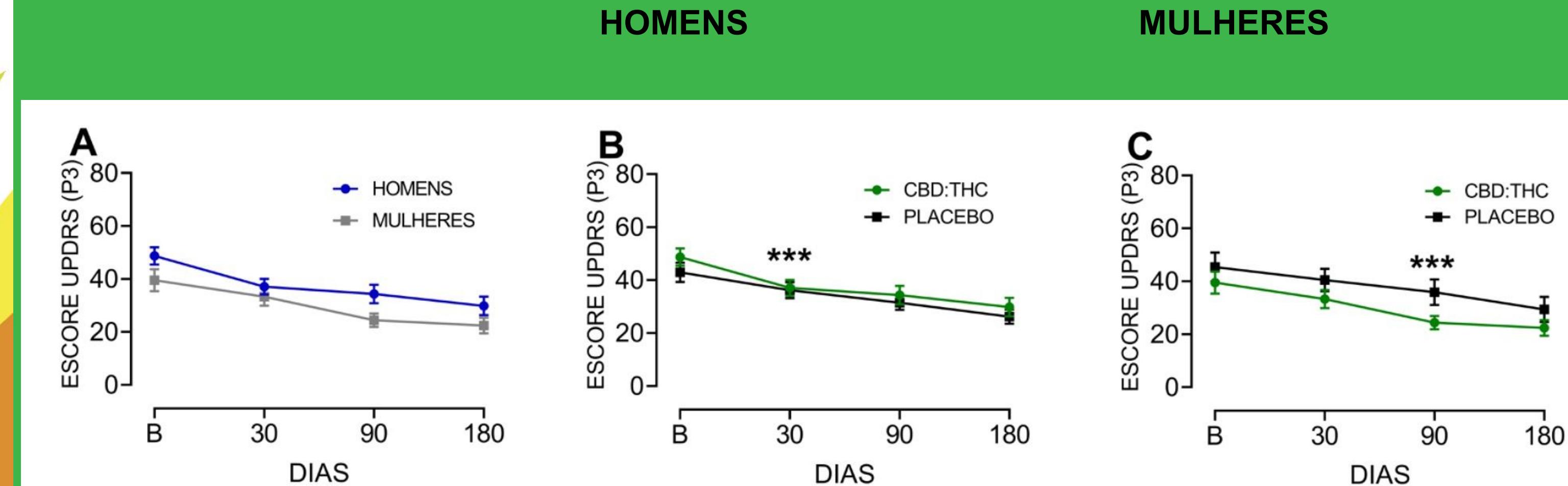
Interação sexo x tratamento: $P=0,038$

* = valores de $p = 0.042$, indicado pelo teste post-hoc de Tukey.



Efeitos do tratamento na gravidade dos sintomas da DP

Figura 2 - Evolução motora de homens e mulheres ao longo do tratamento (UPDRS parte 3).



Modelo misto linear e teste post-hoc de Bonferroni.

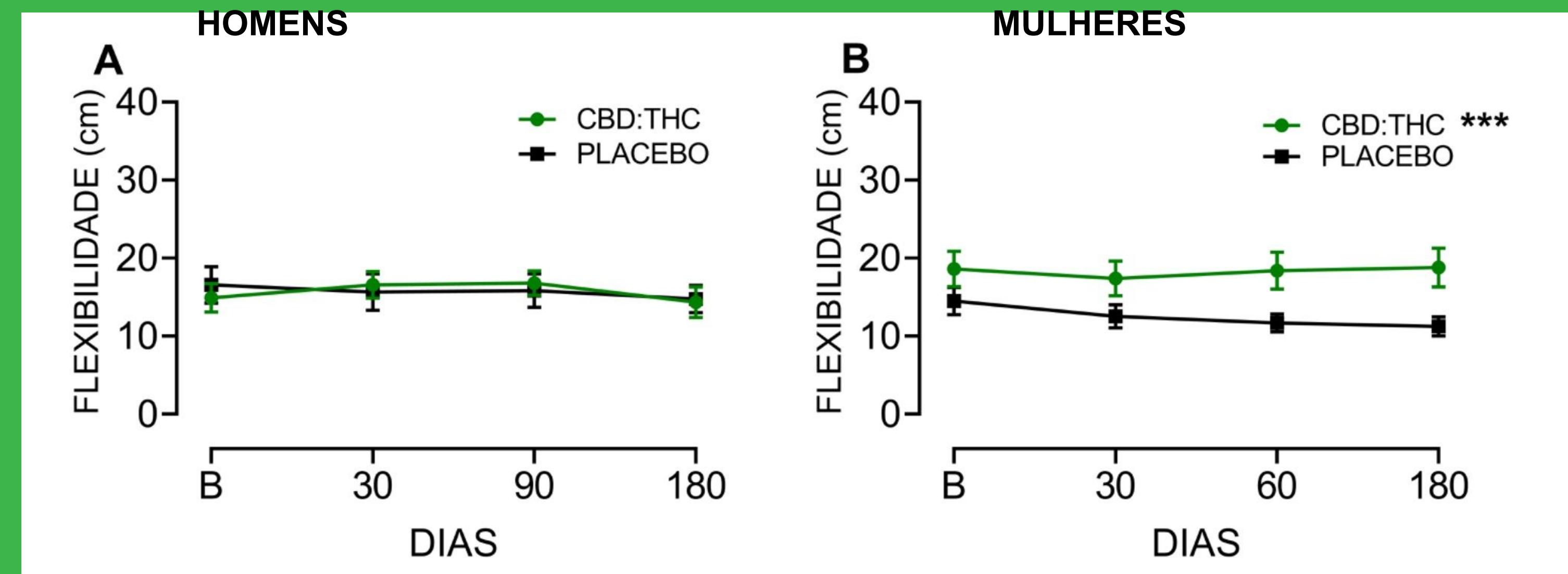
Tratamento ($p=0,039$)

Redução dos escores comparados ao basal ($p<0,001$)



Efeitos sobre a flexibilidade

Figura 3 - Evolução da flexibilidade de homens e mulheres ao longo do tratamento



*** = valores de $p = 0.008$, visto pelo teste post-hoc de Tukey.

Tratamento ($p = 0.003$)

Tempo desde o diagnóstico ($p < 0.001$)

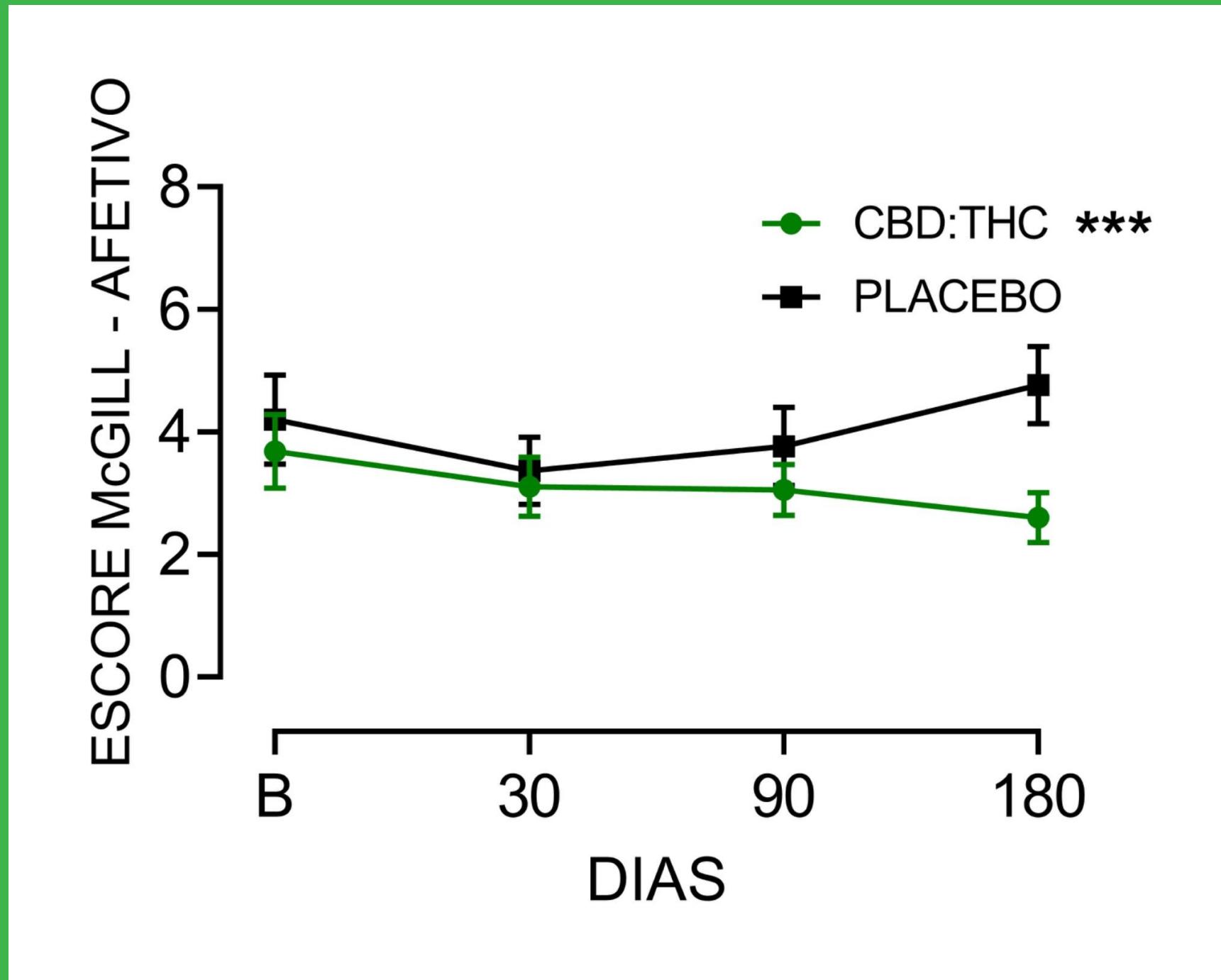
Pontuação basal ($p < 0.001$)

Interação entre sexo e tratamento ($p = 0.039$)



Efeitos sobre a dor

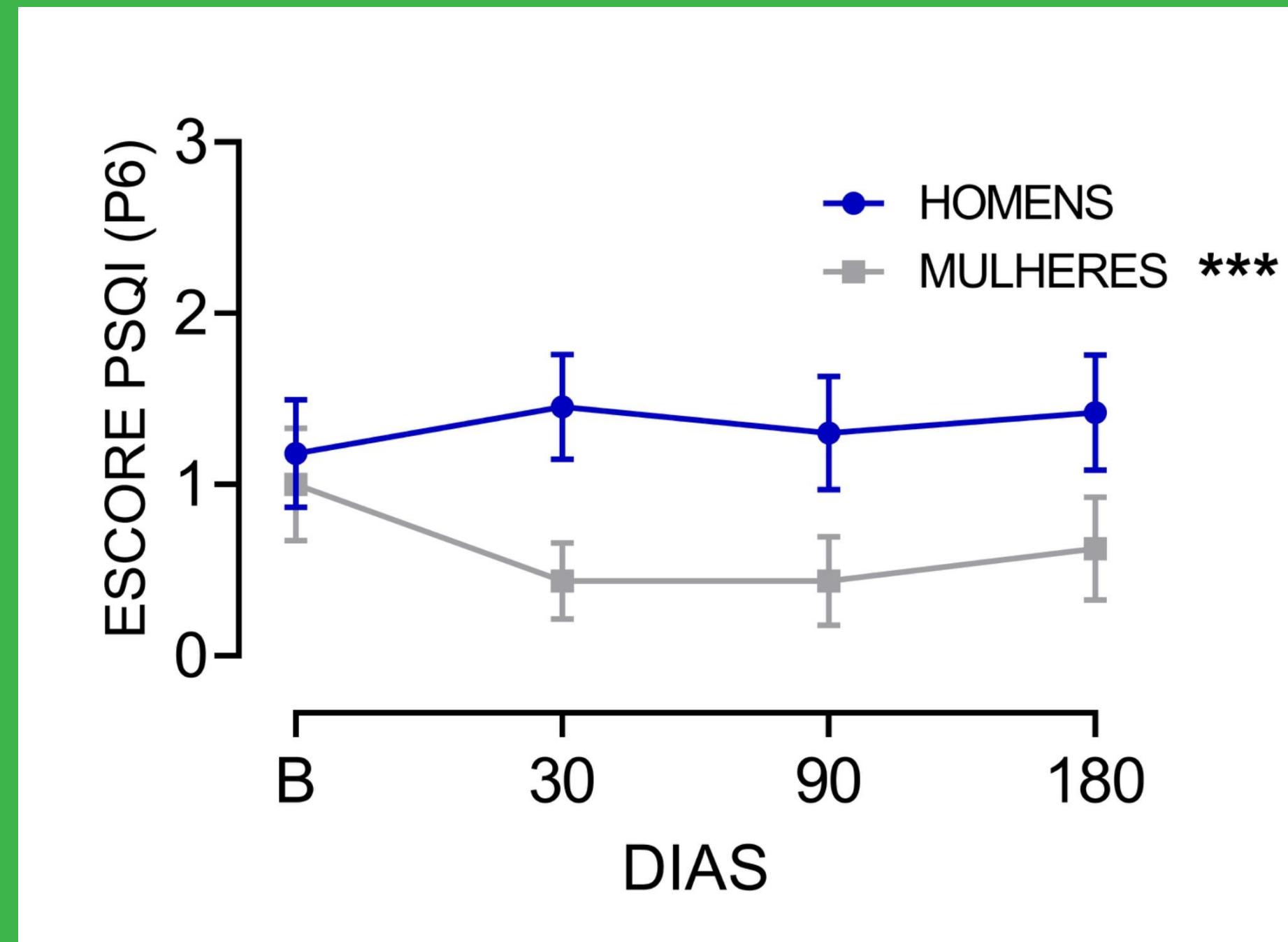
Figura 4 - Evolução do aspecto emocional da dor ao longo do tempo





Efeitos sobre o sono

Figura 5 - Evolução do uso de medicamentos para dormir entre homens e mulheres com a DP



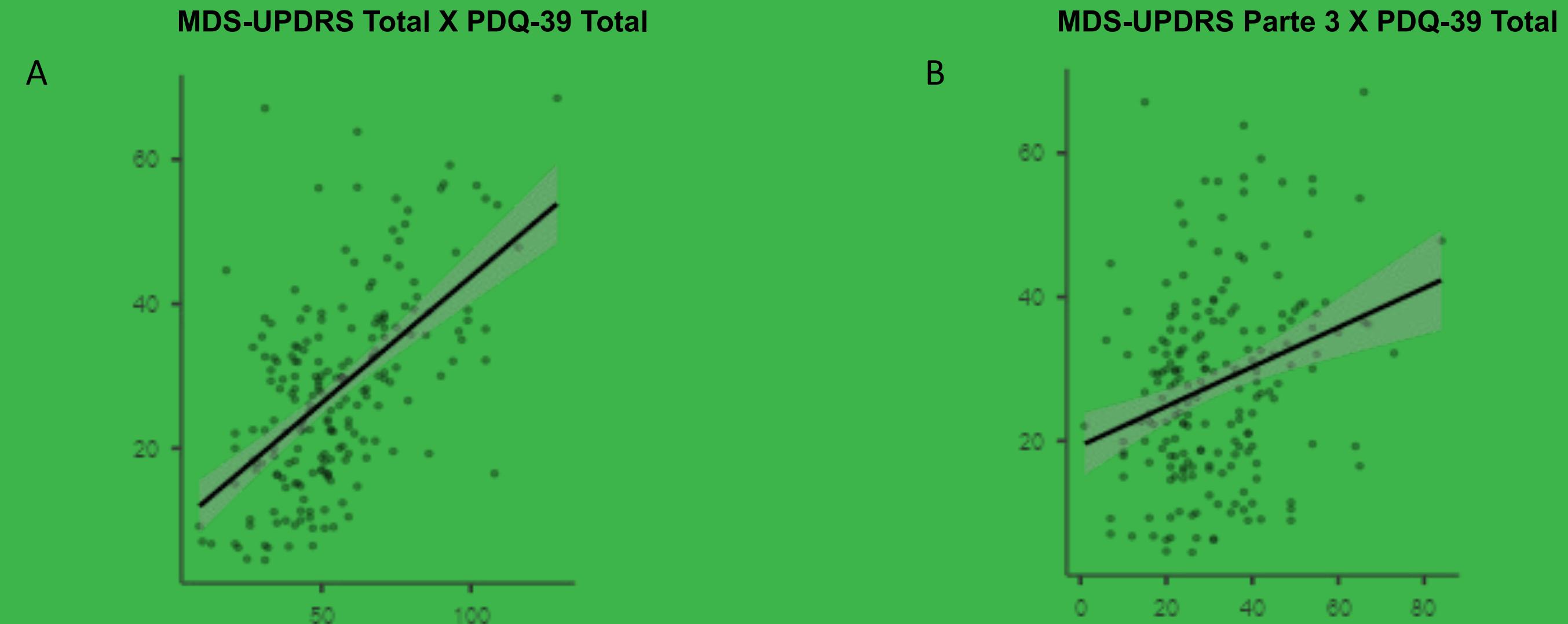
***= $p=0,009$ no teste post-hoc de Tukey.

sexuoxtratamento $p=0,007$



Correlação dos sintomas motores e não motores da DP

Figura 6 - Correlação moderada MDS-UPDRS e PDQ-39



UPDRS total x PDQ-39: rho = 0,538, p < 0,001

UPDRS parte 3 x PDQ-30 rho = 0,262, p < 0,001



Efeitos adversos

Number of symptom/adverse event records during the period										
	CBD / THC (n = 38)				Placebo (n=30)					
	Baseline 47 dias	1 month 30 dias	3 months 60 dias	6months 90 dias		Baseline 47 dias	1 month 30 dias	3 months 60 dias	6months 90 dias	
Total number of days with records completed	840	707	1523	2481		694	639	1319	2038	
Average number of days recorded per patient (%) adherence)	24 (51,06)	20,5 (68,3)	45,5 (75,8)	68,5 (76,1)		24,5 (52,12)	24 (80)	47 (78,3)	67,5 (75)	
	Frequency n (%)				% (6months - Baseline)	Frequency n (%)				% (6months - Baseline)
Fatigue	240 (28,6)	213 (30,1)	605 (39,7)	983 (39,6)	11	265 (38,2)	269 (42,1)	621 (47,1)	950 (46,6)	8,4
Insomnia	178 (21,2)	101 (14,3)	216 (14,2)	439 (17,7)	-3,5	65 (9,4)	91 (14,2)	248 (18,8)	318 (15,6)	6,2
Drowsiness	171 (20,4)	187 (26,4)	339 (22,3)	484 (19,5)	-0,9	185 (26,7)	200 (31,3)	449 (34,0)	676 (33,2)	6,5
Constipation	123 (14,6)	86 (12,2)	188 (12,3)	510 (20,6)	6	102 (14,7)	152 (23,8)	364 (27,6)	616 (30,2)	15,5
Dizziness	121 (14,4)	117 (0,02)	202 (13,3)	418 (16,8)	2,4	102 (14,7)	117 (18,3)	331 (25,1)	470 (23,1)	8,4
Itching	82 (9,8)	49 (6,9)	137 (9,0)	274 (11,0)	1,2	47 (6,8)	53 (8,3)	107 (8,1)	146 (7,2)	0,4
Unconsciousness	43 (5,1)	28 (4,0)	3 (0,2)	10 (0,4)	-4,7	2 (0,3)	3 (0,5)	4 (0,3)	7 (0,3)	0
Irregular breathing	43 (5,1)	28 (4,0)	68 (4,5)	184 (7,4)	2,3	5 (0,7)	19 (3,0)	91 (6,9)	166 (8,1)	7,4
Náusea	29 (3,4)	20 (2,8)	61 (4,0)	89 (3,6)	0,2	16 (2,3)	27 (4,2)	124 (9,4)	141 (6,9)	4,6
Diarrhea	16 (1,9)	15 (2,1)	36 (2,4)	37 (1,5)	-0,4	16 (2,3)	4 (0,6)	23 (1,7)	20 (1,0)	-1,3
Mental confusion	9 (1,1)	5 (0,7)	8 (0,5)	44 (1,8)	2,9	18 (2,6)	10 (1,6)	25 (1,9)	31 (1,5)	-1,1
Cough	5 (0,6)	2 (0,3)	2 (0,1)	84 (3,4)	2,8	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (0,7)	0,7
Fever	4 (0,5)	3 (0,4)	6 (0,4)	2 (0,1)	-0,4	0 (0)	2 (0,3)	1 (0,1)	4 (0,2)	0,2
Vomiting	4 (0,5)	3 (0,4)	19 (1,2)	21 (0,1)	-0,4	8 (1,1)	10 (1,6)	34 (2,6)	11 (0,5)	-0,6
Fainting	1 (0,1)	2 (0,3)	4 (0,3)	7 (0,3)	0,2	1 (0,1)	3 (0,5)	12 (0,9)	18 (0,9)	0,8
Hallucination	1 (0,1)	2 (0,3)	15 (1,0)	52 (2,1)	2	7 (1,0)	8 (1,2)	26 (2,0)	13 (0,6)	-0,4
Imbalance	0 (0)	6 (0,8)	56 (3,7)	140 (5,6)	5,6	18 (2,6)	48 (7,5)	131 (9,9)	219 (10,7)	8,1
Dry mouth	0 (0)	16 (2,3)	115 (7,5)	235 (9,5)	9,5	0 (0)	0 (0)	10 (0,8)	76 (3,7)	3,7
Total adverse events recorded	1070	883	2080	4013		857	1016	2601	3896	

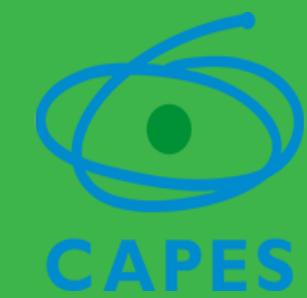
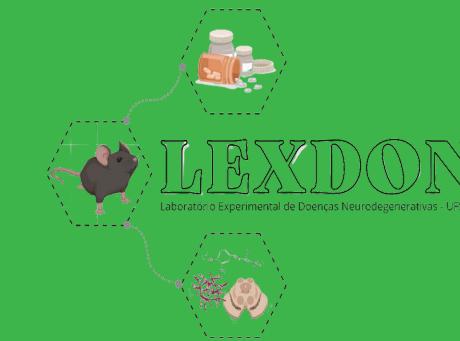
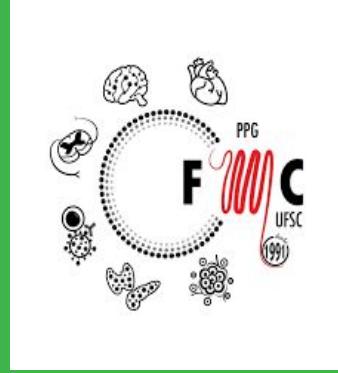


Conclusão

Tanto a administração de uma solução oral de CBD (50 mg/dia) e THC (5 mg/dia) quanto o placebo durante 180 dias melhoraram os sintomas motores e não motores em pacientes com a DP. Entretanto, observou-se que o grupo tratado com CBD:THC teve uma resposta antecipada na avaliação motora comparada ao placebo. Adicionalmente, houve um efeito influenciado pelo sexo. Ainda, a combinação de CBD e THC mostrou um potencial benéfico na qualidade de vida, modulação da dor e qualidade do sono. Portanto, outras pesquisas devem explorar diferentes doses e proporções de canabinoides, considerando a influência do sexo, e a gravidade de sintomas específicos.



OBRIGADA!



Pacientes participantes da pesquisa

Dr. Rui Daniel Prediger

Dra. Morgana Duarte da Silva; Dr Eduardo Souza Silva; Dr Filipe Matheus; Dra. Samantha Lopes; Dr. Fernando Cini Freitas; Dra. Joana Laurindo, Dra. Olga Cassol da Silva e Dr. André Luiz Pereira Martins; Dr. Daniel Andrei Moretti e Dr. Anderson Zeschau; Me. Raquel Boff; Me. Amanda Vasconcelos, Me. Beatriz Pimenta; Amanda Cassenote; Carolina Franchi; Marina Recchia; Pedro Amaral; Vinícius Wippel; Jeane Bachi Ferreira; André Júnior; alunos de medicina da UNIDAVI.

O Parkinson não é o fim, mas
o começo de uma nova vida!

(Cretani, Liomar)





FLORICANNABIS CONEXÕES



Acesso
Comunidade
Conhecimento
Facilitador
Saber
Agente
Ponte
Ciéncia
Saude
Cura
Transformação
Progresso