



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS FLORIANÓPOLIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Amanda Karoline Venceslau Cassenotte

**Efeitos do tratamento com a associação dos canabinoides Canabidiol (CBD) e
Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) sobre os sintomas de ansiedade e
depressão em pacientes com a Doença de Parkinson: um estudo duplo-cego,
randomizado e controlado por placebo**

Florianópolis

2025

Amanda Karoline Venceslau Cassenotte

Efeitos do tratamento com a associação dos canabinoides Canabidiol (CBD) e Delta-9-Tetrahidrocanabinol (THC) sobre os sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com a Doença de Parkinson: um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Neurociências.

Orientador: Prof. Rui Daniel Prediger, Dr.

Coorientadoras: Profa. Ana Lúcia Severo Rodrigues, Dra.
Profa. Ana Carolina Ruver Martins, Dra.

Florianópolis

2025

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.
Dados inseridos pelo próprio autor.

Cassenotte, Amanda Karoline Venceslau

Efeitos do tratamento com a associação dos canabinoides canabidiol (CBD) e delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) sobre os sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com a doença de parkinson: um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo / Amanda Karoline Venceslau Cassenotte ; orientador, Rui Daniel Prediger, coorientadora, Ana Lúcia Severo Rodrigues, coorientadora, Ana Carolina Ruver-Martins, 2025.

95 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Florianópolis, 2025.

Inclui referências.

1. Neurociências. 2. Canabinoides. 3. Doença de Parkinson. 4. Ansiedade. 5. Depressão. I. Prediger, Rui Daniel. II. Rodrigues, Ana Lúcia Severo . III. Ruver-Martins, Ana Carolina IV. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Neurociências. V. Título.

Amanda Karoline Venceslau Cassenotte

Efeitos do tratamento com a associação dos canabinoides canabidiol (CBD) e delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) sobre os sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com a doença de Parkinson: um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 06 de março de 2025, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

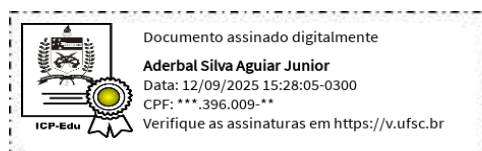
Profa. Micheline Freire Donato, Dra.

Universidade Federal da Integração Latino-Americana

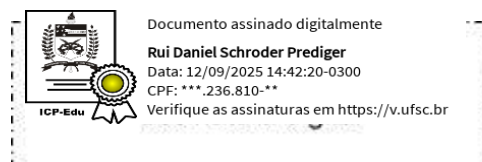
Profa. Cristiane Ribeiro de Carvalho, Dra.

Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestra em Neurociências.



Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Prof. Rui Daniel Prediger, Dr.

Orientador

Florianópolis, 2025.

Dedico este trabalho a todos que acreditam na educação e em sua capacidade de transformar vidas!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe por todo apoio. Quando ela ingressou na faculdade depois dos 40 anos, sempre me dizia que estava fazendo isso para me dar exemplo e eu estudar também, a conclusão do mestrado é um passo muito importante pra mim e todas minhas ancestrais que não tiveram acesso a liberdade de escolher onde gostariam de estar. Agradeço também ao meu pai, que desde sempre me apoia em todos os momentos e tornou isso possível. Vocês são os melhores pais que eu poderia ter!

Agradeço ao meu orientador, Dr. Rui Daniel Prediger, por ter me acolhido no LEXDON e ter me orientado, é um profissional admirável e fico feliz por ter você na minha jornada. Agradeço não apenas pelo suporte técnico e acadêmico, mas também pelas valiosas reflexões e ensinamentos que levarei comigo para além do mestrado. As minhas coorientadoras, Dra. Ana Carolina Ruver Martins, você mudou a minha vida quando foi minha professora na graduação, nesses momentos penso no impacto que o conhecimento pode ter na vida de alguém, foi o primeiro contato que tive com a ciência do Sistema Endocanabinoide, isso me abriu portas, caminhos, consciências, gratidão pela sua existência! Dra. Ana Lúcia Severo Rodrigues, em toda aula que assisti sua, sai um pouco encantada com a forma como transmite de forma acessível o vasto conhecimento que tem. Obrigada pela orientação e coorientação de vocês, o conhecimento que partilham me faz acreditar na educação de qualidade e como ela pode impactar vidas.

Agradeço imensamente às professoras que aceitaram compor a banca e fazer parte deste momento tão especial. Dra. Cristiane Ribeiro de Carvalho, você é uma das melhores professoras que já conheci. Seu conhecimento é inspirador, e sua trajetória me motiva a seguir firme no caminho da ciência. Ter sua presença nesta banca é uma honra. Dra. Micheline Freire Donato, sou profundamente grata pela amizade, pelos ensinamentos e pela parceria construída ao longo dessa jornada. Sua generosidade e apoio foram fundamentais para que este momento se tornasse realidade. Saber que posso contar com você é um privilégio. Dra. Morgana Duarte, tenho um imenso carinho e admiração por você. A realização deste estudo só foi possível graças à sua contribuição e disponibilidade. Seu apoio fez toda a diferença, e sou muito grata por isso. Dra. Cilene Lino, obrigada por aceitar compor esta banca e por todas as conversas que tanto enriqueceram meu percurso. Me sinto

verdadeiramente honrada por compartilhar esta etapa com vocês. Obrigada por todo o conhecimento, suporte e incentivo ao longo desse caminho!

Agradeço a todos que colaboraram para que esse projeto fosse possível. Aos pacientes, minha gratidão mais profunda. Vocês me ensinam a ser uma profissional melhor. Admiro imensamente a resiliência e a força que demonstram. A equipe que participou da pesquisa, Carolina Franchi, Marina Recchia, Me. Beatriz Pimenta e Dr. Eduardo Silva, que além de agregar seu conhecimento na equipe, me auxiliou em relação às análises estatísticas, obrigada pela ajuda! Agradeço também ao LANDI, laboratório da professora Morgana, que se somou imensamente à equipe. Pedro André, Jeane Bachi, André Junior e, especialmente, Vinicius Wippel e Me. Amanda Vasconcelos, as risadas compartilhadas tornaram as semanas de avaliações mais leves. Professora Morgana, obrigada mais uma vez por toda orientação, pelas conversas e pelos conselhos valiosos. Sua generosidade e apoio foram essenciais ao longo dessa jornada.

Agradeço também ao Dr. Filipe Carvalho Matheus pelo suporte enquanto farmacêutico do estudo, garantindo um trabalho de excelência junto aos pacientes. Me. Raquel Boff que auxiliou na importação do produto e Dra. Samantha Lopes, que tornou possível a organização da coleta de dados e recrutamento dos pacientes em Rio do Sul, e também cedeu seus alunos da turma de medicina da UNIDAVI para contribuir na equipe, agradeço a eles pela ajuda, Dra. Gabriela Kitzberger, Dr. João Gabriel de Matos de Barros e Dra. Amanda Horstmann de Melo que se formaram durante o período de coleta de dados. E aos alunos Ana Flávia Losi, Ana Paula Deluca, Ana Silvia Caldas Ferreira Liss, Antônia Dittrich Nova Cruz Bandeira, Bernardo Martins Zonta, Caio Mateus Garlini, Caila Paola Rodrigues, Cauã Eibel, Danton Capistrano Ferreira, Eric Dylan Taufenbach, Gabriel Riffel, Gabriela Marzall, Gustavo Barbosa David, Gustavo Sborz, Helena Weber, Iasmin Kersbaumer Pereira, Juan Peres de Oliveira, Julia Locatelli Bet, Juliara Borguesan, Laura Bancow Terribile, Lauro Schweitzer Sebold, Lucas Paulo Tito Staloch, Luís Henrique Knaul, Mara Rúbia Assis Benvenuti, Maria Eduarda Molinari, Mateus Henrique Silva, Natiéli Oliveira Onofre, Nicolý Fiorese Andrade, Ramon Huntermann, Raquel Michels, Vitor Sieves, Yasmin Minatti, Yasmin Rafaela Braun.

Aos médicos que realizaram a inclusão dos pacientes na pesquisa, o neurologista Dr. Fernando Cini Freitas, que além de participar da inclusão dos pacientes foi quem deu o suporte médico durante a pesquisa, e seus residentes Dra.

Joana Laurindo, Dra. Olga Cassol da Silva e Dr. André Luiz Pereira Martins que fizeram a inclusão dos pacientes em Florianópolis. Os neurologistas Dr. Daniel Andrei Moretti e Dr. Anderson Zeschau que fizeram a inclusão dos pacientes em Rio do Sul.

Agradeço às agências de fomento CAPES e CNPq, cujo apoio foi fundamental para a realização da minha pós-graduação. Minha gratidão também à Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências, que proporcionaram o ambiente acadêmico e os recursos necessários para o desenvolvimento deste trabalho. Estendo meu agradecimento a todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para a concretização desta pesquisa, mesmo que seus nomes não tenham sido mencionados.

A cada pessoa da minha rede de apoio, amigos e familiares, que esteve ao meu lado, oferecendo suporte, palavras de encorajamento e compartilhando esse caminho comigo, meu mais profundo agradecimento. Essa jornada não teria sido a mesma sem vocês!

E para encerrar, agradeço à espiritualidade, Deus, universo e todos os seres que me acompanham nessa trajetória. Isso só foi possível devido a essa força. Gratidão!

“A maconha é como o gênio que escapou da lâmpada: uma vez livre, não pode mais voltar ao confinamento.”

Sidarta Ribeiro

RESUMO

Introdução: A Doença de Parkinson (DP) é o segundo distúrbio neurodegenerativo mais prevalente entre idosos, afetando cerca de 1-3% da população acima de 60 anos. Sua progressão está associada à degeneração de neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta, resultando em sintomas motores como bradicinesia, tremor em repouso e rigidez muscular. Além dos comprometimentos motores, transtornos de ansiedade e depressão são altamente prevalentes, impactando de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento farmacológico atual para a DP é baseado na reposição dopaminérgica, apresentando efeitos paliativos sobre os sintomas motores, com baixa eficácia sobre os sintomas não motores, o que motiva a busca por novas alternativas terapêuticas. Neste cenário emergem as substâncias canabinoides, como o canabidiol (CBD) e o delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC). **Objetivo:** O presente estudo investigou os efeitos da administração oral da combinação dos canabinoides CBD:THC (50:5 mg/dia) sobre os sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com DP durante um período de 6 meses. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, realizado com 68 participantes, distribuídos entre os grupos CBD:THC (n = 38) e placebo (n = 30). Foram aplicadas escalas padronizadas para avaliação dos sintomas emocionais, incluindo o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), Inventário de Depressão de Beck (BDI) e a Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse - 21 itens (DASS-21). Além disso, foram analisados os níveis sanguíneos de biomarcadores inflamatórios e neurotróficos, como BDNF, IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10. **Resultados:** Os resultados indicaram uma redução significativa dos sintomas de ansiedade, conforme os escores do BAI, no grupo de participantes do sexo feminino que recebeu a combinação CBD:THC. No entanto, não foram observadas diferenças relevantes entre os participantes do sexo masculino. Em contrapartida, não foram observadas alterações estatisticamente significativas nos sintomas depressivos ou nos marcadores bioquímicos, exceto pela interação entre IL-8 e sexo. O tratamento foi bem tolerado, apresentando eventos adversos leves a moderados. **Conclusão:** Os achados sugerem que a modulação do sistema endocanabinoide através do tratamento com fitocanabinoides CBD e THC podem reduzir os sintomas de ansiedade em mulheres com DP, reforçando a necessidade de novos estudos com diferentes dosagens e períodos de intervenção mais longos para melhor compreensão dos efeitos dos canabinoides nesta população.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Canabinoides; Ansiedade; Depressão; CBD; THC.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's Disease (PD) is the second most prevalent neurodegenerative disorder among the elderly, affecting approximately 1-3% of individuals over the age of 60. Its progression is associated with the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta, leading to motor symptoms such as bradykinesia, resting tremor, and muscular rigidity. In addition to motor impairments, anxiety and depression disorders are highly prevalent, significantly compromising patients' quality of life. The current pharmacological treatment for PD is based on dopaminergic replacement therapy, which provides only palliative effects on motor symptoms and demonstrates limited efficacy in addressing non-motor symptoms. This limitation has driven the search for novel therapeutic alternatives. Within this context, cannabinoid compounds such as cannabidiol (CBD) and delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) have emerged as potential candidates.

Objective: The present study investigated the effects of oral administration of a CBD:THC combination (50:5 mg/day) on anxiety and depression symptoms in patients with PD over a six-month period.

Methods: This was a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial involving 68 participants, allocated into the CBD:THC group (n = 38) and the placebo group (n = 30). Standardized scales were employed to assess emotional symptoms, including the Beck Anxiety Inventory (BAI), the Beck Depression Inventory (BDI), and the Depression, Anxiety and Stress Scale - 21 items (DASS-21). Additionally, blood levels of inflammatory and neurotrophic biomarkers were analyzed, including BDNF, IL-1 β , IL-6, IL-8, and IL-10.

Results: The results demonstrated a significant reduction in anxiety symptoms, as measured by BAI scores, among female participants who received the CBD:THC combination. However, no relevant differences were observed among male participants. Furthermore, no statistically significant changes were found in depressive symptoms or in biochemical markers, except for an interaction between IL-8 levels and sex. The treatment was well tolerated, with only mild to moderate adverse events reported.

Conclusion: These findings suggest that modulation of the endocannabinoid system through treatment with the phytocannabinoids CBD and THC may reduce anxiety symptoms in women with PD. These results reinforce the need for further studies employing different dosages and longer intervention periods to better understand the effects of cannabinoids in this population.

Keywords: Parkinson's Disease; Cannabinoids; Anxiety; Depression; CBD; THC.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Prevalência da Doença de Parkinson	8
Figura 2 - Degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra	9
Figura 3 - Estrutura química dos canabinoides THC e CBD	16
Figura 4 - Circuitaria dos gânglios da base e sua relação com o SEC	18
Figura 5 - Evolução dos sintomas de ansiedade em pacientes com DP segundo o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)	38
Figura 6 - Evolução dos sintomas de ansiedade em pacientes com DP segundo o domínio de ansiedade da DASS-21	39
Figura 7 - Evolução dos pacientes sintomáticos em relação a ansiedade	40
Figura 8 - Evolução dos sintomas de ansiedade em pacientes com DP segundo o Inventário de Depressão de Beck (BDI)	43
Figura 9 - Evolução dos sintomas de depressão em pacientes com DP com base no domínio de depressão da DASS-21	43
Figura 10 - Evolução dos pacientes sintomáticos em relação a sintomas depressivos	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas da Doença de Parkinson nos participantes antes do início do tratamento	37
Tabela 2 - Análise de Covariância (ANCOVA) sobre os sintomas de ansiedade	38
Tabela 3 - Análise de Covariância (ANCOVA) sobre os sintomas depressivos	43
Tabela 4 - Análise de Covariância (ANCOVA) sobre os marcadores bioquímicos	48
Tabela 5 - Matriz de correlação entre os marcadores bioquímicos e sintomas de ansiedade e depressão	49
Tabela 6 - Outros medicamento utilizados para tratar sintomas de ansiedade e depressão	51
Tabela 7 - Eventos adversos registrados pelos pacientes	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANCOVA - Análise de Covariância

BAI - Inventário de Ansiedade de Beck

BDI - Inventário de Depressão de Beck

BDNF - Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

CBD - Canabidiol

CB1 - Receptor Canabinoide Tipo 1

CB2 - Receptor Canabinoide Tipo 2

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CRF - Conselho Regional de Farmácia

DASS-21 - Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse - 21 itens

DP - Doença de Parkinson

EMT - Estimulação Magnética Transcraniana

FAAH - Amida Hidrolase de Ácido Graxo

GABA - Ácido Gama-Aminobutírico

HADS - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Hospital Anxiety and Depression Scale)

HHA - Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

HPLC - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

ICH-GCP - Diretrizes de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional sobre Harmonização

IL-1 β - Interleucina 1 beta

IL-6 - Interleucina 6

IL-8 - Interleucina 8

IL-10 - Interleucina 10

ISRS - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

IRSN - Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade

LGPD - Lei Geral de Proteção de Dados

L-Dopa - Levodopa

MAGL - Lipase de Monoacilglicerol

MCT - Triglicerídeos de Cadeia Média

MDS - Movement Disorder Society

NAPE - N-Araquidonoil-Fosfatidiletanolamina
PD - Doença de Parkinson (*Parkinson's Disease*)
PPAR γ - Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama
RN - Núcleo Rubro
SEC - Sistema Endocanabinoide
SNC - Sistema Nervoso Central
SNpc - Substância Negra Pars Compacta
SNpr - Substância Negra Pars Reticulata
SPST - Teste de Fala em Público Simulado
STN - Núcleo Subtalâmico
TCAs - Antidepressivos Tricíclicos
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
THC - Delta-9-Tetrahydrocannabinol
TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa
TRPV1 - Receptor Transitório Potencial V1
TSH - Hormônio Estimulador da Tireoide
UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina
UNIDAVI - Universidade do Alto Vale do Itajaí
VAMS - Escala Visual Analógica do Humor

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 Doença de Parkinson: Aspectos gerais	9
1.2 Fisiopatologia da Doença de Parkinson	10
1.3 Sintomas e Tratamentos da Doença de Parkinson	14
1.4 Sintomas de Ansiedade e Depressão na Doença de Parkinson	15
1.5 Diferenças entre Mulheres e Homens na Doença de Parkinson	18
1.6 A planta Cannabis Sativa L.	20
1.7 O Sistema Endocanabinoide	21
1.8 Sistema Endocanabinoide: Ênfase na Doença de Parkinson	23
1.9 A Ação dos Fitocanabinoides na Doença de Parkinson	27
2 JUSTIFICATIVA	30
3 HIPÓTESE	31
4 OBJETIVOS	32
4.1 Objetivo Geral	32
4.2 Objetivos Específicos	32
5 MATERIAL E MÉTODOS	33
5.1 Delineamento do Estudo	33
5.2 Aspectos Éticos	33
5.3 Pacientes Participantes do Estudo	34
5.4 Critérios de Elegibilidade e Randomização	34
5.5 Intervenção e Protocolo Experimental	37
5.6 Coleta de Dados	38
5.7 Aplicação das Escalas de Avaliação	39
5.8 Análise dos Marcadores Bioquímicos - BDNF e Citocinas	40
5.9 Acompanhamento de Eventos Adversos	41
5.10 Processamento dos Dados e Análises Estatísticas	41
6 RESULTADOS	43
6.1 Características dos Participantes	43
6.2 Efeitos da administração oral da associação dos canabinoides CBD e THC sobre os sintomas de ansiedade em pacientes com a Doença de Parkinson	45
6.3 Efeitos da administração oral da associação dos canabinoides CBD e THC sobre os sintomas de depressão em pacientes com a Doença de Parkinson	52
6.4 Efeitos da administração oral da associação dos canabinoides CBD e THC sobre marcadores bioquímicos BDNF e Citocinas em pacientes com a Doença de Parkinson	58
6.5 Efeitos da administração oral da associação dos canabinoides CBD e THC sobre a utilização de outros medicamentos para sintomas de ansiedade e depressão	62
6.6 Registro de Eventos Adversos	63
7 DISCUSSÃO	65
8 CONCLUSÃO	69
REFERÊNCIAS	70
ANEXO A - Parecer Consubstancia do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)	76
ANEXO B - Parecer Consubstancia do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres	

Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)	79
ANEXO C - Certificado de Análise do produto experimental	82
ANEXO D - Inventário de Ansiedade de Beck	83
ANEXO E - Inventário de Depressão de Beck	84
ANEXO F - DASS-21 Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse	86

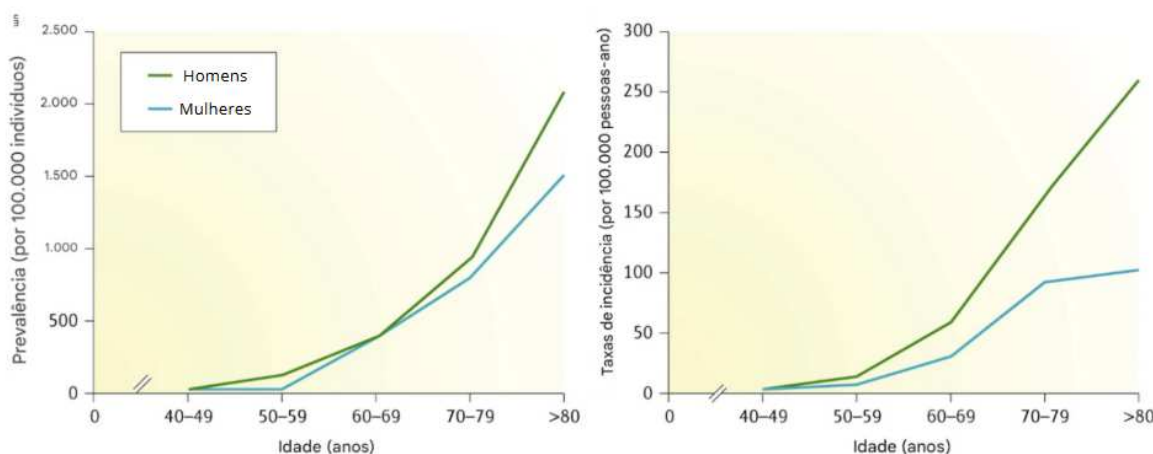
1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Parkinson: Aspectos gerais

A Doença de Parkinson (DP) foi descrita pela primeira vez pelo neurologista inglês James Parkinson em 1817, que a denominou como "Paralisia Agitante" (Parkinson, 1817). É o segundo distúrbio neurológico mais comum entre a população idosa no mundo, o que contribui para um aumento na morbidade e mortalidade dessa população. A prevalência global da DP é de 0,3%, aumentando para 1-3% na população com faixa etária acima de 60 anos, conforme mostrado na Figura 1 (Tysnes e Storstein, 2017).

Na maioria das populações investigadas em estudos epidemiológicos, a DP afeta os homens em uma frequência aproximadamente duas vezes maior do que as mulheres. Essa proporção entre os sexos pode estar relacionada a fatores como a ação protetora dos hormônios sexuais femininos, mecanismos genéticos específicos, variações na exposição a fatores ambientais de risco ou até mesmo a busca pelos serviços de saúde (Poewe *et al.*, 2017).

Figura 1 - Prevalência da Doença de Parkinson



Fonte: Adaptado de (Poewe *et al.*, 2017)

A etiologia da DP pode ter origem genética ou idiopática (quando não há uma causa genética identificada). A maioria dos casos é idiopática e está associada a fatores ambientais e processos biológicos como acúmulo da proteína alfa-sinucleína, estresse oxidativo e neuroinflamação (Simon, Tanner e Brundin, 2020).

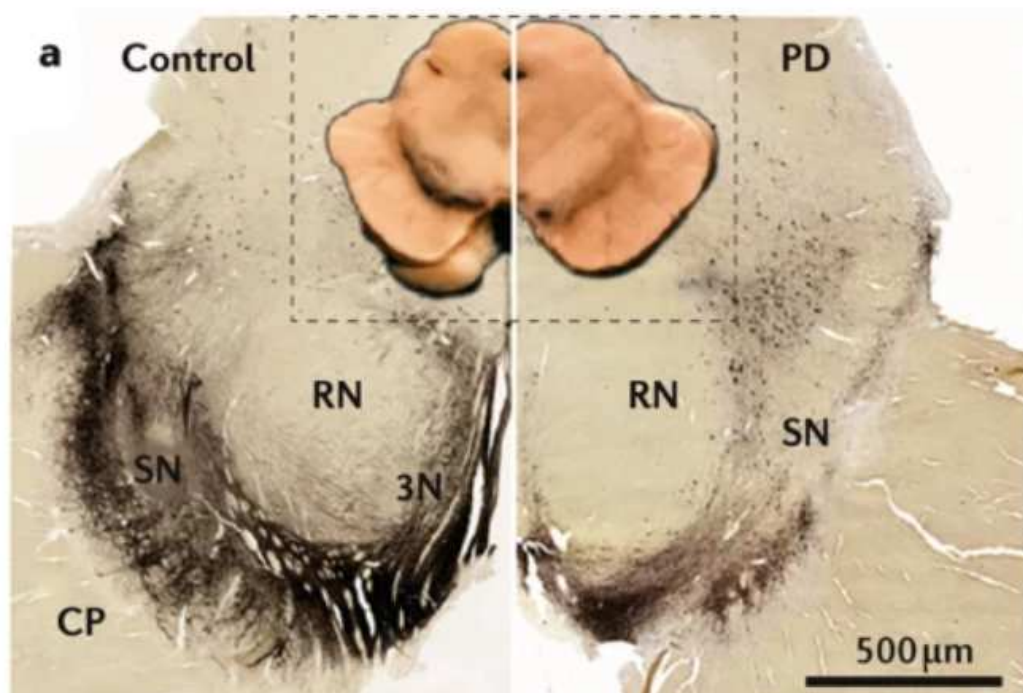
As formas genéticas, que correspondem a cerca de 5-10% dos casos, estão ligadas a mutações em genes como SNCA, LRRK2, PARKIN e PINK1. Essas mutações podem afetar diferentes processos celulares, como a função mitocondrial e a eliminação de proteínas tóxicas. Algumas formas genéticas apresentam progressão mais lenta, enquanto outras causam sintomas mais precoces (Poewe *et al.*, 2017).

Na forma idiopática, a evolução da doença é mais variada, pois fatores ambientais, como exposição a pesticidas e poluentes, podem influenciar seu desenvolvimento. Além disso, a resposta ao tratamento pode ser diferente entre os pacientes e evolução mais imprevisível (Simon, Tanner e Brundin, 2020).

1.2 Fisiopatologia da Doença de Parkinson

Fisiopatologicamente, a DP se caracteriza pela morte progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta (SNpc) no mesencéfalo (Figura 2). Isso resulta em uma depleção de dopamina no estriado e desequilíbrio em diversos sistemas de neurotransmissão, afetando o controle dos movimentos e ocasionando o aparecimento de sintomas como tremores, rigidez muscular e bradicinesia. Agregados de proteínas anormais, inflamação e estresse oxidativo também representam mecanismos importantes na degeneração neuronal característica da doença (Takeda, Tomiyama e Hanajima, 2021).

Figura 2 - Degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra



Fonte: Adaptado de (Poewe *et al.*, 2017)

Legenda: A imagem mostra a substância negra despigmentada no lado direito em comparação com o controle no lado esquerdo. Essa despigmentação caracteriza a degeneração dos neurônios dopaminérgicos. RN, núcleo rubro; SN: substância negra; CP, pedúnculo cerebral; 3N, fibras do terceiro nervo; PD, doença de Parkinson.

Um dos principais marcadores da DP são os corpos de Lewy, formados por agregação intracitoplasmática da proteína alfa-sinucleína. Essa proteína, ao se agregar em estruturas fibrilares, associa-se a neurofilamentos, proteínas mitocondriais e moléculas envolvidas nos sistemas ubiquitina-proteassoma e autofagia, resultando na formação dos corpos de Lewy (Poewe *et al.*, 2017).

Segundo Braak *et al.* (2004), a progressão neuropatológica da DP ocorre em seis estágios. Nos estágios iniciais (I e II), a degeneração inicia no núcleo motor dorsal do nervo vago, na zona reticular intermediária e no bulbo olfatório, levando ao acúmulo de alfa-sinucleína em áreas que regulam funções autonômicas e sensoriais, como o olfato. Além da disfunção autonômica e perda olfativa, há envolvimento dos núcleos da rafe, afetando a neurotransmissão serotoninérgica e contribuindo para sintomas precoces de ansiedade e depressão, que podem preceder os sinais motores da doença (Braak *et al.*, 2004).

Nos estágios intermediários (III e IV), as lesões atingem a substância negra e o complexo coeruleus-subcoeruleus, resultando em perda neuronal dopaminérgica

significativa e no aparecimento dos sintomas motores. Já nos estágios finais (V e VI), a degeneração se estende ao córtex cerebral, agravando déficits cognitivos e emocionais, incluindo depressão severa e apatia, e comprometendo múltiplos sistemas. Nesta fase, a DP manifesta sua totalidade clínica, com danos abrangentes aos sistemas motores, límbicos e autonômicos (Braak *et al.*, 2004).

A neuroinflamação desempenha um papel importante no desenvolvimento da DP, contribuindo para a progressão da neurodegeneração. Essa neuroinflamação é mediada por uma interação complexa entre citocinas pró-inflamatórias, fatores neurotróficos e células do sistema imune, como a microglia (Marogianni *et al.*, 2020).

Entre essas citocinas destacam-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8), que frequentemente apresentam níveis elevados em pacientes com DP. Esse aumento indica uma resposta inflamatória, estando associado a uma progressão mais acelerada da doença, bem como a sintomas motores e cognitivos mais graves (Hall *et al.*, 2018; Liu, Chen e Chang, 2022). Por outro lado, a interleucina-10 (IL-10), uma citocina anti-inflamatória, pode apresentar níveis aumentados, sugerindo uma tentativa do organismo de contrabalançar os processos inflamatórios (Kim *et al.*, 2018).

Esse desequilíbrio no perfil de citocinas reflete um estado de inflamação crônica, um fator-chave na neurodegeneração. A ativação da microglia no sistema nervoso central (SNC) leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, que contribuem para a morte neuronal e a progressão da doença (Magnusen *et al.*, 2021). Além disso, há evidências de que a inflamação periférica pode afetar o cérebro por meio do comprometimento da barreira hematoencefálica, permitindo a infiltração de células imunes periféricas no sistema nervoso (Qin *et al.*, 2016).

Entre as citocinas envolvidas na neuroinflamação da DP, a IL-8, uma quimiocina pró-inflamatória, desempenha um papel crucial no recrutamento de células imunes e pode influenciar a interação entre o sistema imunológico periférico e o SNC. Polimorfismos na região promotora do gene da IL-8 foram associados à DP, sugerindo um papel genético na resposta inflamatória da doença (Ross *et al.*, 2004). No entanto, os dados sobre seus níveis circulantes são conflitantes, enquanto alguns estudos relatam um aumento da IL-8, outros indicam uma redução significativa em pacientes com DP, especialmente em fases mais avançadas da

doença (Gupta, Garg e Khattri, 2016). Essa discrepância pode estar relacionada a fatores como duração da doença, mecanismos regulatórios do sistema imunológico e diferenças metodológicas entre os estudos.

Diversos fatores podem modular essa resposta inflamatória. A idade, por exemplo, é um fator significativo na elevação de citocinas inflamatórias. Um estudo de meta-análise mostrou que a idade estava significativamente associada aos níveis de TNF- α , sugerindo que o envelhecimento pode contribuir para a inflamação sistêmica em pacientes com DP (Qin *et al.*, 2016).

Já o impacto do sexo sobre essa resposta não foi conclusivo em algumas análises. Meta-regressões indicaram que o sexo não teve efeito moderador nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6 (Qin *et al.*, 2016), embora alguns estudos sugiram que diferenças hormonais entre homens e mulheres possam influenciar a resposta inflamatória.

Além da idade e do sexo, a presença de comorbidades inflamatórias também desempenha um papel relevante. Doenças como diabetes tipo 2 e doenças inflamatórias intestinais estão associadas a um risco aumentado de DP, sugerindo que um estado inflamatório crônico pode predispor ao desenvolvimento da doença (Simon, Tanner e Brundin, 2020). Além disso, pacientes com DP frequentemente apresentam alterações na imunidade periférica, incluindo níveis elevados de IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α e TGF β 1 no líquido cefalorraquidiano e no sangue (Magnusen *et al.*, 2021).

Outro alvo relevante na DP é o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), cuja principal função é promover o crescimento e a sobrevivência dos neurônios, incluindo os dopaminérgicos (Palasz *et al.*, 2020). Pacientes com DP apresentam níveis significativamente reduzidos de BDNF no soro em comparação a indivíduos saudáveis, indicando uma possível relação entre a diminuição desse fator neurotrófico e o desenvolvimento da doença (Jiang *et al.*, 2019; Palasz *et al.*, 2020). Além disso, a redução do BDNF está associada a déficits cognitivos e sintomas depressivos em pacientes com DP, com estudos demonstrando que níveis mais baixos de BDNF correlacionam-se com pior desempenho cognitivo e maior gravidade da depressão (Wang *et al.*, 2016).

1.3 Sintomas e Tratamentos da Doença de Parkinson

Os sintomas motores são as manifestações clínicas mais conhecidas da DP, destacando-se a bradicinesia, caracterizada pela lentidão dos movimentos, o tremor em repouso, a rigidez muscular e a perda dos reflexos posturais, que compromete o equilíbrio e a estabilidade (Moustafa *et al.*, 2016).

Segundo a Movement Disorder Society (MDS) para o diagnóstico da doença, é necessário que o paciente apresente a bradicinesia em combinação com tremor de repouso e/ou rigidez (Postuma *et al.*, 2015).

Além desses, outros sintomas motores também podem se manifestar, incluindo alterações na marcha, micrografia (quando a escrita manual se torna pequena e ilegível), disartria e disfagia, que correspondem a dificuldades na fala e na deglutição (Moustafa *et al.*, 2016).

Os sintomas não motores, embora recebam menos atenção em comparação aos motores, desempenham um papel significativo e muitas vezes debilitante na vida dos pacientes. Eles incluem distúrbios do sono, disfunção cognitiva, dor, perda olfatória e fadiga. Transtornos de humor, como ansiedade e depressão também são distúrbios comuns. A problemática em torno dos sintomas não motores é a sua subnotificação e falta de tratamento clínico direcionado a essa questão (Rana *et al.*, 2015). Além disso, os sintomas não motores costumam surgir anos antes dos sintomas motores se manifestarem (Poewe, 2008). Isso se relaciona com a hipótese de Braak que a patologia da DP inicia em áreas do sistema nervoso que controlam funções não motoras, antes de afetar as áreas motoras (Braak *et al.*, 2004).

O tratamento farmacológico principal para DP baseia-se na reposição dopaminérgica, sendo a levodopa (L-Dopa) o padrão-ouro dessa abordagem. A L-Dopa é uma substância que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica e é convertida em dopamina no cérebro, desempenhando um papel essencial na reposição desse neurotransmissor e no alívio dos sintomas motores da doença. Para potencializar sua eficácia, a carbidopa é administrada em conjunto, pois inibe periféricamente a enzima Dopa-Descarboxilase, impedindo a conversão periférica de L-DOPA em dopamina e assim aumentando esta conversão no sistema nervoso central (SNC). Essa ação não apenas aumenta a disponibilidade de L-Dopa no SNC, mas também minimiza efeitos colaterais periféricos indesejados (Adam *et al.*, 2023).

Embora a L-DOPA seja parcialmente eficaz no manejo dos sintomas motores da DP, eles não reduzem a progressão dos danos neurodegenerativos associados à doença. Ademais, doses elevadas de L-Dopa podem levar ao desenvolvimento de movimentos involuntários e descontrolados, conhecidos como discinesias (Adam *et al.*, 2023).

Outro problema do tratamento farmacológico padrão é que ele não tem eficácia em relação aos sintomas não motores da doença. Entre esses, a ansiedade e a depressão destacam-se por sua alta prevalência e pelo impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Esses transtornos não apenas comprometem o bem-estar emocional, mas também agravam limitações cognitivas, motoras e sociais, intensificando os desafios impostos pela doença.

1.4 Sintomas de Ansiedade e Depressão na Doença de Parkinson

A ansiedade e a depressão estão entre as comorbidades psiquiátricas mais frequentes na DP, o que causa um impacto negativo na qualidade de vida do paciente, ao comprometer a cognição, o desempenho motor e a interação social (Ray e Agarwal, 2020).

A prevalência média de transtornos de ansiedade na DP foi estimada em 31%, segundo uma meta-análise que analisou 13 estudos com um total de 2.399 pacientes (Broen *et al.*, 2016). Além disso, outros estudos indicam que essa prevalência ao longo da vida pode variar entre 40% e 50%, reforçando a alta frequência desses transtornos nessa população (Elefante *et al.*, 2021; Pontone *et al.*, 2009).

Os principais sintomas de ansiedade relacionados à DP incluem incapacidade de relaxar, sensação de inquietação, tensão constante, pensamentos preocupantes, distúrbios do sono, fadiga, sintomas autonômicos como palpitações, falta de ar, sudorese e tremores, além de medo de cair, de perder o controle e ansiedade situacional relacionada às flutuações motoras (Dissanayaka *et al.*, 2014).

Os sintomas depressivos estão presentes em aproximadamente 20-40% dos pacientes com DP (Ahmad *et al.*, 2023a; Lieberman, 2006), podendo chegar até 68% em alguns estudos (Nakabayashi *et al.*, 2008). Esses sintomas podem incluir humor deprimido, diminuição da sensação de prazer, perda ou ganho de apetite, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, perda de energia, culpa excessiva ou inadequada, diminuição da capacidade de concentração, irritabilidade,

pessimismo sobre futuro e pensamentos recorrentes de morte (American Psychiatry Association, 2014).

Entre os pacientes com a DP, os sintomas depressivos apresentam algumas nuances distintas, com relatos menos frequentes de tristeza, anedonia, sentimentos de culpa, inutilidade e ideação suicida. Entretanto, é observado que eles tendem a enfrentar mais dificuldades de concentração em comparação com indivíduos de controle que também experienciam depressão (Jellinger, 2022).

A neurobiologia da depressão e ansiedade nos pacientes com DP se relaciona diretamente com a neurobiologia da própria DP. A perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra está associada não apenas aos sintomas motores, mas também a regulação do humor através do circuito mesolímbico e da amígdala, responsável pelo processamento emocional, o que causa disfunções nos sistemas de recompensa e regulação do humor (Prediger *et al.*, 2012; Ray e Agarwal, 2020).

Há também uma desregulação serotoninérgica, manifestada pela redução nos níveis de serotonina e alterações na expressão dos transportadores de 5-HT. Esse neurotransmissor desempenha um papel crucial na regulação do humor, cognição e funções motoras (Kano *et al.*, 2011). Em pacientes com DP, os níveis de serotonina são significativamente reduzidos devido à degeneração de neurônios serotoninérgicos nos núcleos da rafe dorsal e mediana, áreas do cérebro associadas à modulação emocional (Ahmad *et al.*, 2023b).

A degeneração dos núcleos da rafe acontece já nos estágios iniciais da doença, consistindo nos estágios I e II do modelo de Braak. Como os núcleos da rafe são cruciais para a produção de serotonina, a sua degeneração precoce explica a redução desse neurotransmissor e contribui para sintomas não motores, como alterações emocionais e depressão, que frequentemente antecedem os sintomas motores característicos da doença (Ahmad *et al.*, 2023b; Braak *et al.*, 2004).

Outro neurotransmissor envolvido é a noradrenalina, que é afetada devido a degeneração do locus coeruleus na DP, região cerebral responsável por grande parte da produção desse neurotransmissor. Essa desregulação contribui para déficits emocionais e está ligada ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α (Sampaio *et al.*, 2024).

Esse aumento de citocinas pró-inflamatórias está relacionado à neuroinflamação, sugerindo um papel na disfunção neurotransmissora e na redução

da neuroplasticidade. Essa redução também se relaciona a uma diminuição dos níveis de BDNF, uma proteína essencial para a sobrevivência neuronal e a formação de novas conexões sinápticas. A redução do BDNF pode contribuir para o declínio da função cognitiva e para o agravamento dos sintomas depressivos (Ahmad *et al.*, 2023b; Kano *et al.*, 2011).

Outro fator relevante na fisiopatologia da depressão na DP é a hiperativação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA), um mecanismo clássico em transtornos depressivos. A liberação excessiva de cortisol, principal hormônio do estresse, pode exacerbar a neurodegeneração e comprometer a plasticidade neural, agravando os sintomas emocionais. Essa desregulação no eixo HHA também pode intensificar sintomas como insônia, fadiga e dificuldades cognitivas frequentemente relatadas por pacientes com DP (Ahmad *et al.*, 2023b).

Alterações estruturais também são verificadas em pacientes com DP. Estudos de neuroimagem mostram redução do volume hipocampal, especialmente no giro denteado e CA3, áreas essenciais para a neurogênese e a regulação do humor. Além disso, há evidências de comprometimento com a formação dos corpos de Lewy no córtex pré-frontal e na amígdala, regiões cruciais para o processamento emocional e a resposta ao estresse, aumentando a vulnerabilidade à depressão e ansiedade (Ahmad *et al.*, 2023b; Kano *et al.*, 2011).

Dessa forma, a fisiopatologia da depressão e ansiedade na DP envolve múltiplos fatores, incluindo a degeneração de sistemas neurotransmissores, a ativação neuroinflamatória, o desbalanço do eixo HHA e alterações estruturais cerebrais. A compreensão desses mecanismos tem implicações diretas no desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

No tratamento dos sintomas de ansiedade e depressão na DP, diferentes estratégias têm sido adotadas. Entre as opções farmacológicas, destacam-se os antidepressivos tricíclicos (TCAs), os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN) e os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), como citalopram e sertralina. No entanto, a eficácia desses medicamentos ainda gera debates, especialmente no contexto específico da DP. Além disso, agonistas dopaminérgicos, como o pramipexol, têm mostrado potencial na melhora dos sintomas depressivos, sugerindo um papel importante da dopamina na regulação do humor desses pacientes (Ray e Agarwal, 2020).

Abordagens não farmacológicas também podem ser utilizadas no manejo desses sintomas. A terapia cognitivo-comportamental (TCC), por exemplo, tem se mostrado eficaz na redução dos sintomas relacionados à ansiedade e depressão em pacientes com DP. Outros métodos, como a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a estimulação cerebral profunda (DBS), também vêm sendo investigados. Os estudos têm demonstrado que a EMT apresentou resultados promissores em estudos preliminares, enquanto os efeitos da DBS podem variar conforme a região cerebral estimulada, podendo tanto aliviar quanto agravar os sintomas emocionais. Diante dessa complexidade, o tratamento deve ser sempre personalizado, considerando não apenas a resposta clínica do paciente, mas também os possíveis efeitos adversos das intervenções disponíveis (Ray e Agarwal, 2020).

1.5 Diferenças entre Mulheres e Homens na Doença de Parkinson

Embora a doença acometa ambos os sexos, estudos mostram diferenças importantes entre homens e mulheres, que vão desde a incidência e idade de início até a progressão da doença, manifestações clínicas e resposta ao tratamento.

A DP é cerca de 1,5 a 2 vezes mais comum em homens do que em mulheres, o que sugere a influência de fatores biológicos e ambientais na suscetibilidade à doença (Georgiev *et al.*, 2017). Além disso, as mulheres tendem a desenvolver a doença mais tardiamente, com uma média de dois anos de atraso em relação aos homens. Essa diferença pode estar relacionada à ação neuroprotetora dos estrogênios, que modulam o metabolismo dopaminérgico e reduzem o estresse oxidativo no cérebro (Cerri, Mus e Blandini, 2019).

Os sintomas motores também variam entre os sexos. Enquanto as mulheres apresentam maior prevalência da forma de tremor dominante, os homens são mais propensos a desenvolver a forma acinética-rígida, caracterizada por maior rigidez muscular e bradicinesia. O tremor, por estar associado a uma progressão mais lenta da doença, pode contribuir para um curso clínico mais brando nas mulheres, enquanto a maior rigidez e instabilidade postural nos homens podem levar a um declínio funcional mais rápido e maior risco de quedas (Cerri, Mus e Blandini, 2019; Gillies *et al.*, 2014).

Outro ponto relevante é a resposta ao tratamento dopaminérgico. Mulheres apresentam maior sensibilidade à L-DOPA, o que pode resultar em maior incidência de discinesias induzidas pelo medicamento (Gillies *et al.*, 2014). Isso pode estar

relacionado a diferenças na farmacocinética, uma vez que as mulheres possuem menor massa corporal e diferenças hormonais que afetam o metabolismo da L-DOPA (Cerri, Mus e Blandini, 2019).

Além dos sintomas motores, os sintomas não motores desempenham um papel significativo na qualidade de vida dos pacientes com DP e apresentam diferenças marcantes entre os sexos. Mulheres são mais propensas a desenvolver depressão, ansiedade, fadiga e dor (Georgiev *et al.*, 2017; Haaxma *et al.*, 2007). Isso pode estar relacionado à influência hormonal sobre os neurotransmissores envolvidos no humor e na percepção da dor. Homens, por outro lado, apresentam maior prevalência de comprometimento cognitivo precoce, incluindo déficits de memória e função executiva (Reekes *et al.*, 2020).

A percepção da qualidade de vida também difere entre os sexos. As mulheres relatam maior impacto emocional e psicológico da doença, enquanto os homens apresentam uma progressão mais rápida da disfunção cognitiva (Cerri, Mus e Blandini, 2019).

Os mecanismos subjacentes às diferenças sexuais na DP ainda não são completamente compreendidos, mas evidências sugerem que fatores hormonais, neuroinflamatórios e genéticos desempenham um papel crucial. O estrogênio tem sido associado a efeitos neuroprotetores, promovendo a plasticidade neuronal e reduzindo a neuroinflamação (Cerri, Mus e Blandini, 2019; Gillies *et al.*, 2014). Isso pode explicar o menor risco e a progressão mais lenta da DP nas mulheres, especialmente antes da menopausa.

Além disso, estudos indicam que os homens apresentam maior ativação microglial e resposta inflamatória na DP, o que pode contribuir para a degeneração neuronal mais acelerada (Cerri, Mus e Blandini, 2019). A análise da expressão gênica também sugere que certas vias moleculares associadas à neurodegeneração estão mais ativas no cérebro masculino, tornando os homens mais vulneráveis ao desenvolvimento da doença (Gillies *et al.*, 2014; Haaxma *et al.*, 2007).

As diferenças entre os sexos também se refletem na resposta ao tratamento. Como mencionado anteriormente, as mulheres tendem a responder melhor à L-DOPA, mas também são mais propensas a desenvolver discinesias (Georgiev *et al.*, 2017; Gillies *et al.*, 2014). A estimulação cerebral profunda (DBS) - um tratamento cirúrgico para a DP avançada - é realizada com menos frequência em

mulheres, possivelmente devido a vieses de encaminhamento clínico (Georgiev *et al.*, 2017).

As diferenças entre os sexos na Doença de Parkinson abrangem desde a incidência e progressão até a resposta ao tratamento, resultando da interação entre hormônios, genética e fatores ambientais. O reconhecimento dessas particularidades é essencial para um tratamento mais eficaz e personalizado, com o objetivo de promover melhor qualidade de vida para todos os pacientes.

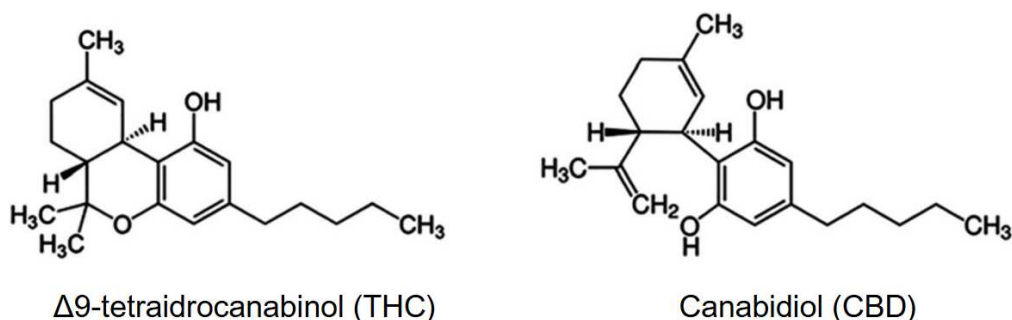
1.6 A planta *Cannabis Sativa* L.

A *Cannabis Sativa* L. (*Cannabis*), popularmente conhecida como maconha, é uma das plantas mais antigas utilizadas pela humanidade, com registros de uso que datam de milhares de anos. Evidências arqueológicas indicam seu cultivo para a obtenção de fibras a partir do caule desde 4.000 a.C. Os primeiros relatos sobre suas propriedades medicinais aparecem no *Pen-ts'ao Ching*, considerada a farmacopéia mais antiga do mundo, compilada no primeiro século da Era Cristã. Esse texto baseia-se em tradições orais atribuídas ao período do Imperador Shen-Nung, que viveu por volta de 2.700 a.C. (Zuardi, 2006).

Atualmente foram relatados mais de 500 compostos constituintes da planta, dos quais 125 foram identificados como pertencentes à classe dos canabinoides. Os canabinoides ou fitocanabinoides são um grupo de compostos químicos específicos da planta *Cannabis sativa*, possuem uma estrutura química característica chamada de espinha dorsal terpenofenólica (C₂₁) e são produzidos nos tricomas glandulares da planta (Radwan *et al.*, 2021).

Os canabinoides mais conhecidos e encontrados em maiores concentrações na planta são o canabidiol (CBD) e o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC). Ambos possuem a mesma fórmula química (C₂₁H₃₀O₂), mas diferem na forma como seus átomos estão organizados, sendo isômeros estruturais (Mechoulam *et al.*, 2014; Radwan *et al.*, 2021). Essa diferença é fundamental, pois o THC é responsável por efeitos psicotomiméticos, enquanto o CBD não apresenta essas propriedades.

Figura 3 - Estrutura química dos canabinoides THC e CBD



Fonte: Adaptado de Junior *et al.* (2019)

O isolamento e elucidação dos canabinoides foram extremamente importantes para identificação dos receptores canabinoides, sendo o CBD isolado na década de 1930, enquanto o THC teve sua estrutura elucidada em 1964 por Raphael Mechoulam e Yechiel Gaoni.

1.7 O Sistema Endocanabinoide

As descobertas feitas a partir do isolamento dos compostos da planta *Cannabis* tornou possível a identificação de um receptor específico, posteriormente identificado como receptor canabinoide tipo 1 (CB1) (Mechoulam *et al.*, 2014).

O receptor CB1 é amplamente distribuído no SNC, sendo um dos receptores acoplados à proteína G mais abundantes no cérebro. Ele é altamente expresso no bulbo olfatório, cerebelo, hipocampo, gânglios da base, córtex e amígdala, e em menor quantidade no hipotálamo, tálamo e tronco cerebral. É considerado o principal mediador dos efeitos centrais dos canabinoides (Castillo *et al.*, 2012).

O receptor canabinoide tipo 2 (CB2) foi identificado depois do CB1, através de estudos de homologia de sequência. Diferente do CB1, ele foi encontrado em maior quantidade no sistema imunológico e tecidos periféricos. No SNC, sua expressão é baixa em condições normais, mas aumenta em estados patológicos, como doenças neurodegenerativas e inflamação. Sua ativação tem sido associada a efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores (Iannotti, Di Marzo e Petrosino, 2016; Mechoulam *et al.*, 2014).

A descoberta dos receptores canabinoides levantou a hipótese da existência de ligantes endógenos, naturais do próprio corpo, capazes de ativá-los. Em 1992, o primeiro agonista endógeno de ambos os receptores foi isolado do cérebro de porco

e identificado como N-araquidonoiletanolamina (anandamida), sendo nomeado anandamida em referência à palavra sânscrita *ananda*, que significa "êxtase" ou "felicidade suprema". Três anos depois, um segundo ligante natural dos receptores canabinoides foi isolado do intestino de cães e identificado como 2-araquidonoilglicerol (2-AG), um intermediário essencial no metabolismo de fosfolípidios e triglicerídeos (Mechoulam *et al.*, 2014). Esses canabinoides endógenos também são denominados endocanabinoides.

Os endocanabinoides são sintetizados sob demanda a partir de precursores lipídicos. O 2-AG é formado a partir do diacilglicerol, e a anandamida é sintetizada a partir da N-araquidonoil-fosfatidiletanolamina (NAPE). Após sua liberação, ambos são rapidamente degradados em ácido araquidônico. A amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) é a principal enzima responsável pela degradação da anandamida, enquanto a lipase de monoacilglicerol (MAGL) é a principal via de metabolismo do 2-AG (Iannotti, Di Marzo e Petrosino, 2016).

Os receptores canabinoides, os endocanabinoides e suas enzimas de síntese e degradação constituem o que ficou conhecido como o Sistema Endocanabinoide (SEC) (Mechoulam *et al.*, 2014). Uma característica particular desse sistema é a sinalização retrógrada, que ocorre principalmente pela ativação do CB1. Nesse mecanismo, endocanabinoides como anandamida e 2-AG são sintetizados sob demanda no neurônio pós-sináptico e liberados em direção retrógrada à fenda sináptica, onde se ligam a receptores CB1 localizados na terminação pré-sináptica, modulando a liberação de neurotransmissores como GABA e glutamato (Castillo *et al.*, 2012).

Já o receptor CB2, embora também esteja acoplado a proteínas G inibitórias, não participa diretamente da sinalização retrógrada, estando expresso principalmente em células do sistema imune, microglia, astrócitos e em algumas populações neuronais. Sua ativação está relacionada à regulação de processos como neuroinflamação, estresse oxidativo, transporte de ferro e função mitocondrial. Dessa forma, enquanto o CB1 exerce um papel central no controle da excitabilidade neuronal e da liberação sináptica, o CB2 atua de forma mais ampla na manutenção da homeostase celular e na neuroproteção, desempenhando um papel importante em doenças neurodegenerativas como a DP (Yu, Jia e Dong, 2024).

Com o avanço das pesquisas, tornou-se evidente que os efeitos dos canabinoides não se limitam ao SEC clássico. Essa constatação levou ao surgimento

do conceito de sistema endocanabinoide expandido, ou endocanabinoidoma, que inclui outros receptores além de CB1 e CB2, como TRPV1, PPAR α/γ , GPR55, GPR18, canais iônicos e receptores do tipo GABAA. Nesse conceito estão incluídos também enzimas adicionais envolvidas em síntese e degradação, e mediadores lipídicos (N-aciletanolaminas, monoacilgliceróis, N-acil-dopaminas, N-acil-serotoninas, e outros) que compartilham vias metabólicas com anandamida e 2-AG (Cristino, Bisogno e Di Marzo, 2020).

1.8 Sistema Endocanabinoide: Ênfase na Doença de Parkinson

Na DP o SEC apresenta alterações que podem refletir uma resposta adaptativa à perda dopaminérgica. Estudos em modelos animais e em pacientes com DP indicam um aumento significativo dos níveis de anandamida e 2-AG no estriado, associado a modificações na expressão e na funcionalidade dos receptores CB1 (Behl *et al.*, 2020; Pisani *et al.*, 2011). Esse rearranjo sugere a tentativa de restaurar o equilíbrio homeostático da transmissão glutamatérgica e GABAérgica no estriado frente à perda dopaminérgica.

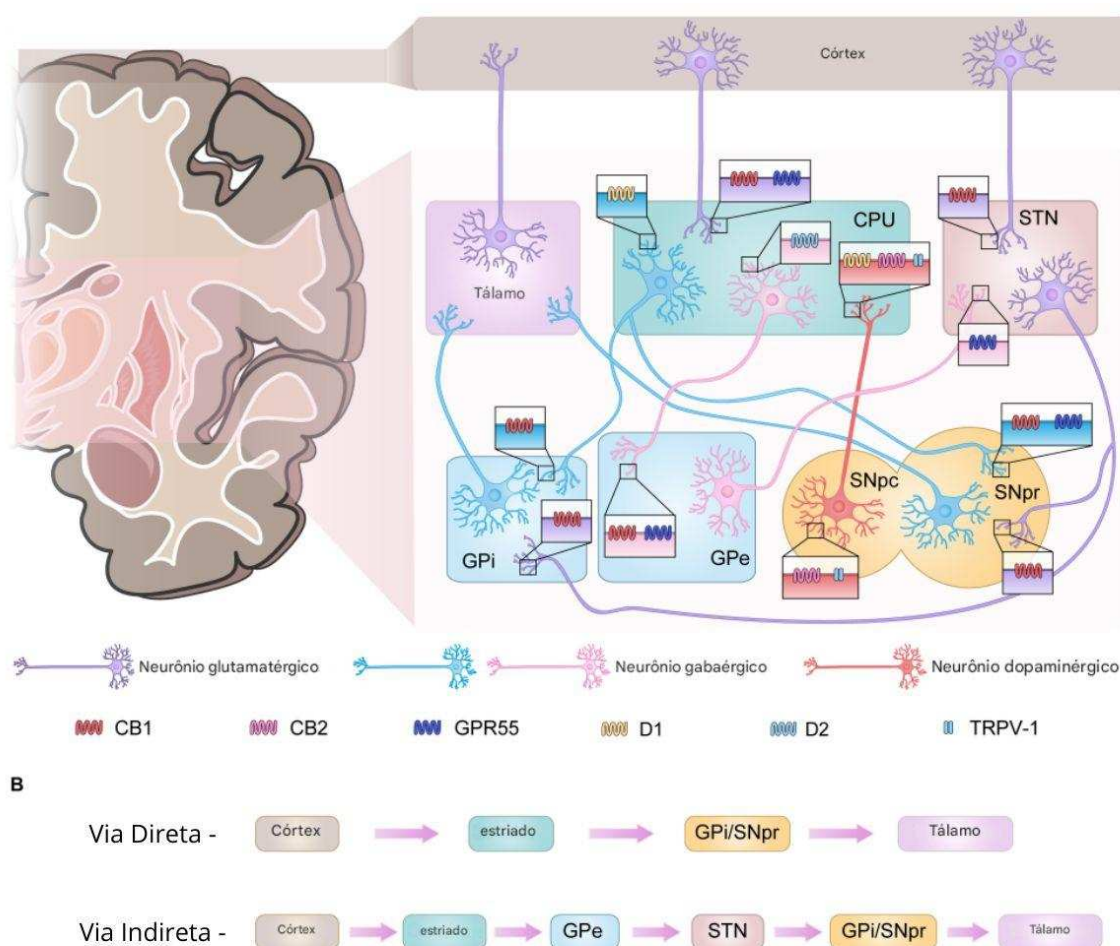
No líquido cerebrospinal de pacientes com DP não tratados, os níveis de anandamida são aproximadamente duas vezes mais altos do que em controles saudáveis, independentemente do estágio ou tempo de progressão da doença. Esses achados reforçam a hipótese de que a hiperatividade do SEC constitui um mecanismo adaptativo precoce, mantido ao longo da evolução da DP (Pisani *et al.*, 2011).

Além disso, o SEC desempenha um papel fundamental na regulação da circuitaria dos núcleos da base, modulando a neurotransmissão dopaminérgica, glutamatérgica e GABAérgica. Na DP, a degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra pars compacta (SNpc) compromete o equilíbrio entre as vias direta e indireta. Fisiologicamente, a via direta facilita o movimento ativando o córtex motor via redução da inibição tálamo-cortical, enquanto a via indireta controla movimentos indesejados aumentando essa inibição (Wang, Liu e Ma, 2022).

Com a perda da dopamina, há uma redução da ativação da via direta e intensificação da via indireta, resultando em maior inibição do tálamo e dificuldades motoras. O SEC influencia essa circuitaria por meio dos receptores CB1 e CB2. O CB1, amplamente expressos nos neurônios GABAérgicos do estriado e nos neurônios glutamatérgicos do córtex e núcleo subtalâmico (STN), modulam a

liberação desses neurotransmissores. Na via direta, a ativação dos CB1 reduz a liberação de GABA no estriado, diminuindo a inibição sobre o GPi/SNpr e favorecendo a ativação do tálamo. Na via indireta, a ativação dos CB1 reduz a inibição sobre o GPe, levando à menor ativação do STN e, consequentemente, à diminuição da inibição tálamo-cortical (Wang, Liu e Ma, 2022). Esse esquema está ilustrado na Figura 4.

Figura 4 - Circuitaria dos gânglios da base e sua relação com o SEC



Fonte: Adaptado de Wang; Liu; Ma (2022)

Legenda: Os impulsos corticais modulam os núcleos de saída dos gânglios da base (GPi e SNpr) pelas vias direta e indireta, passando pelos núcleos de entrada (CPU), que controlam a função motora do tálamo. Na Doença de Parkinson (DP), a degeneração dos neurônios dopaminérgicos reduz a ativação da via direta e intensifica a via indireta, aumentando a liberação de GABA pelo GPi e SNpr. Isso inibe o tálamo motor, agravando os sintomas da DP. Receptores nos gânglios da base

regulam essa sinalização: CB1 predomina em neurônios GABAérgicos e glutamatérgicos, GPR55 está presente nos núcleos GPe, CPU, STN e SNpr, enquanto CB2 e TRPV-1 são mais expressos em neurônios dopaminérgicos da SNpc. GPi, globo pálido interno; SNpr, substância negra pars reticulata; CPU, putâmen e caudado (corpo estriado); GPe, globo pálido externo; STN, núcleo subtalâmico; SNpc, substância negra pars compacta.

O envolvimento do SEC na DP vai além dos receptores clássicos. O TRPV1, alvo direto da AEA, apresenta expressão robusta no estriado e em outras regiões dos núcleos da base, modulando tanto a liberação de glutamato quanto a atividade do 2-AG. Outros receptores associados, como GPR55 e PPAR γ , também têm sido implicados na modulação da atividade neuronal e neuroinflamação em modelos experimentais de DP (Behl *et al.*, 2020).

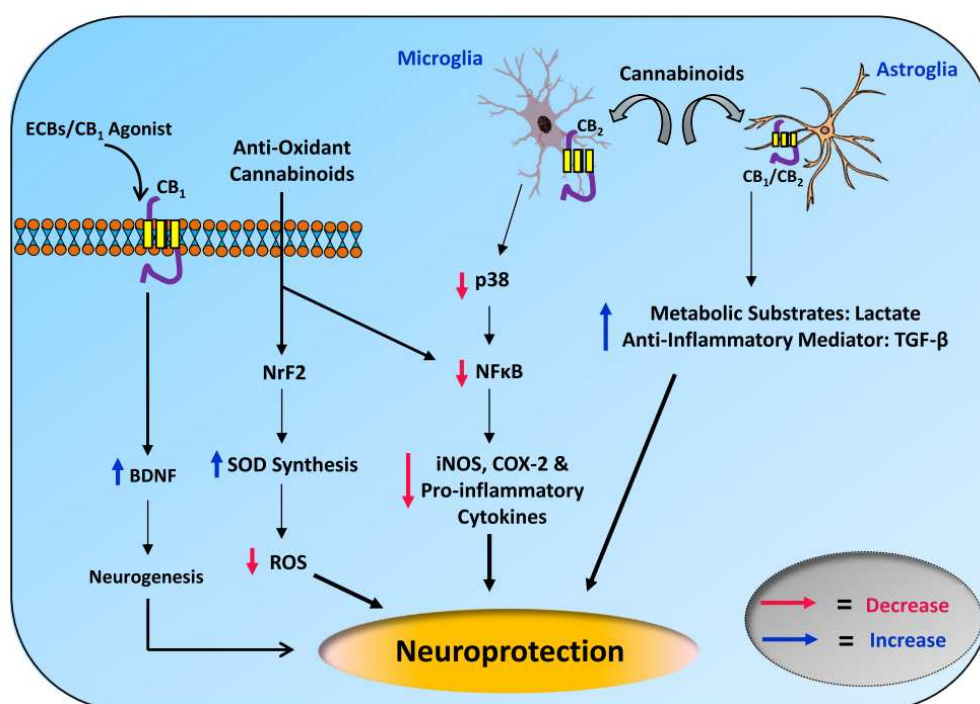
Além da disfunção dopaminérgica, a DP também está associada a alterações no sistema serotoninérgico, incluindo a redução dos níveis de serotonina e a disfunção dos receptores 5-HT1A e 5-HT2A, o que contribui para sintomas depressivos e ansiosos (Wang, Liu e Ma, 2022).

A neuroinflamação é outro fator relevante na progressão da DP e no agravamento dos sintomas psiquiátricos. A ativação crônica da microglia e o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, podem impactar a neurotransmissão e intensificar a depressão e a ansiedade (Cooray, Gupta e Suphioglu, 2020). Isso acontece através de mecanismos complexos que envolvem a modulação de receptores sinápticos e a interação entre diferentes tipos celulares no sistema nervoso central. TNF- α regula a neurotransmissão inibitória e promove a liberação de IL-6, que, por sua vez, pode proteger contra a excitotoxicidade e contribuir para a hiperexcitabilidade neuronal (Matsumoto *et al.*, 2018; Pribiag e Stellwagen, 2013).

Nesse contexto, os canabinoides despontam como agentes promissores devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, promovendo efeitos neuroprotetores. Como ilustrado na Figura 5, a ativação dos receptores CB1 e CB2 reduz a expressão de mediadores inflamatórios, como iNOS, COX-2 e citocinas pró-inflamatórias, além de modular vias de sinalização intracelular (p38, NF κ B) associadas à neurotoxicidade. Paralelamente, há estímulo à síntese de BDNF e à neurogênese, aumento da atividade de enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD), e redução da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Além disso, a interação dos canabinoides com astrócitos e microglia contribui para a

liberação de substratos metabólicos e mediadores anti-inflamatórios, como o TGF- β , fortalecendo a homeostase do microambiente neuronal. Esses efeitos combinados resultam em um perfil neuroprotetor capaz de atenuar os danos induzidos pela neuroinflamação e oferecer potenciais benefícios no tratamento da DP (More e Choi, 2015).

Figura 5 - Mecanismos neuroprotetores mediados por canabinoides na Doença de Parkinson



Fonte: Adaptado de More; Chui (2015)

Legenda: Representação esquemática dos efeitos neuroprotetores dos canabinoides na DP. A ativação dos receptores CB1 e CB2 desencadeia uma série de processos celulares que resultam em neuroproteção. Observa-se aumento da síntese de BDNF, estímulo à neurogênese, ativação da via antioxidante (Nrf2/SOD) e consequente redução da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS).

Simultaneamente, os canabinoides modulam a atividade da microglia e da astroglia, promovendo inibição da via de NFkB, diminuição da expressão de iNOS, COX-2 e citocinas pró-inflamatórias, além de estimular a liberação de lactato e TGF- β , que contribuem para o equilíbrio metabólico e anti-inflamatório. Esses mecanismos combinados culminam em um perfil de neuroproteção relevante para a DP.

Diante desse cenário, o SEC surge como um importante regulador da neurotransmissão e da neuroinflamação, desempenhando um papel essencial na modulação do humor e da resposta ao estresse (Cooray, Gupta e Suphioglu, 2020).

O SEC atua na regulação emocional através da ativação dos receptores CB1 e CB2. Os CB1, localizados no hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal, modulam a

liberação de neurotransmissores como dopamina, serotonina e GABA, enquanto os CB2, predominantes em células imunes e gliais, regulam a neuroinflamação (Crippa *et al.*, 2019). Os endocanabinoides anandamida e 2-AG ativam esses receptores, influenciando a plasticidade sináptica e a homeostase neural (Cooray, Gupta e Suphioglu, 2020). Em modelos experimentais da DP, a ativação do SEC demonstrou efeitos neuroprotetores e ansiolíticos, além de reduzir a inflamação e modular o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), que controla a resposta ao estresse (Crippa *et al.*, 2019).

1.9 A Ação dos Fitocanabinoides na Doença de Parkinson

Estudos clínicos e pré-clínicos indicam que a ativação do SEC pode oferecer neuroproteção contra a neurodegeneração dopaminérgica. O uso de canabinoides, especialmente o CBD, tem sido investigado por seu efeito na redução de inflamação, estresse oxidativo e toxicidade do glutamato, fatores centrais na patogênese da DP (Crippa *et al.*, 2019; Junior *et al.*, 2020). Além disso, há evidências de que a ativação do receptor CB2 pode reduzir a neuroinflamação e a progressão da morte neuronal na DP (Cooray, Gupta e Suphioglu, 2020).

Embora estudos com modelos animais tenham demonstrado efeitos positivos da modulação do SEC na função motora e neuroproteção, estudos clínicos ainda apresentam resultados mistos. Alguns sugerem que o CBD pode melhorar sintomas não motores da DP, como distúrbios do sono e psicose, enquanto outros não observaram benefícios significativos na função motora (Crippa *et al.*, 2019).

Dentre os compostos da Cannabis, o CBD tem sido investigado como uma alternativa terapêutica para os sintomas não motores da DP. Diferente do THC, que ativa diretamente os receptores CB1, o CBD modula indiretamente o SEC ao atuar sobre receptores serotoninérgicos (5-HT_{1A}), TRPV1 e PPAR γ , regulando a neuroplasticidade e a neuroinflamação (Wang, Liu e Ma, 2022).

Estudos sugerem que o CBD pode aumentar os níveis de serotonina, modular a inflamação e aprimorar a conectividade entre o córtex pré-frontal e a amígdala, favorecendo o equilíbrio emocional e reduzindo sintomas de ansiedade e depressão. Esse efeito pode estar relacionado à capacidade do CBD de regular a neurotransmissão glutamatérgica e gabaérgica, influenciando a comunicação entre essas áreas. Além disso, a ativação do receptor CB1 pode exercer um papel

neuroprotetor ao reduzir a excitotoxicidade no SNC, promovendo uma melhor integração entre circuitos envolvidos na regulação emocional (Crippa *et al.*, 2019).

Além disso, o CBD inibe a enzima FAAH, responsável pela degradação da anandamida, aumentando seus níveis e potencializando seus efeitos ansiolíticos e antidepressivos. Isso pode ser particularmente relevante na DP, onde há um desequilíbrio na sinalização endocanabinoide. A combinação desses mecanismos sugere que a modulação do SEC, por meio do CBD e de outras estratégias terapêuticas, pode contribuir para a melhora dos sintomas psiquiátricos e da progressão da doença (Cooray, Gupta e Suphioglu, 2020; Cristino, Bisogno e Di Marzo, 2020).

Um ensaio clínico randomizado avaliou o efeito de um extrato de Cannabis enriquecido com CBD na DP, administrando doses médias de 15,59 mg/dia de CBD e 0,61 mg/dia de THC ao longo de oito semanas. Os resultados não indicaram diferenças significativas entre os grupos quanto à gravidade da doença, qualidade de vida ou sintomas de ansiedade e depressão. Apesar de não apresentar efeitos adversos relevantes, o tratamento também não demonstrou melhora nos sintomas motores ou funcionais dos pacientes (Kanjanaarangsichai *et al.*, 2022).

Em um ensaio clínico fase II, a nabilona, um análogo sintético do THC, foi administrada em 47 pacientes com DP para avaliar seu efeito nos sintomas não motores. A dose variou de 0,25 mg uma vez ao dia a 1 mg duas vezes ao dia, com um consumo médio final de 0,75 mg/dia. Os resultados indicaram uma redução significativa na pontuação do MDS-UPDRS-I e em relação a dor. O tratamento foi bem tolerado, e os autores sugerem que a nabilona pode representar uma alternativa terapêutica promissora para sintomas não motores da DP (Peball *et al.*, 2020).

Por outro lado, um ensaio clínico de curta duração investigou os efeitos do CBD e do THC em 61 pacientes com DP, que receberam uma solução oral contendo 191,8 mg/dia de CBD e 6,4 mg/dia de THC durante duas semanas. Não foram observadas diferenças significativas nos escores motores entre os grupos, e os pacientes que receberam a cannabis apresentaram piora na cognição e no sono. Além disso, foi relatada uma forte resposta ao placebo, o que limita a interpretação dos resultados e reforça a necessidade de estudos mais longos e metodologicamente robustos para avaliar o impacto da cannabis na DP (Liu *et al.*, 2024).

Além disso, um ensaio clínico duplo-cego e exploratório avaliou os efeitos do CBD na DP, dividindo 21 pacientes em três grupos que receberam placebo, 75 mg/dia de CBD ou 300 mg/dia de CBD por seis semanas. Os resultados não mostraram diferenças significativas nos escores motores da UPDRS, mas os pacientes que receberam 300 mg/dia de CBD apresentaram melhora significativa na qualidade de vida medida pelo PDQ-39. Não foram observadas alterações nos níveis plasmáticos de BDNF nem na ressonância magnética espectroscópica (H1-MRS), sugerindo que os efeitos do CBD podem estar mais relacionados ao bem-estar do que à neuroproteção direta (Chagas *et al.*, 2014).

O impacto da cannabis nos sintomas não motores da DP foi avaliado em uma série de casos que investigou os efeitos de baixas doses de extrato de cannabis em seis pacientes. Foram administradas duas proporções diferentes de THC e CBD: 250:28 µg/dia e 1000:112 µg/dia. Após 60 dias de tratamento, observou-se uma melhora significativa na insônia, sem relatos de efeitos adversos relevantes. Além disso, os pacientes demonstraram interesse em continuar o tratamento, sugerindo um potencial benefício para sintomas não motores da DP, especialmente aqueles relacionados ao sono (Ruver-Martins *et al.*, 2025).

Os estudos clínicos sobre o uso de canabinoides na DP mostram resultados inconclusivos, com evidências sugerindo benefícios em sintomas não motores, como dor, sono e qualidade de vida, mas sem impacto conclusivo sobre os sintomas motores.

A interação entre DP, SEC, ansiedade e depressão aponta para o potencial terapêutico dos canabinoides, especialmente do CBD, no tratamento dos sintomas não motores da doença. A regulação do SEC pode restaurar o equilíbrio da neurotransmissão dopaminérgica e serotoninérgica, reduzir a neuroinflamação e melhorar a resposta ao estresse. No entanto, mais estudos clínicos são necessários para confirmar a eficácia e segurança dessas abordagens, além de identificar as melhores estratégias para modular o SEC em pacientes com DP.

2 JUSTIFICATIVA

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum entre a população idosa em todo o mundo. Sua incidência é de aproximadamente 1% em pessoas com até 80 anos, aumentando para cerca de 3% em indivíduos com idade superior a 60 anos (Pringsheim *et al.*, 2014).

Devido à sua evolução progressiva, a DP gera um profundo impacto na qualidade de vida dos indivíduos afetados. Os sintomas motores e não motores da DP comprometem aspectos físicos, psicológicos, emocionais, sociais e econômicos dos indivíduos portadores desta doença (De Pablo-Fernandez *et al.*, 2017).

O tratamento farmacológico atual da DP visa reduzir a progressão dos sintomas, visando aprimorar a qualidade de vida dos pacientes. Infelizmente, ainda não existe uma cura para a doença, e os medicamentos frequentemente desencadeiam efeitos colaterais, como a discinesia, que se caracteriza por movimentos involuntários e descontrolados (Chou, 2008).

Considerando que o tratamento é predominantemente paliativo, direcionado para o alívio dos sintomas, diversas classes de medicamentos são empregadas, incluindo antiparkinsonianos, anti-inflamatórios, analgésicos, ansiolíticos, antidepressivos e antipsicóticos. No entanto, essa ampla variedade de medicamentos muitas vezes resulta em polimedicação, que frequentemente apresenta eficácia limitada, aumentando o risco de interações medicamentosas, elevando os custos do tratamento e gerando efeitos colaterais (Connolly e Lang, 2014).

Portanto, a identificação de substâncias com mecanismos de ação abrangentes, capazes de atenuar tanto os sintomas motores quanto os não motores da DP, seria um avanço significativo no tratamento dessa doença. Nesse contexto, é fundamental avaliar se os canabinoides são eficazes no tratamento da DP, principalmente quando se trata dos sintomas de ansiedade e depressão. Isso nos possibilitaria entender se um produto que combine THC e CBD em quantidades específicas poderia ser benéfico na estratégia de tratamento dessa doença.

3 HIPÓTESE

Evidências científicas indicam que os fitocanabinoides CBD e THC apresentam efeitos benéficos sobre os sintomas motores e não motores da Doença de Parkinson (DP). Além disso, há evidências do potencial terapêutico da *Cannabis sativa* e seus constituintes para essa condição. Com base nisso, levantamos a hipótese de que a administração diária de uma solução oral contendo CBD:THC (50/5 mg/mL) poderia atenuar a gravidade dos sintomas de depressão e ansiedade em pacientes com a DP.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito terapêutico de uma solução contendo combinação dos canabinoides CBD:THC (50/5 mg/dia) sobre os sintomas da ansiedade e depressão em pacientes com a DP.

4.2 Objetivos Específicos

- Avaliar os efeitos terapêuticos da solução oral contendo combinação dos canabinoides CBD:THC (50/5 mg/dia) comparadas com o placebo sobre os sintomas de ansiedade.
- Investigar os efeitos do tratamento com uma solução oral contendo combinação dos canabinoides CBD:THC (50/5 mg/dia) sobre os sintomas de depressão.
- Analisar se o tratamento com uma solução oral contendo combinação dos canabinoides CBD:THC (50/5 mg/dia) influencia os níveis séricos de BDNF e citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10).
- Examinar a relação entre resposta ao tratamento e variáveis individuais, como sexo, tempo de diagnóstico e uso de medicamentos concomitantes.
- Monitorar e relatar os eventos adversos associados ao uso da solução de CBD:THC.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Delineamento do Estudo

Este estudo foi um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, no qual pacientes com DP receberam, de forma randomizada e duplo-cega, uma solução contendo CBD:THC (50/5 mg/mL) ou placebo durante 180 dias.

A escolha desse desenho experimental permitiu um controle rigoroso de vieses, favorecendo que os resultados obtidos fossem atribuíveis exclusivamente ao efeito real do tratamento. O modelo duplo-cego minimiza influências subjetivas tanto dos participantes quanto dos pesquisadores, enquanto a randomização assegura a comparabilidade entre os grupos. O uso do placebo também possibilita a diferenciação entre os efeitos específicos do tratamento e aqueles decorrentes da expectativa terapêutica (Colagiuri, 2010).

Este estudo faz parte de um projeto mais amplo que deu origem à tese de doutorado em farmacologia da Dra. Ana Carolina Ruver Martins, intitulada *"Efeitos da associação dos canabinoides THC e CBD sobre os sintomas motores e não motores da doença de Parkinson: um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo"*. O estudo avaliou os impactos da mesma formulação nos sintomas motores da DP, bem como nos sintomas não motores, incluindo qualidade do sono, sonolência diurna, dor e qualidade de vida dos pacientes. Além disso, investigou biomarcadores bioquímicos, como os níveis séricos de BDNF.

Em continuidade a essa linha de pesquisa, esta dissertação foca nos efeitos dessa intervenção, especificamente, sobre sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com a DP, analisando também biomarcadores como BDNF e citocinas associadas a esses transtornos. Dessa forma, ambos os estudos se complementam, contribuindo para um entendimento mais abrangente do potencial terapêutico dos canabinoides no contexto da DP.

5.2 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (CEPSH-UNIOESTE) (CAAE nº 59839722.1.0000.0107, parecer nº 5.771.756) (Anexo A) e da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH-UFSC) (CAAE nº 59839722.1.3001.0121, parecer nº 5.827.718) (Anexo B).

O estudo foi registrado no Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (processo nº 400082/2022-5) e no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) (RBR-10n7gx74). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concedeu Autorização para Ensino e Pesquisa (AEP) e Licença de Importação (LI) para o produto investigacional.

O ensaio foi conduzido conforme as diretrizes da Declaração de Helsinki (2013), as Boas Práticas Clínicas da ICH-GCP e a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Todas as informações dos participantes foram anonimizadas e protegidas conforme a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD). Os dados foram armazenados de forma criptografada em nuvem, com acesso restrito, e os documentos físicos mantidos sob segurança, garantindo a confidencialidade dos participantes.

5.3 Pacientes Participantes do Estudo

O estudo foi conduzido com pacientes voluntários diagnosticados com DP idiopática, residentes no estado de Santa Catarina ou que pudessem comparecer presencialmente às avaliações. As coletas foram realizadas em dois locais: na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), em Florianópolis, e o Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí (UNIDAVI), em Rio do Sul.

Para determinar o número amostral, foi realizado um cálculo estatístico prévio, considerando um tamanho de efeito moderado (d de Cohen = 0,4) e utilizando um delineamento de análise de covariância (ANCOVA) para medidas repetidas. Foram adotados um nível de significância $\alpha = 5\%$ e um poder estatístico ($1-\beta$) de 80%. O cálculo foi realizado com o auxílio do software G*Power 3.1.9.7 (Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf). Com base nesses parâmetros, definiu-se um total de 68 participantes, incluindo um acréscimo de 10% para compensar possíveis perdas de seguimento. A amostra foi distribuída em dois grupos, sendo 30 participantes alocados no grupo placebo ($n = 30$) e 38 no grupo que recebeu a solução oral contendo a combinação de canabinoides CBD e THC ($n = 38$).

5.4 Critérios de Elegibilidade e Randomização

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

- I. Critérios de inclusão:

- A. diagnóstico prévio de DP idiopática;
- B. estadiamento 3 ou inferior da DP pela escala Hoen e Yahr modificada;
- C. idade > 50 anos, do sexo masculino ou feminino;
- D. manifestação clínica da DP;
- E. tratamento estável há pelo menos 30 dias;
- F. Assinar o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

II. Critérios de exclusão:

- A. decisão médica de que a participação no estudo não é o melhor para o paciente;
- B. presença de qualquer condição que não permita que o protocolo siga de forma segura;
- C. distúrbios renais, hepáticos, cardiovasculares clinicamente significativos previamente identificados ou verificados nos exames de seleção;
- D. fazer uso de canabinoides por qualquer via de administração;
- E. diagnóstico de dependência de álcool;
- F. histórico ou ter parentes de primeiro grau com histórico de qualquer nível de psicose;
- G. ter participado em projetos de pesquisa clínica nos dois meses anteriores ao início do estudo.

O recrutamento dos participantes teve início após a aprovação do projeto pelo comitê de ética e foi realizado por meio de divulgação em hospitais, associações de pacientes e instituições especializadas em neurologia no estado de Santa Catarina. Além disso, a pesquisa foi promovida por meio das redes sociais e do contato direto com médicos e clínicas especializadas.

Os indivíduos interessados preencheram um formulário eletrônico (Google Forms), fornecendo informações como dados de contato, sintomas da doença, tempo de diagnóstico, tratamentos em uso, comorbidades e disponibilidade para comparecer às avaliações presenciais. A partir dessas informações, os voluntários foram pré-selecionados e convidados a comparecer ao Centro de Ciências Biológicas da UFSC (CCB-UFSC), em Florianópolis, ou ao setor de saúde do Centro

Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí (UNIDAVI), em Rio do Sul, para uma consulta de triagem.

Nesta etapa, os critérios de inclusão e exclusão foram rigorosamente avaliados por médicos neurologistas e residentes em neurologia, sob a supervisão do neurologista Fernando Cini Freitas (CRM: 8241-SC).

Os voluntários considerados aptos passaram por uma coleta de sangue periférico, conduzida por profissionais de um laboratório de análises clínicas parceiro do estudo. Foram realizados os seguintes exames laboratoriais para garantir a segurança e a elegibilidade dos participantes:

- Função renal e urinálise: dosagem de ureia e exame de urina;
- Perfil metabólico abrangente: creatinina, glicose, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT);
- Hemograma completo: contagem de células vermelhas, hematócrito, hemoglobina, leucócitos e plaquetas;
- Perfil lipídico: triglicerídeos, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de alta densidade (HDL) e colesterol total;
- Marcadores da função tireoidiana: hormônio estimulador da tireoide (TSH) e tiroxina livre (T4 livre).

Após a obtenção dos resultados laboratoriais, os laudos foram analisados para confirmar a inclusão definitiva dos participantes que atendiam a todos os critérios do estudo.

Os 68 pacientes incluídos no estudo foram alocados de forma randomizada e duplo-cega, um processo conduzido por um bioestatístico independente, sem envolvimento na coleta e análise dos dados.

A estratificação dos participantes foi realizada com base em sexo, idade, estadiamento da doença e tempo de diagnóstico, garantindo a comparabilidade entre os grupos. O processo de randomização foi efetuado por meio de uma ferramenta online específica para ensaios clínicos (<https://www.sealedenvelope.com/simplerandomiser/v1/lists>).

Os dados gerados foram armazenados em envelopes lacrados e numerados sequencialmente, sendo mantidos em sigilo até a finalização do período de 180 dias de acompanhamento.

5.5 Intervenção e Protocolo Experimental

O estudo avaliou os efeitos de uma solução oral contendo os canabinoides CBD e THC isolados, na proporção de 5% e 0,5%, respectivamente, conferindo uma concentração final de CBD:THC 50/5 mg/mL. O placebo consistiu no mesmo veículo sem os fitofármacos, mantendo aspectos organolépticos idênticos à solução ativa. Ambos foram formulados com óleo MCT (triglicerídeos de cadeia média) como veículo de diluição. Os produtos foram adquiridos em frascos âmbar de 10 mL, acompanhados de seringas dosadoras de 1 mL. Todos os frascos possuem a mesma aparência, diferenciando-se apenas pelo código individual impresso na caixa e no rótulo.

O desenvolvimento e fabricação ocorreram na Schibano Pharma AG Tüfi, 450 - Wald Schönggrund - 9105, Suíça, seguindo Boas Práticas de Fabricação (BPF) e padrões da farmacopeia alemã, garantindo pureza superior a 99% dos insumos ativos de origem vegetal. Para assegurar a fotoestabilidade e correta conservação, os pacientes receberam uma caixa térmica com gelox e orientações sobre transporte, armazenamento, uso e higienização da seringa dosadora.

A concentração final dos canabinoides foi validada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), com certificação emitida pelo fabricante (Anexo C). A importação foi autorizada via ANVISA, por meio do Sistema Solicita e do National Drug Control System (NDS).

Os frascos da solução foram entregues periodicamente, na quantidade exata para cada fase do estudo. Os pacientes foram orientados a retornar com os frascos vazios, além de utilizar a caixa térmica com gelox para transporte adequado do produto.

Os participantes foram orientados a administrar 1 mL da solução por dia, após o jantar, o que corresponde a 50 mg de CBD e 5 mg de THC diários ou placebo. A escolha dessa dose foi baseada em revisão da literatura e evidências prévias, que sugerem que a combinação desses compostos pode ser eficaz no manejo dos sintomas motores e não motores da DP.

O estudo foi conduzido como um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com um período de intervenção de 180 dias. Os 68 participantes foram distribuídos aleatoriamente nos seguintes grupos:

- I. Grupo 1 (n=38): Solução de canabinoides contendo CBD:THC (50:5 mg/dia)

II. Grupo 2 (n=30): Placebo

A intervenção foi administrada como adjuvante ao tratamento convencional, sem a interrupção dos medicamentos já prescritos. Para monitoramento contínuo, os pacientes foram instruídos a registrar diariamente o uso de medicamentos e quaisquer intervenções médicas no aplicativo TechPain® (<https://www.techpain.com.br>), ferramenta disponibilizada gratuitamente para acompanhamento do tratamento.

5.6 Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada entre dezembro de 2023 e agosto de 2024, abrangendo um período total de 180 dias de intervenção. O processo de seleção dos participantes ocorreu entre dezembro de 2023 e janeiro de 2024, culminando na inclusão de 68 pacientes, distribuídos de forma randomizada em dois grupos.

As avaliações clínicas foram conduzidas em quatro momentos distintos:

- I. Visita 1 (V1) - Avaliação basal: segunda quinzena de janeiro de 2024
- II. Visita 2 (V2) - 30 dias de tratamento: segunda quinzena de fevereiro de 2024
- III. Visita 3 (V3) - 90 dias de tratamento: segunda quinzena de abril de 2024
- IV. Visita 4 (V4) - 180 dias de tratamento: segunda quinzena de julho de 2024

Os desfechos clínicos analisados incluíram:

- Desfechos primários:
 - Sintomas de ansiedade
 - Sintomas de depressão
- Desfechos secundários:
 - Níveis séricos de BDNF
 - Citocinas pró e anti-inflamatórias: IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10

Para garantir a padronização das avaliações e minimizar vieses, a coleta de dados foi conduzida pela mesma equipe de pesquisadores em ambos os locais. O cronograma de avaliações foi estruturado em ciclos de duas semanas consecutivas, na primeira semana ocorria a coleta de dados em Florianópolis (CCB-UFSC). E na segunda semana a coleta de dados em Rio do Sul (UNIDAVI).

Essa organização permitiu tempo hábil para o deslocamento da equipe entre os centros de pesquisa, garantindo uniformidade nos procedimentos ao longo de todos os períodos de avaliação do estudo.

A equipe responsável pela condução do ensaio clínico foi composta por profissionais e estudantes vinculados a diversas instituições e laboratórios, incluindo o Laboratório Experimental de Doenças Neurodegenerativas (LEXDON - UFSC), o Laboratório de Neurobiologia da Dor e Inflamação (LANDI - UFSC), os Programas de Pós-Graduação em Farmacologia e Neurociências da UFSC e os cursos de Graduação em Farmácia e Medicina da UFSC e da UNIDAVI.

O estudo contou com a participação de uma coordenadora de pesquisa clínica, farmacêutica certificada em Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), e de um pesquisador clínico, o médico neurologista Fernando Cini Freitas (CRM 8241-SC). A equipe também incluiu assistentes de pesquisa, compostos por residentes em neurologia, farmacêuticos, biólogos, fisioterapeutas, um educador físico e um terapeuta, além de um bioestatístico, responsável pela análise dos dados. Complementando a equipe, alunos de iniciação científica dos cursos de Farmácia e Medicina contribuíram com atividades de apoio à pesquisa.

Todos os membros da equipe foram treinados previamente nas diretrizes do ICH-GCP e desempenharam funções específicas e constantes ao longo de todo o estudo, garantindo uniformidade nos procedimentos e na coleta de dados.

5.7 Aplicação das Escalas de Avaliação

Todas as escalas utilizadas na avaliação dos participantes foram autoaplicáveis, ou seja, os pacientes foram instruídos a ler e assinalar as respostas que melhor refletissem sua condição. As aplicações ocorreram individualmente, em ambiente reservado, sempre com a presença de um estudante para prestar suporte, caso necessário.

Nos casos de pacientes analfabetos ou com dificuldades visuais, o estudante realizou a leitura das questões, aguardou a resposta e registrou na ficha clínica conforme indicado pelo participante. Além disso, quando necessário, o auxiliar apenas orientava a marcação das respostas, sem interferir nas escolhas dos participantes.

Para avaliar os sintomas de ansiedade e depressão foram utilizadas três instrumentos de avaliação: o Inventário de Ansiedade de Beck (Beck Anxiety Inventory - BAI) (Anexo D), Inventário de Depressão de Beck (Beck Depression Inventory - BDI) (Anexo E), e a Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse - 21 itens (Depression, Anxiety and Stress Scale - DASS-21) (Anexo F).

O BDI foi desenvolvido por Beck e colaboradores em 1961, tendo como finalidade medir a intensidade dos sintomas depressivos. Ele consiste em um questionário de 21 itens, cada um contendo quatro alternativas graduadas que avaliam diferentes aspectos da depressão, como humor, sentimentos de culpa, perda de interesse e fadiga (Beck *et al.*, 1961).

Já o BAI, desenvolvido em 1988 também por Beck e colaboradores, foi projetado para medir sintomas específicos de ansiedade, incluindo manifestações cognitivas e somáticas (Beck *et al.*, 1988). Assim como o BDI, o BAI é composto por 21 itens.

No Brasil, os Inventários de Beck foram validados por Gorenstein e Andrade, em 1996 e 1999 respectivamente, demonstrando excelente consistência interna e validade convergente com outros instrumentos de avaliação emocional (Gorenstein *et al.*, 1999; Gorenstein e Andrade, 1996). Posteriormente, em 2001, Cunha publicou um manual detalhado sobre a versão brasileira das escalas, padronizando sua aplicação e interpretação no contexto clínico nacional (Cunha, 2001).

A DASS-21 contém 21 itens e é dividida igualmente em três subescalas: depressão, ansiedade e estresse. Ela é uma versão reduzida da escala DASS-42, que contém 42 questões (Lovibond e Lovibond, 2011), a versão reduzida foi desenvolvida para manter a confiabilidade em um formato mais breve e rápido de responder, sendo adaptada e validada para o português brasileiro em 2013 por Rose Vignola e Adriana Tucci (Vignola e Tucci, 2014).

Em todas as escalas aplicadas o participante avalia a frequência e intensidade dos sintomas vivenciados na última semana, com uma escala de resposta de 0 a 3 pontos. Os escores finais possibilitam a classificação do nível dos sintomas de depressão ou ansiedade, variando de acordo com a intensidade. Esses instrumentos são amplamente utilizados na pesquisa em saúde mental e neurociências, sendo ferramentas essenciais para a avaliação objetiva da ansiedade e depressão. Além disso, a aplicação combinada de diferentes escalas, permite uma análise mais abrangente dos estados emocionais e seus impactos.

5.8 Análise dos Marcadores Bioquímicos - BDNF e Citocinas

A análise dos níveis séricos de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e BDNF foi realizada por enzimaímunoensaio (ELISA) por um laboratório terceirizado, que possui autorização de funcionamento e atua de acordo com as normas de boas práticas

laboratoriais. Tanto a coleta quanto o processamento e a análise foram conduzidos nesse laboratório, que encaminhou um coletador até o local das avaliações para realizar a coleta, processamento inicial e transporte das amostras até sua sede, onde a análise foi realizada.

5.9 Acompanhamento de Eventos Adversos

O registro de eventos adversos foi realizado por meio do aplicativo TechPain®, desenvolvido por uma Startup vinculada ao Departamento de Farmacologia da UFSC. Quarenta e sete dias antes do início do tratamento, os pacientes receberam login e senha para acessar o aplicativo em seus celulares e foram treinados pela equipe de pesquisa para registrar diariamente os sintomas observados.

Para garantir maior adesão ao uso da ferramenta, um pesquisador independente, que não participou da coleta de dados e era cego para os tratamentos, ficou responsável por acompanhar os pacientes via WhatsApp. Esse pesquisador auxiliava nas dúvidas, identificava possível falta de engajamento e enviava lembretes para reforçar a importância dos registros diários dos sintomas.

5.10 Processamento dos Dados e Análises Estatísticas

O processamento dos dados iniciou-se com a sistematização e tabulação das informações em planilhas do Microsoft Excel. Para minimizar vieses, esse procedimento foi conduzido por uma colaboradora que não participou da coleta dos dados, garantindo maior imparcialidade na análise. Além disso, o acesso às planilhas permaneceu restrito até a conclusão da coleta de dados, evitando influências na avaliação.

A distribuição da amostra e as possíveis diferenças entre os grupos do estudo foram investigadas por meio de análises estatísticas específicas. O teste de Mann-Whitney U foi aplicado para comparar variáveis contínuas de distribuição não paramétrica, enquanto o teste de Levene avaliou a homogeneidade das variâncias entre os grupos. Essas análises foram conduzidas para examinar diferenças entre os grupos de tratamento e entre os sexos.

Para determinar a eficácia do tratamento com a formulação contendo CBD e THC em comparação ao placebo, foi adotado o princípio da análise por intenção de tratar (intention-to-treat analysis), garantindo que todos os participantes

randomizados e avaliados no V1 (avaliação basal) fossem incluídos na análise primária. Antes das comparações entre grupos, todas as variáveis foram verificadas quanto à presença de dados ausentes, outliers, normalidade e homocedasticidade.

A avaliação da eficácia do tratamento foi realizada por meio de uma análise de covariância (ANCOVA), considerando o tratamento como fator de estratificação e os dias de acompanhamento a partir do V1 como fator fixo. Para minimizar erros aleatórios, foram incluídas como covariáveis o valor basal (V1), o tempo de diagnóstico e o estágio da doença. O teste estatístico adotado foi bicaudal, com um nível de significância de $p < 0,05$ e intervalo de confiança (IC) de 95%. Após a ANCOVA, foi aplicado o teste post hoc de Tukey para identificar diferenças significativas relacionadas ao tratamento, sexo e tempo de avaliação.

Além da análise do desfecho primário, os desfechos secundários foram investigados de maneira hierárquica. Para avaliar a relação entre as escalas clínicas empregadas na análise dos índices de ansiedade e depressão, os níveis de BDNF e as citocinas analisadas (IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10), utilizou-se a matriz de correlação de Spearman. A significância estatística das correlações foi considerada para $p < 0,05$, com um nível de confiança de 95%.

6 RESULTADOS

6.1 Características dos Participantes

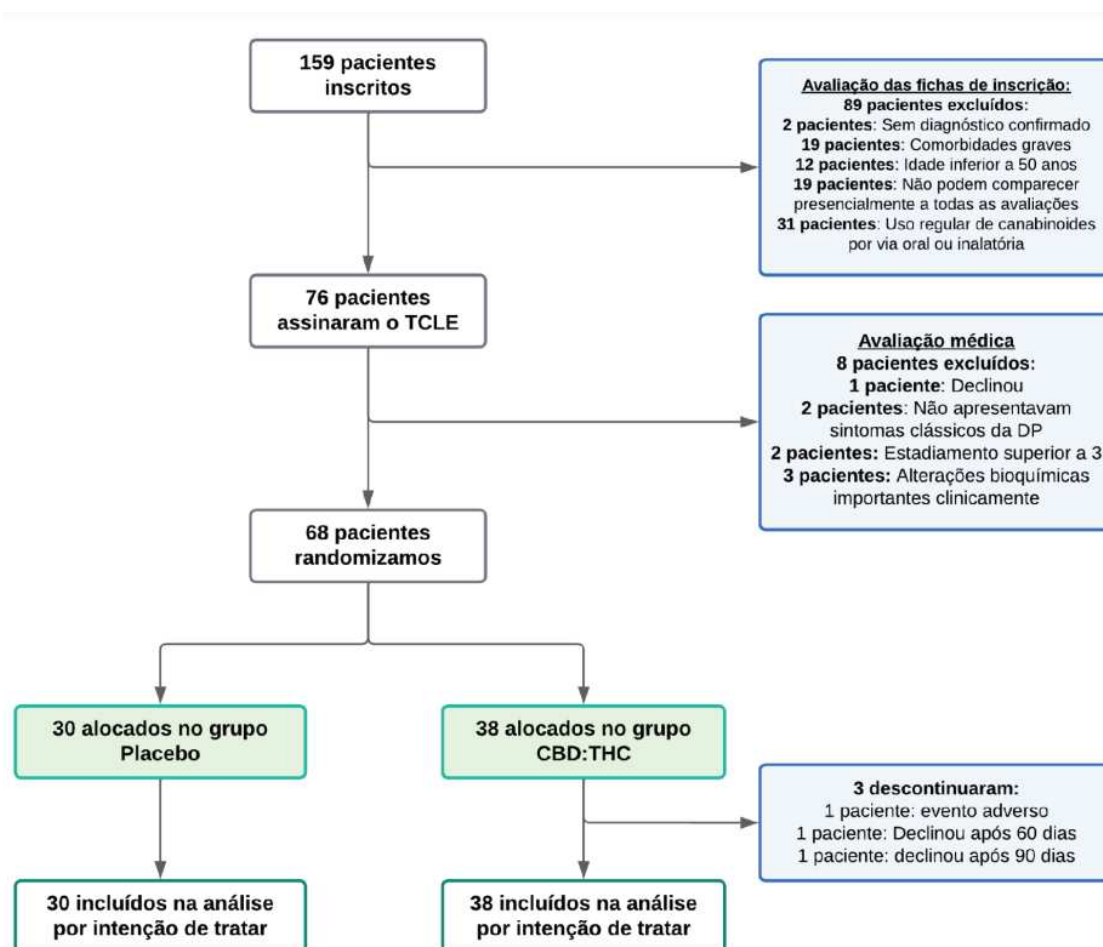
A inscrição para participação no estudo foi realizada online por meio de um formulário no Google Forms, disponível entre agosto e dezembro de 2023. Nessa fase, 159 pacientes com diagnóstico autodeclarado de Doença de Parkinson (DP) demonstraram interesse. Em seguida, os candidatos passaram por um processo de triagem baseado na análise das respostas fornecidas, considerando critérios como diagnóstico, gênero, idade, sintomas, tempo desde o diagnóstico, histórico de tratamentos, presença de comorbidades e disponibilidade para comparecimento às avaliações presenciais.

Na primeira etapa da triagem, foram excluídos: 2 voluntários por não possuírem diagnóstico confirmado de DP, 19 devido a comorbidades graves, 12 por terem menos de 50 anos, 19 por impossibilidade de participação presencial em todas as avaliações e 31 por uso frequente de canabinoides, seja por via oral ou inalatória.

Após essa fase, 76 pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e foram submetidos a uma avaliação médica presencial. Nesse momento, foram excluídos: 1 participante que optou por desistir, 2 que não apresentavam os sintomas característicos da DP, incluindo ausência de bradicinesia, 2 que estavam em estágios avançados da doença (superiores a 3 na escala modificada de Hoehn e Yahr) e 3 devido a alterações bioquímicas significativas, como disfunções hepáticas ou renais, indicadas por níveis de AST e ALT 50% acima dos valores normais, baixa depuração de creatinina (<30 mL/min), anemia, leucopenia severa ou outras condições clínicas relevantes.

Ao término do processo de seleção, 68 pacientes foram incluídos e distribuídos aleatoriamente entre os grupos: 38 no grupo CBD:THC e 30 no grupo placebo, conforme Figura 5.

Figura 6 - Fluxograma do processo de triagem, inclusão, exclusão, randomização e análise dos participantes no estudo



Fonte: Ruver-Martins (2024)

Legenda: Inicialmente, 159 pacientes foram inscritos no estudo. Destes, 89 foram excluídos na triagem inicial das fichas de inscrição preenchidas no *Google Forms*, devido a critérios de exclusão, como ausência de diagnóstico confirmado, presença de comorbidades graves, idade inferior a 50 anos, indisponibilidade para comparecer a todas as avaliações e uso regular de canabinoides. Entre os 76 pacientes que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), 8 foram excluídos após avaliação médica. Assim, 68 pacientes foram randomizados, sendo 38 alocados no grupo CBD:THC e 30 no grupo placebo. Durante o estudo, três pacientes do grupo CBD:THC descontinuaram o tratamento: um devido a um evento adverso pontual de confusão mental após 60 dias de tratamento, outro por não comparecer à avaliação de 90 dias e o terceiro por ausência na avaliação de 180 dias. Todos os participantes foram incluídos na análise por intenção de tratar.

A Tabela 1 apresenta as características iniciais dos participantes, indicando comparabilidade entre os grupos em relação à maioria das variáveis, tanto em termos de tratamento quanto de sexo feminino ou masculino. Isso sugere que o processo de randomização foi eficaz na obtenção de uma amostra homogênea, conforme verificado pelo teste de Levene.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas da Doença de Parkinson nos participantes antes do início do tratamento

Análise de acordo com o tratamento:				
	CBD / THC (n = 38)	Placebo (n = 30)	Mann-Whitney U p-value	Levene's p-value
Idade, média anos (DP)	65,4 (8,4)	66,8 (8)	0,549	0,665
Peso, média Kg (DP)	74,41 (13)	76,36 (11,3)	0,955	0,160
IMC, média Kg/m ² (DP)	25,91 (3,6)	26,93 (3,4)	0,482	0,823
Tempo de Diagnóstico, média anos (DP)	6,4 (3,5)	6,3 (4)	0,847	0,686
Estágio da Doença (H&Y), média (DP)	2,2 (0,6)	2,15 (0,6)	0,741	0,649
MDS-UPDRS total, média (DP)	73,7 (23,5)	75,9 (27)	0,743	0,574
MDS-UPDRS parte III, média (DP)	44,8 (16)	43,8 (16)	0,926	0,860
Inv. de Ansiedade de Beck, média (DP)	12,3 (7,0)	11,1 (7,4)	0,316	0,084
Inv. de Depressão de Beck, média (DP)	14,0 (7,6)	11,9 (7,4)	0,496	0,112
DASS-21 Domínio Ansiedade, média (DP)	12,4 (5,7)	9,2 (7,6)	0,022*	0,045*
DASS-21 Domínio Depressão, média (DP)	9,0 (8,9)	7,3 (7,7)	0,469	< ,001*
Análise de acordo com o sexo:				
	Masculino (n = 42)	Feminino (n = 26)	Mann-Whitney U p-value	Levene's p-value
Idade, média anos (DP)	67 (8,1)	65 (8,5)	0,43	0,531
Peso, média Kg (DP)	77,52 (9,5)	68,5 (13,4)	0,024*	0,546
IMC, média Kg/m ² (DP)	26,49 (2,7)	25,98 (4,6)	0,414	0,122
Tempo de Diagnóstico, média anos (DP)	5 (4)	6 (3,3)	0,779	0,208
Estágio da Doença (H&Y), média (DP)	2,5 (0,6)	2,5 (0,7)	0,776	0,196
MDS-UPDRS total, média (DP)	73 (25,7)	68,0 (25,1)	0,423	0,791
MDS-UPDRS parte III, média (DP)	46 (15,9)	38,5 (16,9)	0,189	0,602
Inv. de Ansiedade de Beck, média (DP)	11,3 (6,6)	12,5 (8,0)	0,747	0,099
Inv. de Depressão de Beck, média (DP)	13,7 (7,8)	12,1 (7,1)	0,349	0,049*
DASS-21 Domínio Ansiedade, média (DP)	9,7 (6,6)	13,0 (6,6)	0,066	0,052
DASS-21 Domínio Depressão, média (DP)	9,3 (9,0)	6,6 (7,2)	0,123	< ,001*

Fonte: elaborada pela autora

Legenda: A tabela apresenta os resultados da distribuição e homogeneidade basal da amostra antes do início do tratamento, de acordo com o grupo de tratamento e o sexo. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos e estão destacados em negrito. H&Y, Escala de Hoehn e Yahr modificada, utilizada para o estadiamento da Doença de Parkinson; MDS-UPDRS, Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson, recomendada pela Sociedade de Distúrbios do Movimento; DP, Desvio padrão.

6.2 Efeitos da administração oral da associação dos canabinoides CBD e THC sobre os sintomas de ansiedade em pacientes com a Doença de Parkinson

Este estudo investigou o impacto da administração de uma solução oral contendo CBD:THC (50:5 mg/dia) sobre os sintomas de ansiedade em pacientes com a doença de Parkinson (DP). A avaliação da ansiedade foi conduzida por meio do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) e do domínio de ansiedade da escala Depression, Anxiety and Stress Scale - 21 (DASS-21), permitindo uma análise abrangente dos efeitos do tratamento.

Os resultados do BAI indicaram uma redução significativa nos sintomas de ansiedade, com um efeito sexo-dependente, sendo essa melhora mais pronunciada no grupo feminino. No domínio relacionado à ansiedade na DASS-21 não foi encontrada diferença significativa.

Para garantir a robustez da análise, foram considerados como fatores de confusão o tempo desde o diagnóstico, o estágio da doença segundo a escala Hoehn e Yahr modificada e a pontuação basal dos participantes. As interações entre sexo e tratamento, tempo e tratamento, e sexo, tempo e tratamento foram analisadas, e os resultados detalhados estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Análise de Covariância (ANCOVA) sobre os sintomas de ansiedade

Avaliação	Soma dos quadrados	gl	Quadrado médio	F	p
Inventário de Beck de Ansiedade					
Sexo * Tratamento	140,418	1	140,418	3,9171	0,049*
Tempo * Tratamento	21,974	2	10,987	0,3065	0,736
Sexo * Tempo * Tratamento	52,614	2	26,307	0,7339	0,481
DASS-21 - Domínio relacionado a Ansiedade					
Sexo * Tratamento	4,44	1	4,44	0,1179	0,732
Tempo * Tratamento	21,52	2	10,76	0,2860	0,752
Sexo * Tempo * Tratamento	79,08	2	39,54	1,0509	0,352

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: A tabela apresenta os resultados da análise de covariância (ANCOVA) dos desfechos relacionados aos sintomas de ansiedade em pacientes com Doença de Parkinson (n = 68), avaliados por meio do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) e do domínio de ansiedade da escala DASS-21.

Foram consideradas como covariáveis o tempo de diagnóstico, o estágio da doença e os valores antes do tratamento. Valores de $p < 0,05$ indicam interação significativa entre os fatores tratamento, tempo e sexo (variáveis independentes) sobre os sintomas de ansiedade (variável dependente). Os resultados foram ajustados para as covariáveis mencionadas, e valores estatisticamente significativos ($p < 0,05$) são destacados em negrito.

A análise de covariância (ANCOVA) para a pontuação total do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) revelou uma influência significativa do tratamento como variável independente ($p = 0,033$). Além disso, a pontuação basal do BAI apresentou um forte efeito significativo ($p < 0,001$), indicando que os níveis iniciais de ansiedade influenciaram os desfechos.

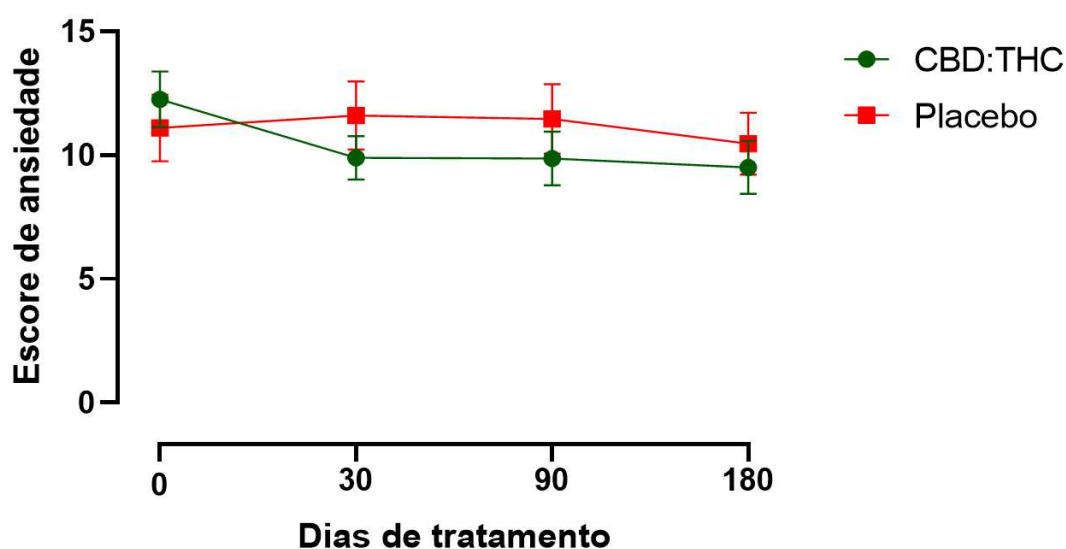
A análise das interações entre os fatores revelou um efeito significativo da interação entre sexo e tratamento ($p = 0,049$), sugerindo uma diferença na resposta ao tratamento entre homens e mulheres. O teste post-hoc de Tukey confirmou essa tendência, demonstrando que mulheres que receberam o tratamento com CBD e

THC apresentaram uma redução significativa nos sintomas de ansiedade em comparação com aquelas que receberam placebo ($p = 0,046$).

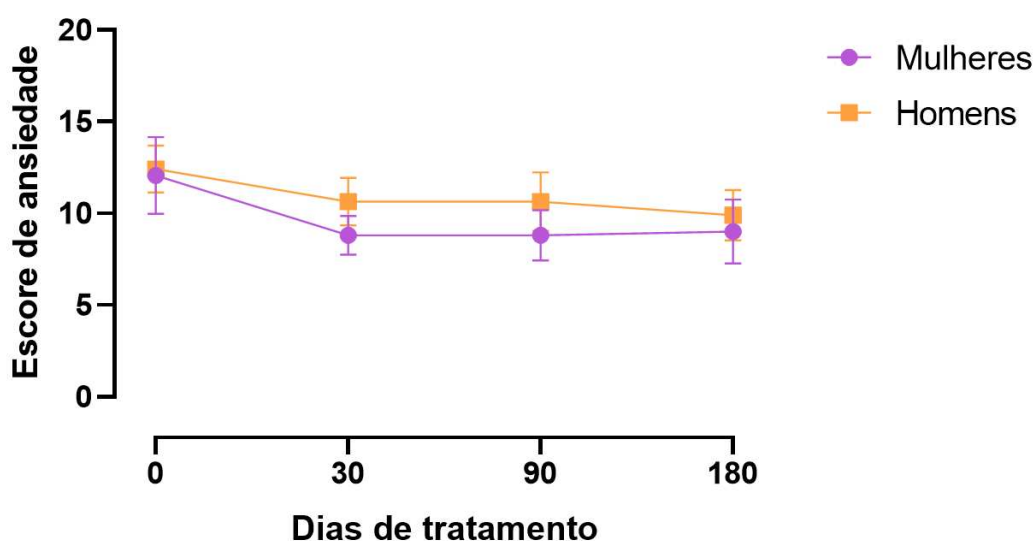
Esses achados indicam que o efeito positivo do tratamento com CBD e THC foi mais pronunciado em mulheres, reforçando a importância de considerar o sexo como um fator relevante na resposta ao tratamento para ansiedade em pacientes com DP.

Figura 7 - Evolução dos sintomas de ansiedade em pacientes com DP segundo o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)

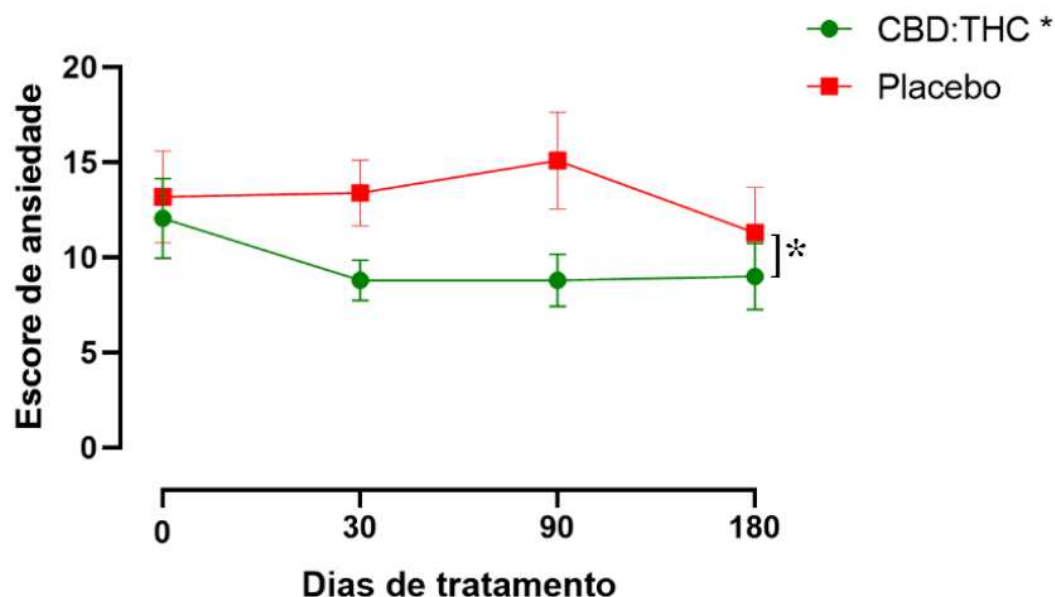
A Inventário de Ansiedade de Beck



B Inventário de Ansiedade de Beck - CBD:THC



C Inventário de Ansiedade de Beck - Mulheres



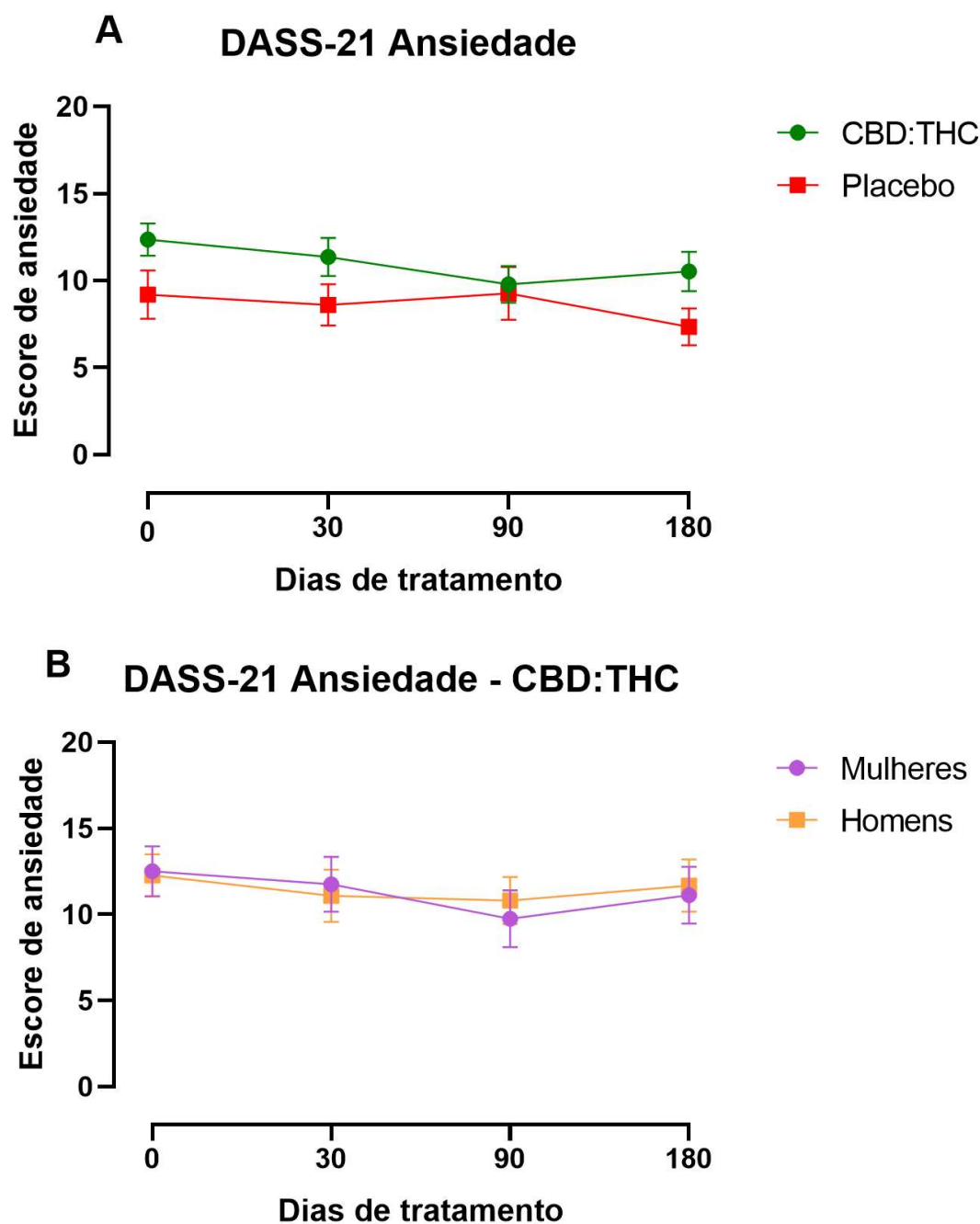
Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: Os gráficos mostram os escores dos sintomas de ansiedade com base na escala BAI ao longo do tratamento. (A) Comparação entre grupos CBD:THC e placebo (CBD:THC (n=38); placebo (n=30)). (B) Comparação entre mulheres e homens do grupo CBD:THC (mulheres (n=16); homens (n=22)). (C) Comparação entre mulheres dos grupos CBD:THC e placebo (CBD:THC (n=16); placebo (n=10)) * = valores de $p = 0,046$, indicado pelo teste de post-hoc de Tukey.

Em relação ao domínio de ansiedade da DASS-21, a análise de covariância (ANCOVA) observou efeitos significantes do tempo de diagnóstico ($p = 0,001$) e a pontuação basal do BAI apresentou um forte efeito significativo ($p < 0,001$).

Adicionalmente, nenhuma das interações analisadas entre sexo e tratamento, tempo e tratamento, e sexo, tempo e tratamento foi significativa em qualquer uma das partes da escala, conforme mostrado na Tabela 2 e Figura 6.

Figura 8 - Evolução dos sintomas de ansiedade em pacientes com DP segundo o domínio de ansiedade da DASS-21



Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: Os gráficos mostram os escores dos sintomas de ansiedade com base no domínio de ansiedade da escala DASS-21 ao longo do tratamento. (A) Comparação entre grupos CBD:THC e placebo (CBD:THC (n=38); placebo (n=30)). (B) Comparação entre mulheres e homens do grupo CBD:THC (mulheres (n=16); homens (n=22)).

Para uma análise mais aprofundada, foi realizada uma avaliação específica dos pacientes sintomáticos, ou seja, aqueles que apresentavam algum grau de

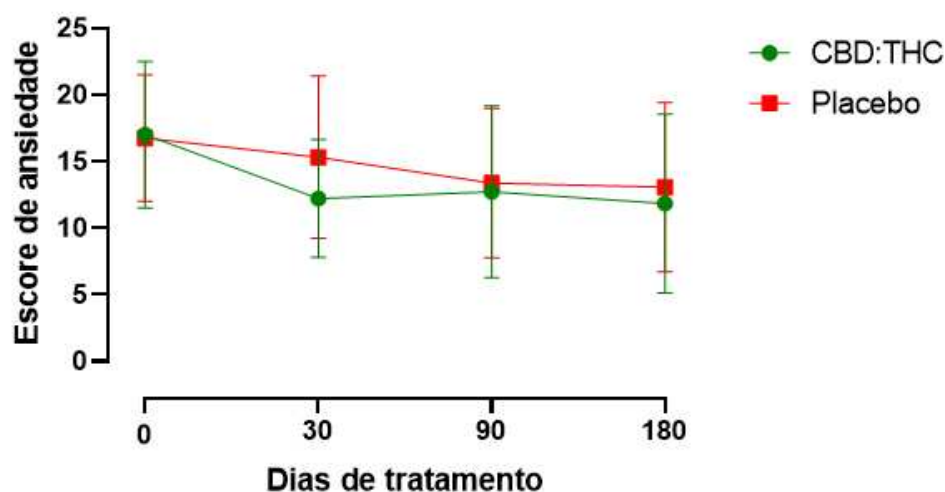
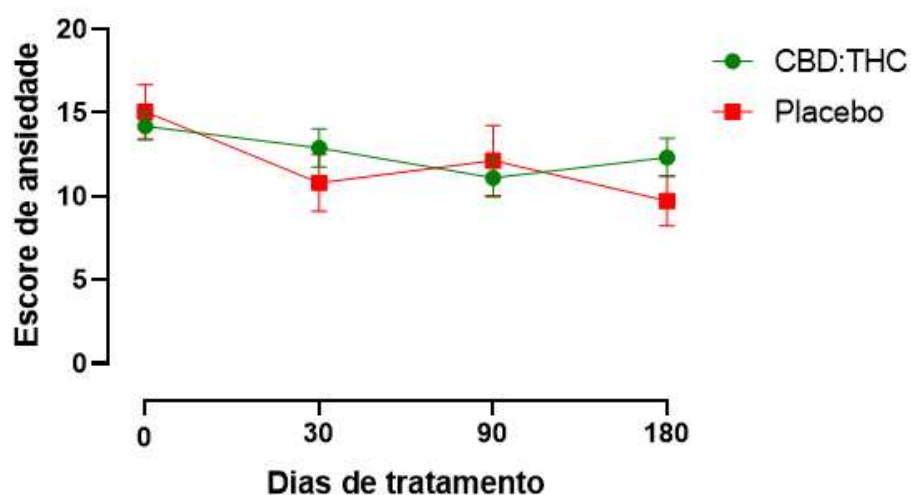
ansiedade na avaliação basal, conforme as classificações das escalas utilizadas no estudo.

De acordo com BAI, 37 pacientes foram identificados como sintomáticos no quesito ansiedade, sendo 21 no grupo CBD:THC e 16 no grupo placebo, com os sintomas classificados entre leve, moderado e grave. Já na DASS-21, no domínio de ansiedade, 46 pacientes foram considerados sintomáticos, sendo 31 no grupo CBD:THC e 15 no grupo placebo, com os sintomas distribuídos entre os níveis leve, moderado, severo e extremamente severo.

Os resultados do modelo linear misto indicaram que não houve efeito significativo do tratamento com CBD e THC sobre a redução dos escores de ansiedade em nenhuma das escalas analisadas. Para BAI, o efeito do tratamento foi $F = 0,7445$, $p = 0,395$, enquanto a interação entre tratamento e tempo também não foi significativa ($F = 1,2295$, $p = 0,299$). De forma semelhante, na DASS-21 domínio ansiedade, o efeito do tratamento foi $F = 0,4152$, $p = 0,523$, sem interações significativas entre tratamento e tempo ($F = 1,7526$, $p = 0,180$).

Embora os gráficos (Figura 7) indiquem uma tendência de redução dos sintomas de ansiedade ao longo do estudo, essa melhora ocorreu de forma semelhante nos dois grupos, sugerindo que a evolução pode estar associada a outros fatores, como o próprio acompanhamento clínico, efeito placebo ou características individuais dos pacientes. Além disso, a análise revelou que o tempo de diagnóstico da doença foi um fator significativo na ansiedade medida pela DASS-21 ($F = 5,6723$, $p = 0,022$), indicando que pacientes com DP há mais tempo apresentaram maior variação nos escores de ansiedade ao longo do estudo.

Figura 9 - Evolução dos pacientes sintomáticos em relação a ansiedade

A**Inventário de Ansiedade de Beck - Pacientes sintomáticos****B****DASS-21 Ansiedade - Pacientes sintomáticos**

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: Os gráficos apresentam a evolução dos escores de sintomas de ansiedade ao longo do tratamento nos pacientes sintomáticos identificados na avaliação basal. (A) Comparação entre os grupos CBD:THC e placebo a partir do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) (CBD:THC (n=21); placebo (n=16)). (B) Comparação entre os grupos CBD:THC e placebo a partir do domínio de ansiedade da escala DASS-21 (CBD:THC (n=31); placebo (n=15)). Os resultados indicam que, apesar de uma melhora dos sintomas ao longo do tempo, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Esses achados reforçam que, mesmo entre os pacientes sintomáticos, o tratamento com CBD e THC não exerceu um impacto significativo na ansiedade. No entanto, fatores individuais e o estágio da doença podem influenciar essa resposta,

destacando a importância de investigações futuras para compreender melhor a relação entre canabinoides e regulação da ansiedade nessa população.

6.3 Efeitos da administração oral da associação dos canabinoides CBD e THC sobre os sintomas de depressão em pacientes com a Doença de Parkinson

Este estudo investigou o impacto da administração de uma solução oral contendo CBD:THC (50:5 mg/dia) sobre os sintomas de depressão em pacientes com Doença de Parkinson (DP). A avaliação foi realizada por meio do Inventário de Depressão de Beck (BDI) e do domínio de depressão da escala Depression, Anxiety and Stress Scale - 21 (DASS-21), permitindo uma análise abrangente dos efeitos do tratamento.

Os resultados indicaram que não houve diferença estatisticamente significativa nos sintomas de depressão entre os grupos que receberam CBD:THC e placebo, tanto na pontuação total do BDI quanto no domínio de depressão da DASS-21. Esses achados sugerem que, dentro do período analisado e nas condições do estudo, o tratamento com CBD e THC não exerceu um impacto relevante na depressão em pacientes com DP.

Para garantir a robustez da análise, foram considerados como fatores de confusão o tempo desde o diagnóstico, o estágio da doença segundo a escala Hoehn e Yahr modificada e a pontuação basal dos participantes. As interações entre sexo e tratamento, tempo e tratamento, e sexo, tempo e tratamento foram analisadas, e os resultados detalhados estão apresentados na Tabela 3.

A ausência de efeitos significativos do tratamento destaca a necessidade de estudos adicionais para investigar se diferentes doses de CBD/THC, formulações ou tempos de tratamento poderiam influenciar os sintomas depressivos em pacientes com DP, bem como para explorar potenciais mecanismos que possam explicar a diferença de resposta entre ansiedade e depressão no contexto do uso de canabinoides.

Tabela 3 - Análise de Covariância (ANCOVA) sobre os sintomas depressivos

Avaliação	Soma dos quadrados	gl	Quadrado médio	F	p
Inventário de Depressão de Beck					
Sexo * Tratamento	4,51	1	4,51	0,1051	0,746
Tempo * Tratamento	2,18	2	1,09	0,0255	0,975
Sexo * Tempo * Tratamento	61,10	2	30,55	0,7124	0,492
DASS-21 - Domínio relacionado a Depressão					
Sexo * Tratamento	16,213	1	16,213	0,37269	0,542
Tempo * Tratamento	58,361	2	29,181	0,67077	0,513
Sexo * Tempo * Tratamento	15,301	2	7,651	0,17586	0,839

Fonte: Elaborado pela autora.

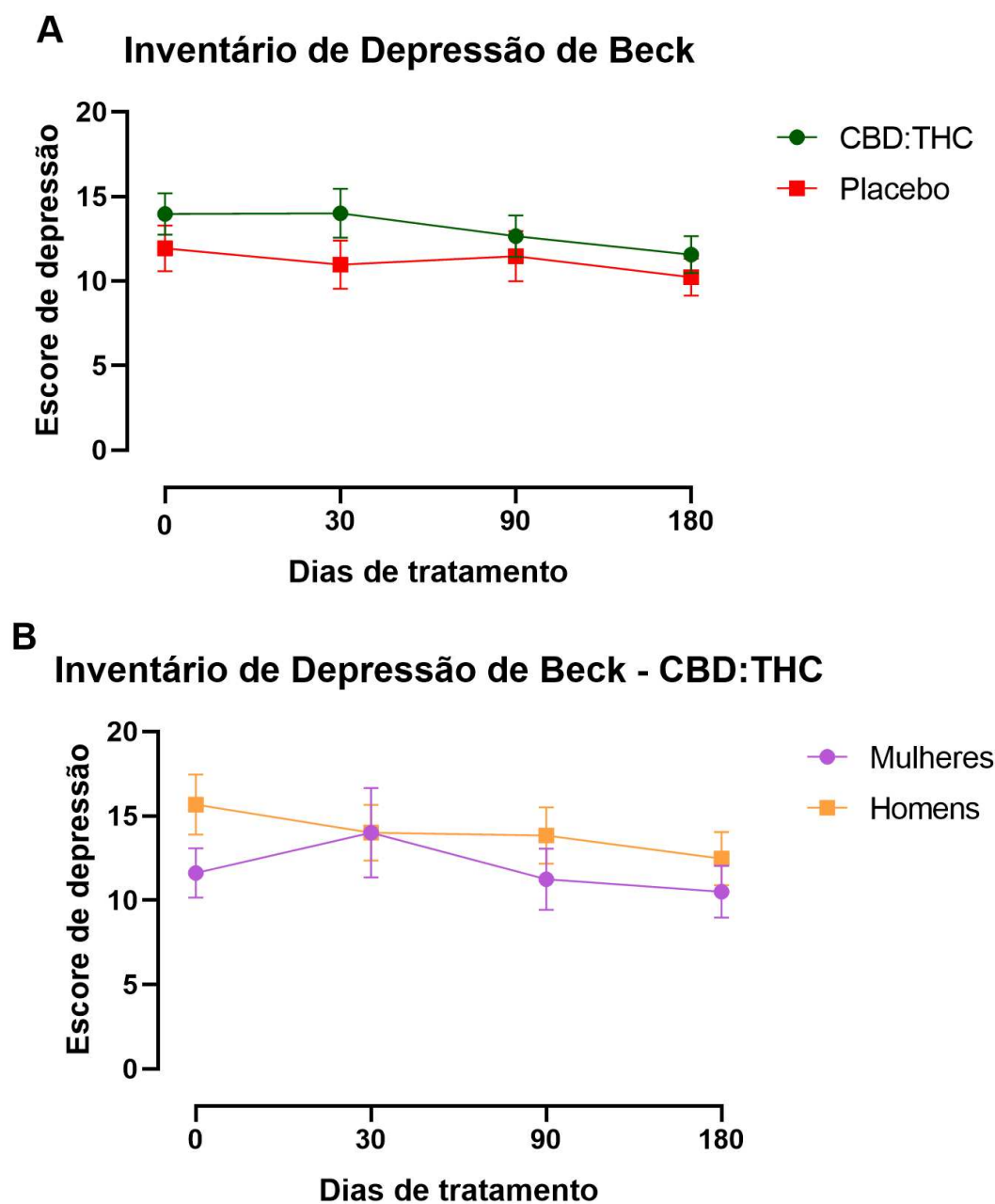
Legenda: A tabela apresenta os resultados da análise de covariância (ANCOVA) dos desfechos relacionados aos sintomas de depressão em pacientes com Doença de Parkinson (n = 68), avaliados por meio do Inventário de Depressão de Beck (BDI) e do domínio de depressão da escala DASS-21.

Foram consideradas como covariáveis o tempo de diagnóstico, o estágio da doença e os valores antes do tratamento. Os resultados foram ajustados para as covariáveis mencionadas, e são considerados valores estatisticamente significativos ($p < 0,05$).

A análise de ANCOVA para o BDI revelou que o estágio da doença ($p < 0,001$), o tempo de diagnóstico ($p = 0,004$) e a pontuação basal ($p < 0,001$) foram significativos. Assim como a análise em relação ao domínio de depressão da DASS-21, que mostrou efeitos significativos para o estágio da doença ($p = 0,003$), o tempo de diagnóstico ($p = 0,017$) e a pontuação basal ($p < 0,001$).

Esses resultados sugerem que pacientes em estágios mais avançados da DP e com maiores níveis iniciais de depressão tendem a apresentar sintomas mais intensos ao longo do estudo tiveram efeitos significativos. As demais avaliações não demonstraram essa interação ou entre sexo e tratamento e sexo, tempo e tratamento, conforme mostrado na Tabela 3, Figura 8 e 9.

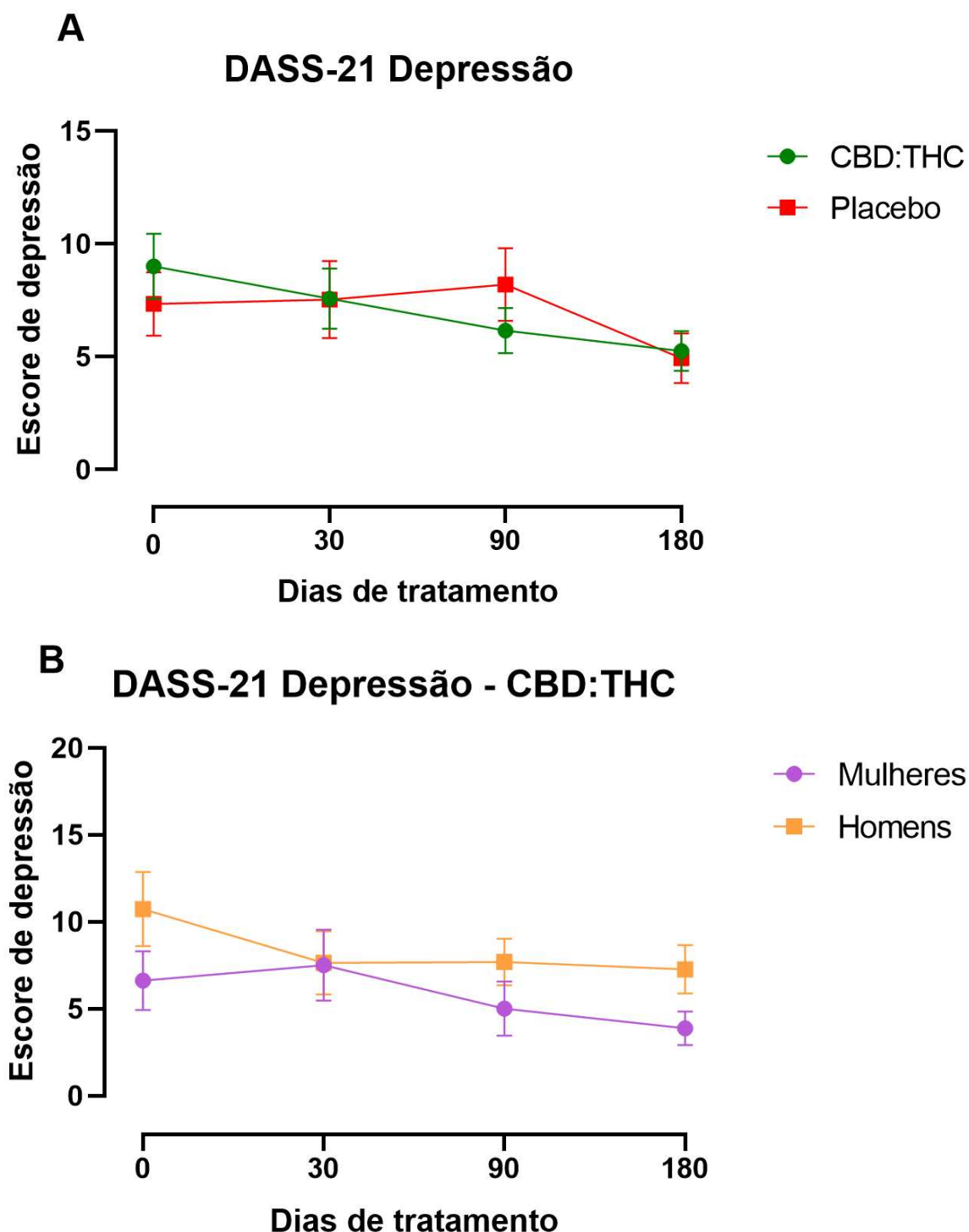
Figura 10 - Evolução dos sintomas de ansiedade em pacientes com DP segundo o Inventário de Depressão de Beck (BDI)



Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: Os gráficos mostram os escores dos sintomas de depressão segundo o Inventário de Depressão de Beck (BDI) ao longo do tratamento. (A) Comparação entre grupos CBD:THC e placebo (CBD:THC (n=38); placebo (n=30)). (B) Comparação entre mulheres e homens do grupo CBD:THC (mulheres (n=16); homens (n=22)).

Figura 11 - Evolução dos sintomas de depressão em pacientes com DP com base no domínio de depressão da DASS-21



Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: Os gráficos mostram os escores dos sintomas de ansiedade com base no domínio de depressão da escala DASS-21 ao longo do tratamento. (A) Comparação entre grupos CBD:THC e placebo (CBD:THC (n=38); placebo (n=30)). (B) Comparação entre mulheres e homens do grupo CBD:THC (mulheres (n=16); homens (n=22)).

Para uma análise mais detalhada, foi conduzida uma avaliação específica dos pacientes sintomáticos, ou seja, aqueles que apresentavam algum grau de sintomas

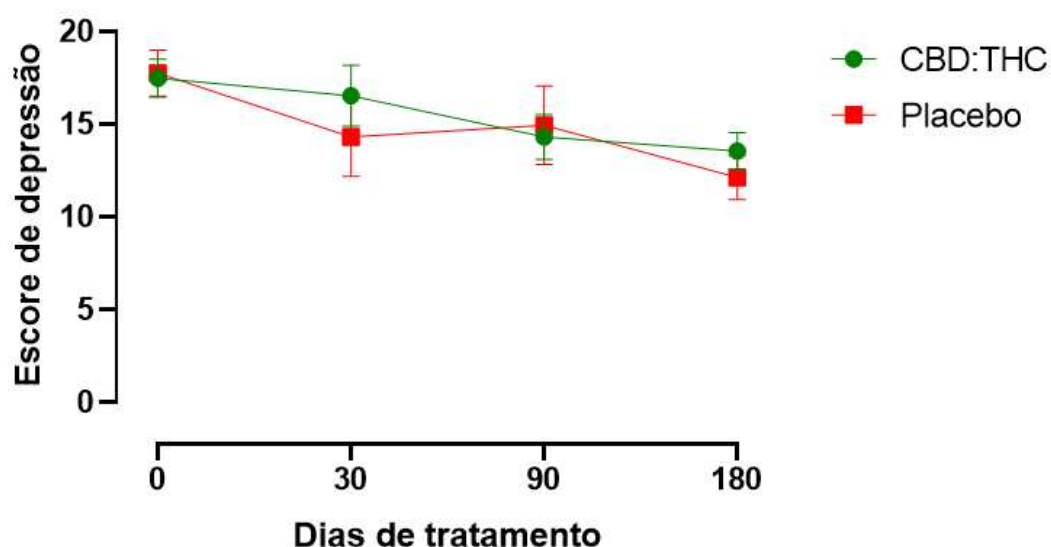
depressivos na avaliação basal, conforme as classificações das escalas utilizadas no estudo.

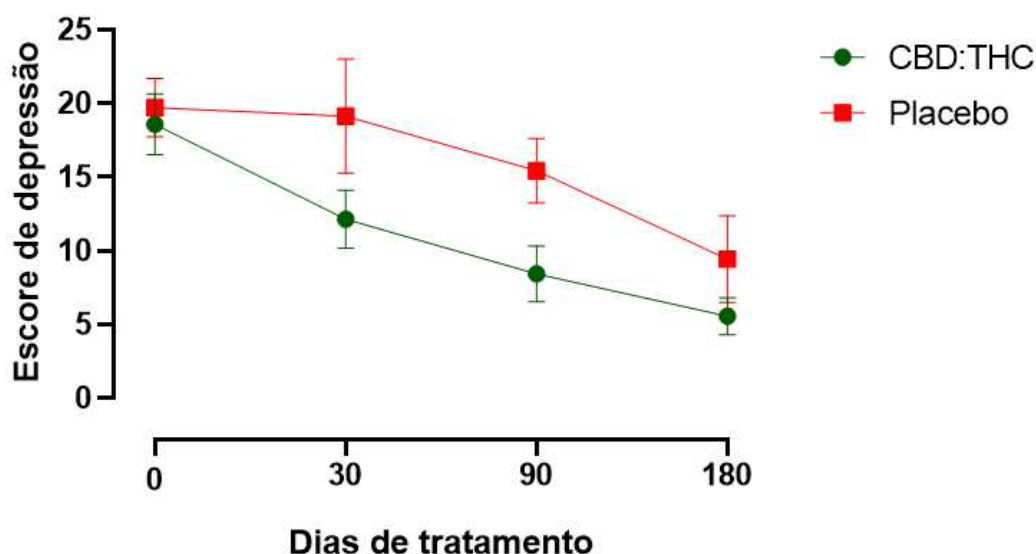
Segundo o BDI, 44 pacientes foram classificados como sintomáticos, sendo 28 no grupo CBD e THC e 16 no grupo placebo. Os sintomas foram classificados entre leve a moderado e moderado a severo.

Já no domínio relacionado a depressão da DASS-21, 21 pacientes foram classificados como sintomáticos, sendo 14 no grupo CBD e THC e 7 no grupo placebo. Os sintomas foram classificados como leve, moderado, severo e extremamente severo. Os gráficos demonstram a evolução dos escores de depressão nesses pacientes ao longo do tempo (0, 30, 90 e 180 dias de tratamento), conforme Figura 10.

Figura 12 - Evolução dos pacientes sintomáticos em relação a sintomas depressivos

A **Inventário de Depressão de Beck - Pacientes sintomáticos**



B**DASS-21 Depressão - Pacientes sintomáticos**

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: Os gráficos apresentam a evolução dos escores de sintomas de depressão ao longo do tratamento nos pacientes sintomáticos identificados na avaliação basal. (A) Comparação entre os grupos CBD:THC e placebo a partir do Inventário de Depressão de Beck (BDI) (CBD:THC (n=28); placebo (n=16)). (B) Comparação entre os grupos CBD:THC e placebo a partir do domínio de depressão da escala DASS-21 (CBD:THC (n=14); placebo (n=7)). No gráfico do BDI, observa-se uma redução progressiva nos escores de depressão em ambos os grupos, com tendência semelhante ao longo do tempo. Já no gráfico da DASS-21, nota-se uma diminuição mais acentuada dos sintomas no grupo CBD:THC, especialmente após os primeiros 30 dias de tratamento, enquanto a redução no grupo placebo foi mais gradual.

A análise estatística por modelo linear misto indicou que não houve efeito significativo do tratamento com CBD e THC sobre a redução dos escores de depressão em nenhuma das escalas analisadas. No Inventário de Depressão de Beck (BDI), o efeito do tratamento foi $F = 1,1146$, $p = 0,298$, enquanto a interação entre tratamento e tempo não foi significativa ($F = 0,7274$, $p = 0,486$). Na DASS-21 domínio referente a depressão, o efeito do tratamento foi $F = 1,9220$, $p = 0,188$, e o único fator estatisticamente significativo foi o tempo ($F = 5,2490$, $p = 0,011$), sugerindo que houve uma redução dos sintomas ao longo do estudo, mas sem uma relação direta com o tratamento.

Embora a depressão tenha demonstrado uma tendência de melhora ao longo do tempo, especialmente no grupo CBD e THC, essa redução não foi

estatisticamente significativa em comparação ao placebo. Isso sugere que a melhora pode estar associada a outros fatores, como o próprio acompanhamento clínico, efeito placebo ou características individuais dos pacientes. Além disso, a análise estatística identificou que o estágio da doença (Hoehn & Yahr) foi um fator significativo na depressão medida pelo BDI ($F = 4,8968$, $p = 0,033$), indicando que pacientes em estágios mais avançados da DP apresentaram maior predisposição a sintomas depressivos.

6.4 Efeitos da administração oral da associação dos canabinoides CBD e THC sobre marcadores bioquímicos BDNF e Citocinas em pacientes com a Doença de Parkinson

A avaliação dos marcadores bioquímicos ao longo do estudo incluiu a quantificação dos níveis séricos de BDNF e das citocinas IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10, com o objetivo de investigar potenciais efeitos do tratamento com CBD:THC (50:5 mg/dia) na resposta inflamatória e neurotrófica em pacientes com DP.

A ANCOVA revelou que os níveis basais de BDNF eram significativamente diferentes entre os participantes no início do estudo ($F = 47,674$, $p < 0,001$). No entanto, o tratamento ($p = 0,145$), o tempo ($p = 0,137$) e o sexo ($p = 0,896$) não tiveram efeitos significativos sobre a variação dos níveis de BDNF ao longo do tempo. Além disso, as interações entre essas variáveis também não foram significativas, sugerindo que o tratamento com CBD e THC não influenciou os níveis de BDNF nos participantes.

Quanto às citocinas inflamatórias, os níveis basais de IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 apresentaram significância estatística, indicando variabilidade inicial entre os participantes.

Para a IL-1 β , observou-se um efeito significativo do tempo ($F = 5,755$, $p = 0,004$), mas sem efeito do tratamento ($p = 0,377$) ou do sexo ($p = 0,370$), sugerindo uma flutuação natural da citocina ao longo do estudo. A IL-6 apresentou um efeito significativo dos níveis basais ($p = 0,022$), mas nenhuma influência do tratamento ($p = 0,923$), tempo ($p = 0,061$) ou sexo ($p = 0,084$). Para a IL-8, houve um efeito significativo do tempo ($p = 0,009$) e uma interação entre tratamento e sexo significativa ($p = 0,046$), sugerindo uma possível diferença na resposta entre homens e mulheres. A IL-10 apresentou um efeito altamente significativo dos níveis basais (p

< 0,001), mas não houve efeitos do tratamento ($p = 0,912$), tempo ($p = 0,237$) ou sexo ($p = 0,838$).

De forma geral, o tratamento com CBD e THC não demonstrou influência estatisticamente significativa sobre os marcadores bioquímicos analisados, exceto pela interação entre tratamento e sexo para IL-8. A ausência de efeitos consistentes pode indicar que a modulação dessas variáveis depende de outros fatores, como tempo de progressão da doença, variabilidade individual na resposta inflamatória e neurotrófica, ou mecanismos distintos da ação dos canabinoides. Os resultados detalhados estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Análise de Covariância (ANCOVA) sobre os marcadores bioquímicos

Avaliação	Soma dos quadrados	gl	Quadrado médio	F	p
BDNF					
Sexo * Tratamento	1,72e +7	1	1,72e+7	0,26331	0,608
Tempo * Tratamento	3,13e +8	2	1,57e+8	2,39399	0,094
Sexo * Tempo * Tratamento	8,51e +7	2	4,26e+7	0,65046	0,523
Interleucina 1β					
Sexo * Tratamento	0,0297	1	0,0297	0,00208	0,964
Tempo * Tratamento	38,4267	2	19,2134	1,34776	0,262
Sexo * Tempo * Tratamento	30,4350	2	15,2175	1,06746	0,346
Interleucina 6					
Sexo * Tratamento	2,0310	1	2,0310	0,32997	0,566
Tempo * Tratamento	1,7369	2	0,8685	0,14110	0,869
Sexo * Tempo * Tratamento	6,1913	2	3,0957	0,50294	0,606
Interleucina 8					
Sexo * Tratamento	1312,44	1	1312,44	4,0250	0,046*
Tempo * Tratamento	274,55	2	137,27	0,4210	0,657
Sexo * Tempo * Tratamento	137,01	2	68,50	0,2101	0,811
Interleucina 10					
Sexo * Tratamento	0,6529	1	0,6529	0,1256	0,723
Tempo * Tratamento	2,3725	2	1,1863	0,2281	0,796
Sexo * Tempo * Tratamento	20,1676	2	10,0838	1,9392	0,147

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: A tabela apresenta os resultados da análise de covariância (ANCOVA) para os marcadores bioquímicos analisados no estudo, incluindo BDNF e citocinas inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10).

Foram avaliadas as interações entre sexo e tratamento, tempo e tratamento, e sexo, tempo e tratamento. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos e estão destacados em negrito. Observou-se uma interação significativa entre sexo e tratamento para IL-8 ($p = 0,046$).

Além da análise de ANCOVA, foi realizada uma avaliação das correlações entre os marcadores bioquímicos (BDNF, IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10) e os sintomas de ansiedade e depressão, medidos pelas escalas BAI, BDI e DASS-21. Os resultados da matriz de correlação (Tabela 5) demonstraram uma associação significativa entre os sintomas de ansiedade e depressão ($Rho = 0,556$, $p < 0,001$), reforçando a inter-relação entre esses transtornos DP.

No entanto, ao analisar os marcadores bioquímicos, a IL-8 apresentou correlação significativa com os sintomas de ansiedade ($Rho = 0,218$, $p = 0,002$) e com a escala DASS-21 Ansiedade ($Rho = 0,359$, $p < 0,001$), sugerindo uma possível relação entre a neuroinflamação e a ansiedade nessa população. Esse achado se alinha à interação significativa entre sexo e tratamento para IL-8 ($p = 0,046$) observada na ANCOVA, indicando que a resposta ao tratamento pode ser modulada por fatores inflamatórios.

O BDNF, apesar de ter apresentado diferenças basais entre os participantes, não demonstrou correlação significativa com sintomas de ansiedade ou depressão, corroborando os achados da ANCOVA, que não evidenciaram efeitos do tratamento, tempo ou sexo sobre esse biomarcador.

A IL-1 β , IL-6 e IL-10 não apresentaram correlações estatisticamente significativas com os sintomas de ansiedade e depressão, sugerindo que esses marcadores inflamatórios podem não estar diretamente envolvidos na regulação da ansiedade e depressão na DP ou que sua influência ocorre por vias indiretas.

Tabela 5 - Matriz de correlação entre os marcadores bioquímicos e sintomas de ansiedade e depressão

		Inv. de Ansiedade	Inv. de Depressão	Interleucina 1 β	Interleucina 6	Interleucina 8	Interleucina 10	DASS-21 Ans.	DASS-21 Dep.	BDNF
Inventário de Ansiedade	Rho de Spearman	-								
	gl	-								
Inventário de Depressão	p-value	-								
	Rho de Spearman	0,556	-							
Interleucina 1 β	gl	195	-							
	p-value	< ,001	-							
Interleucina 6	Rho de Spearman	0,062	-0,024	-						
	gl	196	196	-						
Interleucina 8	p-value	0,383	0,741	-						
	Rho de Spearman	0,147	0,159	0,218	-					
Interleucina 10	gl	195	195	196	-					
	p-value	0,039	0,025	0,002	-					
BDNF	Rho de Spearman	-0,046	0,010	-0,234	-0,105	-				
	gl	196	196	197	196	197	-			
DASS-21 Ansiedade	p-value	0,515	0,887	<,001	0,141	-				
	Rho de Spearman	0,005	0,034	0,359	0,009	-0,029	-			
DASS-21 Depressão	gl	196	196	197	196	197	-			
	p-value	0,949	0,634	<,001	0,904	0,680	-			
BDNF	Rho de Spearman	0,456	0,647	0,087	0,106	-0,002	0,046	-		
	gl	196	196	197	196	197	197	-		
BDNF	p-value	< ,001	<,001	0,223	0,136	0,977	0,518	-		
	Rho de Spearman	0,575	0,543	-0,021	0,041	-0,086	0,057	0,461	-	
BDNF	gl	196	196	197	196	197	197	197	-	
	p-value	< ,001	<,001	0,764	0,567	0,228	0,422	<,001	-	
BDNF	Rho de Spearman	0,131	0,042	-0,086	-0,004	0,030	-0,194	0,084	0,094	-
	gl	196	196	197	196	197	197	197	197	-
BDNF	p-value	0,066	0,559	0,226	0,952	0,674	0,006	0,236	0,189	-

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: A tabela apresenta a matriz de correlação de Spearman entre os marcadores bioquímicos (BDNF, IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10) e os sintomas de ansiedade e depressão, avaliados pelo Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), Inventário de Depressão de Beck (BDI) e a escala DASS-21. Os valores de Rho indicam a força e a direção da correlação entre as variáveis, enquanto os valores de p representam a significância estatística. Foram consideradas correlações estatisticamente significativas aquelas com $p < 0,05$. Destaca-se a correlação significativa entre ansiedade e depressão ($Rho = 0,556$, $p < 0,001$), bem como a associação da IL-8 com sintomas de ansiedade ($Rho = 0,218$, $p = 0,002$) e com a DASS-21 Ansiedade ($Rho = 0,359$, $p < 0,001$).

6.5 Efeitos da administração oral da associação dos canabinoides CBD e THC sobre a utilização de outros medicamentos para sintomas de ansiedade e depressão

Considerando a prevalência de sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com a DP, foi realizado um levantamento dos medicamentos psicotrópicos utilizados pelos participantes durante o período do estudo. O uso concomitante desses fármacos pode influenciar a resposta ao tratamento com CBD:THC (50:5 mg/dia), sendo, portanto, um fator relevante na interpretação dos resultados.

Dos 68 pacientes analisados, 37 (54,4% dos participantes do estudo) faziam uso de medicamentos para o tratamento de ansiedade e/ou depressão, sendo 18 mulheres e 19 homens. Observa-se que a proporção de mulheres que utilizavam medicação (69,2%) foi consideravelmente maior do que a de homens (45,2%), indicando uma maior prevalência do uso desses fármacos entre as participantes do estudo.

Os antidepressivos da classe Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), como Sertralina e Escitalopram, foram os mais prescritos, sendo utilizados por 15 pacientes (40,5% dos que utilizam medicação para essas condições). Outras classes de medicamentos, como antidepressivos tricíclicos (ex.: Amitriptilina) e ansiolíticos (ex.: Clonazepam), também foram frequentes, com 6 e 5 pacientes, respectivamente.

A Tabela 6 apresenta a relação dos medicamentos utilizados pelos participantes, incluindo a classe farmacêutica e o número de pacientes que relataram uso atual ou prévio durante o estudo. Esses dados reforçam a alta prevalência de comorbidades psiquiátricas, como ansiedade e depressão, na população estudada, ressaltando a importância de considerar o impacto desses fatores na resposta ao tratamento com canabinoides.

Tabela 6 - Outros medicamento utilizados para tratar sintomas de ansiedade e depressão

Nome do medicamento	Classe Farmacológica	Nº de pacientes que relataram uso durante o estudo
Escitalopram (oxalato)	Antidepressivo ISRS	6
Amitriptilina (cloridrato)	Antidepressivo tricíclico	5
Sertralina (cloridrato)	Antidepressivo ISRS	4
Clonazepam	Ansiolítico (benzodiazepínico)	4
Venlafaxina (cloridrato)	Antidepressivo (inibidor de recaptção de serotonina e noradrenalina)	4
Bupropiona (cloridrato)	Antidepressivo (inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina)	3
Mirtazapina	Antidepressivo (noradrenérgico e serotoninérgico específico)	2
Quetiapina (hemifumarato)	Antipsicótico (usado em transtornos de humor)	2
Desvenlafaxina (succinato monoidratado)	Antidepressivo (inibidor de recaptção de serotonina e noradrenalina)	2
Duloxetina (cloridrato)	Antidepressivo (inibidor de recaptção de serotonina e noradrenalina)	2
Paroxetina (cloridrato)	Antidepressivo ISRS	1
Trazodona (cloridrato)	Antidepressivo (antagonista serotoninérgico)	1
Fluoxetina	Antidepressivo ISRS	1
Alprazolam	Ansiolítico (benzodiazepínico)	1
Gabapentina	Anticonvulsivante (usado para ansiedade e depressão)	1
Eszopiclona	Hipnótico (usado para insônia associada à ansiedade)	1

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: A tabela acima apresenta os medicamentos mais utilizados para o tratamento de ansiedade e depressão entre os pacientes analisados. Foram identificados 16 medicamentos diferentes prescritos para essas condições, utilizados por 37 pacientes. No total, 47 registros de uso de medicamentos foram contabilizados, indicando que alguns pacientes utilizaram mais de um fármaco simultaneamente.

6.6 Registro de Eventos Adversos

O acompanhamento dos registros diários de eventos adversos observados no aplicativo TechPain® demonstrou que houve um aumento na adesão dos pacientes ao uso do aplicativo ao longo do estudo, tanto para o grupo que recebeu o tratamento com canabinoides quanto para o grupo que recebeu placebo (Tabela 7). Esse aumento na adesão permitiu um monitoramento mais detalhado da evolução dos sintomas adversos ao longo do tempo.

A Tabela 7 apresenta a frequência de registros de cada evento adverso ao longo dos diferentes momentos do estudo (Basal, 30 dias, 90 dias e 180 dias), permitindo uma análise da progressão dos sintomas. Os principais eventos relatados foram cansaço, insônia, sonolência, constipação e tontura, com variações na frequência entre os tempos de avaliação. No grupo CBD:THC, o evento adverso mais relatado ao final do estudo foi cansaço (36,6%), com um aumento de 11% em relação ao período basal. No grupo placebo, constipação (30,2%) foi o sintoma com maior aumento ao longo do tempo (15,5% em relação ao basal).

Vale destacar que, para a maioria dos sintomas registrados, houve um aumento da frequência de registro no grupo placebo, sugerindo que a percepção e

relato dos eventos adversos podem ter sido influenciados por fatores individuais ou pela expectativa em relação ao tratamento. Apesar de algumas variações nos eventos adversos entre os grupos, não foram observadas diferenças expressivas que indicassem um perfil de segurança preocupante para o tratamento com canabinoides. Além disso, alguns sintomas diminuíram ao longo do tempo, sugerindo uma possível adaptação dos pacientes ao tratamento.

Esses achados reforçam a importância do monitoramento contínuo dos eventos adversos, garantindo que os potenciais benefícios clínicos do uso de CBD e THC sejam avaliados em conjunto com o perfil de segurança da terapia.

Tabela 7 - Eventos adversos registrados pelos pacientes

Número de registros de cada evento adverso no período										
	CBD:THC (50/5mg/dia) (n=38)					Placebo (n=30)				
	Basal - 47 dias	V2 - 30 dias	V3 - 60 dias	V4 - 90 dias		Basal - 47 dias	V2 - 30 dias	V3 - 60 dias	V4 - 90 dias	
Soma de dias registrados no grupo	840	707	1523	2481		694	639	1319	2038	
Média de dias registrados por paciente (% de adesão)	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)	
Evento Adverso	Frequência n (%)				Diferença % (V4-Basal)	Frequência n (%)				Diferença % (V4-Basal)
Cansaço	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
Insônia	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
Sonolência	171 (20,4)	187 (26,4)	339 (22,3)	484 (19,5)	-0,9	185 (26,7)	200 (31,3)	449 (34,0)	646 (33,2)	6,5
Constipação	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
Tontura	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
Coceira	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
Inconsciência	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
Respiração irregular	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
Diarreia	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
Confusão mental	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
Tosse	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
Febre	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
Vômito	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
Desmaio	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
Alucinação	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
Desequilíbrio	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
Boca seca	0 (0)	6 (0,8)	115 (7,5)	235 (9,5)	9,5	0 (0)	0 (0)	10 (0,8)	76 (3,7)	3,7
Total de eventos adversos registrados:	1070	883	2080	4013		857	1016	2601	3896	

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: A tabela apresenta os resultados dos registros diários de eventos adversos monitorados pelo aplicativo TechPain® ao longo do estudo. Para a avaliação do período basal, foram considerados 47 dias de registros antes do início do tratamento, enquanto os períodos subsequentes correspondem às visitas realizadas 30 (V2), 60 (V3) e 90 dias (V4) após o início do tratamento.

7 DISCUSSÃO

O presente estudo investigou os efeitos da administração oral da combinação de CBD e THC sobre os sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com a doença de Parkinson (DP). Os achados indicaram que o tratamento teve um impacto significativo na redução da ansiedade em mulheres, mas não demonstrou efeitos relevantes sobre os sintomas depressivos. Além disso, os níveis dos marcadores bioquímicos analisados não sofreram modificações estatisticamente significativas com o tratamento, com exceção da interação entre IL-8 e sexo, sugerindo uma possível resposta diferenciada ao tratamento.

Os resultados do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) indicaram uma redução significativa da ansiedade no grupo feminino que recebeu a formulação contendo CBD:THC. Essa diferença não foi observada nos homens, o que sugere uma possível influência de fatores neuroquímicos na resposta ao tratamento.

Estudos prévios indicam que as mulheres tendem a apresentar maior sensibilidade ao THC em doses baixas, o que pode estar relacionado a uma maior densidade de receptores CB1 no córtex pré-frontal e na amígdala, além da influência moduladora dos hormônios sexuais, como o estrogênio, no sistema endocanabinoide (Fogel *et al.*, 2017).

Além disso, evidências sugerem que o CBD apresenta uma maior biodisponibilidade plasmática em mulheres, possivelmente devido a um metabolismo mais lento e maior acúmulo no tecido adiposo (Faria, de *et al.*, 2020). Isso pode resultar em efeitos mais prolongados e intensos em comparação aos homens, o que pode ter contribuído para a maior redução da ansiedade observada nas participantes do estudo. Entretanto, os efeitos positivos do tratamento na ansiedade não foram corroborados pelo domínio de ansiedade da DASS-21, que não apresentou diferença significativa entre os grupos. Essa discrepância pode estar relacionada a diferenças metodológicas entre os instrumentos utilizados.

O BAI contém 21 questões, abordando uma ampla gama de sintomas físicos e cognitivos da ansiedade. O domínio de ansiedade da DASS-21 contém apenas 7 questões, focando principalmente em sintomas emocionais. Essa diferença na abrangência dos instrumentos pode explicar a razão pela qual a BAI detectou melhora significativa na ansiedade, ao contrário da DASS-21.

A literatura existente sobre o uso dos canabinoides na ansiedade e depressão em pacientes com DP ainda é limitada, com a maioria dos dados disponíveis sendo

de estudos pré-clínicos. Os estudos sugerem que os canabinoides podem modular a neurotransmissão serotonérgica e dopaminérgica, influenciando sintomas emocionais na DP (Crippa *et al.*, 2019).

No contexto clínico, os ensaios são escassos. Um estudo analisou a ansiedade social, por meio de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido por um grupo de pesquisa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) (Faria, de *et al.*, 2020). Seu objetivo foi avaliar os efeitos da administração aguda de 300 mg de CBD isolado sobre a ansiedade e os tremores em 24 pacientes com DP, submetidos ao Teste de Fala em Público Simulado (SPST), um modelo experimental de indução de estresse.

Os resultados indicaram que o CBD reduziu significativamente a ansiedade induzida pelo SPST, conforme medido pela Visual Analog Mood Scales (VAMS), e diminuiu a amplitude dos tremores, embora não tenha alterado sua frequência. Além disso, não foram observadas mudanças significativas na frequência cardíaca, pressão arterial ou autoavaliação negativa dos participantes. Os autores sugerem que os efeitos ansiolíticos e motores do CBD podem estar associados à modulação dos receptores CB1, TRPV1 e 5-HT1A, envolvidos na regulação do estresse e do controle motor. No entanto, destacam a necessidade de ensaios clínicos adicionais, especialmente com uso crônico, para aprofundar a compreensão sobre os efeitos do CBD em pacientes com DP (Faria, de *et al.*, 2020).

Em relação aos sintomas depressivos, os resultados indicam que o tratamento com CBD e THC não exerceu impacto significativo na pontuação do Inventário de Depressão de Beck (BDI) e no domínio de depressão da DASS-21.

Um estudo utilizando nabilona (análogo sintético do THC) no tratamento dos sintomas não motores da DP, encontrou resultados parcialmente semelhantes. Embora os resultados tenham indicado uma melhora no humor ansioso de acordo com a MDS-UPDRS-I, a Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS) não mostrou mudanças significativas. A pontuação de ansiedade teve variação mínima e não estatisticamente relevante, assim como a de depressão (Peball *et al.*, 2020).

Outro estudo obteve achados compatíveis, indicando que não houve diferenças significativas entre os grupos que utilizaram o extrato de cannabis enriquecido com canabidiol e o placebo em relação aos sintomas de ansiedade e

depressão em pacientes com DP, medidos pela HADS (Kanjnarangsichai *et al.*, 2022).

Os resultados sobre os sintomas de ansiedade e depressão também podem ter sido influenciados pelo fato de que muitos pacientes já estavam em tratamento prévio com medicamentos ansiolíticos e/ou antidepressivos, o que pode ter limitado a possibilidade de observar um efeito adicional da formulação administrada. Um aspecto relevante a ser considerado na interpretação dos resultados deste estudo é o impacto do uso concomitante de medicamentos, uma vez que 54,4% dos participantes faziam uso de antidepressivos e/ou ansiolíticos.

No presente estudo, o efeito positivo do CBD:THC foi observado apenas para ansiedade em mulheres, enquanto nenhuma diferença significativa foi detectada nos sintomas depressivos. Um possível fator para essa ausência de efeitos pode estar relacionada ao fato de que muitos pacientes já estavam em tratamento com antidepressivos, reduzindo a possibilidade de observar um efeito isolado dos canabinoides. Além disso, como os canabinoides são metabolizados por enzimas do citocromo P450, seu metabolismo pode ter sido influenciado por interações medicamentosas, resultando em diferentes respostas individuais (Balachandran, Elsohly e Hill, 2021).

A análise bioquímica revelou que entre os biomarcadores avaliados apenas a IL-8 apresentou uma interação significativa com o sexo, enquanto IL-1 β , IL-6, IL-10 e BDNF não demonstraram alterações estatisticamente relevantes.

A IL-8 é uma citocina pró-inflamatória envolvida na ativação de neutrófilos e resposta inflamatória. Estudos sugerem que seu nível pode ser influenciado pelo sexo biológico, possivelmente devido a diferenças hormonais e imunológicas. A literatura indica que os canabinoides, em especial o CBD, podem modular a resposta inflamatória por meio da ativação de receptores CB2, o que pode explicar a diferença observada entre os sexos neste estudo (Henshaw *et al.*, 2021).

Por outro lado, a ausência de efeito significativo nos níveis de BDNF pode estar relacionada a fatores como tempo de tratamento e dose utilizada. Embora estudos indiquem que o CBD pode aumentar os níveis de BDNF e influenciar a neuroplasticidade, esses efeitos parecem depender da duração do tratamento, com mudanças mais evidentes em períodos superiores a seis meses. Essa falta de alteração significativa nos níveis de BDNF também foi observada em outro estudo clínico com pacientes com DP tratados com CBD, reforçando a hipótese de que a

dose e o tempo de administração podem ser fatores determinantes para a resposta biológica (Faria, de *et al.*, 2020).

Além disso, a falta de efeito significativo nas demais citocinas sugere que os processos inflamatórios associados à DP podem não ter sido suficientemente modulados pelo tratamento ou que outros fatores, como variações individuais na resposta imune e uso concomitante de medicamentos, possam ter influenciado os resultados (Henshaw *et al.*, 2021). Assim, estudos futuros devem considerar esses fatores para entender melhor a interação entre canabinoides, inflamação e neuroplasticidade em pacientes com DP.

A avaliação dos efeitos adversos ao longo do estudo indicou que o tratamento com CBD:THC foi bem tolerado, com relatos predominantemente de eventos adversos leves a moderados, consistentes com a literatura sobre a segurança dos canabinoides (Chesney *et al.*, 2020).

Apesar dos achados relevantes, este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. O período de 180 dias de intervenção pode não ter sido suficiente para capturar mudanças bioquímicas significativas, especialmente nos níveis de BDNF e citocinas inflamatórias, que podem requerer períodos mais longos para apresentar alterações detectáveis (Chesney *et al.*, 2020). Além disso, o uso concomitante de psicofármacos por mais da metade dos participantes pode ter influenciado os efeitos do CBD:THC, reduzindo a possibilidade de observar mudanças isoladas induzidas pelo tratamento. Também se destaca a ausência de dosagem sérica dos canabinoides ou de outras medidas farmacocinéticas, o que limita a compreensão sobre a biodisponibilidade individual das substâncias, um fator que pode variar entre os participantes, especialmente entre homens e mulheres, e impactar nos desfechos clínicos observados.

Por fim, a dose utilizada (CBD 50 mg / THC 5 mg) mostrou efeito positivo na redução da ansiedade em mulheres segundo a BAI, mas pode não ter sido ideal para influenciar outros fatores. Estudos futuros podem explorar ajustes de dosagem e diferentes formas de administração para otimizar a biodisponibilidade dos canabinoides.

8 CONCLUSÃO

O presente estudo avaliou os efeitos da administração de CBD:THC (50 mg/5 mg) sobre os sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com Doença de Parkinson (DP), bem como sua influência em biomarcadores inflamatórios e neurotróficos. Os achados indicaram uma redução significativa da ansiedade em mulheres, sem efeitos relevantes na depressão ou nos biomarcadores analisados, exceto pela interação entre IL-8 e sexo, sugerindo uma possível resposta diferenciada ao tratamento.

A ausência de impacto nos sintomas depressivos pode estar relacionada a mecanismos neurobiológicos específicos da DP e ao uso concomitante de psicofármacos, enquanto a diferença de resposta entre os sexos pode ser explicada por fatores hormonais e farmacocinéticos. Além disso, os efeitos positivos na ansiedade foram detectados apenas pelo BAI e não pelo domínio de ansiedade da DASS-21, o que pode estar associado à diferença na abrangência dos instrumentos.

Os efeitos adversos foram leves a moderados, e o tratamento foi bem tolerado. No entanto, estudos futuros devem investigar diferentes doses, períodos de intervenção mais longos e avaliar pacientes sem uso concomitante de psicofármacos, a fim de melhor compreender os mecanismos de ação do CBD e THC e sua aplicação clínica na DP.

REFERÊNCIAS

- ADAM, H. *et al.* An update on pathogenesis and clinical scenario for Parkinson's disease: diagnosis and treatment. **3 Biotech**, v. 13, n. 5, p. 142, 27 abr. 2023.
- AHMAD, M. H. *et al.* Neurobiology of depression in Parkinson's disease: Insights into epidemiology, molecular mechanisms and treatment strategies. **Ageing Research Reviews**, v. 85, p. 101840, mar. 2023a.
- AHMAD, M. H. *et al.* Neurobiology of depression in Parkinson's disease: Insights into epidemiology, molecular mechanisms and treatment strategies. **Ageing Research Reviews**, v. 85, p. 101840, mar. 2023b.
- AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION (APA). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais - DSM-V**. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- BALACHANDRAN, P.; ELSOHL, M.; HILL, K. P. Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: a Comprehensive Review. **Journal of General Internal Medicine**, v. 36, n. 7, p. 2074-2084, 1 jul. 2021.
- BECK, A. T. *et al.* An inventory for measuring depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 4, p. 561-571, jun. 1961.
- BECK, A. T. *et al.* An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, v. 56, n. 6, p. 893-897, dez. 1988.
- BEHL, Tapan *et al.* Distinctive Evidence Involved in the Role of Endocannabinoid Signalling in Parkinson's Disease: A Perspective on Associated Therapeutic Interventions. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 6235, 28 ago. 2020.
- BRAAK, H. *et al.* Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. **Cell and Tissue Research**, v. 318, n. 1, p. 121-134, out. 2004.
- BROEN, M. P. G. *et al.* Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Movement Disorders**, v. 31, n. 8, p. 1125-1133, 2016.
- CASTILLO, P. E. *et al.* Endocannabinoid signaling and synaptic function. **Neuron**, v. 76, n. 1, p. 70-81, 4 out. 2012.
- CERRI, S.; MUS, L.; BLANDINI, F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? **Journal of Parkinson's Disease**, v. 9, n. 3, p. 501-515, 2019.
- CHAGAS, M. H. N. *et al.* Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 28, n. 11, p. 1088-1098, 1 nov. 2014.
- CHESNEY, E. *et al.* Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 45, n. 11, p. 1799-1806, out. 2020.
- CHOU, K. L. Adverse events from the treatment of Parkinson's disease. **Neurologic Clinics**, v. 26, n. 3 Suppl, p. S65-83, vi, ago. 2008.

- COLAGIURI, B. Participant expectancies in double-blind randomized placebo-controlled trials: potential limitations to trial validity. **Clinical Trials**, v. 7, n. 3, p. 246-255, 1 jun. 2010.
- CONNOLLY, B. S.; LANG, A. E. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. **JAMA**, v. 311, n. 16, p. 1670-1683, 23 abr. 2014.
- COORAY, R.; GUPTA, V.; SUPHIOGLU, C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. **Molecular Neurobiology**, v. 57, n. 11, p. 4878-4890, nov. 2020.
- CRIPPA, J. A. S. *et al.* Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms? **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 269, n. 1, p. 121-133, 1 fev. 2019.
- CRISTINO, L.; BISOGNO, T.; DI MARZO, V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. **Nature Reviews. Neurology**, v. 16, n. 1, p. 9-29, jan. 2020.
- CUNHA, J. A. **Manual da versão em português das Escalas Beck**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.
- DE PABLO-FERNANDEZ, E. *et al.* Association of Autonomic Dysfunction With Disease Progression and Survival in Parkinson Disease. **JAMA neurology**, v. 74, n. 8, p. 970-976, 1 ago. 2017.
- DISSANAYAKA, N. N. W. *et al.* The clinical spectrum of anxiety in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 29, n. 8, p. 967-975, 2014.
- ELEFANTE, C. *et al.* Prevalence and Clinical Correlates of Comorbid Anxiety and Panic Disorders in Patients with Parkinson's Disease. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, 2021.
- FARIA, S. M. DE *et al.* Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 2, p. 189-196, 1 fev. 2020.
- FOGEL, J. S. *et al.* Sex differences in the subjective effects of oral Δ^9 -THC in cannabis users. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, Sex differences on drugs affecting behavior. v. 152, p. 44-51, 1 jan. 2017.
- GEORGIEV, D. *et al.* Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 136, n. 6, p. 570-584, dez. 2017.
- GILLIES, G. E. *et al.* Sex differences in Parkinson's disease. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 35, n. 3, p. 370-384, ago. 2014.
- GORENSTEIN, C. *et al.* Psychometric properties of the Portuguese version of the Beck Depression Inventory on Brazilian college students. **Journal of Clinical Psychology**, v. 55, n. 5, p. 553-562, maio 1999.
- GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects.

Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas, v. 29, n. 4, p. 453-457, abr. 1996.

GUPTA, V.; GARG, R. K.; KHATTRI, S. Levels of IL-8 and TNF- α decrease in Parkinson's disease. **Neurological Research**, v. 38, n. 2, p. 98-102, fev. 2016.

HAAXMA, C. A. *et al.* Gender differences in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 78, n. 8, p. 819-824, ago. 2007.

HALL, S. *et al.* Cerebrospinal fluid concentrations of inflammatory markers in Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 13276, 5 set. 2018.

HENSHAW, F. R. *et al.* The Effects of Cannabinoids on Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: A Systematic Review of In Vivo Studies. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 6, n. 3, p. 177-195, 10 jun. 2021.

IANNOTTI, F. A.; DI MARZO, V.; PETROSINO, S. Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. **Progress in Lipid Research**, v. 62, p. 107-128, 1 abr. 2016.

JELLINGER, K. A. The pathobiological basis of depression in Parkinson disease: challenges and outlooks. **Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)**, v. 129, n. 12, p. 1397-1418, dez. 2022.

JIANG, L. *et al.* Serum level of brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease: a meta-analysis. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 88, p. 168-174, 10 jan. 2019.

JUNIOR, N. C. F. *et al.* Cannabidiol and Cannabinoid Compounds as Potential Strategies for Treating Parkinson's Disease and L-DOPA-Induced Dyskinesia. **Neurotoxicity Research**, v. 37, n. 1, p. 12-29, jan. 2020.

KANJANARANGSICHA, A. *et al.* Cannabidiol-enriched cannabis extraction product in Parkinson's disease: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial in Buriram Hospital. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, v. 13, n. 4, p. 663-668, 2022.

KANO, O. *et al.* Neurobiology of depression and anxiety in Parkinson's disease. **Parkinson's Disease**, v. 2011, p. 143547, 2011.

KIM, R. *et al.* Peripheral blood inflammatory markers in early Parkinson's disease. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 58, p. 30-33, 1 dez. 2018.

LIEBERMAN, A. Depression in Parkinson's disease -- a review. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 113, n. 1, p. 1-8, jan. 2006.

LIU, T.-W.; CHEN, C.-M.; CHANG, K.-H. Biomarker of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 8, p. 4148, 8 abr. 2022.

LIU, Y. *et al.* Short-Term Cannabidiol with Δ -9-Tetrahydrocannabinol in Parkinson's Disease: A Randomized Trial. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 39, n. 5, p. 863-875, maio 2024.

LOVIBOND, S. H.; LOVIBOND, P. F. **Depression Anxiety Stress Scales**, 12 set. 2011. Disponível em: <<https://doi.apa.org/doi/10.1037/t01004-000>>. Acesso em: 3 fev. 2025

MAGNUSEN, A. F. *et al.* Genetic Defects and Pro-inflammatory Cytokines in Parkinson's Disease. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 636139, 2021.

MAROGIANNI, C. *et al.* Neurodegeneration and Inflammation-An Interesting Interplay in Parkinson's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8421, 10 nov. 2020.

MATSUMOTO, J. *et al.* TNF- α -sensitive brain pericytes activate microglia by releasing IL-6 through cooperation between I κ B-NF κ B and JAK-STAT3 pathways. **Brain Research**, v. 1692, p. 34-44, 1 ago. 2018.

MECHOULAM, R. *et al.* Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 15, n. 11, p. 757-764, nov. 2014.

MORE, Sandeep Vasant; CHOI, Dong-Kug. Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. **Molecular Neurodegeneration**, v. 10, n. 1, 8 abr. 2015.

MOUSTAFA, A. A. *et al.* Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 68, p. 727-740, 1 set. 2016.

NAKABAYASHI, T. I. K. *et al.* Prevalência de depressão na doença de Parkinson. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 35, p. 219-227, 2008.

PALASZ, E. *et al.* BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 3, p. 1170, 10 fev. 2020.

PARKINSON, J. An Essay on the Shaking Palsy. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 14, n. 2, p. 223-236, 2002 1817.

PEBALL, M. *et al.* Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease are Reduced by Nabilone. **Annals of Neurology**, v. 88, n. 4, p. 712-722, out. 2020.

PISANI, Valerio *et al.* Homeostatic changes of the endocannabinoid system in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 26, n. 2, p. 216-222, 13 dez. 2010.

POEWE, W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. **European Journal of Neurology**, v. 15, n. s1, p. 14-20, 2008.

POEWE, W. *et al.* Parkinson disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 1, p. 1-21, 23 mar. 2017.

PONTONE, G. M. *et al.* Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 24, n. 9, p. 1333-1338, 15 jul. 2009.

POSTUMA, R. B. *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 12, p. 1591-1601, out. 2015.

PREDIGER, R. D. S. *et al.* Anxiety in Parkinson's disease: a critical review of

experimental and clinical studies. **Neuropharmacology**, v. 62, n. 1, p. 115-124, jan. 2012.

PRIBIAG, H.; STELLWAGEN, D. TNF- α downregulates inhibitory neurotransmission through protein phosphatase 1-dependent trafficking of GABA(A) receptors. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 33, n. 40, p. 15879-15893, 2 out. 2013.

PRINGSHEIM, T. *et al.* The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 29, n. 13, p. 1583-1590, nov. 2014.

QIN, X.-Y. *et al.* Aberrations in Peripheral Inflammatory Cytokine Levels in Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA neurology**, v. 73, n. 11, p. 1316-1324, 1 nov. 2016.

RADWAN, M. M. *et al.* Cannabinoids, Phenolics, Terpenes and Alkaloids of Cannabis. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 26, n. 9, p. 2774, 8 maio 2021.

RANA, A. Q. *et al.* Parkinson's disease: a review of non-motor symptoms. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 15, n. 5, p. 549-562, maio 2015.

RAY, S.; AGARWAL, P. Depression and Anxiety in Parkinson Disease. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 36, n. 1, p. 93-104, 1 fev. 2020.

REEKES, T. H. *et al.* Sex specific cognitive differences in Parkinson disease. **NPJ Parkinson's disease**, v. 6, p. 7, 2020.

ROSS, O. A. *et al.* Functional promoter region polymorphism of the proinflammatory chemokine IL-8 gene associates with Parkinson's disease in the Irish. **Human Immunology**, v. 65, n. 4, p. 340-346, abr. 2004.

RUVER-MARTINS, A. C. *et al.* Low doses of cannabis extract ameliorate non-motor symptoms of Parkinson's disease patients: a case series. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 18, 24 fev. 2025.

RUVER-MARTINS, Ana Carolina. **Efeitos da associação dos canabinoides THC e CBD sobre os sintomas motores e não motores da doença de Parkinson: um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.** 2024. Tese de doutorado em Farmacologia - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2024.

SAMPAIO, T. B. *et al.* Exploring Parkinson's Disease-Associated Depression: Role of Inflammation on the Noradrenergic and Serotonergic Pathways. **Brain Sciences**, v. 14, n. 1, p. 100, 20 jan. 2024.

SIMON, D. K.; TANNER, C. M.; BRUNDIN, P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 36, n. 1, p. 1-12, fev. 2020.

TAKEDA, A.; TOMIYAMA, M.; HANAJIMA, R. [The Relationship Between Pathophysiology and Neurotransmitters in Parkinson's Disease]. **Brain and Nerve = Shinkei Kenkyu No Shinpo**, v. 73, n. 7, p. 829-837, jul. 2021.

TYSNES, O.-B.; STORSTEIN, A. Epidemiology of Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)**, v. 124, n. 8, p. 901-905, ago. 2017.

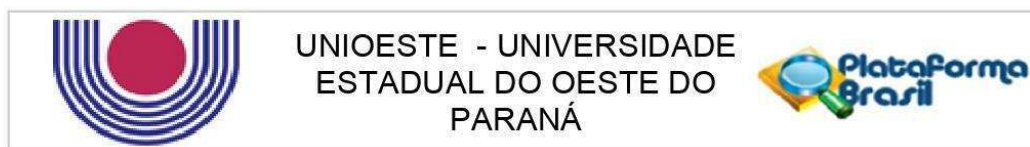
VIGNOLA, R. C. B.; TUCCI, A. M. Adaptation and validation of the depression, anxiety and stress scale (DASS) to Brazilian Portuguese. **Journal of Affective Disorders**, v. 155, p. 104-109, fev. 2014.

WANG, M.; LIU, H.; MA, Z. Roles of the Cannabinoid System in the Basal Ganglia in Parkinson's Disease. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 16, 21 fev. 2022.

WANG, Y. *et al.* Low BDNF is associated with cognitive impairments in patients with Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 29, p. 66-71, ago. 2016.

ZUARDI, A. W. History of cannabis as a medicine: a review. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 28, p. 153-157, jun. 2006.

ANEXO A - Parecer Consubstancia do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: EFEITO DOS CANABINOIDES THC E CBD COMBINADOS SOBRE OS SINTOMAS MOTORES E NÃO MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON: UM ENSAIO CLÍNICO, DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO E CONTROLADO POR PLACEBO (CPF STUDY).

Pesquisador: Francisney Pinto do Nascimento

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 59839722.1.0000.0107

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRACAO LATINO-AMERICANA

Patrocinador Principal: CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.771.756

Apresentação do Projeto:

Apresentação de Emenda à pesquisa:

Título da Pesquisa: EFEITO DOS CANABINOIDES THC E CBD COMBINADOS SOBRE OS SINTOMAS MOTORES E NÃO MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON: UM ENSAIO CLÍNICO, DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO E CONTROLADO POR PLACEBO (CPF STUDY).

Pesquisador Responsável: Francisney Pinto do Nascimento

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 59839722.1.0000.0107

Submetido em: 21/11/2022

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRACAO LATINO-AMERICANA

Situação da Versão do Projeto: Em relatoria

Localização atual da Versão do Projeto: UNIOESTE - Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Patrocinador Principal: CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 2069

Bairro: UNIVERSITARIO

UF: PR

Município: CASCATEL

Telefone: (45)3220-3092

CEP: 85.819-110

E-mail: cep.prppg@unioeste.br



UNIOESTE - UNIVERSIDADE
ESTADUAL DO OESTE DO
PARANÁ



Continuação do Parecer: 5.771.756

Objetivo da Pesquisa:

Realizamos o pedido de emenda: 1 - Retificação da folha de rosto: A pedido do CEP da Instituição Coparticipante (UFSC) em anexo à folha de rosto segue termo de outorga do financiamento. Nos documentos

anexados segue carta explicativa; 2- Inclusão de pesquisador: A pedido da Anvisa no ato de peticionamento para importação do medicamento de pesquisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

vide descrição anteriormente apresentada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

vide descrição anteriormente apresentada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

vide descrição anteriormente apresentada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_203384_4_E1.pdf	21/11/2022 15:53:28		Aceito
Outros	2CartaRespostaCEP.pdf	21/11/2022 15:53:08	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Outros	TermoOutorgaFinanciamentoCNPq.pdf	21/11/2022 15:52:44	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Outros	TermoFilipe.pdf	18/11/2022 15:49:09	Francisney Pinto do Nascimento	Aceito
Outros	EmendaCEP.pdf	18/11/2022 15:48:25	Francisney Pinto do Nascimento	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoEOutorgaFinanciamento.pdf	18/11/2022 15:47:58	Francisney Pinto do Nascimento	Aceito
Outros	CartaRespostaCEP.pdf	04/08/2022 18:11:00	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	04/08/2022 18:10:37	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Outros	UsoDeDados.pdf	18/06/2022 10:52:52	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 2069

Bairro: UNIVERSITARIO

CEP: 85.819-110

UF: PR

Município: CASCAVEL

Telefone: (45)3220-3092

E-mail: cep.prppg@unioeste.br



UNIOESTE - UNIVERSIDADE
ESTADUAL DO OESTE DO
PARANÁ



Continuação do Parecer: 5.771.756

Outros	TipoDePesquisa.pdf	18/06/2022 10:52:32	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Outros	TermoDeResponsabilidadeMedica.pdf	18/06/2022 10:52:18	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Outros	FerramentasDeColeta.pdf	18/06/2022 10:52:03	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Outros	PlanoDeMonitoramento.pdf	18/06/2022 10:51:43	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCompleto.pdf	18/06/2022 10:51:10	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	18/06/2022 10:50:47	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoPesquisadores.pdf	18/06/2022 10:50:33	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoDasInstituicoes.pdf	18/06/2022 10:50:23	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	18/06/2022 10:49:47	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CASCADEL, 23 de Novembro de 2022

Assinado por:
Dartel Ferrari de Lima
(Coordenador(a))

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 2069
Bairro: UNIVERSITARIO
UF: PR **Município:** CASCADEL
Telefone: (45)3220-3092

CEP: 85.819-110

E-mail: cep.prppg@unioeste.br

ANEXO B - Parecer Consubstancia do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DOS CANABINOIDES THC E CBD COMBINADOS SOBRE OS SINTOMAS MOTORES E NÃO MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON: UM ENSAIO CLÍNICO, DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO E CONTROLADO POR PLACEBO (CPF STUDY).

Pesquisador: Francisney Pinto do Nascimento

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 59839722.1.3001.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.827.718

Apresentação do Projeto:

Emenda para anexar nova folha do rosto e termo de outorga do financiamento do projeto.

Foi realizada a inclusão do pesquisador FILIPE CARVALHO MATHEUS, com base na seguinte justificativa: "Essa inclusão se deve a solicitação da ANVISA, durante o processo de peticionamento para importação do medicamento de pesquisa para que incluíssemos um farmacêutico responsável, com CRF-SC para guarda do medicamento na UFSC. Enviamos em anexo o termo de concordância do pesquisador com todos os termos encaminhados e aprovados por este comitê."

Objetivo da Pesquisa:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC**



Continuação do Parecer: 5.827.718

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não apresenta pendências e/ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	2CartaRespostaCEP.pdf	21/11/2022 15:53:08	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Outros	TermoOutorgaFinanciamentoCNPq.pdf	21/11/2022 15:52:44	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Outros	TermoFilipe.pdf	18/11/2022 15:49:09	Francisney Pinto do Nascimento	Aceito
Outros	EmendaCEP.pdf	18/11/2022 15:48:25	Francisney Pinto do Nascimento	Aceito
Outros	CartaRespostaCEP.pdf	04/08/2022 18:11:00	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	04/08/2022 18:10:37	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Outros	UsoDeDados.pdf	18/06/2022 10:52:52	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Outros	TipoDePesquisa.pdf	18/06/2022 10:52:32	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Outros	TermoDeResponsabilidadeMedica.pdf	18/06/2022 10:52:18	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Outros	FerramentasDeColeta.pdf	18/06/2022 10:52:03	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Outros	PlanoDeMonitoramento.pdf	18/06/2022 10:51:43	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCompleto.pdf	18/06/2022 10:51:10	ANA CAROLINA MARTINS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 5.827.718

Não

FLORIANOPOLIS, 19 de Dezembro de 2022

Assinado por:
Nelson Canzian da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

ANEXO C - Certificado de Análise do produto experimental

	Certificate of Analysis CBD 5 % THC 0.5 % MCT Oil solution
---	---

Product	CBD 5 % THC 0.5 % MCT Oil solution		
CoA-No	AZ22-18-004	Specification Number	SPE 450
Article-Number	25-0020	Batch-Number	22-32-001
Manufacturing Date	10/08/2022	Storage Condition	15 - 25 °C, dark
Retest Date	09/02/2023		

Test parameter	Method	Specification	Result
----------------	--------	---------------	--------

Characteristics			
Appearance	Visual control	Colorless to slightly yellowish Clear oily liquid	Colorless oily liquid
Aroma	Organoleptic	None	None

Identity			
LC fingerprint chromatogram	Ph. Eur. 2.2.29 (HPLC)	Must correspond to CBD + THC	Corresponds

Purity			
Impurities			
Other impurities	Ph. Eur. 2.2.29 (HPLC) Calculated from CBD and THC	≤ 0.01 % (m/m)	n.d.*
Physical parameters			
Density	Ph. Eur. 2.2.5	0.930 – 0.970	0.952

*n.d. = not detected

Content			
THC	Ph. Eur. 2.2.29 (HPLC)	0.45 – 0.55 % (m/v)	0.53
CBD	Ph. Eur. 2.2.29 (HPLC)	4.5 - 5.5 % (m/v)	5.0

Approved: _____ Name: J. ESPEL Signature:  Date: 11/08/2022

ANEXO D - Inventário de Ansiedade de Beck

INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK - BAI

Avaliador: _____

Nome do paciente: _____ Idade: _____ Data: ____/____/____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afogueado				
21. Suor (não devido ao calor)				

ANEXO E - Inventário de Depressão de Beck

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK - BDI

Avaliador: _____

Nome completo do paciente: _____

Data da avaliação: _____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

1	0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	7	0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enojado de mim 3 Eu me odeio
2	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	8	0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece
3	0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	9	0 Não tenho quaisquer idéias de me matar 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
4	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	10	0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o quera
5	0 Não me sinto especialmente culpado 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo 3 Eu me sinto sempre culpado	11	0 Não sou mais irritado agora do que já fui 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo 3 Não me irrito mais com coisas que costumavam me irritar
6	0 Não acho que esteja sendo punido 1 Acho que posso ser punido 2 Creio que vou ser punido 3 Acho que estou sendo punido	12	0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK - BDI

13	0 Tomo decisões tão bem quanto antes 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões	18	0 O meu apetite não está pior do que o habitual 1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser 2 Meu apetite é muito pior agora 3 Absolutamente não tenho mais apetite
14	0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes 1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo 2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo 3 Acredito que pareço feio	19	0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente 1 Perdi mais do que 2 quilos e meio 2 Perdi mais do que 5 quilos 3 Perdi mais do que 7 quilos Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim ____ Não ____
15	0 Posso trabalhar tão bem quanto antes 1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa 3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho	20	0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa
16	0 Consigo dormir tão bem como o habitual 1 Não durmo tão bem como costumava 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir	21	0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava 2 Estou muito menos interessado por sexo agora 3 Perdi completamente o interesse por sexo
17	0 Não fico mais cansado do que o habitual 1 Fico cansado mais facilmente do que costumava 2 Fico cansado em fazer qualquer coisa 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa		

NOTA: Os valores básicos são: 0-9 indicam que o indivíduo não está deprimido, 10-18 indicam depressão leve a moderada, 19-29 indicam depressão moderada a severa e 30-63 indicam depressão severa. Valores maiores indicam maior severidade dos sintomas depressivos.

Gandini, RC. Martins, MCF. Ribeiro, MP. Santos, DTG. Inventário de depressão de beck – BDI: validação fatorial para mulheres com câncer. Psico-USF, v. 12, n. 1, p. 23-31, jan./jun. 2007

ANEXO F - DASS-21 Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse

Teste DASS 21 de Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse.

Avaliador: _____

Nome do paciente: _____ Idade: _____ Data: ____/____/____

Instruções

Por favor, leia cuidadosamente cada uma das afirmações abaixo e circule o número apropriado **0, 1, 2 ou 3** que indique o quanto ela se aplicou a você durante a última semana, conforme a indicação a seguir:

- 0 Não se aplicou de maneira alguma
- 1 Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo
- 2 Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo
- 3 Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

1	Achei difícil me acalmar	0 1 2 3
2	Senti minha boca seca	0 1 2 3
3	Não consegui vivenciar nenhum sentimento positivo	0 1 2 3
4	Tive dificuldade em respirar em alguns momentos (ex. respiração ofegante, falta de ar, sem ter feito nenhum esforço físico)	0 1 2 3
5	Achei difícil ter iniciativa para fazer as coisas	0 1 2 3
6	Tive a tendência de reagir de forma exagerada às situações	0 1 2 3
7	Senti tremores (ex. nas mãos)	0 1 2 3
8	Senti que estava sempre nervoso	0 1 2 3
9	Preocupe-me com situações em que eu pudesse entrar em pânico e parecesse ridículo (a)	0 1 2 3
10	Senti que não tinha nada a desejar	0 1 2 3
11	Senti-me agitado	0 1 2 3
12	Achei difícil relaxar	0 1 2 3
13	Senti-me depressivo (a) e sem ânimo	0 1 2 3
14	Fui intolerante com as coisas que me impediam de continuar o que eu estava fazendo	0 1 2 3
15	Senti que ia entrar em pânico	0 1 2 3
16	Não consegui me entusiasmar com nada	0 1 2 3
17	Senti que não tinha valor como pessoa	0 1 2 3
18	Senti que estava um pouco emotivo/sensível demais	0 1 2 3
19	Sabia que meu coração estava alterado mesmo não tendo feito nenhum esforço físico (ex. aumento da frequência cardíaca, disritmia cardíaca)	0 1 2 3
20	Senti medo sem motivo	0 1 2 3
21	Senti que a vida não tinha sentido	0 1 2 3