

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO PILOTO DOS EFEITOS DO CANABIDIOL EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA EM COMPARAÇÃO AOS EFEITOS DO CLONAZEPAM

Pesquisador: LETICIA CARVALHO TIRABOSCHI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 86311118.0.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.724.996

Apresentação do Projeto:

Resumo:

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é usualmente tratado com medicações como inibidores seletivos de receptação de serotonina (ISRS), benzodiazepínicos e os inibidores da monoaminoxidase, que possuem limitações como lento início de ação e efeitos colaterais inerentes. Ainda, apenas cerca de 50% dos pacientes com TAG respondem a esses tratamentos farmacológicos disponíveis. Sabe-se que o canabidiol (CBD) é uma droga com efeitos ansiolíticos, porém até aqui nenhum estudo testou o CBD de forma crônica na ansiedade clínica. O objetivo primário do presente estudo é determinar se o canabidiol 300 mg/dia dado por 28 dias será ou não superior ao clonazepam 0,5 mg/dia no tratamento de pacientes com TAG, avaliado por meio de instrumentos de avaliação. Os efeitos adversos serão avaliados por meio da Escala UKU e pelo peso corporal (kg), assim como exames de sangue de rotina. Planeja-se selecionar 30 sujeitos com diagnóstico de TAG, nunca tratados, entre pacientes do Ambulatório de Ansiedade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP) e de sujeitos selecionados a partir de outro estudo de rastreamento em estudantes universitários. O estudo terá uma duração de 5 semanas, com 4 semanas de tratamento duplo-cego, e 1 semana de retirada. Os pacientes elegíveis para o tratamento serão randomizados (1:1) para receber clonazepam 0,50 mg/dia (em duas tomadas de 0,25 mg)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

ou canabidiol 300mg/dia (em duas tomadas de 150/mg).

Objetivo da Pesquisa:

Objetiva-se realizar um ensaio clínico exploratório do canabidiol em monoterapia com dose-fixa (300mg) fase II, com grupos paralelos, duplo-cego, randomizado, controlado por clonazepam na dose de 0,25 mg, em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada para avaliar a sua eficácia e segurança.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Estudos prévios realizados com canabidiol não descreveram riscos ou efeitos colaterais importantes. Destaca-se a possibilidade de uma ligeira sonolência (que foi verificada em doses maiores àquelas a serem prescritas). O mesmo se aplica ao clonazepam, que pode oferecer, na dose prescrita, pequena sedação, a qual poderá colocar os sujeitos em risco no manejo de máquinas, equipamentos e veículos automotores. Assim, os sujeitos serão orientados quanto a esses possíveis riscos e solicitados a virem acompanhados às sessões experimentais.

Benefícios:

Os principais medicamentos que demonstraram eficácia no tratamento do TAG incluem os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs, p.ex., paroxetina); as benzodiazepinas (p. ex., alprazolam, clonazepam) e os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs – p.ex., fenelzina). Entretanto, estas medicações apresentam também algumas limitações. De modo particular, os ISRSs têm um início de ação lento e podem apresentar efeitos colaterais, como náusea e distúrbios sexuais. Os IMAOs, além de também demorar algumas semanas para iniciar seu efeito terapêutico, requerem especial restrição de tiramina na dieta e apresentam risco de crise hipertensiva. As benzodiazepinas proporcionam um rápido início de ação ansiolítica, porém apresentam potencial de dependência, tolerância, sedação e problemas na descontinuação da medicação. Mais importante é que, de modo geral, apenas cerca de 50% dos pacientes com TAG respondem aos tratamentos farmacológicos disponíveis (Murrough et al, 2015). Assim, existe um grande interesse na busca de novas medicações que apresentem rápido início da ação, menos efeitos colaterais e, especialmente, maior eficácia terapêutica. Nesse sentido, se efetivo e seguro, o canabidiol poderá ser, no futuro, uma opção terapêutica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia Proposta:

O estudo terá uma duração de 5 semanas, com 4 semanas de tratamento duplo-cego, e 1 semana

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

de retirada. Os pacientes elegíveis para o tratamento serão randomizados (1:1) para receber clonazepam 0,25 mg/dia ou canabidiol 300mg/dia (em duas tomadas de 150/mg). Os pacientes serão randomizados por um programa de computador gerador de números e alocados para cada um dos grupos, aos quais tanto os pacientes como investigadores estarão cegos em relação ao período de 4 semanas de tratamento e a uma semana de retirada. O cegamento será mantido por meio de um código de segurança de randomização e poderá ser quebrado em caso de emergência; removendo o paciente do estudo. Cada um dos pacientes preencherá um questionário com informações gerais (sexo, idade, escolaridade, medicações, história psiquiátrica e médica prévias) e realizará exame clínico geral por médico habilitado. A classe socioeconômica (dos sujeitos e dos pais) será avaliada pelo Critério de Classificação Socioeconômica Brasil (CCSEB, 1997), baseado no Levantamento Socioeconômico de 1996. Os pacientes também serão pesados e terão seus IMC avaliados. Os dois grupos serão balanceados em relação a sexo, idade, tempo de transtorno, IMC, escolaridade e nível sócio-econômico.

Droga

A seguinte droga será empregada: CBD, 300mg (BSPG-Pharm, Sandwich, UK). O CBD será dissolvido em óleo de milho enquanto as cápsulas placebo deverão conter Clonazepam na dose de 0,25 mg, obtidos a partir do comprimido de Clonazepam 2 mg (Rivotril®, Roche Lab) e serão acondicionadas em cápsulas de gelatina idênticas às da droga experimental. A dose do CBD foi baseada em estudos anteriores que demonstraram efeitos ansiolíticos desta droga em doses agudas que variaram de 300 a 600 mg (Zuardi et al., 1993a; Crippa et al., 2003; 2011; Bergamaschi et al, 2011; Zuardi et al, 2017).

Coleta de Sangue

Em cada visita (com pelo menos 6 horas após tomar a última cápsula) os pacientes serão submetidos a uma coleta de sangue, realizada pela técnica do Laboratório de Psicofarmacologia. Esta coleta será feita em parceria com outros Departamentos, para a verificação dos níveis plasmáticos de CBD, anandamida e 2-AG pelo Departamento de Química (FFCLRP), níveis de interleucinas e parâmetros genéticos pelo Departamento de Imunologia (FMRP) e de proteínas precursoras do cortisol pelo departamento de Farmacologia (FMRP). Centrifugação, separação e armazenamento do material Serão coletados quatro tubos de 4mL cada, 3 tubos contendo EDTA para a separação do plasma e dos componentes celulares e um tubo sem EDTA para a separação do soro. Após a coleta de sangue, os tubos serão transportados em uma caixa térmica com gelo até o laboratório de Psicofarmacologia e serão centrifugados a uma velocidade de 1.500rpm,

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.724.996

temperatura de 4°C, durante 10 minutos. Após a centrifugação, o material será separado em eppendorfs de 1,5 mL, da seguinte forma: 2mL de plasma serão enviados para o Departamento de Química (FFCLRP) para investigação dos níveis de CBD, THC, 2-AG e anandamida; 1mL de plasma, 1mL de componentes celulares e 1mL de soro serão enviados para o Departamento de Imunologia (FMRP) para investigação dos níveis de interleucinas e de marcadores genéticos; e 1mL de plasma e 1mL de componentes celulares serão enviados para o Departamento de Farmacologia (FMRP) para investigar proteínas que fazem parte da produção e do metabolismo do cortisol. Após a separação do material, os eppendorfs serão acondicionados em caixas de eppendorfs e transportados em uma caixa térmica com gelo até o Laboratório da UPC e armazenados em freezer -80°C. O transporte deste material para os departamentos citados será realizado mensalmente em data pré-agendada com os responsáveis.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram corrigidos de acordo com o parecer consubstanciado do CEP.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa – 2 versão – 18-05-18, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido TCLE- 2ª.versão, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1060112.pdf	15/06/2018 07:32:14		Aceito
Outros	carta_cdb_portugues.docx	15/06/2018 07:31:51	LETICIA CARVALHO TIRABOSCHI	Aceito
Outros	carta_CDB.docx	07/06/2018 07:42:45	LETICIA CARVALHO TIRABOSCHI	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.724.996

Outros	declaracao_maria_eugenia.pdf	06/06/2018 14:20:23	LETICIA CARVALHO TIRABOSCHI	Aceito
Outros	carta_resposta_cep.docx	06/06/2018 14:19:53	LETICIA CARVALHO TIRABOSCHI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_2versao_TAGeCa nabidiol_final_com_alteracoes_cep.doc	22/05/2018 15:12:57	LETICIA CARVALHO TIRABOSCHI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2versao_18maio18.docx	22/05/2018 15:08:32	LETICIA CARVALHO TIRABOSCHI	Aceito
Outros	FICHA_UPC.pdf	27/03/2018 10:45:56	LETICIA CARVALHO TIRABOSCHI	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	04/03/2018 09:26:36	LETICIA CARVALHO TIRABOSCHI	Aceito
Orçamento	Orcamento.jpg	04/03/2018 09:09:51	LETICIA CARVALHO TIRABOSCHI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 20 de Junho de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br