



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS ARARANGUÁ
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Laura Fernandes Antunes

**O uso de canabinoides no tratamento de doenças neurodegenerativas: uma revisão
sistemática da literatura.**

Araranguá

2024

Laura Fernandes Antunes

O uso de canabinoides no tratamento de doenças neurodegenerativas: uma revisão sistemática da literatura.

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Medicina do Centro de Tecnologias e Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Thiago Mamoru Sakae, Dr.

Coorientadora: Profa. Iane Franceschet de Sousa, Dra.

Araranguá

2024

Antunes, Laura

O uso de canabinoides no tratamento de doenças neurodegenerativas : uma revisão sistemática da literatura / Laura Antunes ; orientador, Thiago Sakae, coorientador, Iane Sousa, 2024.

34 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá, Graduação em Medicina, Araranguá, 2024.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. doenças neurodegenerativas. 3. canabinoides. I. Sakae, Thiago . II. Sousa, Iane. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina. IV. Título.

Laura Fernandes Antunes

O uso de canabinoides no tratamento de doenças neurodegenerativas: uma revisão sistemática.

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de bacharel e aprovado em sua forma final pelo Curso de Medicina.

Araranguá, 25 de novembro de 2024.

Insira neste espaço
a assinatura

Coordenação do Curso

Banca examinadora

Insira neste espaço
a assinatura

Prof.(a) Thiago Mamoru Sakae, Dr
Orientador(a)

Insira neste espaço
a assinatura

Prof.(a) Gabriela Serafim Keller
UFSC

Insira neste espaço
a assinatura

Prof.(a) Tamiris Dal Bó Martinello
UFSC

Araranguá, 2024.

Aos meus pais que, com os pés impedidos de correr, me deram asas para voar e conquistar o mundo. Eu sou, porque nós
somos.

À vovó Luiza, que mesmo com pouca memória, nunca se esqueceu do nosso laço de amor.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por me permitirem desde sempre sonhar e por me concederem incentivo para realizar cada sonho. Sou muito grata por carregar o título de “filha da Zaninha e do Binha” e, ainda mais grata, por ter crescido tendo exemplos tão potentes de dedicação, perseverança e humanidade.

Aos meus irmãos, Sérgio e Fernanda, por serem meus fiéis companheiros nessa vida e por me ensinarem todos os dias tanto sobre paciência e sobre amor.

Aos meus tios, minhas tias e meus primos, por me ajudarem financeiramente a conquistar esse sonho e também por torcerem por mim e acreditarem no meu potencial.

Às minhas madrinhas, por serem fiéis torcedoras e apoiadoras dos meus sonhos.

À Iane, por, além de ter sido minha professora, ter se tornado uma grande amiga em Araranguá desde o 1º período. Muito obrigada por todos os projetos, todas as conversas e toda a troca que tivemos em todos esses períodos.

Ao dr. Thiago, por acreditar na minha capacidade de realizar esse trabalho e por me auxiliar em torná-lo real.

Aos meus amigos, especialmente aos “*Besties*”, por compreenderem minha ausência, por todos os anos de amizade, por serem meu refúgio nos dias mais caóticos e por vibrarem cada conquista minha como se fosse de vocês. A minha vida é muito melhor com vocês nela.

À minha psicóloga, Tatiana, por acreditar na minha capacidade de ser alguém melhor e por me oferecer as ferramentas necessárias para seguir em frente, mesmo quando tudo era só escuridão.

A todos os meus professores, em especial a tia Gislene que me ensinou a ler e a escrever a minha própria história, obrigada por me ensinarem tanto. Cada etapa foi fundamental para minha formação como ser humano.

RESUMO

O principal objetivo deste trabalho foi investigar as evidências disponíveis na literatura sobre o uso de Cannabis e seus derivados no tratamento de algumas doenças neurodegenerativas. **Métodos:** A revisão sistemática foi desenvolvida de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e foi registrada na base de dados de revisões sistemáticas PROSPERO (CRD42023481944). Foram selecionados estudos das bases de dados BVS, Embase e PubMed, publicados em português, inglês ou espanhol até janeiro de 2024 e que atendiam aos critérios de elegibilidade. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pelos checklists do *Joanna Briggs Institute*. **Resultados:** Dos 264 artigos encontrados, 13 artigos foram incluídos nesta revisão, sendo 11 ensaios clínicos randomizados e dois estudos observacionais. Dos artigos selecionados, três abordaram doença de Alzheimer, cinco de doença de Parkinson e cinco esclerose múltipla, com várias escalas validadas analisadas e, também, várias opções de canabinoides. Em geral, os estudos encontrados apontam efeitos modestos do uso de canabinoides no curso das doenças neurodegenerativas. **Conclusão:** Os resultados encontrados apontam para um efeito de pequeno impacto dos canabinoides no tratamento dessas doenças; porém, foi possível observar um perfil de segurança favorável no uso dos canabinoides.

Palavras-chave: canabinoides; doença de Alzheimer; doença de Parkinson; esclerose múltipla.

ABSTRACT

The main objective of this study was to investigate the evidence available in the literature on the use of Cannabis and its derivatives in the treatment of some neurodegenerative diseases.

Methods: The systematic review was developed according to the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) and was recorded in the database of systematic reviews PROSPERO (CRD42023481944). Were selected studies from BVS, Embase and PubMed databases, published in portuguese, english or Spanish until January 2024 and that met the eligibility criteria. The methodological quality of the studies was assessed using the Joanna Briggs Institute checklists. **Results:** Of the 264 articles found, 13 articles were included in this review, 11 randomized controlled trials and two observational studies. Of the selected articles, three addressed Alzheimer's disease, five Parkinson's disease and five multiple sclerosis, with several validated scales analyzed and also several cannabinoid options. In general, the studies found point to modest effects of the use of cannabinoids in the course of neurodegenerative diseases. **Conclusion:** The results found point to a small impact effect of cannabinoids in the treatment of these diseases; however, it was possible to observe a favorable safety profile in the use of cannabinoids.

Keywords: cannabinoids; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; multiple sclerosis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CBD	Canabidiol
CGI	<i>Clinical Global Impressions</i>
CMAI	<i>Cohen-Mansfield Agitation Inventory</i>
DA	Doença de Alzheimer
DNG	Doenças neurodegenerativas
DP	Doença de Parkinson
ECR	Ensaio clínico randomizado
EDSS	Escala Expandida do Estado de Incapacidade
EM	Esclerose múltipla
Gi	Proteína G inibitória
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
Mg	Miligrama
MI	Mililitro
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MSIS	<i>Multiple Sclerosis Impact Scale</i>
NMSS	<i>Non-Motor Symptoms Scale</i>
NPI	<i>Neuropsychiatric inventory</i>
NRS	<i>Number Rating Scale</i>
PDQ-39	<i>Parkinson's Disease Questionnaire</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RBD	Distúrbio de comportamento do sono REM
REM	<i>Rapid eye moviment</i>
SF-36 QoL	<i>Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SSPS	<i>Self-Statements during Public Speaking Scale</i>
THC	Tetrahydrocannabinol
TT	<i>Tapping Test</i>
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
VAMS	<i>Visual Analog Mood Scales</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	MATERIAIS E MÉTODOS	18
3	RESULTADOS	19
3.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	19
3.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	19
3.3	CANABINOIDES E DOENÇA DE ALZHEIMER	20
3.4	CANABINOIDES E DOENÇA DE PARKINSON	21
3.5	CANABINOIDES E ESCLEROSE MÚLTIPLA	22
4	DISCUSSÃO.....	23
5	CONCLUSÃO	24
	REFERÊNCIAS	26
	APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	28
	APÊNDICE 2 – FLUXOGRAMA PRISMA.....	29
	APÊNDICE 3 – SÍNTESE DOS ESTUDOS	30
	ANEXO A – REGRAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA	35

1 INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas (DNG) são um grupo heterogêneo de doenças debilitantes e incuráveis caracterizadas pela degeneração progressiva da estrutura e função do sistema nervoso central (SNC); além disso, essas doenças podem ser caracterizadas pelo declínio contínuo das funções cognitivas e motoras¹. Estima-se que no Brasil, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2022, as internações por doenças neurodegenerativas totalizaram mais de 79 mil casos e cerca de 5 mil óbitos². Dentre essas doenças, destaca-se: doença de Alzheimer, doença de Parkinson e esclerose múltipla; patologias com aumento na incidência mundial em virtude do aumento da expectativa de vida, gerando importante impacto para a saúde pública¹.

De forma geral, acredita-se que a neuroinflamação seja um fator comum entre as doenças neurodegenerativas e um dos principais mecanismos responsáveis pela neurodegeneração progressiva. Os tratamentos atuais disponíveis para a maioria dessas doenças visam a melhora da qualidade de vida dos pacientes ao reduzir os principais sintomas, porém não impedem a progressão da neurodegeneração. Nesse sentido, os canabinoides vem sendo explorados como alternativa terapêutica para as doenças neurodegenerativas³.

As investigações sobre o sistema endocanabinoide, representado pelos receptores CB1 e CB2 e por seus agonistas endógenos (endocanabinoides), com receptores amplamente distribuídos pelo organismo humano, já documentaram efeitos anti-inflamatório, antiemético, anticonvulsivante e analgésico da *Cannabis sativa*⁴, cujos mecanismos ainda não foram totalmente elucidados, mas acredita-se que incluem: modulação da transmissão glutamatérgica, modulação da resposta imune e da liberação de mediadores inflamatórios e ativação de vias citoprotetoras⁴. Além disso, cabe destacar as propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes do canabidiol (CBD) e sua potencial capacidade neuroprotetora contra o estresse oxidativo, uma possível via de atuação desse canabinoide no manejo das DNG³.

Os efeitos produzidos pelos canabinoides ocorrem em função da ligação com os receptores CB1 e CB2, receptores acoplados a proteína G inibitória (Gi)⁵. CB1 é um dos receptores mais abundantes no sistema nervoso central (SNC), estando mais concentrado no hipocampo, cerebelo, hipotálamo, substância negra e vias dopaminérgicas mesolímbicas⁶. Nos neurônios, localizam-se nos terminais pré-sinápticos, atuando na modulação da transmissão sináptica⁵. Já os receptores CB2 possuem localização mais restrita: sistema nervoso periférico (SNP), células imunes e micróglia⁶.

Nesse contexto, o THC ativa diretamente CB1 e CB2, enquanto CBD atua como modulador da atividade de outros efetores celulares, incluindo CB1 e CB2, receptores 5-HT_{1A},

δ -receptores de opioides, entre outros ^{3,7}. Dronabinol e nabilona, os principais canabinoides sintéticos, atuam como agonistas parciais dos receptores CB1 e apresentam afinidade modesta a CB2⁶.

Dessa forma, esta revisão sistemática buscou analisar as evidências presentes na literatura acerca do uso de canabinoides como medidas terapêuticas para o manejo das DNG, especialmente a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e a esclerose múltipla.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A presente revisão sistemática foi desenvolvida de acordo com o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e foi registrada no sistema PROSPERO de catálogo de revisões sistemática sob o identificador CRD42023481944.

O delineamento desta pesquisa considerou os critérios PICO: indivíduos com doença de Alzheimer, doença de Parkinson e esclerose múltipla como população (*population*); uso de canabinoides como intervenção (*intervention*); uso de placebo como comparação (*comparison*); como desfecho (*outcome*), questionários validados para quantificar a gravidade do quadro; e ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais como desenho de estudo (*study design*).

Foram incluídos neste estudo os ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que abordaram a intervenção farmacológica com cannabis (em qualquer uma de suas formas de preparo e formas de administração) no manejo das doenças de Alzheimer e de Parkinson e esclerose múltipla, disponíveis em texto completo e que foram publicados no período de 2013-2023 nos idiomas português, espanhol e inglês.

Foram excluídos os estudos não randomizados, aqueles cuja publicação ocorreu fora do período citado, estudos sem disponibilidade do texto completo e aqueles que abordaram outras doenças.

A busca dos artigos foi realizada em 27 de fevereiro de 2024. Os estudos foram colhidos de 3 bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Embase e PubMed. Para a pesquisa documental, os descritores selecionados foram os baseados no *Medical Subject Headings* (MeSH). As palavras-chave utilizadas pelos autores em todas as bases de dados mencionadas acima foram: (Parkinson's disease AND cannabinoids); (Alzheimer's disease AND cannabinoids); (multiple sclerosis AND cannabinoids). A estratégia de busca completa para cada base de dados está descrita no Apêndice 1.

A pesquisa foi feita por 1 autor (LFA) nas bases de dados já citadas. Os estudos selecionados foram agrupados no gerenciador de referências Mendeley®, cuja ferramenta de exclusão de duplicatas foi utilizada. Houve remoção manual dos artigos duplicados que não foram retirados pela ferramenta. A seleção dos artigos foi realizada por 3 autores (IFS, LFA e TMS) em 2 etapas: (1) seleção por título e resumo e (2) seleção por texto completo. Ao final de ambas as etapas, os autores fizeram uma discussão para entrar em consenso sobre todos os artigos selecionados.

Os artigos selecionados foram organizados numa planilha do programa Microsoft Excel® Versão 2.108 para Windows®. Nessa planilha, foram descritas as seguintes características de cada estudo: título do artigo, autor, tipo de estudo, intervenção, amostra, tipo e dosagem da intervenção, medidas de desfecho primário, tempo de tratamento, eventos adversos, medidas de desfecho secundário e conclusão do estudo.

A avaliação do risco de viés foi realizada por 2 revisores (IFS e LFA) que verificaram independentemente o *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklists* para ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Esta lista de verificação visa avaliar a qualidade metodológica de um estudo quanto ao seu desenho, condução e análise.

Esses guidelines possuem 4 respostas possíveis: *Yes* (Y), *No* (N), *Unclear* (U) e *Not Applicable* (NA); e a avaliação do risco de viés é calculada pela quantidade de "Y" que foi respondida por todos os autores da lista de verificação. De acordo com as diretrizes do JBI, quando "NA" for selecionado, essa respectiva questão não é considerada para o cálculo da qualidade metodológica. Para esta revisão, considera-se que a porcentagem dos critérios não contemplados nos checklists representa o seu risco de viés (exemplo: dois critérios não contemplados de um total de 10 critérios representa um risco de viés de 20%).

3 RESULTADOS

3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca nas três bases de dados científicos identificou 264 referências, sendo identificado 4 artigos duplicados. Dessas referências, 242 foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão, restando então 18 artigos nessa etapa. Desses, quatro foram excluídos por não ser possível acessar o documento completo e um por não conformidade com os temas. Sendo assim, foram incluídos 13 artigos nesse estudo, conforme ilustra o Apêndice 2.

3.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

A maioria dos estudos tiveram origem na Europa (53,84%), seguido da América Latina (30,76%) e América do Norte (15,38%). Dos 13 artigos incluídos na revisão, 11 eram ensaios clínicos randomizados (84,61%) e 2 eram estudos observacionais (15,38%).

Quanto à população estudada nos artigos, foram incluídos um total de 1292 indivíduos, variando de 21 a 493 participantes. A maioria dos estudos teve predominância feminina. Dos artigos selecionados, 5 abordaram a doença de Parkinson (38,46%), 5 esclerose múltipla (38,46%) e 3 a doença de Alzheimer (23,07%). Entre os canabinoides, tem-se: três estudos com CBD (23,07%), dois estudos com THC, dois com nabiximol, dois com Sativex® (spray

contendo THC e CBD), dois com nabilona, dois com a combinação de CBD e THC e um estudo com dronabinol (THC sintético).

As características dos estudos, dos participantes, das intervenções (canabinoides) e dos desfechos estão sintetizadas no Apêndice 3.

3.3 CANABINOIDES E DOENÇA DE ALZHEIMER

O estudo observacional de Palmieri e Vadalà⁹ analisou 30 pacientes com doença de Alzheimer em uso sublingual de Bedrocan®, um óleo contendo 22% de THC e 0,5% de CBD, por 12 semanas. O estudo observou redução da agitação, apatia, irritabilidade e de distúrbios alimentares e do sono medidos pelo NPI-Q; além disso, na escala CMAI houve redução dos índices de comportamentos agressivo. Já na escala MMSE, 45% dos pacientes apresentaram redução do comprometimento cognitivo. Assim, os autores puderam demonstrar a eficácia e a segurança do extrato de Cannabis e a melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Herrmann *et al*¹⁰ realizaram um ensaio clínico randomizado para testar os efeitos do uso de Nabilona em 38 pacientes com doença de Alzheimer apresentando agitação clinicamente significativa. O estudo analisou os efeitos do tratamento utilizando CMAI, NPI, CGI e MMSE. Na escala CMAI, a diferença estimada no score favoreceu a intervenção com Nabilona ($p = 0,003$), com um tamanho efeito médio (Cohen's $d = 0,52$). Os resultados do score NPI também favoreceram o tratamento com Nabilona. Os resultados do score MMSE demonstraram diferença significativa na cognição ($p = 0,026$) a favor da Nabilona. Na escala CGI, 47% dos pacientes demonstraram melhora "mínima" a "acentuada" durante a fase de tratamento com nabilona, enquanto 23% dos pacientes apresentaram melhora durante a fase placebo.

Van den Elsen *et al*¹¹ realizaram um ensaio randomizado com 50 pacientes diagnosticados com doença de Alzheimer ou demência vascular para testar a eficácia do uso de 1,5mg de THC, 3 vezes ao dia por 3 semanas. Para avaliar os efeitos do tratamento, os autores usaram as escalas NPI, CMAI, CGI, QoL-AD e o índice de Barthel. No questionário NPI, foi observado redução do score em ambos os tratamentos (THC e placebo), sem diferenças significativas entre as intervenções ao fim das 3 semanas de tratamento (ΔNPI_{total} : 3.2, 95% CI 23.6 to 10.0). Os demais instrumentos utilizados também não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento.

3.4 CANABINOIDES E DOENÇA DE PARKINSON

De Almeida *et al*¹² realizaram um estudo randomizado com 33 pacientes com doença de Parkinson e distúrbio do comportamento do sono REM para testar os efeitos do uso CBD por 14 semanas. A análise da frequência de RBD demonstrou que a frequência semanal dos comportamentos de RBD foi maior no grupo placebo e reduziu ao longo do tempo nos dois grupos. Além disso, o estudo analisou os scores CGI e MDS-UPDRS, ambos com resultados sem diferenças significativas entre os grupos placebo e intervenção.

Domen *et al*¹³ conduziram um ensaio clínico randomizado com 58 pacientes portadores da doença de Parkinson para analisar a eficácia do tratamento com um óleo contendo 100mg/mL de CBD e 3,3mg/mL de THC. O estudo analisou a cognição por meio de testes neuropsiquiátricos, em que o grupo placebo apresentou melhora em vários destes. Um efeito pôde ser observado ao inserir idade e educação como covariáveis no teste de fluência animal verbal, com efeito de tratamento estimado de -2,29.

De Faria *et al*¹⁴ realizaram um estudo com 24 pessoas diagnosticadas com doença de Parkinson para analisar a eficácia do uso de 300mg de CBD, medindo primariamente *Self-Statements during Public Speaking Scale* (SSPS) e VAMS; como desfechos secundários foram medidos os tremores por meio de um acelerômetro e *Tapping Test* (TT). Em relação a SSPS, não houve diferenças significativas entre os grupos; já na escala VAMS, houve diferença significativa nos fatores droga ($p = 0,021$) e fase ($p < 0,001$) e na avaliação post-hoc de Bonferroni os valores para o fator ansiedade foram menores nos participantes em uso de CBD. As medidas no acelerômetro mostraram diferenças significativas favorecendo CBD na variável *power spectrum peak* ($p = 0,022$).

O ensaio clínico de Chagas *et al*¹⁵ analisou os efeitos do uso de CBD em 21 participantes com doença de Parkinson divididos em 3 grupos (placebo, CBD 75mg e CBD 300mg). Para isso, os autores usaram como medidas de desfechos os scores: MDS-UPDRS e PDQ-39, avaliando, respectivamente, os sintomas motores e a qualidade de vida dos pacientes. Quanto ao score UPDRS não houve diferenças significativas entre os 3 grupos. Já na análise do questionário PDQ-39, houve diferença significativa entre os grupos placebo e CBD 300mg ($p = 0,05$); os scores do PDQ-39 que avaliam atividade de vida e estigma também apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos que tomaram placebo e CBD 300 mg/dia ($p=0,02$) e aqueles que usaram CBD 75 mg/dia e 300 mg/dia ($p=0,04$).

Peball *et al*¹⁶ realizaram um ensaio clínico randomizado com 38 pacientes com diagnóstico de doença Parkinson testando os impactos do uso de Nabilona no tratamento dessa doença e para isso usaram os scores: UPDRS-1, NMSS, MoCA, PDQ-39, CGI e UPRDRS-III.

No score UPDRS-I, a diferença entre os grupos placebo e Nabilona foi de 1,63 ($p = 0,66$); já na escala NMSS, o grupo placebo teve uma deterioração significativa e a diferença entre os grupos foi de 6,95 ($p = 0,147$). Os resultados dos questionários MoCA e PDQ-39 não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. No score CGI, houve uma deterioração significativa no grupo placebo, com a diferença entre os grupos de 0,53; os resultados do grupo placebo na escala UPDRS-III foram piores, mas não houve diferenças significativas entre os dois grupos.

3.5 CANABINOIDES E ESCLEROSE MÚLTIPLA

Schimrigk *et al*¹⁷ realizaram um ensaio clínico randomizado com 240 pacientes com esclerose múltipla e dor neuropática central usando Dronabinol. Para avaliar o efeito, os autores avaliaram a mudança da intensidade da dor medida na escala NRS, não obtendo diferenças significativas entre os dois grupos (30% no grupo intervenção e 27% no grupo placebo; $p = 0,676$). Além disso, o estudo analisou a qualidade de vida desses pacientes usando o SF-36 QoL *questionnaire*, demonstrando efeito benéfico do tratamento, mas sem diferenças significativas entre os grupos.

Pesquisadores na Argentina¹⁸ conduziram um estudo observacional retrospectivo com 50 pacientes diagnosticados com EM e em uso de Sativex ®. O desfecho avaliado foi a impressão global de resposta terapêutica e a segurança do tratamento. Do total, 16 pacientes abandonaram o estudo por inefetividade ($n = 7$), abandono ($n = 4$) e pelos efeitos adversos ($n = 5$). O tratamento foi efetivo em 80% dos pacientes, com uma dose média de 5 pulverizações por dia. Nas análises conduzidas pelos pesquisadores, não foram observadas diferenças estatísticas significativas em relação à resposta terapêutica e sexo ($p = 0,488$), idade ($p = 0,574$), tipo de EM ($p = 0,933$), uso de tratamentos antiespásticos ($p = 0,570$), efeitos adversos ($p = 0,251$) e doses diárias ($p = 0,251$).

Markovà *et al*¹⁹ conduziram um ensaio clínico randomizado com 106 participantes com diagnóstico de EM e sintomas de espasticidade por, ao menos, 1 ano, testando a eficácia de Sativex ® por 12 semanas. Para isso, analisaram a quantidade de pacientes que responderam após a intervenção – consideraram aqueles que apresentaram melhora $\geq 30\%$ na escala NRS-dor -, sendo maior no grupo Sativex ® (41 participantes; 77,4%) do que no grupo placebo (17 participantes; 32,1%), com *odds ratio* de 7,0 (95% CI: 2,95-16,74; $p < 0,0001$). Nas medidas de desfecho secundário, foram analisados: mudança no score NRS para espasticidade, sendo que as reduções significativas no grupo intervenção ($p < 0,001$), as mudanças em EDSS e NRS para dor não foram significativas entre os grupos; na escala modificada de Ashworth, Sativex

® foi superior em 7 dos 10 grupos musculares testados. Os autores concluíram que há, então, benefício no uso de cerca de 7 sprays por dia.

O estudo conduzido por Meuth *et al*²⁰ testou o uso de Nabiximol por 12 semanas em um grupo de 106 pacientes diagnosticados com EM. Para isso, os pesquisadores usaram como medidas de desfecho primário as escalas: NRS para espasticidade e NRS para dor, analisando essas escalas de acordo com os índices basais dos pacientes, sendo: EDSS (< 6 ou ≥ 6), NRS-espasticidade (≤ 6 ou > 6) e duração da espasticidade (≤ 5 ou > 5 anos). Os autores concluíram que a proporção de pacientes com resposta clinicamente relevante (≥30% de melhora do NRS) após 12 semanas de tratamento foi significativamente maior para o grupo Nabiximol em comparação com o grupo placebo. A evolução média da pontuação NRS-espasticidade mostrou que o efeito do tratamento foi significativamente maior, especialmente no subgrupo de paciente com espasticidade grave (NRS >6), atingindo uma redução de 49% em relação a NRS basal, enquanto os pacientes com espasticidade moderada em uso de Nabiximol alcançaram uma redução de 51%.

Ball *et al*²¹ realizaram um ensaio clínico com 498 pacientes diagnosticados com EM para testar a eficácia do uso de THC. Os pesquisadores analisaram como medida de desfecho primário a progressão na escala EDSS – sendo definida como aumento de pelo menos 1 ponto no score basal se EDSS entre 4 e 5 pontos ou, ao menos, 0,5 ponto se score basal de EDSS entre 5 e 6,5 – e análise do score MSIS-29v2. Em relação à progressão da escala EDSS, houve alguma evidência de efeito potencialmente benéfico do tratamento, em comparação ao placebo (p = 0,01). Houve também evidência de efeito do tratamento na mudança de MSIS-29v2 no grupo de pacientes com EDSS basal entre 4 e 5,5 pontos.

4 DISCUSSÃO

Esta revisão encontrou poucos estudos que avaliaram os efeitos do uso de canabinoides no tratamento da doença de Alzheimer e, os estudos encontrados tinham grupos pequenos de pacientes, o que impede a generalização dos seus achados. Dois dos 3 estudos apresentaram resultados de melhora do quadro dos pacientes em uso de canabinoides, especialmente quando avaliaram a qualidade de vida dos pacientes. Ressalta-se, que o estudo de Palmieri e Vadalà⁹ apresentou um resultado estatístico significativo, mas o efeito clínico não foi tão significativo. Porém, o achado mais importante, sendo observado nos 3 estudos, é a segurança dos canabinoides, o que pode ser benéfico para impulsionar outros estudos analisando a eficácia desses fármacos nos pacientes com demências.

Em relação à doença de Parkinson, os 5 estudos incluídos nesta revisão analisaram desfechos diversos e testaram diferentes tipos e posologias de canabinoides, sendo que 3 estudos^(11,14,15) usaram CBD como intervenção (doses de 75 e 300mg). O estudo conduzido por Domen *et al*¹³ concluiu que a mistura de CBD e THC não demonstrou benefícios no curso do tratamento. O estudo de Chagas *et al*¹⁵ demonstrou um possível efeito de CBD na melhora de medidas relacionadas à qualidade de vida dos pacientes (UPDRS e PDQ-39), um achado similar ao encontrado no estudo de Peball *et al*¹⁶ que avaliou a eficácia do uso de Nabilona; mas um achado divergente do estudo Almeida *et al*¹² que concluiu que o uso de CBD não produz melhora significativa na qualidade de vida avaliada pela escala CGI. O estudo de Faria *et al*.¹⁴ demonstrou um efeito pequeno do CBD no controle da ansiedade induzida por situações ansiogênicas, no caso do estudo falas em público, e redução da amplitude de tremores. Todos os estudos demonstraram a segurança dos diferentes tipos de canabinoides, não registrando efeitos colaterais clinicamente significativos.

Os cinco estudos encontrados sobre o uso de canabinoides em pacientes com EM apresentaram também um perfil diverso de derivados da *Cannabis*, tendo destaque ao Sativex® usado em dois estudos, e de desfechos avaliados. Destaca-se que os estudos de EM apresentaram amostras maiores que as encontradas nos estudos de DA e DP, com amostras variando de 50 a 498 pacientes. Dois estudos^(19, 20) demonstram a eficácia do uso de Sativex® e Nabiximol nas escalas NRS-espasticidade e NRS-dor, sendo que o estudo de Meuth *et al*²⁰ ainda demonstrou a superioridade do Sativex® na escala modificada de Ashworth em comparação ao grupo placebo. O estudo de Schimrigk *et al*¹⁷ também concluiu a eficácia de dronabinol na redução da dor. O estudo de Ball *et al*²¹ falhou em demonstrar efeitos significativos no tratamento com THC, mas apontou um efeito pequeno do tratamento na mudança da escala MSIS-29. Já o estudo observacional argentino¹⁸ conseguiu demonstrar melhora da impressão clínica em 80% dos pacientes analisados. Todos os estudos não demonstraram grandes preocupações de segurança, apresentando efeitos colaterais toleráveis, mas que podem afetar a adesão do tratamento.

5 CONCLUSÃO

Este trabalho concluiu que as evidências disponíveis na literatura sobre o uso de canabinoides no manejo de algumas doenças neurodegenerativas ainda são escassas.

A presente revisão de literatura destacou os possíveis benefícios do uso de canabinoides para o tratamento da doença de Alzheimer, da doença de Parkinson e da esclerose múltipla, especialmente no que tange à qualidade de vida dos pacientes acometidos por essas

doenças. Os achados são ainda modestos, especialmente pela carência de estudos com amostras maiores e mais significativas, bem como pela diversidade de canabinoides disponíveis atualmente. Além disso, os estudos com resultados positivos apresentam resultados clinicamente não tão significativos, apesar de serem estatisticamente importantes. Outra importante limitação encontrada diz respeito aos estudos realizarem a comparação dos canabinoides com placebo e não com os tratamentos convencionais para as doenças estudadas, o que impede de inferir a superioridade dos canabinoides em relação aos tratamentos já aprovados. Além disso, cabe destacar ainda o curto tempo de seguimento dos estudos, o que impossibilita analisar se existem e quais seriam os possíveis efeitos deletérios do uso de canabinoides a longo prazo.

Os resultados trazidos nesta revisão mostraram um potencial de aplicabilidade terapêutica dos canabinoides em pacientes com doenças neurodegenerativas, principalmente pelos resultados favoráveis no que tange à segurança desses fármacos. Porém, ressalta-se a importância do desenvolvimento de mais estudos e acompanhamentos a longo prazo dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Agnello L, Ciaccio M. Neurodegenerative Diseases: From Molecular Basis to Therapy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1o de novembro de 2022; 23(21). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36361643/>
2. Informações de Saúde (TABNET) – DATASUS [Internet]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet>.
3. Viana M de B, Aquino PEA de, Estadella D, Ribeiro DA, Viana GS de B. Cannabis sativa and Cannabidiol: A Therapeutic Strategy for the Treatment of Neurodegenerative Diseases? *Med Cannabis Cannabinoids* [Internet]. 14 de novembro de 2022 [citado 25 de abril de 2023];5(1):207–19. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36467781/>
4. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2018.
5. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. Vol. 6, *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. Elsevier Inc.; 2021. p. 607–15.
6. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale: *Farmacologia*. Rio de Janeiro; 2016
7. Spanagel R. Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction: from mechanisms to interventions. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 1o de setembro de 2020; 22(3):241–50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33162767/>.
8. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. Vol. 58, *Pharmacological Reviews*. 2006. p. 389–462.
9. Palmieri B, Vadalà M, Msc MV. Oral thc: cbd cannabis extract in main symptoms of Alzheimer disease: agitation and weight loss Observational study. *Clin Ter*. 2023;174(1):53–60.
10. Herrmann N, Ruthirakuhan M, Gallagher D, Verhoeff NPLG, Kiss A, Black SE, et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer’s Disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 1o de novembro de 2019;27(11):1161–73.
11. Van Den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes RJ, Kramers C, Feuth T, Rosenberg PB, et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology*. 9 de junho de 2015;84(23):2338–46.
12. de Almeida CMO, Brito MMC, Bosaipo NB, Pimentel A V., Tumas V, Zuardi AW, et al. Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Movement Disorders*. 1o de julho de 2021;36(7):1711–5.
13. Domen CH, Sillau S, Liu Y, Adkins M, Rajkovic S, Bainbridge J, et al. Cognitive Safety Data from a Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase IIb Study of the Effects of a Cannabidiol and Δ 9-Tetrahydrocannabinol Drug on Parkinson’s Disease-Related Motor Symptoms. *Movement Disorders*. 1o de julho de 2023;38(7):1341–6.
14. de Faria SM, de Morais Fabrício D, Tumas V, Castro PC, Ponti MA, Hallak JEC, 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*. 1o de fevereiro de 2020;34(2):189–96.
15. Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson’s disease:

- An exploratory double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*. 1o de novembro de 2014;28(11):1088–92.
16. Peball M, Krismer F, Knaus HG, Djamshidian A, Werkmann M, Carbone F, et al. Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease are Reduced by Nabilone. *Ann Neurol*. 1o de outubro de 2020;88(4):712–22.
 17. Schimrigk S, Marziniak M, Neubauer C, Kugler EM, Werner G, Abramov-Sommariva D. Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients. *Eur Neurol*. 1o de novembro de 2017;78(5–6):320–9.
 18. Lorente Fernández L, Monte Boquet E, Pérez-Miralles F, Gil Gómez I, Escutia Roig M, Boscá Blasco I, et al. Experiencia clínica con los cannabinoides en la terapia de la espasticidad en la esclerosis múltiple. *Neurología*. 2014;29(5):257–60.
 19. Marková J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, et al. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *International Journal of Neuroscience*. 1o de fevereiro de 2019;129(2):119–28.
 20. Meuth SG, Henze T, Essner U, Trompke C, Vila Silván C. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial. *International Journal of Neuroscience*. 1o de dezembro de 2020;130(12):1199–205.
 21. Ball S, Vickery J, Hobart J, Wright D, Green C, Shearer J, et al. The Cannabinoid Use in Progressive Inflammatory brain Disease (CUPID) trial: A randomised double-blind placebo-controlled parallel-group multicentre trial and economic evaluation of cannabinoids to slow progression in multiple sclerosis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 1o de fevereiro de 2015;19(12):1–187.

APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA

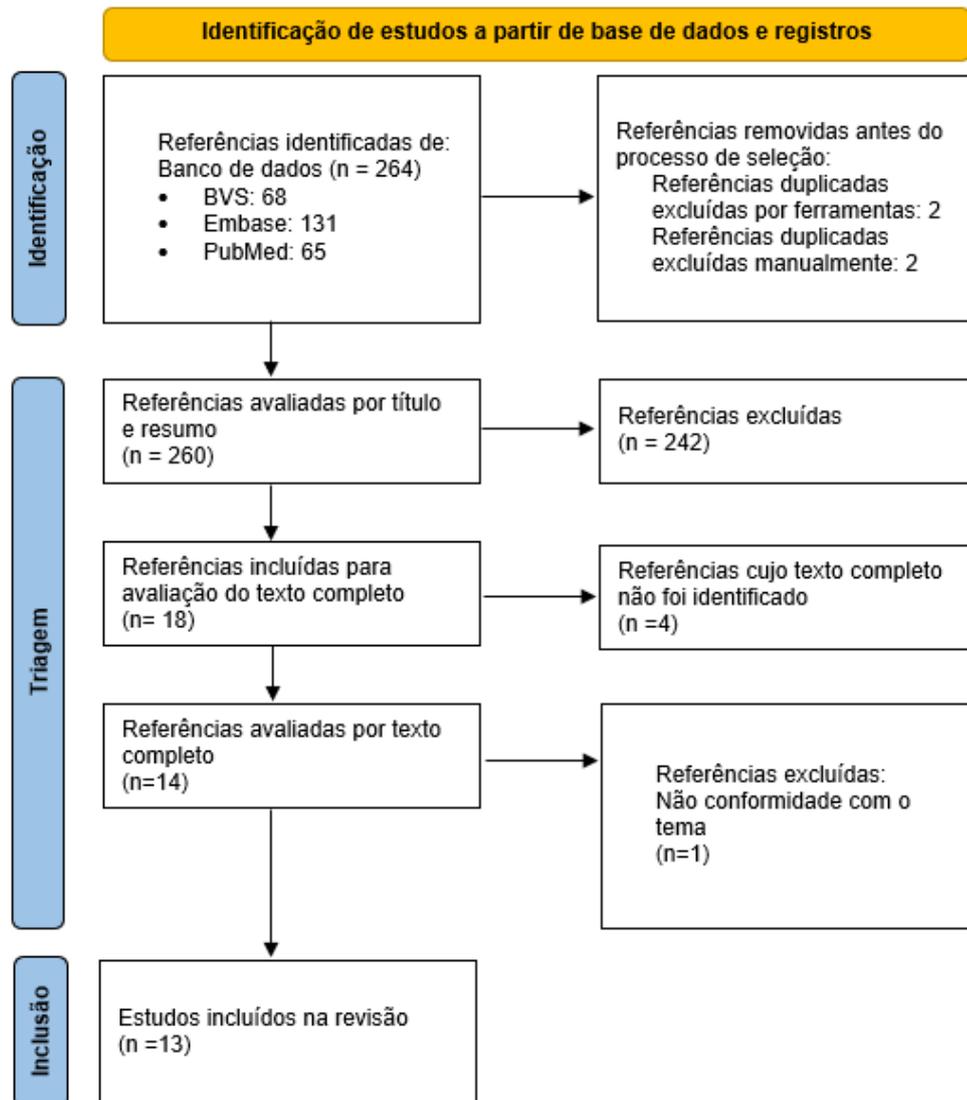
Quadro 1 – Estratégias de busca

Base de dados	Estratégia de busca
BVS	Disponibilidade do texto completo; b) Assunto principal: canabinoides, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e esclerose múltipla; c) ensaio clínico controlado e estudos observacionais como tipos de estudo, d) inglês, espanhol e português como idiomas e; e) últimos 10 anos no intervalo de tempo de publicação.
Embase	Disponibilidade do texto completo; ensaio clínico controlado (controlled clinical trial), ensaio randomizado controlado (randomized controlled trial) e estudo observacional (observational study) nos tipos de estudo e; c) Alzheimer disease, Parkinson disease e multiple sclerosis como doenças; cannabis, cannabidiol, dronabinol, medical cannabis, nabilone, nabiximol como drogas.
PubMed	Disponibilidade do texto completo (<i>full text</i>); ensaio clínico (<i>clinical trial</i>) e ensaio randomizado controlado (<i>randomized controlled trial</i>) e estudos observacionais (<i>observational study</i>) nos tipos de estudo e; c) artigos publicados nos últimos 10 anos.

Fonte: Elaborado pela autora.

APÊNDICE 2 – FLUXOGRAMA PRISMA

Figura 1 – Fluxograma PRISMA de seleção de estudos para revisões sistemáticas



Fonte: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 Statement na updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. (Traduzido pela autora).

APÊNDICE 3 – SÍNTESE DOS ESTUDOS

Tabela 1 – Características dos estudos, participantes, intervenções e desfechos (n =13)

Referência	País	Desenho do estudo	Número de participantes	Proporção de mulheres (%)	Doença estudada	Tipo de intervenção	Tempo de tratamento	Desfechos primários	Desfechos secundários	Risco de viés (%)
Almeida	BR	ECR	33	66,6	DP	CBD	12 semanas	<u>Frequência de RBD</u> : a frequência semanal dos comportamentos de RBD foi maior no grupo placebo e reduziu ao longo do tempo nos dois grupos <u>CGI</u> : ambas intervenções (CBD e placebo) não diferiram durante o acompanhamento	<u>MDS-UPDRS</u> : sem diferenças significativas entre os grupos.	7,69
Ball	UK	ECR	493	59,2	EM	THC	3 anos	<u>Quantidade de pacientes com progressão do EDSS</u> : THC: 145; placebo: 73; 95%CI: 0,92 (0,68 to 1,23), p= 0,57 <u>MSIS-29v2</u> : Placebo: 1,03; THC: 0,62; o 95%CI: - 0,91 (-2,01 to 0,19), p = 0,11	MSWS-12v2: placebo: 0,52; THC: 0,37; o 95%CI - 0,03 (-0,19 to 0,09), p = 0,72	0
Chagas	BR	ECR	21	28,5	DP	CBD	6 semanas	<u>UPDRS</u> : sem diferenças estatísticas significativas. <u>PDO-39</u> : houve diferença significativa entre os grupos placebo e CBD 300mg; p= 0,05.	Não aplicável.	0
Domen	EUA	ECR	58	32,75	DP	CBD+ THC	20 dias	<u>Trail Making Test</u> Part A: diferença entre os grupos foi de 0.689 Part B: diferença entre os grupos foi de 0.098 <u>Hopkins Verbal Learning Test</u> Total Learning: diferença entre os grupos de 0.645 Animal Verbal Fluency: diferença entre os grupos de 0.109.	Não aplicável	23,07
Faria	BR	ECR	24	8,33	DP	CBD	2 semanas	<u>SSPS</u> : sem diferenças significativas entre os grupos.	PA e FC: sem diferenças significativas.	23,07

								<p><u>VAMS:</u> Ansiedade: diferenças estatísticas no fatores droga (F(1,21) = 6,27; p=0,021) e fase (F(2,75,57.66)=5.26 ; p<0.001). Comprometimento cognitivo (F(1, 21)=0.75; p=0.396), sedação (F(1, 21)=2.647; p=0.119) e desconforto (F(1,21)=0.04; p=0.838) não mostraram diferenças significativas em relação a droga</p>	<p>Tapping Test: diferenças na fase (F(3.14,65.87)=10.22; p<0.001) e na interação com a droga (F(1, 21)=4.39; p=0.049). Tremores medidos por acelerômetro: diferenças significativas para a droga na variável PSP (F(1, 20)=6.19; p=0.022).</p>	
Fernandez	Argentina	OB	50	58	EM	Sativex	30 dias	<p><u>CGI:</u> o tratamento foi efetivo em 80% dos pacientes. Não se mostraram diferenças estatísticas significativas em relação à resposta terapêutica e sexo (p = 0,488), idade (p = 0,574), tipo de EM (p = 0,933), uso de tratamentos antiespásticos (p=0,570), efeitos adversos (p = 0,251) e doses diárias (p = 0,251).</p>	Não aplicável	11,1
Herrmann	Países Baixos	ECR	38	33	DA	Nabilona	14 semanas	<p><u>CMAI:</u> diferença estimada de b= -4,0 (-6,5 to -1,5), p =0,003, favorecendo a Nabilona.</p>	<p><u>NPI:</u> NPI-NH: b= -4,6 (-7,5 to -1,6), p=0,004, em favor da Nabilona NPI agitação/agressão: b= -1,5 (-2,3 to -0,62), p = 0,001 <u>Mini-Mental:</u> diferença significativa na cognição (b = 1,1 [0,1-2,0], p = 0,026), favorecendo a Nabilona. <u>CGI:</u> 47% dos pacientes demonstraram melhora "mínima" a "acentuada" durante a fase de tratamento com nabilona, enquanto 23% dos pacientes apresentaram melhora durante a fase placebo.</p>	0

Marková	República Tcheca e Áustria	ECR	106	70	EM	Sativex	12 semanas	<p><u>Pacientes que obtiveram melhora ≥ de 30% no score NRS-espasticidade:</u> maior no grupo intervenção (41/53; 77,4%) do que no grupo placebo (17/53; 32,1%), com odds ratio de 7,0 (95% CI: 2,95-16,74; p < 0,0001)</p>	<p><u>EDSS:</u> sem diferença significativa entre os grupos. <u>NRS-dor:</u> o grupo intervenção foi superior, mas sem diferença significativa. <u>Escala modificada de Ashworth:</u> Sativex foi superior em 7 dos 10 grupos musculares testados <u>Frequência e severidade dos espasmos:</u> Sativex foi superior ao placebo (p =0,0001).</p>	15,38
Meuth	República Tcheca e Áustria	ECR	106	70	EM	Nabiximol	12 semanas	<p><u>NRS-espasticidade</u> Placebo EDSS < 6: mudança de -1,80; mudança relativa de -27,35% EDSS ≥ 6: mudança de -1,43; mudança relativa de -19,83% NRS-espasticidade ≤ 6: mudança de -1,66; mudança relativa de -31,50% NRS-espasticidade > 6: mudança de -1,60; mudança relativa de -21,11% Espasticidade ≤ 5 anos: mudança de -1,73; mudança relativa de -25,11% Espasticidade > 5 anos: mudança de -1,47; mudança relativa de -21,06% Intervenção EDSS < 6: mudança de -3,21; mudança relativa de -47,34% EDSS ≥ 6: mudança de -3,54; mudança relativa de -50,64% NRS-espasticidade ≤ 6: mudança de -2,70; mudança relativa de -50,66% NRS-espasticidade > 6: mudança de -3,68; mudança relativa de -49,0% Espasticidade ≤ 5 anos: mudança de -3,71; mudança relativa de -54,08% Espasticidade > 5 anos: mudança de -</p>	<p>Não aplicável</p>	7,69

								2,86; mudança relativa de -41,21% NRS-dor Placebo: EDSS < 6: mudança de -1,85; EDSS ≥ 6: mudança de -1,98; NRS-espasticidade ≤ 6: mudança de -2,07; NRS-espasticidade > 6: mudança de -1,85 Espasticidade ≤ 5 anos: mudança de -1,52 Espasticidade > 5 anos: mudança de -2,22 Intervenção EDSS < 6: mudança de -2,50; EDSS ≥ 6: mudança de -3,49; NRS-espasticidade ≤ 6: mudança de -2,36; NRS-espasticidade > 6: mudança de -3,31 Espasticidade ≤ 5 anos: mudança de -2,29; Espasticidade > 5 anos: mudança de -3,48		
Palmieri e Vadalà	Itália	OB	30	70	DA	CBD+THC	3 meses	NPI-Q: redução da agitação, apatia, irritabilidade, distúrbios do sono e alimentares. CMAI: redução dos índices de comportamento agressivos. MMSE: redução significativa do comprometimento cognitivo em 45% dos pacientes.	Não aplicável.	0
Peball	Áustria	ECR	38	50	DP	Nabilona	4 semanas	UPDRS-I: diferença entre os grupos de 1,63 (95% CI 0,09 to 3,18, p = 0,030, tamanho do efeito = 0,66)	NMSS: diferença entre os grupos de 6,95 (95% CI -0,66 to 14,55, p = 0,147, tamanho do efeito = 0,58). CGI: diferença entre os grupos de 0,53 (95% CI 0,09 to 0,96, p = 0,019)	0
Schimrigk	Alemanha e Áustria	ECR	240	72,9	EM	Dronabinol	12 semanas	<u>NRS-dor</u> : sem diferença estatística significativa; p = 0,6760 SF-36 QoL	Não aplicável.	0

								Componente físico: placebo -3,18; droga: -3,50 Componente mental: placebo -0,60; droga: -2,69		
Van den Helsen	Canadá	ECR	50	50	DA	THC	21 dias	NPI: o score total foi reduzido com ambos os tratamentos (droga e placebo) após 14 dias (THC, p= 0.002; placebo, p = 0.002) e 21 dias (THC, p = 0,003; placebo, p = 0,001). Não houve diferenças significativas entre THC e placebo nas 3 semanas de tratamento (Δ NPI total: 3.2, 95% CI 23.6 to 10.0)	CMAI: sem diferenças entre os grupos. Índice de Barthel: sem diferenças significativas entre os grupos. QoL-AD: sem diferenças significativas entre os grupos.	23,07

CBD: canabidiol; CGI: Clinical Global Impression; CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory; DA: doença de Alzheimer; DP: doença de Parkinson; ECR: ensaio clínico randomizado; EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade; EM: esclerose múltipla; FC: frequência cardíaca; NMSS: escala de sintomas não motores; NPI: inventário neuropsiquiátrico; PA: pressão arterial; PSP: power spectrum peak; QoL-AD: qualidade de vida na doença de Alzheimer; RBD: distúrbio de comportamento do sono REM; SSPS: Self-Statements during Public Speaking Scale; THC: tetra-hidrocanabidiol; UK: Reino Unido; VAMS: Visual Analog Mood Scales; OB: estudo observacional

ANEXO A – Regras de publicação da Revista Brasileira de Neurologia

A Revista Brasileira de Neurologia é um periódico de acesso aberto e Órgão Oficial do Instituto de Neurologia Deolindo Couto da UFRJ e da Academia Brasileira de Neurologia – RJ (ABN-RJ) (ANERJ). Seu objetivo é divulgar artigos de alta qualidade, com foco principal em aspectos clínicos da Neurologia, abrangendo as neurociências básicas e clínicas, assim como disciplinas relacionadas (fonoaudiologia, fisioterapia, reabilitação), contribuindo para o aprimoramento profissional e a educação continuada dos especialistas da área.

Publicação e Acesso

Publicada on-line trimestralmente em formato eletrônico, a revista possui ISSN eletrônico 2447-2573 e está indexada em BIREME, Google Scholar, LILACS, Miguilim, entre outros. O acesso ao conteúdo é gratuito e disponível nas páginas da BVS, no portal de Revistas da UFRJ (<https://revistas.ufrj.br/index.php/rbn/index>), no portal do INDC (<http://server2.indc.ufrj.br/index.php/home>) e da ABN-RJ (<https://www.neuro.org.br>).

Não há taxas de pagamento para submissão ou publicação.

Tipos de Manuscritos Aceitos

- Editorial (por convite)
- Artigos originais (pesquisa clínica ou experimental)
- Artigos de revisão (narrativa, sistemática, metanálise)
- Opiniões, comunicações breves e relatos de casos que ampliem conhecimento ou sugiram novas hipóteses
- Nota histórica
- Imagens em neurologia
- Outras (a critério dos editores)

Idioma, Revisão e Apresentação

Os textos devem ser escritos em inglês (preferencialmente) ou em português, devendo passar por cuidadosa verificação gramatical e ortográfica. A RBN adota as normas do Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (<https://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). Os manuscritos devem ser apresentados em Word, fonte Arial ou Times New Roman, tamanho 12, com espaçamento de 1.

Todas as páginas devem ser numeradas.

Submissão e Direitos Autorais

A RBN adota a licença CC-BY-NC. Os autores retêm os direitos autorais e concedem à RBN o direito exclusivo de realizar a primeira publicação científica revisada por pares no formato online. O manuscrito deve ser inédito e não estar sendo submetido a outra revista.

Os manuscritos devem ser submetidos pelo sistema eletrônico da revista (<https://revistas.ufrj.br/index.php/rbn/index>). Devem ser incluídos:

1. Carta de apresentação assinada por todos os autores ou com confirmação digital - COVER LETTER AND CONFORMITY OF THE MANUSCRIPT WITH OPEN SCIENCE COMMUNICATION PRACTICES (vide modelo em inglês no final deste documento).
2. Documento principal.
3. Material suplementar (se existente).

Processo de Avaliação

Os manuscritos serão inicialmente analisados pela comissão editorial, podendo ser enviados para revisão por pares. A aceitação ou recusa final é decisão da comissão editorial, baseada nas avaliações dos revisores.

Organização do Texto

1. Página de Rosto

- Título completo e abreviado: Máximo de 150 caracteres, com tradução para o outro idioma (português ou inglês) e título abreviado de até 30 caracteres.
- Informações dos autores: Nome completo, afiliação institucional (até três níveis), cidade, estado e país, grau acadêmico, cargo atual e ORCID. Deve constar um autor correspondente com endereço eletrônico (e-mail).
- Declaração de conflito de interesses.
- Declaração de financiamento.
- Contribuições dos autores, seguindo a taxonomia CRediT.
- Autor correspondente: Pós-graduado, preferencialmente com título de doutor (PhD).
- Informações complementares: Detalhes sobre revisores sugeridos, declarações éticas ou registros de ensaios clínicos, se aplicável.

2. Resumo e Abstract

- Artigos originais, de revisão, nota histórica e relato de caso: Máximo de 250 palavras estruturadas, seguidas de sete palavras-chave e keywords.
- Outros tipos: Sem resumo nem palavras-chave.
- As palavras-chave e keywords devem seguir os Descritores de Ciência da Saúde (<http://decs.bvs.br/>).

3. Texto

Artigos Originais

- Até 4.000 palavras (excluindo resumo, figuras e tabelas)
- Máximo de 3 figuras e 4 tabelas/caixas
- Até 75 referências
- Estrutura: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão e

Agradecimentos (se aplicável)

Artigos de Revisão

- Até 5.000 palavras
- Máximo de 4 figuras e 4 tabelas/caixas
- Até 100 referências
- Revisões narrativas ou sistemáticas (deve seguir PRISMA, registro no PROSPERO)

Nota Histórica

- Até 4.000 palavras
- Máximo de 3 figuras e 4 tabelas/caixas
- Até 75 referências

Relato de Caso

- Até 1.000 palavras
- Máximo de 2 figuras e 2 tabelas
- Até 15 referências

Imagens em Neurologia

- Até 150 palavras
- Até 4 figuras e 1 tabela
- Até 5 referências

Opinião

- Até 2.000 palavras
- Máximo de 1 figura e 1 tabela
- Até 15 referências

Editorial

- Até 1.200 palavras
- Máximo de 1 figura e 1 tabela
- Até 10 referências

Referências

Devem seguir o estilo Vancouver, listadas conforme citação no texto.

(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/pdf/Bookshelf_NBK7256.pdf),

Responsabilidades

Estudos com seres humanos ou animais devem mencionar a aprovação ética, incluindo o número CAAE. Os autores são responsáveis pelo conteúdo do artigo e devem garantir a titularidade dos direitos das imagens.

Política de Acesso Aberto

A revista adota uma política de acesso aberto, permitindo que todos os artigos sejam acessados gratuitamente online.