

20
25

Revisão sistemática

DERIVADOS DA *CANNABIS* E SEUS ANÁLOGOS SINTÉTICOS PARA PESSOAS COM DOENÇA DE PARKINSON

Elaboração:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio-Libanês (NATS/NEv - HSL)

Título: Derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos para pessoas com doença de Parkinson.

Local e data: São Paulo, 31 de dezembro de 2025.

Elaboração: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio-Libanês (NATS/NEv -HSL).

Potenciais conflitos de interesse: os autores e colaboradores do NATS/NEv-HSL declaram não possuir conflitos de interesses financeiros ou não-financeiros relacionados a este estudo.

CONTEXTO

Revisões sistemáticas são estudos secundários que mapeiam, avaliam criticamente e sintetizam os resultados de estudos primários disponíveis na literatura que respondem uma mesma pergunta de interesse. Métodos sistematizados, reproduzíveis e transparentes devem ser adotados para garantir a confiabilidade dos resultados obtidos por uma revisão sistemática.¹

A pergunta de interesse é o ponto de partida de uma revisão sistemática sobre os efeitos de uma intervenção e pode ser estruturada por meio do acrônimo PICOS, que representa os seguintes componentes da pergunta:

P - população ou condição de saúde de interesse - exemplo: fibromialgia

I - intervenção que está sendo avaliada - exemplo: exercícios físicos.

C - comparador (intervenção disponível como opção ou placebo, se for o caso) – exemplo: não fazer exercícios físicos.

O - desfechos de interesse (do inglês, *outcomes*) – exemplo: controle da glicemia, risco cardiovascular, morte, qualidade de vida etc.

S - desenho de estudo primário incluído (do inglês, *study design*) – exemplo: ensaios clínicos randomizados.

Após uma busca ampla e sensível na literatura, os estudos são selecionados por meio de um processo sistematizado, transparente e em duplicata. Os estudos incluídos são avaliados quanto a sua qualidade metodológica e risco de viés. Sínteses quantitativas (meta-análises) ou narrativas são conduzidas, a depender de critérios pré-estabelecidos e da disponibilidade dos dados dos estudos primários para os desfechos de interesse.

Ao final da revisão sistemática, é avaliada a confiança/certeza no conjunto das evidências identificadas para cada desfecho, considerando cinco critérios: a qualidade metodológica dos estudos incluídos, a variabilidade e a precisão dos resultados, se as evidências identificadas respondem de forma direta ou indireta à pergunta de investigação e se existe risco de viés de publicação.²

A revisão sistemática é considerada uma ferramenta essencial no processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema ou serviço de saúde. A avaliação de tecnologias consiste em um processo multidisciplinar que utiliza métodos explícitos para determinar o valor de uma tecnologia em saúde em diferentes pontos do seu ciclo de vida, considerando a perspectiva do sistema de saúde e de seus usuários. O propósito é informar a tomada de decisão para promover um sistema de saúde equânime, eficiente e de alta qualidade.

A revisão sistemática apresentada neste documento avalia os efeitos de uma intervenção para uma condição de saúde a fim de informar a tomada de decisão por meio de evidências científicas. Os resultados, em alguns casos, podem indicar que as evidências disponíveis são insuficientes em termos de quantidade ou qualidade, e sugerir que estudos adicionais sejam planejados e desenvolvidos. Esta revisão sistemática fornece, assim, embasamento técnico para a decisão, que deve também considerar aspectos socioculturais, econômicos, acessibilidade e equidade.

Portanto, as conclusões de uma revisão sistemática não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde e assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição de saúde.

SUMÁRIO

CONTEXTO	3
LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIACÕES, SINÔNIMOS E SIGLAS	6
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE QUADROS	8
LISTA DE ANEXOS	9
1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL	9
2. RESUMO EXECUTIVO	13
3. OBJETIVO	18
4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO	18
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	18
4.2 Tratamento atual para a condição de saúde	21
5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	25
5.1 Descrição técnica	25
5.2 Tecnologias comparadoras	32
5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS	33
5.4 Custos da tecnologia e dos comparadores	33
6. MÉTODOS	35
6.1 Pergunta estruturada	35
6.2 Critérios de elegibilidade	36
6.3 Desfechos de interesse	36
6.4 Busca por estudos	37
6.5 Seleção dos estudos	38
6.6 Extração de dados	38
6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	39
6.8 Unidade de análise	39
6.9 Apresentação dos resultados	39
6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados	39
6.11 Investigação da heterogeneidade	40
6.12 Análises adicionais	40
6.13 Investigação de viés de publicação	40
6.14 Dados faltantes	40
6.15 Avaliação da certeza da evidência	40
7. RESULTADOS	41
7.1 Resultados da busca	41
7.2 Características dos estudos incluídos	43
7.3 Risco de viés dos estudos incluídos	55

7.4 Resultados dos ECR incluídos e avaliação da certeza da evidência	55
8. DISCUSSÃO	82
9. CONCLUSÕES	83
REFERÊNCIAS	85

LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIACÕES, SINÔNIMOS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CDA-AMC	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CENTRAL	Cochrane Controlled Register of Trials
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CBI	receptor canabinoide tipo 1
CB2	receptor canabinoide tipo 2
CBD	Canabidiol
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
DANS	Data Archiving and Networked Services
Delta-9-THC	Delta-9-tetrahydrocannabinol
DM	Diferença de Médias
DMP	Diferença de Médias Padronizada
DP	Doença de Parkinson
DRS	Mattis Dementia Rating Scale
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
Embase	Excerpta Medica dataBASE
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5 Levels
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations

IC	Intervalo de Confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
L-DOPA	Levodopa
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MDS	International Parkinson and Movement Disorder Society
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research
NHS	National Health Service
NHS Scotland	National Health Service Scotland
NMSS	Non-Motor Symptoms Scale
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDQ-39	Parkinson’s Disease Questionnaire – 39 items
PICOS	Acrônimo para população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> (desfechos), study design (tipo de estudo)
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
REM	Rapid Eye Movement
RoB	Risk of Bias
RR	Risco Relativo
RS	Revisão Sistemática
SPES	Short Parkinson's Evaluation Scale
SPES/SCOPA	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Motor Function

THC	Tetrahydrocannabinol
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UKPDSBB	UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria
SUS	Sistema Único de Saúde
WHO-ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos.	42
Figura 2. Risco de viés dos estudos incluídos	55
Figura 3. CBD 300 mg/dia versus placebo. Desfecho qualidade de vida, medido pela ferramenta PDQ-39.	73
Figura 4. CBD 300 mg/dia versus placebo. Desfecho função motora, medido pela ferramenta UPDRS, parte III.	74

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Medicamentos recomendados no PCDT23, de acordo com apresentação, posologia e Componente de Financiamento da Assistência Farmacêutica.	23
Quadro 2. Medicamentos à base de cannabis com registro ativo na Anvisa.	26
Quadro 3. Produtos de cannabis com autorização sanitária vigente na Anvisa.	27
Quadro 4. Custos da tecnologia.	33
Quadro 5. Custos das tecnologias disponíveis no SUS.	34
Quadro 6. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.	35
Quadro 7. Característica dos ensaios clínicos randomizados incluídos (n = 10).	44
Quadro 8. Resultados dos desfechos primários: CBD/THC versus placebo.	59
Quadro 9. Resultados dos desfechos secundários: CBD/THC versus placebo.	65
Quadro 10. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências dos desfechos primários: CBD 300 mg/dia versus placebo.	71
Quadro 11. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências dos desfechos secundários: CBD 300mg/dia versus placebo.	75
Quadro 12. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências dos desfechos primários: Nabilona 2 mg/dia ou a dose máxima tolerada versus placebo.	78
Quadro 13. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências dos desfechos secundários: Nabilona 2 mg/dia ou a dose máxima tolerada versus placebo.	80

LISTA DE ANEXOS

Anexo I. Ferramentas para mensuração dos desfechos de interesse desta revisão utilizadas nos ECR incluídos.	97
Anexo II. Estratégias de busca para as bases de dados ou repositórios eletrônicos.	104
Anexo III. Estudos excluídos após leitura de texto completo e justificativas para exclusão (n=7).	111
Anexo IV. Características do ECR em andamento (n= 5 registros e 6 referências).	113
Anexo V. Risco de viés dos ECR incluídos, avaliado pela ferramenta Cochrane (n= 10).	116
Anexo VI. Resultados dos ECR incluídos para os desfechos considerados nesta revisão (n=10).	145
Anexo VII. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para as comparações de CBD/THC versus placebo.	153

1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Pergunta de interesse

Quais são os efeitos (coisas boas e ruins) dos derivados da *cannabis* para tratar pessoas com Doença de Parkinson? Em outras palavras, a pergunta quer saber se esses medicamentos trazem benefícios, como melhora da gravidade dos sintomas, da capacidade de realizar atividades, qualidade de vida e da memória, e se há algum risco ou efeito negativo ao usá-la.

Mensagens-chave

Os benefícios e riscos dos derivados da *cannabis* ainda não estão claros e ainda não se sabe se eles ajudam as pessoas com Doença de Parkinson ou se causam efeitos negativos.

O que é a Doença de Parkinson?

É uma doença que afeta o cérebro e o controle dos movimentos do corpo. A doença costuma aparecer a partir dos 60 anos de idade e é mais comum em homens. Os principais sinais são tremores, rigidez muscular, lentidão para se movimentar e dificuldade para manter o equilíbrio. Com o tempo, podem surgir também

alterações na fala, no sono e na memória. Embora não tenha cura, existem tratamentos que ajudam a controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida das pessoas com a doença.

Como a Doença de Parkinson é tratada?

- O tratamento do Parkinson tem como objetivo controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. Ele combina medicamentos específicos, como a levodopa, com reabilitação constante, para manter o movimento e o equilíbrio.
- Como a doença evolui com os anos, o cuidado é contínuo e feito por uma equipe de profissionais, que pode incluir médico, fisioterapeuta, nutricionista e psicólogo, para um acompanhamento completo.

Qual o objetivo da revisão sistemática?

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar se a *cannabis* e seus derivados funcionam para o tratamento de pessoas com Doença de Parkinson, avaliando se:

- melhoram a gravidade e os sintomas da Doença de Parkinson;
- têm efeitos na qualidade de vida;
- ajuda na memória;
- têm efeitos colaterais.

O que foi feito?

Esta revisão sistemática reuniu as melhores informações disponíveis para investigar os efeitos da *cannabis*, comparado ao placebo ou outro tratamento ativo, em pessoas com Doença de Parkinson.

Os pesquisadores analisaram os resultados dos estudos, resumiram as descobertas e avaliaram a qualidade e a confiabilidade desses resultados. Ou seja, eles

verificaram se as evidências eram sólidas o suficiente para tirar conclusões sobre os benefícios e riscos do uso da *cannabis*.

O que foi identificado?

Quinze estudos foram incluídos, dez finalizados e cinco em andamento. Os estudos finalizados foram analisados, e as amostras variaram de nove a 61 participantes. Em todos os dez estudos analisados, o período de seguimento variou de algumas horas até 12 semanas. Os participantes dos estudos foram divididos em dois grupos. Um grupo recebeu o derivado da *cannabis* e outro grupo recebeu placebo (substância ou tratamento que não contém ingredientes ativos ou efeitos reais, mas, durante o estudo, é dado a uma pessoa como se fosse um medicamento ou terapia verdadeira).

Os resultados destes estudos mostraram que:

- Em relação a CBD/THC *versus* placebo
 - independente das doses, há incertezas sobre efeitos na gravidade da doença, na função motora, na qualidade de vida e função cognitiva e segurança (efeitos colaterais).
- Em relação a CBD 300 mg/dia *versus* placebo
 - há incerteza sobre efeitos na gravidade da doença, função motora, qualidade de vida e segurança (efeitos colaterais).
- Em relação a nabilona 2 mg/dia *versus* placebo
 - pode ter pouco ou nenhum efeito sobre a gravidade da doença, qualidade de vida, função motora e função cognitiva.
 - há incertezas sobre o risco de eventos adversos graves.
 - pode reduzir o risco de outros eventos adversos.

Quais são as limitações das evidências?

Os estudos analisados têm algumas falhas que afetam a confiabilidade dos resultados. As principais limitações são:

- pequeno número de participantes: poucas pessoas foram incluídas no estudo, o que é um fator que reduz a confiança no conjunto final das informações encontradas;
- em alguns estudos a equipe de pesquisa, os participantes e os avaliadores dos resultados tinham conhecimento sobre qual intervenção (*cannabis* ou placebo) seria administrada.
- os estudos usaram diferentes tipos de derivados da *cannabis*, e isso acabou dificultando comparar todos eles juntos.

Essas falhas tornam os resultados muito incertos, ou seja, ainda não é possível ter certeza sobre os benefícios ou riscos dos medicamentos com *cannabis* para tratar pessoas com Doença de Parkinson. Mais pesquisas, bem planejadas e com mais participantes, são necessárias para conclusões mais sólidas.

O quão atualizado está esta evidência?

As evidências estão atualizadas até 13 de agosto de 2025.

As conclusões de revisões sistemáticas não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando as especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde, para assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição específica.

2. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: qual é a eficácia e a segurança dos derivados de *cannabis* e seus análogos sintéticos para pessoas com Doença de Parkinson (DP)?

Contextualização sobre a condição: a DP é um distúrbio neurodegenerativo progressivo do sistema nervoso central, caracterizado pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra do mesencéfalo. A progressão da doença é lenta, com os primeiros

sintomas surgindo por volta dos 60 anos e idade média ao diagnóstico de 70,5 anos. Estima-se que a prevalência global padronizada por idade seja de 129 casos por 100.000 habitantes.

Caracterização da tecnologia: os potenciais terapêuticos dos derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos têm sido estudados para diferentes sintomas e condições clínicas. Entre os componentes da *cannabis*, o Delta-9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) apresenta propriedades psicoativas e poderia ajudar a reduzir sintomas de ansiedade; enquanto o canabidiol (CBD) poderia neutralizar os efeitos negativos do THC sobre a memória, dor e cognição. Assim, medicamentos e produtos derivados ou análogos da *cannabis* teriam potencial para o manejo de sintomas ainda não controlados por medicamentos já estabelecidos (como levodopa) associados a terapias multiprofissionais.

Comparadores: o cuidado de pessoas com DP pode ser realizado por uma combinação de tratamentos farmacológicos (levodopa) e não farmacológicos (reabilitação fisioterapêutica, fonoaudiológica e terapia ocupacional) a depender do impacto e da gravidade dos sinais sintomas na vida da pessoa.

Avaliações prévias da tecnologia: os derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos não se encontram disponíveis no SUS, e não há recomendação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre o seu uso para o tratamento do DP. No Brasil, o único medicamento à base de *cannabis* registrado e aprovado para comercialização pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), é o Mevatyl® (associação de CBD/THC) que na sua bula tem indicação específica para o tratamento de espasticidade moderada a grave em adultos com esclerose múltipla.

Processo de busca e análise de evidências científicas: buscas estruturadas foram conduzidas nas bases de dados CENTRAL, Embase, LILACS e MEDLINE. Buscas manuais foram realizadas nas listas de referências de estudos relevantes, na literatura cinzenta e em bases de registros de protocolos de ensaios clínicos randomizados (ECR). O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado utilizando as ferramentas de risco de viés da Cochrane e a certeza da evidência foi avaliada pela abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Estudos incluídos: foram incluídos 15 ECR, sendo dez ECR finalizados e com resultados publicados e cinco ECR em andamento (sem resultados). Os dez ECR finalizados, publicados entre 2004 e 2025, apresentaram, em sua maioria, desenho paralelo (sete estudos) e três estudos em desenho cruzado (*crossover*) e as amostras variaram de nove a 61 participantes. Oito estudos avaliaram seguimento de curto prazo, com duração variando de duas a 12 semanas, e dois estudos investigaram o efeito agudo (algumas horas) da *cannabis*.

Resultados:

Em relação a CBD 100 mg/mL+THC 3,3 mg/mL, solução oral (dose diária de 2,5 mg/kg, correspondente a aproximadamente 2 mL):

- há incertezas quanto aos efeitos dessa associação na gravidade da doença, avaliada pela MDS-UPDRS, após duas semanas de seguimento (DM 8,84; IC95% 0,67 a 17,01; 1 ECR, 61 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incertezas quanto aos efeitos dessa associação na gravidade da doença, avaliada pela NMSS, após duas semanas de seguimento (DM 8,45; IC95% -3,09 a 19,9; 1 ECR, 61 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incertezas quanto aos efeitos dessa associação no risco de eventos adversos graves (RR 2,91; IC95% 0,12 a 68,66; 1 ECR, 61 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incertezas quanto aos efeitos dessa associação na qualidade de vida, avaliada pelo PDQ-39, após duas semanas de seguimento (DM 5,87; IC95% -3,01 a 14,75; 1 ECR, 61 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incertezas quanto aos efeitos dessa associação na função motora, avaliada pela MDS-UPDRS (parte III), após duas semanas de seguimento (DM 1,82; IC95% -3,49 a 7,13; 1 ECR, 61 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incertezas quanto aos efeitos dessa associação na função cognitiva, após duas semanas de seguimento (DM -0,83; IC95% -1,55 a 0,89; 1 ECR, 61 participantes; evidência de certeza muito baixa).

- há incertezas quanto aos efeitos dessa associação na ocorrência de quaisquer eventos adversos, após duas semanas de seguimento (RR 1,01; IC95% 0,81 a 1,26; 1 ECR, 61 participantes; evidência de certeza muito baixa).

Em relação a CBD 100 mg/mL + THC 3,9 mg/mL, solução sublingual (dose média administrada de $15,59 \pm 5,04$ mg/dia de CBD e $0,61 \pm 0,19$ mg/dia de THC):

- há incertezas quanto aos efeitos dessa associação na gravidade da doença, avaliada pela UPDRS, após oito semanas de seguimento (DM -6,60; IC95% -25,84 a 12,64; 1 ECR, 36 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incertezas quanto aos efeitos dessa associação na qualidade de vida, avaliada pelo EQ-5D-5L, após oito semanas de seguimento (DM -0,05; IC95% -0,22 a 0,12; 1 ECR, 36 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incertezas quanto aos efeitos dessa associação na função motora, avaliada pela UPDRS (parte III), após oito semanas de seguimento (DM -1,73; IC95% -12,92 a 9,46; 1 ECR, 36 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incertezas quanto aos efeitos dessa associação na ocorrência de quaisquer eventos adversos, após oito semanas de seguimento (RR 1,01; IC95% 0,50 a 2,01; 1 ECR, 36 participantes; evidência de certeza muito baixa).

Em relação a CBD 101,9 mg/mL + THC 4,8 mg/mL, solução sublingual, (dose média administrada de $26,0 \pm 9,10$ mg/dia de CBD e $1,2 \pm 0,42$ mg/dia de THC)

- há incertezas quanto aos efeitos dessa associação na função motora, avaliada pela MDS-UPDRS (parte III), após 12 semanas de seguimento (DM -7,00; IC95% -18,49 a 4,49; 1 ECR, 51 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incertezas quanto aos efeitos dessa associação na função cognitiva, após 12 semanas de seguimento (DM -0,50; IC95% -6,55 a 5,55; 1 ECR, 51 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incertezas quanto aos efeitos dessa associação na ocorrência de quaisquer eventos adversos, após 12 semanas de seguimento (RR 1,24; IC95% 0,45 a 3,41; 1 ECR, 51 participantes; evidência de certeza muito baixa).

Em relação a CBD 300 mg/dia versus placebo:

- há incertezas quanto aos efeitos do CBD 300 mg/dia na gravidade da doença avaliada com a ferramenta UPDRS em seis semanas após início do tratamento (DM - 0,83; IC95% - 7,56 a 5,90; 1 ECR, 14 participantes; evidência de certeza muito baixa);
- há incertezas quanto aos efeitos do CBD 300 mg/dia nos eventos adversos graves em quatro semanas após início do tratamento (RR 0,31; IC95% 0,01 a 7,15; 1 ECR, 31 participantes; evidência de certeza muito baixa);
- há incertezas quanto aos efeitos do CBD 300 mg/dia na qualidade de vida avaliada com a ferramenta PDQ-39 em seis a 12 semanas após início do tratamento (DM 9,98; IC95% - 6,26 a 26,22; 2 ECR, 46 participantes; evidência de certeza muito baixa);
- há incertezas quanto aos efeitos do CBD 300 mg/dia na função motora avaliada com a ferramenta UPDRS, parte III em seis a 12 semanas após início do tratamento (DM - 3,42; IC95% - 11,23 a 4,40; 2 ECR, 46 participantes; evidência de certeza muito baixa);
- há incertezas quanto aos efeitos do CBD 300 mg/dia em quaisquer eventos adversos em quatro semanas após início do tratamento (RR 0,63; IC95% 0,12 a 3,24; 1 ECR, 31 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- o desfecho função cognitiva foi analisado em apenas um estudo, que não apresentou os resultados da primeira fase devido ao seu delineamento.

Em relação a nabilona 2 mg/dia, após quatro semanas de tratamento em comparação ao placebo:

- pode ter pouco ou nenhum efeito na gravidade da doença avaliada com a ferramenta NMSS (DM 2,31; IC95% -16,96 a 21,58; 1 ECR, 38 participantes; evidência de certeza baixa);
- há incertezas quanto aos efeitos em eventos adversos graves (0 eventos nos dois grupos; 1 ECR, 38 participantes; certeza da evidência muito baixa);
- pode ter pouco ou nenhum efeito na qualidade de vida avaliada com a ferramenta PDQ-39 (DM -0,22; IC95% -10,08 a 9,64; 1 ECR, 38 participantes; evidência de certeza baixa);

- pode ter pouco ou nenhum efeito na função motora avaliada com a ferramenta MDS-UPDRS, parte III (DM -1,64; IC95% -7,84 a 4,56; 1 ECR, 38 participantes; evidência de certeza baixa);
- pode ter pouco ou nenhum efeito na função cognitiva avaliada com a ferramenta MoCA (DM 0,68; IC95% -0,21 a 1,57; 1 ECR, 38 participantes; evidência de certeza baixa);
- pode resultar em redução no risco de quaisquer eventos adversos (RR 0,53; IC95% 0,30 a 0,95; 1 ECR, 38 participantes; evidência de certeza baixa).

Conclusão: Há incertezas quanto aos efeitos a curto prazo do **CBD/THC**, independente da dose, para o tratamento da Doença de Parkinson nos desfechos de gravidade da doença e função motora, qualidade de vida e função cognitiva, com evidência de muito baixa certeza. De forma semelhante, em relação aos desfechos de segurança, há incertezas quanto aos efeitos a curto prazo do **CBD/THC** no risco de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos (evidência de certeza muito baixa). Quanto aos efeitos a curto prazo do **CBD 300 mg/dia**, há incertezas tanto nos desfechos de gravidade da doença, função motora e qualidade de vida e segurança (evidência de certeza muito baixa). Por fim, em relação aos efeitos a curto prazo da **nabilona 2 mg/dia**, pode haver pouco ou nenhum efeito nos desfechos de gravidade da doença, função motora, função cognitiva e qualidade de vida (evidência de certeza baixa). Quanto à segurança, há incertezas sobre o risco de eventos adversos graves, mas a nabilona pode reduzir o risco de quaisquer eventos adversos (evidência de certeza baixa).

3. OBJETIVO

Identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança dos derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos para adultos com Doença de Parkinson.

4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

4.1.1 Definição

A DP é um distúrbio neurodegenerativo progressivo do sistema nervoso central, caracterizado pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra do mesencéfalo. Clinicamente, manifesta-se pelo parkinsonismo, definido pela presença de tremor em repouso, bradicinesia (lentidão generalizada dos movimentos) e/ou rigidez. Atualmente, compreende-se que a DP não se restringe à depleção dopaminérgica, uma vez que outras regiões cerebrais, dentro e fora dos gânglios da base, também são afetadas por perda celular e alterações bioquímicas.³

4.1.2 Aspectos epidemiológicos

A DP representa uma causa crescente de incapacidade e mortalidade entre os distúrbios neurológicos. Estima-se que a prevalência global padronizada por idade seja de 129 casos por 100.000 habitantes.⁴ Na América do Norte, a incidência anual de novos casos varia de 108 a 212 por 100.000 pessoas-ano em indivíduos com 65 anos ou mais.⁵

Em 2021, a prevalência global estimada foi de 11,8 milhões de pessoas, um aumento significativo em relação aos 6,1 milhões registrados em 2016, com projeções que indicam 25,2 milhões de casos até 2025.^{4,6} Tendência semelhante tem sido observada na mortalidade ajustada por idade.⁷ Embora o envelhecimento populacional explique parte desse aumento, a incidência ajustada por idade também tem se elevado, por motivos ainda não completamente esclarecidos.

No Brasil, dados da coorte ELSI-Brazil, representativa da população com 50 anos ou mais, indicam uma prevalência de 0,84% (intervalo de confiança [IC] 95% 0,64% a 1,09%) de DP, com valores padronizados por idade e sexo de 0,86% (IC95% 0,62% a 1,10%). A prevalência foi maior em homens e aumentou progressivamente com a idade, variando de 0,39% entre 50 a 59 anos para 2,75% em indivíduos com 80 anos ou mais. Estimativas projetam um aumento dos casos no país, de cerca de 536 mil em 2024 para 1,25 milhão em 2060.⁸

4.1.3 Quadro clínico

A DP geralmente progride lentamente, com os primeiros sintomas surgindo por volta dos 60 anos e idade média ao diagnóstico de 70,5 anos.⁹ A DP apresenta sintomas não motores prodrômicos que podem surgir anos antes dos sinais motores clássicos, incluindo distúrbio comportamental do sono *Rapid Eye Movement* (REM)¹⁰, constipação,¹¹ disfunção olfatória,¹² além de urgência urinária, disfunção sexual, depressão, ansiedade e déficits cognitivos.¹³ Esses sinais refletem alterações neurodegenerativas iniciais e deposição de alfa-sinucleína em regiões fora da substância negra, oferecendo uma oportunidade para estratégias preventivas e terapias modificadoras da doença.¹¹

Os sintomas motores centrais da DP incluem tremor em repouso, bradicinesia e rigidez, que prejudicam movimentos finos, mobilidade e postura.¹⁴ A instabilidade postural surge em estágios avançados e aumenta o risco de quedas. Além disso, a DP envolve disfunção cognitiva, distúrbios de humor, sintomas psicóticos, fadiga, distúrbios do sono, disfunções autonômicas, dor e alterações dermatológicas, impactando significativamente a qualidade de vida e a independência funcional dos pacientes.¹³

4.1.4 Fatores causais

Os fatores causais da DP são multifatoriais e ainda não totalmente esclarecidos, envolvendo predisposição genética, exposições ambientais e características individuais. Entre os fatores de risco estão a idade avançada, sexo masculino, história familiar de DP, variantes genéticas como no gene GBA1, exposição a pesticidas, metais pesados, solventes, poluição do ar e alto consumo de laticínios. Comorbidades como obesidade, diabetes tipo 2, traumatismo craniano, constipação, depressão e certos tipos de câncer também estão associadas a maior risco. Sintomas prodrômicos, como perda de olfato, distúrbios do sono REM e tremor essencial, podem preceder o diagnóstico clínico. Por outro lado, fatores protetores identificados incluem tabagismo, consumo de cafeína e prática regular de atividade física.¹⁵

4.1.5 Diagnóstico e classificação

O diagnóstico da DP é clínico e segue critérios padronizados, como os da *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS). O ponto de partida é a identificação

da síndrome parkinsoniana, ou seja, dos sintomas motores já descritos anteriormente (bradicinesia combinada com tremor e rigidez). Uma vez confirmado, o diagnóstico deve ser seguido de avaliação clínica para investigar critérios absolutos de exclusão, critérios que apoiem o diagnóstico e a ausência de sinais de alerta. Como critério de apoio, destaca-se a resposta clara e sustentada à terapia dopaminérgica. Entre os sinais de alerta, incluem-se a progressão rápida da dificuldade de marcha, levando à necessidade de cadeira de rodas em até cinco anos do início dos sintomas, ou a completa ausência de progressão dos sintomas motores nesse mesmo período. Critérios absolutos de exclusão incluem sinais cerebelares, como ataxia de membros.¹⁶

Outra ferramenta amplamente utilizada é o *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria* (UKPDSBB), que segue lógica semelhante: identificação inicial do parkinsonismo, exclusão de diagnósticos alternativos (como acidente vascular cerebral recorrente ou tumor cerebral) e, por fim, presença de critérios de suporte, como início unilateral, evolução progressiva e resposta excelente à levodopa.¹⁷

Na literatura há algumas propostas de classificação para a DP. A escala de Hoehn e Yahr, proposta inicialmente em 1967, é a mais tradicional e distingue cinco estágios principais, com dois subestágios intermediários (1,5 e 2,5), com base na progressão clínica e no comprometimento motor.¹⁸

Estágios de Hoehn e Yahr:

- **Estágio 1.0:** Envolvimento unilateral apenas.
- **Estágio 1.5:** Envolvimento unilateral e axial.
- **Estágio 2.0:** Envolvimento bilateral sem comprometimento do equilíbrio.
- **Estágio 2.5:** Envolvimento bilateral leve com recuperação no teste de retropulsão (puxada).
- **Estágio 3.0:** Envolvimento bilateral leve a moderado, alguma instabilidade postural, mas fisicamente independente.
- **Estágio 4.0:** Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar e ficar em pé sem ajuda.

- **Estágio 5.0:** Paciente restrito a cadeira de rodas ou acamado, a menos que assistido.

Mais recentemente, em 2024, foi proposta a classificação biológica (SynNeurGe), que busca integrar informações clínicas, genéticas e de neuroimagem para caracterizar a DP de forma precoce, mesmo antes do surgimento dos sintomas.¹⁹ Essa abordagem considera:

- **S (α -sinucleína):** presença ou ausência de acúmulo anormal da proteína no cérebro;
- **N (neurodegeneração):** evidência de perda neuronal avaliada por exames de neuroimagem;
- **G (genética):** variantes genéticas associadas à DP.

A classificação biológica associa esses achados a características clínicas de alta ou baixa especificidade, com o objetivo de guiar terapias modificadoras da doença de forma mais individualizada e precoce.¹⁹

4.2 Tratamento atual para a condição de saúde

A abordagem geral para o tratamento da DP é multidisciplinar, contemplando abordagens cirúrgicas, farmacológicas e terapias de reabilitação. O tratamento é individualizado, atendendo as necessidades específicas de cada pessoa, considerando o estágio da doença e associações com comorbidades.

Dada a complexidade da DP, alguns estudos investigaram o potencial de compostos à base de *cannabis* e análogos sintéticos como uma estratégia terapêutica alternativa.²⁰ Esses compostos são investigados principalmente para o controle de sinais e sintomas que persistem com as terapias habituais.

4.2.1 Tratamento cirúrgico e farmacológico

As intervenções cirúrgicas propostas para DP incluem técnicas lesionais (talamotomia, palidotomia, nucleotomia subtalâmica) e procedimentos neuromodulatórios.²¹

A talamotomia, por exemplo, consiste em um procedimento lesional no tálamo, com o objetivo de reduzir tremores resistentes a medicamentos.²¹ Estimulação cerebral profunda é um procedimento neuromodulador que envolve a implantação de eletrodos em alvos cerebrais específicos, como no núcleo subtalâmico, com a finalidade de modular a atividade cerebral por meio de impulsos elétricos, sendo particularmente proposta para controle de rigidez, bradicinesia e discinesias.²¹

O tratamento farmacológico da DP inclui os medicamentos dopaminérgicos (que repõem ou mimetizam a ação da dopamina), antilutamatérgico (que reduzem a ação do glutamato) e anticolinérgicos (que bloqueiam a ação acetilcolina).²² O medicamento dopaminérgico levodopa (L-DOPA) é, atualmente, o principal tratamento medicamentoso para pessoas com DP.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)²³ para DP, atualizado em 2025 pela Conitec, descreve as opções farmacológicas e não farmacológicas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento dessa doença. Na fase inicial da doença, cinco opções medicamentosas são recomendadas: levodopa em associação com carbidopa ou benserazida; agonistas dopaminérgicos (pramipexol); e um inibidor da MAO-B (rasagilina). O PCDT menciona que, à medida que a doença progride e os sintomas se intensificam, pode ser necessário incrementar a dose de levodopa ou dos agonistas dopaminérgicos, ou mesmo associar dois ou mais medicamentos com mecanismos de ação distintos. Com o objetivo de prevenir flutuações motoras e discinesias, o pramipexol pode ser indicado nas fases iniciais da doença, atrasando assim a introdução ou o aumento da dose de levodopa. Para pacientes com mais de 70 anos, com múltiplas comorbidades ou déficit cognitivo, as opções preferenciais são as associações de levodopa com carbidopa ou levodopa com benserazida.²³

Na fase avançada da doença, o PCDT²³ cita como tratamento principal a levodopa, combinada à carbidopa ou à benserazida. Para o manejo das flutuações motoras, são recomendados o pramipexol (um agonista dopaminérgico), a rasagilina (um inibidor da MAO-B) e a entacapona (um inibidor da COMT), em associação com levodopa. Para o controle das discinesias, a amantadina, na dosagem de 300 mg administrada de uma a três vezes ao dia, é citada como uma alternativa efetiva.²³

Além disso, independente da fase da doença, o SUS disponibiliza o antipsicótico atípico clozapina para o controle de sintomas psicóticos associados à DP.²³ O PCDT também menciona que, nos casos de pacientes com DP que apresentam demência de grau leve a moderado, a rivastigmina constitui a única opção farmacológica aprovada para o tratamento.²³

Quanto ao tratamento cirúrgico, o PCDT menciona que nos casos em que o tratamento farmacológico não proporcionou um controle adequado dos sintomas motores, deve-se considerar a cirurgia de estimulação cerebral profunda (DBS, *Deep Brain Stimulation*), com o implante do eletrodo no núcleo subtalâmico (STN) ou no globo pálido interno (GPi).²³

No **Quadro 1**, estão apresentados os medicamentos recomendados no PCDT²³, de acordo com apresentação, posologia e Componente de Financiamento da Assistência Farmacêutica.

Quadro 1. Medicamentos recomendados no PCDT²³, de acordo com apresentação, posologia e Componente de Financiamento da Assistência Farmacêutica.

Medicamento	Apresentação	Posologia	Componente
Amantadina	comprimidos de 100 mg.	100 mg, de 12/12 horas, quando em monoterapia. Dose máxima: 400mg/dia.	Especializado
Biperideno	comprimidos de 2 mg e comprimidos de liberação controlada de 4 mg.	2 mg/dia e 8 mg/dia, iniciando com 1 mg, duas vezes/dia.	Básico
Clozapina	comprimidos de 25 e 100 mg.	12,5 mg/dia. Dose máxima: 50 mg/dia.	Especializado
Entacapona	comprimidos de 200 mg.	200 mg com cada dose de levodopa/inibidor da dopa descarboxilase. Dose máxima: 2g ao dia.	Especializado

Levodopa + benserazida	cápsulas de 100 mg + 25 mg, comprimidos de 100 mg + 25 mg e de 200 mg + 50 mg.	200/50 mg por dia, duas vezes ao dia. A dose média é de 600-750 mg/dia de levodopa.	Básico
Levodopa + carbidopa	comprimidos de 200 mg + 50 mg e de 250 mg + 25 mg.	250/25 mg por dia, duas vezes ao dia. Dose máxima: de levodopa é de 2.000 mg/dia.	Básico
Pramipexol	comprimidos de 0,125 mg, 0,25 mg e 1 mg.	0,375 mg/dia dividida em três doses. Dose máxima: 4,5 mg/dia.	Especializado
Rasagilina	comprimidos de 1 mg.	1 mg ao dia.	Especializado
Rivastigmina	cápsulas de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg e 6 mg; adesivo transdérmico de 9 mg (equivalente a 4,6 mg por 24 horas), 18 mg (equivalente a 9,5 mg por 24 horas); solução oral de 2 mg/mL.	1,5 mg duas vezes ao dia (cápsula ou solução) e 9 mg uma vez ao dia (adesivo). Dose máxima: 6 mg duas vezes ao dia (cápsula ou solução) e 18 mg uma vez ao dia (adesivo).	Especializado
Triexifenidil	comprimidos de 5 mg.	0,5 mg a 1 mg, 2 vezes/dia. Dose máxima: 15 mg/dia.	Especializado

Legenda: mg, miligrama; mL, mililitro.

4.2.2 Tratamento não farmacológico

De acordo com as diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), 2017, o manejo não farmacológico da DP deve incluir suporte contínuo por enfermeiro especializado, fisioterapia e terapia ocupacional específicas, fonoaudiologia para comunicação e deglutição e orientação nutricional, incluindo redistribuição de proteínas e suplementação de vitamina D, visando otimizar função motora e qualidade de vida, além de prevenir complicações.²⁴

A reabilitação fisioterapêutica foca no manejo dos sintomas axiais e motores, com objetivo de melhorar marcha, postura, equilíbrio e capacidade física; a fonoaudiologia

atua na disartria hipocinética e disfagia; e a terapia ocupacional visa o manejo das atividades e funções diárias, promovendo melhor qualidade de vida. Apesar do potencial benefício, a eficácia dessas abordagens ainda é considerada incerta, devido ao número insuficiente de estudos.²²

Entre as estratégias não farmacológicas recomendadas no PCDT²³ de 2025, destaca-se o monitoramento contínuo dos pacientes por meio de instrumentos validados, como a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde, que orienta uma abordagem centrada na funcionalidade e na perspectiva biopsicossocial. O documento também preconiza a reabilitação multiprofissional como eixo estruturante do cuidado, a ser organizada por meio da elaboração de um Projeto Terapêutico Singular, construído de forma compartilhada e planejado conforme as necessidades específicas do paciente, bem como de seus familiares e/ou acompanhantes. Nesse contexto, são contempladas diferentes modalidades de reabilitação, incluindo a fisioterapia, que abrange desde a fisioterapia convencional até outras técnicas específicas, e a fonoaudiologia, indicada, entre outros aspectos, para o manejo da disartria hipocinética. Adicionalmente, o PCDT prevê intervenções psicológicas, acompanhamento nutricional e o suporte da equipe de enfermagem, reforçando a importância de uma abordagem integrada e contínua no cuidado às pessoas com DP.²³

5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

5.1 Descrição técnica

Os potenciais terapêuticos dos derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos têm sido estudados para diferentes sintomas e condições clínicas, como esclerose múltipla, demência, colite ulcerativa, dor relacionada ao câncer e esquizofrenia.²⁵⁻²⁹ Dos componentes da *cannabis*, o delta 9-THC apresenta propriedades psicoativas e pode ajudar a reduzir sintomas de ansiedade; e o CBD que apresenta o potencial de neutralizar os efeitos negativos do THC sobre a memória, dor e cognição.²⁸

O sistema endocanabinoide possui três funções: recuperação do estresse, retornando os sistemas nervoso, comportamental e endócrino ao equilíbrio; regulação da ingestão e armazenamento de alimentos; e modulando respostas inflamatórias e imunológicas³⁰ e os medicamentos a base de *cannabis* atuam como ligantes dos receptores canabinóide tipo

1 (CB1) no sistema nervoso central, e nos receptores canabinóide tipo 2 (CB2) em células inflamatórias periféricas.³¹

Especificamente na DP, possíveis mecanismos de ação incluem o efeito inibitório da ativação do receptor CB1 sobre a liberação de glutamato. Essa inibição tem o potencial de reduzir a hiperatividade neuronal no circuito subtálamo-nigral e, conseqüentemente, diminuir os tremores. Outro possível mecanismo consiste no bloqueio dos transportadores de dopamina, inibindo sua recaptação e possivelmente melhorando as discinesias.³²

Apesar da variedade de produtos que têm surgido contendo CBD, seus efeitos ainda parecem depender da pureza, concentração e preparação dos seus componentes, para a qual ainda não há padronização que permita um consenso na formulação de terapias para doenças e transtornos específicos.³³

No Brasil, há um medicamento (**Quadro 2**) e 50 produtos (**Quadro 3**) à base de *cannabis* com autorização de comercialização válida e ativa de acordo com o website da Anvisa em busca realizada em **26 de janeiro de 2026** (termos utilizados na busca: Canabidiol; *CANNABIS SATIVA*; *CANNABIS SATIVA L*). O Mevatyl®, único medicamento à base de *cannabis* com registro na Anvisa, apresenta na bula indicação para o tratamento de espasmos moderados a graves em adultos diagnosticados com Esclerose Múltipla. A bula não apresenta indicação para a DP.³⁴

Quadro 2. Medicamentos à base de *cannabis* com registro ativo na Anvisa.

#	Nome do medicamento	Número do registro	Data do registro e do vencimento	Detentor do registro	Apresentação
1	Mevatyl®	189770006	Registro: 09/2023 Vencimento: 01/2027	Biopas Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda	27 mg/mL THC + 25 mg/mL CBD, solução spray oral

Legenda: Anvisa; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CBD: canabidiol; THC: tetraidrocannabinol; mg, miligrama; mL, mililitro.

Quadro 3. Produtos de *cannabis* com autorização sanitária vigente na Anvisa.

#	Número do registro	Data do registro e do o vencimento	Detentor do registro	Apresentação
EXTRATO DE <i>CANNABIS SATIVA</i>				

1	105730091	Autorização: 10/2024 Vencimento: 10/2029	Ache Laboratórios Farmacêuticos S.A - 60.659.463/0029-92	36,76 mg/mL solução em gotas
2	130450009	Autorização: 08/2025 Vencimento: 08/2030	Alko do Brasil Industria e Comercio Ltda	100 mg/mL solução oral em gotas
3	179280001	Autorização: 04/2023 Vencimento: 04/2028	Cannten Ltda	200 mg/mL solução oral em gotas
4	179280003	Autorização: 09/2025 Vencimento: 09/2030	Cannten Ltda	71,33 mg/mL solução oral em gotas
5	105290020	Autorização: 12/2023 Vencimento: 12/2028	Easelabs Laboratorio Farmaceutico Ltda	36,76 mg/mL solução oral em gotas
6	142730002	Autorização: 09/2025 Vencimento: 09/2030	Endogen Ltda	133,33 solução oral em gotas
7	103900230	Autorização: 08/2024 Vencimento: 08/2029	Farmoquímica S/A - 33.349.473/0001-58	200 mg/mL solução oral em gotas
8	145000003	Autorização: 05/2022 Vencimento: 05/2027	Greencare Pharma Comercio Atacadista de Medicamentos e Cosmeticos Ltda	160,32 mg/mL solução oral em gotas
9	145000001	Autorização: 01/2022 Vencimento: 01/2027		79,1 mg/mL solução oral em gotas
10	118600104	Autorização: 12/2022 Vencimento: 12/2027	Herbarium Laboratorio Botanico Ltda	43 mg/mL solução oral em gotas
11	178170926	Autorização: 05/2022 Vencimento: 05/2027	Cosmed Industria De Cosméticos E Medicamentos S.A.	160,32 mg/mL solução oral em gotas
12	178170927	Autorização: 05/2022 Vencimento: 05/2027		79,14 mg/mL solução oral em gotas
13	143130001	Autorização: 11/2021 Vencimento: 11/2026	Promediol Do Brasil Ltda	200 mg/mL solução oral em gotas

14	103700801	Autorização: 12/2024 Vencimento: 12/2029	Laboratório Teuto Brasileiro S/A - 17.159.229/0001-76	100 mg/mL solução oral em gotas 250 mg/mL solução oral em gotas
15	165990007	Autorização: 09/2024 Vencimento: 09/2029	Verdemed Farmaceutica Ltda - 27.218.747/0001-77	33,33 mg/mL solução oral em gotas 83,33 mg/mL solução oral em gotas 166,67 mg/mL solução oral em gotas
16	142730001	Autorização: 11/2021 Vencimento: 11/2026	Zion Medpharma Importação, Exportação, Comércio E Serviços Ltda	200 mg/mL solução oral em gotas
CANABIDIOL				
17	105730074	Autorização: 04/2024 Vencimento: 04/2029	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	100 mg/mL solução oral em gotas
18	145590001	Autorização: 04/2022 Vencimento: 04/2027	Active Pharmaceutica Ltda Me	20 mg/mL solução oral em gotas
19	169490003	Autorização: 07/2024 Vencimento: 07/2029	Aura Pharma S.A	50 mg/mL solução oral em gotas 100 mg/mL solução oral em gotas
20	179280002	Autorização: 01/2025 Vencimento: 01/2030	Cannten Ltda. - 46.371.578/0001-55	200 mg/mL solução oral em gotas
21	151890017	Autorização: 07/2022 Vencimento: 07/2027	Collect Importação E Comércio Ltda	20 mg/mL solução oral em gotas
22	100431483	Autorização: 11/2023 Vencimento: 11/2028	Eurofarma Laboratórios S.A.	20 mg/mL solução oral em gotas
23	178170941	Autorização: 10/2022 Vencimento: 10/2027	Cosmed Industria de Cosmeticos e Medicamentos S.A.	23,75 mg/mL solução oral em gotas
24	159910001	Autorização: 04/2021 Vencimento: 04/2026	Nunature Distribuicao do Brasil Ltda	17,18 mg/mL solução oral em gotas
25	159910002	Autorização: 04/2021 Vencimento: 04/2026		34,36 mg/mL solução oral em gotas

26	159910002	Autorização: 04/2021 Vencimento: 04/2026	Nunature Distribuicao do Brasil Ltda	34,36 mg/mL solução oral em gotas
27	125680313	Autorização: 04/2020 Vencimento: 04/2025	Prati Donaduzzi & Cia Ltda - 73.856.593/0001-66	200 mg/mL solução oral em gotas 50 mg/mL solução oral em gotas 20 mg/mL solução oral em gotas
28	125680358	Autorização: 04/2025 Vencimento: 04/2030		20 mg, comprimido
29	143130002	Autorização: 06/2022 Vencimento: 06/2027	Promediol Do Brasil Ltda	200 mg/mL solução oral em gotas
30	165990005	Autorização: 07/2023 Vencimento: 07/2028	Verdemed Farmaceutica Ltda	50 mg/mL solução oral em gotas
31	165990003	Autorização: 07/2023 Vencimento: 07/2028		100 mg/mL solução oral em gotas
32	165990006	Autorização: 08/2023 Vencimento: 08/2028		20 mg/mL solução oral em gotas
33	165990004	Autorização: 07/2023 Vencimento: 07/2028		200 mg/mL solução oral em gotas
34	105290019	Autorização: 11/2022 Vencimento: 11/2027	Easelabs Laboratorio Farmaceutico Ltda	20 mg/mL solução oral em gotas 100 mg/mL solução oral em gotas
35	100431485	Autorização: 11/2023 Vencimento: 11/2028	Eurofarma Laboratórios S.A.	100 mg/mL solução oral em gotas
36	100431486	Autorização: 11/2023 Vencimento: 11/2028		200 mg/mL solução oral em gotas
37	100431484	Autorização: 11/2023 Vencimento: 11/2028		50 mg/mL solução oral em gotas
38	110630158	Autorização: 05/2021 Vencimento: 05/2026	Fundação Oswaldo Cruz	200 mg/mL solução oral em gotas

39	145000002	Autorização: 02/2022 Vencimento: 02/2027	Greencare Pharma Comercio Atacadista De Medicamentos E Cosmeticos Ltda	23,75 mg/mL solução oral em gotas
40	118600106	Autorização: 08/2023 Vencimento: 08/2028	Herbarium Laboratorio Botanico Ltda	20 mg/mL solução oral em gotas 50 mg/mL solução oral em gotas 100 mg/mL solução oral em gotas 200 mg/mL solução oral em gotas
41	111990034	Autorização: 05/2024 Vencimento: 05/2029	Makrofarma Quimica Farmaceutica Ltda	100 mg/mL solução oral em gotas
42	111990033	Autorização: 05/2024 Vencimento: 05/2029	Makrofarma Quimica Farmaceutica Ltda	33,33 mg/mL solução oral em gotas
43	142730003	Autorização: 12/2025 Vencimento: 12/2030	Endogen Ltda	100 mg/mL solução oral em gotas
44	138450004	Autorização: 10/2025 Vencimento: 10/2030	Sanusphar Ltda	50 mg/mL solução oral em gotas 100 mg/mL solução oral em gotas
45	152740001	Autorização: 07/2025 Vencimento: 07/2030	Farmausa Ltda	50 mg/mL solução oral em gotas 100 mg/mL solução oral em gotas 200 mg/mL solução oral em gotas
46	110390234	Autorização: 10/2025 Vencimento: 10/2030	Furp Ltda	100 mg/mL solução oral em gotas
47	183890003	Autorização: 11/2025 Vencimento: 11/2030	Life Science Ltda	100 mg/mL solução oral em gotas
48	183890002	Autorização: 11/2025 Vencimento: 11/2030	Life Science Ltda	20 mg/mL solução oral em gotas
49	183890001	Autorização: 11/2025 Vencimento: 11/2030	Life Science Ltda	200 mg/mL solução oral em gotas

50	183890004	Autorização: 12/2025 Vencimento: 12/2030	Life Science Ltda	50 mg/mL solução oral em gotas
----	---------------------------	---	-------------------	--------------------------------

Legenda: Anvisa; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; mg, miligrama; mL, mililitro.
Consulta em 26 de janeiro de 2026.

Fonte: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/cannabis>

Disponibilidade no SUS

A Conitec não avaliou o uso de derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos para o tratamento da DP. Além disso, o PCDT, publicado em 2025, não menciona o uso dessas tecnologias no tratamento de indivíduos com DP.²³

Disponibilidade na saúde suplementar

De acordo com Parecer Técnico Nº 40/GCITS/GGRAS/DIPRO/2024, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) esclarece que produtos à base de *cannabis* para tratamento domiciliar não têm cobertura obrigatória pelos planos de saúde. No entanto, produtos regularizados pela Anvisa, quando utilizados em pacientes internados, têm cobertura obrigatória, desde que estejam em conformidade com as indicações previstas em bula.³⁵

Segurança da tecnologia

Os eventos adversos dos derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos podem estar relacionados à forma de administração, dose, frequência do uso, tipo do produto e características individuais dos pacientes. Os eventos frequentemente observados nos registros da Anvisa são tontura, redução ou aumento do apetite, depressão, desorientação, dissociação, humor eufórico, amnésia, distúrbio de equilíbrio, distúrbio de atenção, disartria, disgeusia, letargia, comprometimento da memória e sonolência.³⁴

As contraindicações em bula referem-se à hipersensibilidade aos canabinoides, histórico ou suspeita, tanto do paciente quanto de familiares, de esquizofrenia, outros transtornos psicóticos, transtorno de personalidade grave ou outros transtornos psiquiátricos, salvo depressão. Também há contraindicação para gestantes e lactantes, idosos e usuários regulares de *cannabis* ou com história de dependência química.³⁴

5.2 Tecnologias comparadoras

O manejo de pessoas com DP é realizado por uma abordagem multidisciplinar, a qual pode incluir de forma isolada ou combinada tratamentos cirúrgicos, farmacológicos e não farmacológicos.

O PCDT para tratamento da DP, publicado em 2025 pela Conitec, elenca diversos fármacos como possíveis intervenções medicamentosas para o controle dos sintomas. Os medicamentos atualmente incluídos no SUS para o tratamento de pessoas com DP são:²³

- Amantadina: comprimidos de 100 mg.
- Biperideno: comprimidos de 2 mg e comprimidos de liberação controlada de 4 mg.
- Clozapina: comprimidos de 25 e 100 mg.
- Entacapona: comprimidos de 200 mg.
- Levodopa + benserazida: cápsulas de 100 mg + 25 mg, comprimidos de 100 mg + 25 mg e de 200 mg + 50 mg.
- Levodopa + carbidopa: comprimidos de 200 mg + 50 mg e de 250 mg + 25 mg.
- Pramipexol: comprimidos de 0,125 mg, 0,25 mg e 1 mg.
- Rasagilina: comprimidos de 1 mg.
- Rivastigmina: cápsulas de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg e 6 mg; adesivo transdérmico de 9 mg (equivalente a 4,6 mg por 24 horas), 18 mg (equivalente a 9,5 mg por 24 horas); solução oral de 2 mg/mL.
- Triexifenidil: comprimidos de 5 mg.

5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS

A *cannabis* e seus derivados podem oferecer benefícios para alguns sintomas da DP que não são totalmente controlados por tratamentos convencionais, como levodopa e agonistas dopaminérgicos, incluindo tremor, dor, ansiedade e distúrbios do sono. Da

mesma forma que os medicamentos já disponíveis, a *cannabis* e seus derivados também podem gerar efeitos colaterais.³⁴

5.4 Custos da tecnologia e dos comparadores

Os custos do Mevatyl[®] estão apresentados no **Quadro 4**, incluindo os preços unitários, os preços das apresentações, o custo do tratamento semanal e o custo do tratamento anual, considerando o preço de fábrica com o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) a 18%. As informações de preços foram coletadas a partir da lista contendo preços dos medicamentos regulados, publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). O Mevatyl[®] é o único composto de *cannabis* identificado na lista da CMED, a partir da consulta na sua última atualização em dezembro de 2025. Os custos das tecnologias comparadoras são apresentados no **Quadro 5**. Para os produtos derivados da *cannabis*, não há listas oficiais para regulamentação dos preços de comercialização.

Quadro 4. Custos da tecnologia.

Intervenção					
Medicamento	Apresentação/ dosagem	Preço da apresentação (3 frascos) (R\$)	Custo semanal (1 frasco) (R\$)	Custo do tratamento mensal (30 dias) (R\$)	Custo do tratamento anual (52 semanas) (R\$)
Mevatyl [®] (Biopas Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda)	Tetraidrocanabinol, 27 mg/mL + canabidiol, 25 mg/mL 3 frascos de 10 mL, 90 pulverizações por frasco. Dose máxima diária: 12 pulverizações ao dia.	R\$3.132,33 ^P F	R\$1.044,11 ^P F	R\$4.176,44 ^P F	R\$54.293,72 ^{PF}

Legenda: mg/mL, miligramas por mililitro; PF, preço de fábrica, com Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) a 18%, publicados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Consulta em 06 de fevereiro de 2026.

Quadro 5. Custos das tecnologias disponíveis no SUS.

Medicamento	Apresentação/ dosagem	Preço da apresentação R\$	Dose (comp./dia)	Custo semanal (R\$)	Custo do tratamento mensal	Custo do tratamento anual
-------------	--------------------------	---------------------------------	---------------------	---------------------------	----------------------------------	---------------------------------

					(30 dias) (R\$)	(52 semanas) (R\$)
Levodopa/carbidopa (genérico)	30 comprimidos de 250/25 mg	R\$ 42,02	Dose Máxima (8 comp.)	R\$ 78,44	R\$ 336,16	R\$ 4.033,92
Levodopa/benserazida (genérico)	30 comprimido de 200/50 mg	R\$ 61,78	Dose Máxima (4 comp.)	R\$ 57,14	R\$ 247,20	R\$ 2.998,39
Pramipexol (genérico)	30 comprimidos de 0,125 mg	R\$ 32,17	Dose Máxima (36 comp. ou 4,5 mg/dia)	R\$ 269,64	R\$ 1.158,12	R\$ 14.051,86
Rasagilina (genérico)	30 comprimidos de 1mg	R\$ 121,20	Dose máxima (1 comp. ou 1 mg/dia)	R\$ 28,28	R\$ 121,20	R\$ 1.470,56
Entacapona (genérico)	30 comprimidos de 200 mg	R\$ 146,44	Dose Máxima (10 comp. ou 2.000 mg/dia)	R\$ 340,56	R\$ 1.464,40	R\$ 17.572,80
Biperideno (similar)	200 comprimidos de 2 mg	R\$ 71,48	Dose Máxima (16 mg/dia)	R\$ 8,00	R\$ 86,40	R\$ 1.036,80
Triexifenidil (novo)	30 comprimidos de 5 mg	R\$ 13,57	Dose Máxima (3 comp. ou 15 mg/dia)	R\$ 9,50	R\$ 40,71	R\$ 493,95
Amantadina (novo)	30 comprimidos de 100 mg	R\$ 28,17	Dose Máxima (4 comp. ou 400 mg/dia)	R\$ 32,87	R\$ 140,85	R\$ 1.780,98
Clozapina (genérico)	30 comprimidos de 25 mg	R\$ 48,62	Dose Máxima (2 comp. ou 50 mg/dia)	R\$ 22,69	R\$ 97,24	R\$ 1.179,85

Legenda: mg/mL, miligramas por mililitro; PF, preço de fábrica, com Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) a 18%, publicados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Consulta em 06 de fevereiro de 2026.

6. MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão sistemática seguindo as recomendações metodológicas do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*³⁶, e as recomendações de relato do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)³⁷. O protocolo da revisão foi submetido prospectivamente na base de registro

de revisões sistemáticas *International Prospective Register of Systematic Reviews* PROSPERO (CRD420251124470, disponível em <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420251124470>).

6.1 Pergunta estruturada

Qual é a eficácia e a segurança dos derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos para o tratamento de pessoas com Doença de Parkinson idiopática?

A pergunta pode ser melhor compreendida quando estruturada no formato PICOS, acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, “outcomes” (desfechos) e “study design” (tipo de estudo), de acordo com o exposto no **Quadro 6**:

Quadro 6. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.

P (população)	Pessoas diagnosticadas com DP idiopática.
I (intervenção)	Derivados da <i>cannabis</i> ou seus análogos sintéticos.
C (comparador(es))	Placebo, tratamento padrão, qualquer tratamento ativo farmacológico ou não farmacológico, em monoterapia ou associado a outras terapias.
O (desfechos – outcomes)	Desfechos primários: ● Gravidade da doença. ● Eventos adversos graves. Desfechos secundários: ● Qualidade de vida. ● Função motora. ● Função cognitiva. ● Quaisquer eventos adversos.

S (tipo de estudo – study design)	Ensaio clínico randomizado (ECR). Para ensaios clínicos do tipo <i>crossover</i> , apenas a primeira fase seria considerada para as análises.
--	---

Legenda: DP, Doença de Parkinson; PICOS, acrônimo para população, intervenção, comparador, outcomes (desfechos), study design (tipo de estudo).

6.2 Critérios de elegibilidade

- **Participantes:** pessoas com DP idiopática confirmada por avaliação dos critérios clínicos do UKPDSBB, ou outros critérios clínicos, exames de imagem, ou outros métodos previamente estabelecidos e validados. Optou-se por incluir apenas pacientes com DP idiopática, tanto de início tardio quanto precoce. Parkinsonismos atípicos (como paralisia supranuclear progressiva) e secundários (como os induzidos por fármacos ou vasculares) foram excluídos por apresentarem etiologias heterogêneas, trajetórias clínicas distintas e perfis genéticos diferentes.
- **Intervenção:** derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos em qualquer esquema de tratamento, dose ou via de administração.
- **Comparador (es):** placebo ou qualquer tratamento ativo em monoterapia ou associado a outras terapias.
- **Tipo de estudo incluído:** apenas ECR foram considerados. Para ensaios clínicos do tipo *crossover*, apenas a primeira fase do estudo seria considerada para análise.

6.3 Desfechos de interesse

Desfechos primários

1. Gravidade da doença, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitado a, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) e Movement Disorder Society UPDRS (MDS-UPDRS).
2. Eventos adversos graves, avaliados pela proporção de participantes com pelo menos um evento adverso grave.

Desfechos secundários

1. Qualidade de vida, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitado a, *Parkinson's Disease Questionnaire-39* (PDQ-39).
2. Função motora, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitado a, *Short Parkinson's Evaluation Scale* (SPES)/*Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Motor Function* (SPES/SCOPA – Motor e pontuações específicas de domínio da função motora em ferramentas como a MDS-UPDRS).
3. Função cognitiva, avaliada por meio de ferramentas ou métodos válidos como, mas não limitado a, *The Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), the Mattis Dementia Rating Scale (DRS) e the *Mini-Mental State Examination* (MMSE).
4. Quaisquer eventos adversos, avaliados pela proporção de participantes com pelo menos um evento adverso.

De forma a auxiliar a compreensão desta revisão, as principais ferramentas utilizadas para avaliação dos desfechos planejados estão apresentadas no **Anexo I**, de acordo com os desfechos clinicamente relevantes para pessoas com DP.³⁸⁻⁴⁴ A avaliação dos desfechos não está limitada às ferramentas apresentadas no anexo, mas eles devem ter sido avaliados pelos ensaios clínicos com ferramentas ou métodos válidos para tal.

6.4 Busca por estudos

6.4.1 Busca eletrônica

Foi realizada uma busca sistemática da literatura nas seguintes bases de dados ou repositórios eletrônicos:

- Cochrane Library (*Cochrane Controlled Register of Trials*, CENTRAL, via Wiley).
- *Excerpta Medica dataBASE* (EMBASE, via Elsevier);
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]);

- *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE, via PubMed);

Fontes adicionais foram consideradas para busca de estudos relevantes:

- bases de registros de protocolos de estudos clínicos: Clinicaltrials.gov e *World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform* (WHO-ICTRP); base de literatura cinzenta: *Data Archiving and Networked Services* (DANS); busca manual em listas de referências dos estudos relevantes

6.4.2 Estratégias de busca

Para cada base de dados eletrônica, foram elaboradas estratégias de busca sensíveis incorporando o vocabulário padronizado de cada base, sinônimos, termos hierárquicos e termos livres que se relacionam ao assunto. Não foram aplicados filtros quanto à data, idioma ou tipo de publicação (resumo ou texto completo). As buscas foram realizadas no dia 13 de agosto de 2025 e as estratégias de busca elaboradas, bem como o número de resultados, estão apresentadas no **Anexo II**.

6.5 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases por meio da plataforma Rayyan.⁴⁵ A primeira fase compreendeu a triagem de títulos e resumos das referências obtidas por meio das buscas. Na segunda fase, os textos completos das referências consideradas potencialmente elegíveis foram lidos para confirmar a elegibilidade. Ambas as fases foram conduzidas por dois revisores independentes. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Os estudos excluídos após a segunda fase e as razões para a exclusão foram apresentados no **Anexo III**.

6.6 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes, utilizando uma planilha padronizada no Microsoft Excel®, para extração das seguintes informações dos estudos incluídos:

- informações gerais: autor, ano de publicação, país, delineamento do ECR, fonte de financiamento e conflitos de interesses.

participantes: número, características da amostra e comorbidades.

- intervenção/comparador: dose, via e esquema de administração, tempo de seguimento e número de participantes incluídos em cada grupo.
- desfechos: ferramenta de avaliação, estimativas de tamanho de efeito e suas medidas de confiança e variância, o *time point* de avaliação e o tempo de seguimento.

6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A ferramenta da Cochrane (RoB versão original)⁴⁶ foi utilizada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão. Dois revisores independentes conduziram esta etapa, e divergências foram resolvidas por meio de consenso após consulta a um terceiro revisor.

6.8 Unidade de análise

A unidade de análise foi o indivíduo.

6.9 Apresentação dos resultados

As características dos ECR incluídos foram descritas de forma narrativa e em quadro, como por exemplo número de participantes, braços do estudo, desfechos avaliados, tipo de intervenção e tempo de duração. Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos de interesse para esta revisão sistemática.

6.10 Medidas do efeito do tratamento e análise de dados

Para variáveis dicotômicas foi utilizado risco relativo (RR) ou a razão de chances (OR, se nenhum ou poucos eventos) como medidas de estimativa de tamanho do efeito; para variáveis contínuas foi utilizada a diferença de médias (DM) ou a diferença de médias padronizada (DMP, se desfechos medidos com ferramentas diferentes). Um intervalo de confiança de 95% (IC95%) foi considerado.³⁶

Metanálises com modelo de efeitos randômicos usando o software Review Manager (RevMan 5.4) foram planejadas caso os estudos individuais fossem clinicamente e metodologicamente homogêneos o suficiente para serem agrupados.

6.11 Investigação da heterogeneidade

O teste Chi^2 foi utilizado para testar a presença de heterogeneidade estatística (inconsistência) e o I^2 foi utilizado para investigar a magnitude da inconsistência ($I^2 > 50\%$ indicando inconsistência significativa).³⁶

6.12 Análises adicionais

Foram planejadas análises de subgrupo para os desfechos primários considerando diferentes tipos de *cannabis* ou formas de administração. Espera-se uma direção semelhante do efeito do tratamento, porém com possíveis variações na magnitude do efeito, relacionadas à dosagem e ao tipo de formulação. Também foi planejada uma análise de sensibilidade excluindo os ECR com pelo menos um domínio classificado com risco alto ou incerto de viés.

Entretanto, considerando o número de ECR com resultados disponíveis, as análises adicionais previstas não foram possíveis.

6.13 Investigação de viés de publicação

A avaliação do viés de publicação teria sido realizada por meio da inspeção visual dos gráficos em funil, caso pelo menos 10 estudos fossem agrupados em uma metanálise.³⁶

6.14 Dados faltantes

Os autores dos estudos incluídos seriam contatados para obter os dados ausentes, inconsistentes ou incertos, se necessário.

6.15 Avaliação da certeza da evidência

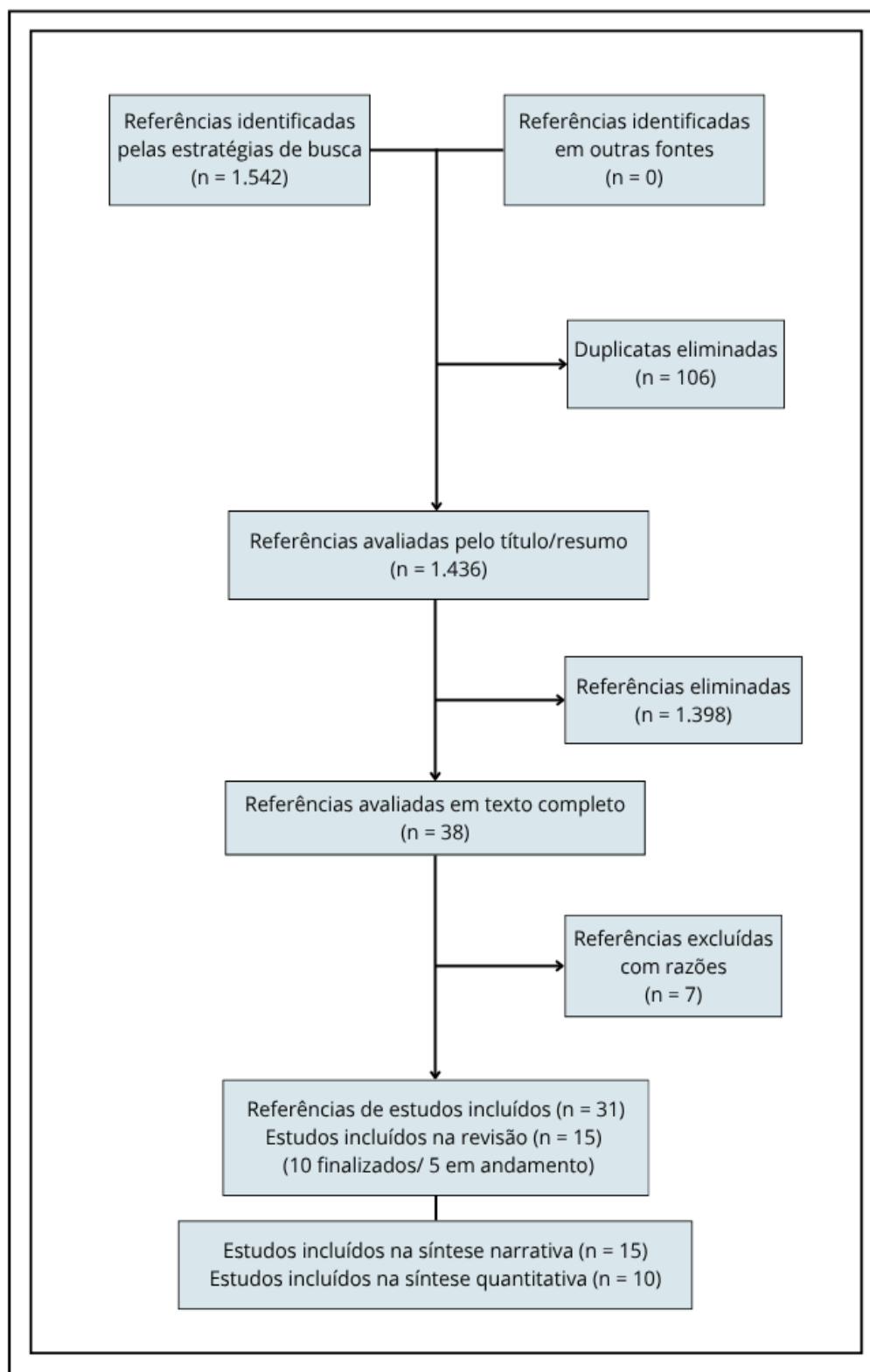
A avaliação da certeza da evidência foi realizada por meio da abordagem *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).² As avaliações foram feitas por comparação e por desfecho e utilizaram os seguintes critérios: risco de viés, imprecisão, inconsistência, evidências indiretas e viés de publicação. Os resultados e os julgamentos foram apresentados em uma tabela de resumo dos achados (*Summary of Findings Table*), seguindo o modelo da ferramenta GRADEpro (<https://www.gradepro.org/>).

7. RESULTADOS

7.1 Resultados da busca

As buscas realizadas identificaram 1.542 referências. Após a exclusão de 106 duplicatas, foram analisadas 1.436 referências por título e resumo. Destas, 38 foram consideradas potencialmente elegíveis, e seguiram para a segunda fase do processo de seleção. Após a leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade, sete referências foram excluídas (**Anexo III**) e foram incluídos 15 ECR (relatados em 31 referências).⁴⁷⁻⁷⁷ Entre os ECR incluídos, dez estavam finalizados e apresentavam resultados disponíveis,⁴⁷⁻⁷¹ e cinco estavam em andamento.⁷²⁻⁷⁷ Assim, foram incluídos dez ECR finalizados, relatado em 25 referências⁴⁷⁻⁷¹, e cinco ECR em andamento, relatado em seis referências.⁷²⁻⁷⁷ A **Figura 1** apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos.



7.2 Características dos estudos incluídos

Os dez ECR finalizados⁴⁷⁻⁷¹, publicados entre 2004 e 2025, apresentaram, em sua maioria, desenho paralelo (sete estudos) e três ECR⁴⁷⁻⁴⁹, em desenho cruzado (*crossover*) e as amostras variaram de nove a 61 participantes. Oito ECR⁵⁰⁻⁷¹ avaliaram seguimento de curto prazo, com duração variando de duas a 12 semanas, e dois ECR^{48,49} investigaram o efeito agudo (algumas horas) da *cannabis*.

Em relação ao tipo de intervenção, cinco ECR^{47,54-63,70,71}, utilizaram formulações de *cannabis* contendo doses de CBD associadas ao THC, três^{48,50-53}, empregaram formulações exclusivas de CBD e dois^{49,64-69}, utilizaram a nabilona (derivado sintético) como intervenção. Todos os estudos adotaram placebo como comparador. Em ambos os grupos, as medicações antiparkinsonianas foram mantidas.

As principais características dos ECR incluídos estão apresentadas no **Quadro 7**. Os ECR em andamento e suas características estão apresentados no **Anexo IV**.

Quadro 7. Característica dos ensaios clínicos randomizados incluídos (n = 10).

Estudo (Autor, ano)	Carroll, 2004 ⁴⁷	Chagas, 2014 ^{50, 51}	de Almeida, 2021 ^{52, 53}	de Faria, 2020 ⁴⁸	Liu, 2025 ⁵⁶⁻⁶¹	Peball, 2020 (NMS-Nab) ⁶⁴⁻⁶⁹	Kanjanara ngsichai, 2022 ^{54, 55}	Mitarnun, 2025 (CBD- PD-BRH trial) ^{62,63}	Sieradzan, 2001 ⁴⁹	Tangrungr uengkit, 2021 (resumo) ^{70, 71}
Delineamen to do estudo	ECR, <i>crossover</i>	ECR, paralelo, fase II	ECR, paralelo, fase II/III	ECR, <i>crossover</i>	ECR, paralelo, fase II	ECR, paralelo, fase II	ECR, paralelo	ECR, paralelo, fase II	ECR, <i>crossover</i>	ECR, paralelo, fase III
Registro	Sem registro	Sem registro	RBR- 5fwhf7	Sem registro	NCT035821 37	NCT037698 96/EudraCT 2017- 000192-86	TCTR20210 303005	TCTR20230 204001	Sem registro	TCTR20210 807002
Local / período	Reino Unido Maio a setembro de 2003	Brasil Período não informado	Brasil Junho de 2017 a dezembro de 2029	Brasil Período não informado	EUA Setembro de 2018 a janeiro de 2022	Áustria Outubro de 2017 a julho de 2019	Tailândia Março a maio de 2021	Tailândia Fevereiro a julho de 2023	Reino Unido Período não informado	Tailândia Junho a setembro de 2020

Participant es	Adultos de 18 a 78 anos de idade; diagnóstico clínico de DP idiopática; discinesia induzida por levodopa, avaliada com grau 2 (de um total de 12) nas questões 32 a 34 da UPDRS e uso de medicação antiparkinsoniana em esquema fixo por, no mínimo, um	Adultos acima de 45 anos de idade; diagnóstico de DP idiopática, uso de doses estáveis de medicação antiparkinsoniana por pelo menos 30 dias antes do estudo e uma pontuação entre 1 e 3 na escala de Hoehn e Yahr. (n=21)	Adultos acima de 18 anos de idade; diagnóstico de DP de acordo com os critérios do <i>the United Kingdom Brain Bank</i> ; diagnóstico polissonográfico de DCR de acordo com a. ICSD-3 e apresentação de pelo menos um evento de comportamento de sono	Adultos acima de 18 anos de idade; diagnóstico de DP idiopática; ausência de alterações cognitivas marcadas de acordo com uma avaliação clínica, pacientes que não tomam benzodiazepínicos ou antidepressivos, e aqueles com condições	Adultos entre 40 a 85 anos de idade, diagnóstico de DP idiopática com pontuação ≥ 20 na avaliação motora, Parte III, da MDS-UPDRS). (n=61)	Adultos acima de 30 anos; diagnóstico de DP baseado em critérios padrão e gravidade dos sintomas não motores avaliados pela seção não motora (parte I) da MDS-UPDRS com pontuação ≥ 4 pontos, com ≥ 2 pontos no item de ansiedade ou dor; doença	Adultos acima de 40 anos de idade; diagnóstico de DP usando os critérios de diagnóstico do <i>the United Kingdom Brain Bank</i> e estágios 1 a 3 classificados pela escala de Hoehn & Yahr; dosagem estável de medicamento para DP por pelo	Adultos acima de 40 anos de idade; diagnóstico de DP baseado nos critérios de diagnóstico do <i>the United Kingdom Brain Bank</i> , confirmado por neurologista; dosagem estável de medicamento para DP por pelo menos três meses.	Adultos acima de 18 anos de idade; diagnóstico de DP idiopática; os pacientes tinham que apresentar discinesia estável induzida por levodopa, presente durante 25% a 50% do dia. (n=9)	Adultos, com diagnóstico de DP idiopática; estágios 1 a 4 classificados pela escala de Hoehn & Yahr; em uso de doses estáveis de medicação antiparkinsoniana por pelo menos 30 dias. (n=15)
---------------------------	---	--	---	--	---	--	---	--	--	---

	mês antes da inclusão no estudo. (n=19)		sugestivo de DCR por semana por meio de diários de sono. (n=36)	clínicas que permitiriam a manutenção das doses dos medicamentos antiparkinsonianos ao longo do estudo. (n=24)		motora estável com medicação constante por > 30 dias antes da triagem. (n=38)	menos três meses. (n=40)	(n=60)		
Tecnologia	CBD 1,25 mg + THC 2,5mg, cápsula para administração oral (dose diária de 0,25 mg de THC por	CBD 75 mg, cápsula para administração oral (dose diária de 1 cápsula por dia) (n=7)	CBD 150 mg, cápsula para administração oral (dose diária de 2	CBD 300 mg, cápsula para administração oral (dose única de 1 cápsula)	CBD 100mg/mL + THC 3,3mg/mL, solução oral (dose diária de 2,5 mg/kg, corresponde	Nabilona 0,25 mg, comprimido para administração oral (dose de 2 mg/dia ou a máxima	CBD 100 mg/mL + THC 3,9 mg/mL, solução sublingual (dose média administrada de 15,59 ±	CBD 101,9 mg/mL + THC 4,8 mg/mL, solução sublingual (dose média administrada de 26,0 ±	Nabilona, 1 mg, cápsula para administração oral (dose de 0,03 mg/kg até o miligrama	CBD + THC 1:1, óleo de <i>cannabis</i> (dose e via de administração não foram relatadas)

	kg de peso do paciente) (n=10)	CBD 300 mg, cápsula para administração oral (dose diária de 1 cápsula por dia) (n=7)	cápsulas por dia) (n=20)	(n=24)	nte a aproximadamente 2 mL) (n=31)	dose tolerada) (n=19)	5,04 mg/dia de CBD e 0,61 ± 0,19 mg/dia de THC) (n=20)	9,10 mg/dia de CBD e 1,2 ± 0,42 mg/dia de THC) (n=30)	inteiro mais próximo). (n=9)	(n=8)
Comparador	Placebo (n=9)	Placebo (n=7)	Placebo (n=16)	Placebo (n=24)	Placebo (n=30)	Placebo (n=19)	Placebo (n=20)	Placebo (n=30)	Placebo (n=9)	Placebo (n=7)
Principais desfechos e time point de avaliação	Primário ● Gravidade da doença Secundários	● Gravidade da doença ● Qualidade de vida	Primários ● Diferença no número médio total de noites com eventos sugestivos	● Função cognitiva ● Autoavaliação durante	Primário ● Sintomas motores da DP Secundários	Primário ● Sintomas não motores da DP Secundários	Primário ● Gravidade da doença Secundários ● Qualidade de vida	Primário ● Cognição Secundários ● Pontuação de subitens	Primários ● Discinesia Secundários	Primário ● Gravidade da doença Secundários ● Complicações motoras

● Impacto da discinesia na função ● Indicadores fisiopatológicos de discinesia ● Duração da discinesia ● Qualidade de vida ● Sono relacionados à DP ● Dor relacionados à DP	● Função motora ● Eventos adversos <i>Momento de avaliação: após seis semanas</i>	de DCR por semana no diário do sono ● Alterações na escala de Impressão Clínica Global Secundários ● Qualidade do sono ● Função cognitiva ● Gravidade da doença ● Ansiedade ● Depressão	fala em público ● Bradicinesia ● Tremores ● Pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca. ● Eventos adversos <i>Momento de avaliação: antes, durante e após a fala, incluindo 90 minutos após a</i>	● Gravidade da doença ● Tremor em repouso ● Sintomas neuropsicológicos ● Sintomas não motores da DP ● Qualidade de vida ● Qualidade do sono ● Eventos adversos <i>Momento de avaliação:</i>	● Melhora clínica global ● Sintomas não motores ● Qualidade de vida ● Transtornos impulsivos/compulsivos ● Função cognitiva ● Função motora ● Qualidade do sono ● Fadiga	● Desempenho funcional ● Ansiedade e sintomas depressivos ● Índices de função renal e hepática ● Eventos adversos <i>Momento de avaliação: após oito semanas</i>	e total MoCA ● Exame motor ● Ansiedade/depressão ● Marcadores inflamatórios ● Função renal/hepática ● Eventos adversos <i>Momento de avaliação: após 12 semanas</i>	● Sintomas globais da DP ● Eventos adversos <i>Momento de avaliação: efeito agudo avaliado após a administração de levodopa, uma hora após a segunda dose de nabilona/placebo, com avaliações a cada 20 minutos</i>	● Qualidade de vida ● Eventos adversos <i>Momento de avaliação: após seis semanas</i>
--	---	---	--	--	---	--	---	---	---

	● Eventos adversos <i>Momento de avaliação: após quatro semanas</i>		● Qualidade de vida ● Eventos adversos <i>Momento de avaliação: após quatro, oito, 12 e 14 semanas</i>	<i>ingestão do CBD/placebo e 10 e 25 minutos após o término da fala.</i>	<i>após duas semanas</i>	● Depressão e ansiedade ● Dor ● Eventos adversos <i>Momento de avaliação: após quatro semanas</i>			<i>durante o período “on”.</i>	
Conflitos de interesse	Não relatado.	Os autores declaram não haver conflito de interesses.	Os autores declaram não haver conflito de interesses.	Os autores declararam os seguintes potenciais conflitos de interesse em relação à pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo: J.A.C., A.W.Z. e J.E.C.H. são coinventores	Os autores declaram não haver conflito de interesses.	M.P. recebeu compensação de viagem para apresentação dos dados do estudo após o término do mesmo da AOP Orphan Pharmaceuticals AG, que fabrica o medicamento testado neste	Os autores declaram não haver conflito de interesses.	Os autores declaram não haver conflito de interesses.	Não relatado.	Não relatado.

				(juntamente com Mechoulam R, Zuardi AW, Kapczinski F, Hallak JEC, Guimarães FS, Crippa JA, Breuer A) da patente 'Compostos de CBD fluorados, composições e usos dos mesmos. Pub. No.: WO/2014/108899. N° de Aplicação Internacional: PCT/IL2014/050023', Def. US n° Reg. 62193296; 29/07/2015; INPI em 19/08/2015 (BR1120150164927). A Universidade		estudo. A.D. e B.H. receberam uma bolsa de viagem da AOP Orphan Pharmaceuticals AG, que fabrica o medicamento do estudo. K.K. é funcionário da AOP Orphan Pharmaceuticals AG, que fabricou o medicamento do estudo. K.S. relata honorários pessoais da AOP Orphan Pharmaceuticals AG, que fabrica o medicamento testado neste estudo. F.K., H.G.K., M.W., F.C., P.E., K.M., D.V.,				
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

				de São Paulo licenciou a patente para a Phytecs Pharm (Resolução USP nº 15.1.130002.1.1). A Universidade de São Paulo possui um acordo com a Prati-Donaduzz para desenvolver um produto farmacêutico contendo canabidiol sintético e comprovar sua segurança e eficácia terapêutica no tratamento de epilepsia, esquizofrenia, Doença de Parkinson e transtornos de		H.S., G.G., H.U., H.K., G.K.W., R.S. e W.P. não têm conflito de interesses a relatar.				
--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--

				ansiedade'. J.A.C. recebeu suporte para viagem da BSPG-Pharm e é consultor médico do SCBD Centre. J.A.C. possui uma bolsa da University Global Partnership Network (UGPN) – Global priorities in cannabinoid research excellence. J.A.C., A.W.Z. e J.E.C.H. são beneficiários de bolsas de produtividade do CNPq (1A), e M.A.P. é beneficiário de bolsas de produtividade						
--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--

				do CNPq (nível 2).						
Fontes de financiamento	Não relatado.	A pesquisa não recebeu subsídio específico de nenhuma agência de financiamento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.	Este estudo foi parcialmente financiado pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, 2008/09009-2); Também recebeu apoio do CNPq/MS/SCTIE/DECIT	Os autores declararam ter recebido o seguinte apoio financeiro para a pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo: S.M.F. foi bolsista da FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; processo: 2016/06561-2). Este estudo foi financiado pelo CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; processo:	Financiamento pelo Colorado Department of Public Health and Environment, medical marijuana research grant program, contract# 17-90046, RFA-1353.	AOP Orphan Pharmaceutical s AG forneceu o medicamento experimental e o placebo; forneceu compensação pelas visitas de estudo presenciais.	CBDEP e placebo foram obtidos no Hospital Khumuang.	Financiado por Thai Traditional Medical Knowledge Fund under contract number 18/2566 and project code 66-21-2-10-12.	Apoiado pelo Conselho de Pesquisa Médica (Reino Unido).	Financiado por Thai Government Pharmaceutical Organization - Department of Medical Services

			26/2014 — 422208/2016-7). Pesquisas sobre Distúrbios Neuropsiquiátricos (466805/2014-4). J.A.S.C. recebeu bolsa da University Global Partnership Network (UGPN) — Programa de Prioridades Globais em Excelência em Pesquisa com Canabinoides. J.A.S.C., J.E.C.H. e A.W.Z. são bolsistas de pesquisa (1A) do CNPq.						
--	--	--	---	--	--	--	--	--	--

Legenda: DP, Doença de Parkinson; ECR, Ensaio Clínico Randomizado; EUA, Estados Unidos da América; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale ; UPDRS, Unified Parkinson’s Disease Rating Scale; DCR, Transtorno Comportamental do Sono REM; ICSD-3, Classificação Internacional de Distúrbios do Sono - 3ª edição; CBD, Canabidiol; THC, Tetraidrocanabinol; MoCA ,Montreal Cognitive Assessment

7.3 Risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés dos ECR incluídos, analisados por desfechos, está representado na **Figura 2** e detalhados no **Anexo III**.

Figura 2. Risco de viés dos estudos incluídos

	Geração da sequência de alocação	Sigilo de alocação	Mascaramento (participantes e equipe) : Gravidade da doença	Mascaramento (participantes e equipe) : Eventos adversos graves	Mascaramento (participantes e equipe) : Qualidade de vida	Mascaramento (participantes e equipe) : Função motora	Mascaramento (participantes e equipe) : Função cognitiva	Mascaramento (participantes e equipe) : Qualquer evento adverso	Mascaramento (avaliadores dos desfechos) : Gravidade da doença	Mascaramento (avaliadores dos desfechos) : Eventos adversos graves	Mascaramento (avaliadores dos desfechos) : Qualidade de vida	Mascaramento (avaliadores dos desfechos) : Função motora	Mascaramento (avaliadores dos desfechos) : Função cognitiva	Mascaramento (avaliadores dos desfechos) : Qualquer evento adverso	Dados incompletos dos desfechos: Gravidade da doença	Dados incompletos dos desfechos: Eventos adversos graves	Dados incompletos dos desfechos: Qualidade de vida	Dados incompletos dos desfechos: Função motora	Dados incompletos dos desfechos: Função cognitiva	Dados incompletos dos desfechos: Qualquer evento adverso	Relato seletivo dos desfechos	Outros vieses
Carroll, 2004	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Chagas, 2014	?	?	+	+	+	+	+	+	?	?	?	?	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
de Almeida, 2021	+	?	+	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
de Faria, 2020	?	?	+	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
Kanjanarangsichai, 2022	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Liu, 2025	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mitarnun, 2025	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Peball, 2020	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sieradzan, 2001	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
Tangrungruengkit, 2021	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+

Legenda: cor verde: baixo risco de viés; cor vermelha: alto risco de viés; cor amarela: risco incerto; sem cor: desfecho não avaliado.

7.4 Resultados dos ECR incluídos e avaliação da certeza da evidência

Os resultados dos ECR incluídos estão apresentados de forma narrativa e gráfica, conforme as comparações analisadas nesta revisão sistemática, e considerando os

desfechos analisados pelos estudos incluídos. Os resultados dos estudos individuais, por desfecho, foram disponibilizados no **Anexo IV**.

Um ECR não informou a dose nem a via de administração da intervenção; por esse motivo, seus dados não foram apresentados.^{70,71}

Os resultados de três estudos do tipo *crossover* (ou cruzado, onde o mesmo participante testa todas as intervenções em sequência, servindo como seu próprio controle) foram excluídos da análise. A exclusão foi necessária porque esses estudos não relataram os dados referentes apenas à sua primeira fase de tratamento.⁴⁷⁻⁴⁹

Os resultados estão descritos abaixo por tipo de intervenção (*cannabis* CBD/THC, CBD isolado e nabilona, todos versus placebo):

- **CBD/THC:** cinco estudos^{47,54-63,70,71} que avaliaram essa comparação foram incluídos. Os resultados foram apresentados individualmente por dose, conforme os **Quadros 8 e 9** e no **Anexo VII**. Não foi possível realizar metanálise, pois os estudos utilizaram diferentes doses de administração e, em alguns casos, não informaram a dose de CBD/THC administrada, o que inviabilizou a comparação adequada entre os estudos.
- **CBD isolado versus placebo:** dos três estudos^{48,50-53} avaliando esta comparação, dois⁵⁰⁻⁵³ foram incluídos nas metanálises qualidade de vida e função motora. Os desfechos gravidade da doença, eventos adversos graves e função cognitiva foram analisados a partir de um estudo único, e o desfecho quaisquer eventos adversos, descrito por três estudos.^{48,50-53}
- **Nabilona versus placebo:** dois estudos^{49,64-69} foram incluídos e todos os desfechos principais (gravidade da doença, função cognitiva, função motora e qualidade de vida) foram analisados com base em um único estudo cada. O desfecho quaisquer eventos adversos foi descrito por dois estudos.^{49,64-69} Para eventos adversos graves, um estudo⁶⁴⁻⁶⁹ relatou ausência de eventos.

7.4.1 Comparação 1: *Cannabis* CBD/THC versus placebo

Desfechos primários

Gravidade da doença

Quatro estudos^{47,54,56,70} avaliaram a associação de CBD/THC para este desfecho.

Um ECR⁵⁶⁻⁶¹ investigou a associação de CBD 100 mg/mL + THC 3,3 mg/mL, em solução oral, com dose final de 2,5 mg/kg/dia, correspondente a aproximadamente 2 mL/dia, e utilizou a ferramenta MDS-UPDRS. Observou-se efeito incerto sobre a gravidade da doença, com DM de 8,84 após duas semanas de seguimento (IC95% 0,67 a 17,01; 1 ECR, 61 participantes; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 8 e Anexo VII**). No mesmo ECR⁵⁶⁻⁶¹, a associação de CBD 100 mg/mL + THC 3,3 mg/mL, em solução oral, foi avaliada por meio da ferramenta NMSS. Observou-se efeito incerto sobre a gravidade da doença, com diferença média (DM) de 8,45 após duas semanas de seguimento (IC95% -3,09 a 19,9; 1 ECR, 61 participantes; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 8 e Anexo VII**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Outro ECR^{54,55} avaliou a associação de CBD 100 mg/mL + THC 3,9 mg/mL, em solução sublingual, com dose média administrada de 15,59 ± 5,04 mg/dia de CBD e 0,61 ± 0,19 mg/dia de THC, utilizando a ferramenta UPDRS. Observou-se efeito incerto sobre a gravidade da doença, com DM de - 6,60 após oito semanas de seguimento (IC95% - 25,84 a 12,64; 1 ECR, 36 participantes; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 8 e Anexo VII**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Por fim, o estudo de Carrol, 2014⁴⁷ não apresentou os resultados da primeira fase do estudo e Tangrungruengkit, 2021^{70,71} investigou o óleo de *cannabis* na proporção CBD:THC 1:1, e utilizou a ferramenta MDS-UPDRS mas não informou a dose nem a via de administração da intervenção.

Eventos adversos graves

Entre os cinco ECR^{47,54-63,70,71} que investigaram a associação de CBD/THC versus placebo para este desfecho, dois não relataram eventos adversos graves. Um ECR⁵⁶⁻⁶¹ descreveu a ocorrência de um evento adverso grave no grupo tratado com CBD 100mg/mL + THC 3,3 mg/mL solução oral - dose final de 2,5 mg/kg/dia, correspondente a aproximadamente 2 mL/dia e nenhum no grupo placebo. Dessa maneira, os efeitos do *cannabis* sobre o risco de eventos adversos graves são incertos (RR 2,91; IC95% 0,12 a 68,66; 1 ECR, 61 participantes; certeza de evidência muito baixa; **Quadro 8 e Anexo VII**). O estudo de Carrol, 2014⁴⁷ não apresentou os resultados da primeira fase do estudo

e Tangrungruengkit, 2021^{70,71} não informou a dose nem a via de administração da intervenção. A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.

Quadro 8. Resultados dos desfechos primários: CBD/THC versus placebo.

Desfecho	Comparação	Ferramentas	Período de seguimento	n (intervenção/placebo)	Diferença de média ou Risco Relativo (IC95%)	Certeza da evidência
Gravidade da doença	CBD 1,25 mg + THC 2,5 mg por cápsula - dose final 0,25 mg de THC por kg de peso do paciente versus placebo ⁴⁷	UPDRS	duas semanas	9/8	Estudo crossover (cruzado); sem resultados da primeira fase.	
	CBD 100mg/mL + THC 3,3mg/mL, solução oral (dose diária de 2,5 mg/kg, correspondente a aproximadamente 2 mL) versus placebo ⁵⁶⁻⁶¹	MDS-UPDRS	duas semanas	31/30	DM 8,84 (IC95% 0,67 a 17,01)	Muito baixa ^{a,b}
		NMSS			DM 8,45 (IC95% - 3,09 a 19,9)	Muito baixa ^{a,b}
	CBD 100 mg/mL + THC 3,9 mg/mL, solução sublingual (dose média administrada de 15,59 ± 5.04 mg/dia de CBD e 0,61 ± 0,19 mg/dia de THC) versus placebo ^{54,55}	UPDRS	oito semanas	19/17	DM -6,60 (IC 95% - 25,84 a 12,64)	Muito baixa ^{a,b}

	CBD 101,9 mg/mL + THC 4,8 mg/mL, solução sublingual (dose média administrada de 26,0 ±9,10 mg/dia de CBD e 1,2 ±0,42 mg/dia de THC) versus placebo ^{62,63}	Não avaliado.				
	CBD + THC 1:1, óleo de <i>cannabis</i> versus placebo ^{70,71}	Estudo não informou a dose nem a via de administração da intervenção.				
Eventos adversos graves	CBD 1,25 mg/THC 2,5 mg por cápsula - dose final 0,25 mg de THC por kg de peso do paciente versus placebo ⁴⁷	-	duas semanas	9/8	Estudo crossover (cruzado); sem resultados da primeira fase.	
	CBD 100mg/mL + THC 3,3mg/mL, solução oral (dose diária de 2,5 mg/kg, correspondente a aproximadamente 2 mL) versus placebo ⁵⁶⁻⁶¹	-	duas semanas	31/30	RR 2,91; IC95% 0,12 a 68,66	Muito baixa ^b
	CBD 100 mg/mL + THC 3,9 mg/mL, solução sublingual	Nenhum evento adverso grave relatado.				

	(dose média administrada de 15,59 ± 5.04 mg/dia de CBD e 0,61 ± 0,19 mg/dia de THC) versus placebo ^{54,55}	
	CBD 101,9 mg/mL + THC 4,8 mg/mL, solução sublingual (dose média administrada de 26,0 ± 9,10 mg/dia de CBD e 1,2 ± 0,42 mg/dia de THC) versus placebo ^{62,63}	Nenhum evento adverso grave relatado.
	CBD + THC 1:1, óleo de <i>cannabis</i> versus placebo ^{70,71}	Estudo não informou a dose nem a via de administração da intervenção.

Legenda: ^{a,b} redução da certeza da evidência por risco de viés e imprecisão. CBD: Canabidiol; DM: diferença de médias; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale; NMSS: Non-Motor Symptoms Scale; RR: risco relativo, THC: Tetraidrocanabinol; UPDRS: Unified Parkinson’s Disease Rating Scale.

Desfechos secundários

Qualidade de vida

Quatro estudos^{47,54-61,70,71} avaliaram a associação de CBD + THC para este desfecho.

Um ECR⁵⁶⁻⁶¹ investigou a associação de CBD 100 mg/mL/THC 3,3 mg/mL, em solução oral, com dose final de 2,5 mg/kg/dia, correspondente a aproximadamente 2 mL/dia, e utilizou a ferramenta PDQ-39. Observou-se efeito incerto sobre a qualidade de vida, com DM 5,87 após duas semanas de seguimento (IC95% - 3,01 a 14,75; 1 ECR, 61 participantes; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9 e Anexo VII**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Outro ECR^{54,55} avaliou a associação de CBD 100 mg/mL + THC 3,9 mg/mL, em solução sublingual, com dose média administrada de $15,59 \pm 5.04$ mg/dia de CBD e $0,61 \pm 0,19$ mg/dia de THC, utilizando a ferramenta EQ-5D-5L. Observou-se efeito incerto sobre a qualidade de vida, com DM - 0,05 após oito semanas de seguimento (IC95% -0,22 a 0,12; 1 ECR, 36 participantes; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9 e Anexo VII**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Por fim, o estudo de Carrol, 2014⁴⁷ não apresentou os resultados da primeira fase do estudo e Tangrungruengkit, 2021^{70,71} investigou o óleo de *cannabis* na proporção CBD:THC 1:1, e utilizou a ferramenta MDS-UPDRS mas não informou a dose nem a via de administração da intervenção.

Função motora

Cinco ECR^{47,54-63,70,71} investigaram a associação de *cannabis* CBD/THC para este desfecho.

Um ECR⁵⁶⁻⁶¹ investigou a associação de CBD 100 mg/mL + THC 3,3 mg/mL, em solução oral, com dose final de 2,5 mg/kg/dia, correspondente a aproximadamente 2 mL/dia, e utilizou a MDS-UPDRS, parte III. Observou-se efeito incerto sobre a função motora, com DM 1,82 após duas semanas de seguimento (IC95% -3,49 a 7,13; 1 ECR, 61 participantes; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Outro ECR^{54,55} avaliou a associação de CBD 100 mg/mL + THC 3,9 mg/mL, em solução sublingual, com dose média administrada de $15,59 \pm 5,04$ mg/dia de CBD e $0,61 \pm 0,19$ mg/dia de THC, utilizando a UPDRS, parte III. Observou-se efeito incerto sobre a função motora, com DM - 1,73 após oito semanas de seguimento (IC95% -12,92 a 9,46; 1 ECR, 36 participantes; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Um ECR^{62,63} investigou a associação de CBD 101,9 mg/mL + THC 4,8 mg/mL, em solução sublingual, com dose média administrada de $26,0 \pm 9,10$ mg/dia de CBD e $1,2 \pm 0,42$ mg/dia de THC, e utilizou a MDS-UPDRS, parte III. Observou-se efeito incerto sobre a função motora, com DM -7,00 após 12 semanas de seguimento (IC95% -18,49 a 4,49; 1 ECR, 51 participantes; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9 e Anexo VII**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Por fim, o estudo de Carrol, 2014⁴⁷ não apresentou os resultados da primeira fase do estudo e Tangrungruengkit, 2021^{70,71} investigou o óleo de *cannabis* na proporção CBD:THC 1:1, e utilizou a ferramenta MDS-UPDRS mas não informou a dose nem a via de administração da intervenção.

Função cognitiva

Dois estudos⁵⁶⁻⁶³ investigaram a associação de *cannabis* CBD/THC para este desfecho e utilizaram a ferramenta MoCA.

Um ECR⁵⁶⁻⁶¹ investigou a associação de CBD 100 mg/mL + THC 3,3 mg/mL, em solução oral, com dose final de 2,5 mg/kg/dia, correspondente a aproximadamente 2 mL/dia. Observou-se efeito incerto sobre a cognição, com DM - 0,83 após duas semanas de seguimento (IC95% - 1,55 a 0,89; 1 ECR, 61 participantes; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9 e Anexo VII**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Outro ECR^{62,63} investigou a associação de CBD 101,9 mg/mL + THC 4,8 mg/mL, em solução sublingual, com dose média administrada de $26,0 \pm 9,10$ mg/dia de CBD e $1,2 \pm 0,42$ mg/dia de THC. Observou-se efeito incerto sobre a cognição, com DM -0,50 após 12 semanas de seguimento (IC95% - 6,55 a 5,55; 1 ECR, 51 participantes; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9 e Anexo VII**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Quaisquer eventos adversos

Cinco ECR^{47,54-63,70,71} avaliaram a proporção de participantes com pelo menos um evento adverso para este desfecho.

Um ECR⁵⁶⁻⁶¹ investigou a associação de CBD 100 mg/mL + THC 3,3 mg/mL, em solução oral, com dose final de 2,5 mg/kg/dia, correspondente a aproximadamente 2 mL/dia, e avaliou a ocorrência de quaisquer eventos adversos. Observou-se efeito incerto sobre a ocorrência de eventos adversos após duas semanas de seguimento, com RR 1,01 (IC95% 0,81 a 1,26; 1 ECR, 61 participantes; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9 e Anexo VII**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Outro ECR^{54,55} avaliou a associação de CBD 100 mg/mL + THC 3,9 mg/mL, em solução sublingual, com dose média administrada de 15,59 ± 5.04 mg/dia de CBD e 0,61 ± 0,19 mg/dia de THC, quanto à ocorrência de quaisquer eventos adversos. Observou-se efeito incerto sobre a ocorrência de eventos adversos após oito semanas de seguimento, com RR 1,01 (IC95% 0,50 a 2,01; 1 ECR, 36 participantes; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9 e Anexo VII**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Um ECR^{62,63} investigou a associação de CBD 101,9 mg/mL/THC 4,8 mg/mL, em solução sublingual, com dose média administrada de 26,0 ± 9,10 mg/dia de CBD e 1,2 ± 0,42 mg/dia de THC, e avaliou quaisquer eventos adversos. Observou-se efeito incerto sobre a ocorrência de eventos adversos após 12 semanas de seguimento, com RR 1,24 (IC95% 0,45 a 3,41; 1 ECR, 51 participantes; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9 e Anexo VII**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Por fim, o estudo de Carrol, 2014⁴⁷ não apresentou os resultados da primeira fase do estudo e Tangrungruengkit, 2021^{70,71} investigou o óleo de *cannabis* na proporção CBD:THC 1:1, e utilizou a ferramenta MDS-UPDRS mas não informou a dose nem a via de administração da intervenção.

Quadro 9. Resultados dos desfechos secundários: CBD/THC versus placebo.

Desfecho	Comparação	Ferramentas	Período de seguimento	n (intervenção/placebo)	Diferença de média ou Risco Relativo (IC95%)	Certeza da evidência
Qualidade de vida	CBD 1,25 mg + THC 2,5 mg por cápsula - dose final 0,25 mg de THC por kg de peso do paciente versus placebo ⁴⁷	PDQ-39	duas semanas	9/8	Estudo crossover (cruzado); sem resultados da primeira fase.	
	CBD 100mg/mL + THC 3,3mg/mL, solução oral (dose diária de 2,5 mg/kg, correspondente a aproximadamente 2 mL) versus placebo ⁵⁶⁻⁶¹	PDQ-39	duas semanas	31/30	DM 5,87 (IC95% - 3,01 a 14,75)	Muito baixa ^{a,b}
	CBD 100 mg/mL + THC 3,9 mg/mL, solução sublingual (dose média administrada de 15,59 ± 5.04 mg/dia de CBD e 0,61 ± 0,19 mg/dia de THC) versus placebo ^{54,55}	EQ-5D-5L	oito semanas	19/17	DM -0,05 (IC95% - 0,22 a 0,12)	Muito baixa ^{a,b}
	CBD 101,9 mg/mL + THC 4,8 mg/mL, solução sublingual (dose média	Não avaliado.				

	administrada de 26,0 ±9,10 mg/dia de CBD e 1,2 ±0,42 mg/dia de THC) versus placebo ^{62,63}					
	CBD + THC 1:1, óleo de <i>cannabis</i> versus placebo ^{70,71}	Estudo não informou a dose nem a via de administração da intervenção.				
Função motora	CBD 1,25 mg + THC 2,5 mg por cápsula - dose final 0,25 mg de THC por kg de peso do paciente versus placebo ⁴⁷	UPDRS, parte III, questões 32 a 34, discinesia	duas semanas	9/8	Estudo crossover (cruzado); sem resultados da primeira fase.	
	CBD 100mg/mL + THC 3,3mg/mL, solução oral (dose diária de 2,5 mg/kg, correspondente a aproximadamente 2 mL) versus placebo ⁵⁶⁻⁶¹	MDS-UPDRS, parte III	duas semanas	31/30	DM 1,82 (IC95% - 3,49 a 7,13)	Muito baixa ^{a,b}
	CBD 100 mg/mL + THC 3,9 mg/mL, solução sublingual (dose média administrada de 15,59 ± 5.04 mg/dia de CBD e 0,61 ± 0,19 mg/dia	UPDRS, parte III	oito semanas	19/17	DM -1,73 (IC95% - 12,92 a 9,46)	Muito baixa ^{a,b}

	de THC) versus placebo ^{54,55}					
	CBD 101,9 mg/mL + THC 4,8 mg/mL, solução sublingual (dose média administrada de 26,0 ±9,10 mg/dia de CBD e 1,2 ±0,42 mg/dia de THC) versus placebo ^{62,63}	MDS-UPDRS, parte III	12 semanas	27/24	DM -7,00 (IC95% - 18,49 a 4,49)	Muito baixa ^{a,b}
	CBD + THC 1:1, óleo de <i>cannabis</i> versus placebo ^{70,71}	Estudo não informou a dose nem a via de administração da intervenção.				
Função cognitiva	CBD 1,25 mg + THC 2,5 mg por cápsula - dose final 0,25 mg de THC por kg de peso do paciente versus placebo ⁴⁷	Não avaliado.				
	CBD 100mg/mL + THC 3,3mg/mL, solução oral (dose diária de 2,5 mg/kg, correspondente a aproximadamente 2 mL) versus placebo ⁵⁶⁻⁶¹	MoCA	duas semanas	31/30	DM -0,83 (IC95% - 1,55 a 0,89)	Muito baixa ^{a,b}

	CBD 100 mg/mL + THC 3,9 mg/mL, solução sublingual (dose média administrada de 15,59 ± 5.04 mg/dia de CBD e 0,61 ± 0,19 mg/dia de THC) versus placebo ^{54,55}	Não avaliado.				
	CBD 101,9 mg/mL + THC 4,8 mg/mL, solução sublingual (dose média administrada de 26,0 ± 9,10 mg/dia de CBD e 1,2 ± 0,42 mg/dia de THC) versus placebo ^{62,63}	MoCA	12 semanas	27/24	DM -0,50 (IC95% - 6,55 a 5,55)	Muito baixa ^{a,b}
	CBD/THC 1:1, óleo de <i>cannabis</i> ^{70,71}	Não avaliado.				
Quaisquer eventos adversos	CBD 1,25 mg + THC 2,5 mg por cápsula - dose final 0,25 mg de THC por kg de peso do paciente versus placebo ⁴⁷	-	duas semanas	9/8	Estudo crossover (cruzado); sem resultados da primeira fase.	
	CBD 100mg/mL + THC 3,3mg/mL, solução oral (dose	-	duas semanas	31/30	RR 1,01 (IC95% 0,81 a 1,26)	Muito baixa ^{a,b}

	diária de 2,5 mg/kg, correspondente a aproximadamente 2 mL) versus placebo ⁵⁶⁻⁶¹					
	CBD 100 mg/mL + THC 3,9 mg/mL, solução sublingual (dose média administrada de 15,59 ± 5.04 mg/dia de CBD e 0,61 ± 0,19 mg/dia de THC) ^{54,55}	-	oito semanas	19/17	RR 1,01 (IC95% 0,50 a 2,01)	Muito baixa ^{a,b}
	CBD 101,9 mg/mL + THC 4,8 mg/mL, solução sublingual (dose média administrada de 26,0 ± 9,10 mg/dia de CBD e 1,2 ± 0,42 mg/dia de THC) versus placebo ^{62,63}	-	12 semanas	27/24	RR 1,24 (IC95% 0,45 a 3,41)	Muito baixa ^{a,b}
	CBD/THC 1:1, óleo de <i>cannabis</i> versus placebo ^{70,71}	Estudo não informou a dose nem a via de administração da intervenção.				

Legenda: ^{a,b} redução da certeza da evidência por risco de viés e imprecisão. CBD: Canabidiol; DM: diferença de médias; ECR: ensaio clínico randomizado; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; IC: Intervalo de confiança; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale; PDQ-39: Parkinson’s Disease Questionnaire-39; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; RR: risco relativo, THC: Tetraidrocannabinol; UPDRS: Unified Parkinson’s Disease Rating Scale.

7.4.2 Comparação 2: CBD versus placebo

Desfechos primários

Gravidade da doença

Um ECR^{50,51} avaliou o efeito do CBD 75 mg/dia em comparação ao placebo, utilizando a ferramenta UPDRS. O intervalo de confiança foi amplo e compatível com redução e aumento da escala com a intervenção em comparação ao placebo (DM - 2,74; IC95% - 3,92 a 9,40; 1 ECR, 14 participantes).

Um ECR^{50,51} avaliou o efeito do CBD 300 mg/dia em comparação ao placebo, utilizando a ferramenta UPDRS. Observou-se efeito incerto sobre a gravidade da doença após seis semanas de seguimento, com DM - 0,83 (IC95% - 7,56 a 5,90; 1 ECR, 14 participantes; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 10**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Eventos adversos graves

Um estudo^{52,53} descreveu a ocorrência de eventos adversos graves. Os efeitos do CBD 300 mg/dia sobre o risco de eventos adversos graves são incertos (RR 0,31; IC95% 0,01 a 7,15; 1 ECR, 31 participantes; certeza de evidência muito baixa; **Quadro 10**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Quadro 10. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências dos desfechos primários: CBD 300 mg/dia *versus* placebo.

Paciente ou população: pessoas diagnosticadas com Doença de Parkinson idiopática. Contexto: ambulatorial Intervenção: CBD 300 mg/dia Comparação: placebo							
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Cannabis CBD	Diferença				
Gravidade da doença (ferramenta UPDRS; escala varia de 0 a 120 pontos; quanto maior pontuação pior gravidade) <i>seis semanas após início do tratamento</i>	-	-	DM -0,83 (- 7,56 a 5,90)	-	14 (1 ECR ^{50,51})	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos do CBD 300 mg/dia na gravidade da doença são incertos.
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave <i>quatro semanas após início do tratamento</i>	67 por 1.000	21 por 1.000 (1 a 477)	46 em 1.000 (- 66 a 410)	RR 0,31 (0,01 a 7,15)	31 (1 ECR ^{52,53})	⊕○○○ Muito baixa ^{c,d}	Os efeitos do CBD 300 mg/dia em relação aos eventos adversos graves são incertos.
O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). CBD: Canabidiol; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; N: número; RR: risco relativo.							
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito.							

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações:

a. Risco de viés: o estudo Chagas, 2014 apresentou risco incerto em relação aos domínios de geração da sequência de alocação, sigilo de alocação e relato seletivo dos desfechos (redução em um nível).

b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, com intervalo de confiança amplo que compreende tanto um benefício trivial quanto um risco importante na avaliação da gravidade da doença, considerando o valor de diferença clinicamente relevante de 4,3 pontos para a ferramenta UPDRS (redução em dois níveis).

c. Risco de viés: o estudo de Almeida, 2021, apresentou risco de viés incerto para os domínios sigilo de alocação, mascaramento dos participantes e equipe, mascaramento dos avaliadores dos desfechos e alto risco para dados incompletos dos desfechos (redução em um nível).

d. Imprecisão: baixo número de eventos e intervalo de confiança amplo que compreende tanto aumento importante, nenhum efeito e redução importante dos eventos (redução em dois níveis).

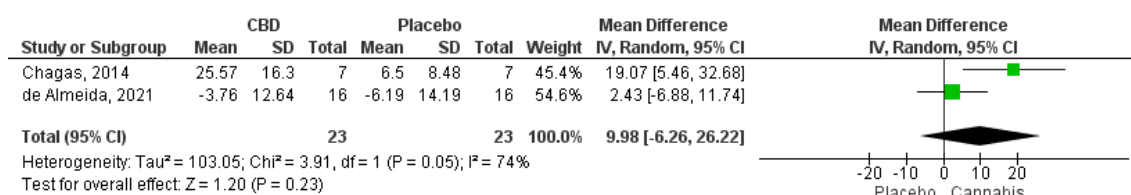
Desfechos secundários

Qualidade de vida

Um ECR^{50,51} avaliou o efeito do CBD 75 mg/dia em comparação ao placebo, utilizando a ferramenta PDQ-39. O intervalo de confiança foi amplo e compatível com redução e aumento da escala com a intervenção em comparação ao placebo (DM 3,50; IC95% - 7,45 a 14,45; 1 ECR, 14 participantes).

Dois estudos⁵⁰⁻⁵³ compararam o efeito da CBD 300 mg/dia em comparação ao placebo utilizando a ferramenta PDQ-39. Observou-se um efeito incerto sobre a qualidade de vida no período de seis a 12 semanas de seguimento (DM 9,98; IC95% - 6,26 a 26,22; 2 ECR, 46 participantes; certeza da evidência muito baixa; **Figura 3, Quadro 11**). A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Figura 3. CBD 300 mg/dia *versus* placebo. Desfecho qualidade de vida, medido pela ferramenta PDQ-39.

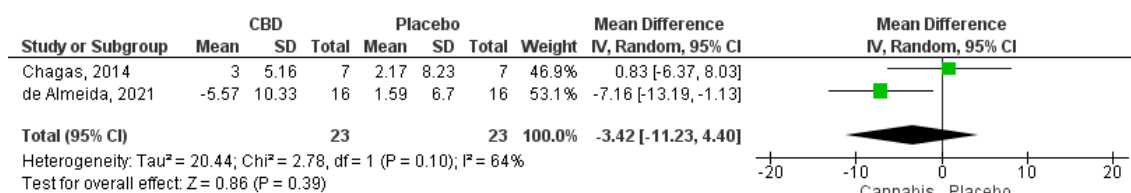


Função motora

Um ECR^{50,51} avaliou o efeito do CBD 75 mg/dia em comparação ao placebo, utilizando a ferramenta UPDRS, parte III. O intervalo de confiança foi amplo e compatível com redução e aumento da escala com a intervenção em comparação ao placebo (DM 1,68; IC95% - 5,76 a 9,12; 1 ECR, 14 participantes).

Três^{48,50-53} ECR compararam o efeito da CBD 300 mg/dia em comparação ao placebo utilizando a ferramenta UPDRS, parte III. Na síntese de dois estudos⁵⁰⁻⁵³, observou-se um efeito incerto sobre a função motora no período de seis a 12 semanas de seguimento (DM - 3,42; IC95% - 11,23 a 4,40; 2 ECR, 46 participantes; certeza da evidência muito baixa; **Figura 4; Quadro 11**). O estudo de Faria, 2020⁴⁸ não apresentou os resultados da primeira fase do estudo, devido ao seu delineamento. A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés, inconsistência e imprecisão.

Figura 4. CBD 300 mg/dia versus placebo. Desfecho função motora, medido pela ferramenta UPDRS, parte III.



Função cognitiva

Um estudo⁴⁸ comparou o efeito da CBD 300 mg/dia versus placebo utilizando a ferramenta *Visual Analog Mood Scales*, porém o estudo não apresentou os resultados da primeira fase do estudo, devido ao seu delineamento (**Quadro 11**).

Quaisquer eventos adversos

Entre os três estudos^{48,50-53} que investigaram a associação de CBD 300 mg/dia versus placebo, dois estudos relataram ausência de quaisquer eventos adversos. Um estudo^{52,53} relatou dois eventos no grupo CBD 300 mg/dia e três no placebo, indicando incerteza sobre o efeito (RR 0,63; IC95% 0,12 a 3,24; 1 ECR, 31 participantes; certeza de evidência muito baixa; **Quadro 11**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés, inconsistência e imprecisão.

Quadro 11. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências dos desfechos secundários: CBD 300mg/dia *versus* placebo.

Paciente ou população: pessoas diagnosticadas com Doença de Parkinson idiopática. Contexto: ambulatorial Intervenção: CBD 300mg/dia Comparação: placebo							
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	CBD	Diferença				
Qualidade de vida (ferramenta PDQ-39; escala varia de 0 a 100 pontos; quanto maior pontuação pior qualidade de vida) <i>seis a 12 semanas após início do tratamento</i>	-	-	DM 9,98 (- 6,26 a 26,22)	-	46 (2 ECR ⁵⁰⁻⁵³)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	Os efeitos do CBD 300 mg/dia na qualidade de vida são incertos.
Função motora (ferramenta UPDRS, parte III; escala varia de 0 a 56 pontos; quanto maior pontuação pior a função motora) <i>seis a 12 semanas após início do tratamento</i>	-	-	DM - 3,42 (- 11,23 a 4,40)	-	46 (2 ECR ⁵⁰⁻⁵³)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,d,e}	Os efeitos do CBD 300 mg/dia na função motora são incertos.
Função cognitiva (escala <i>Visual Analog Mood Scales</i>)	-	-	-	-	-	-	Estudo não apresentou os resultados da primeira fase do estudo, devido ao seu delineamento (<i>crossover</i>).
Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso <i>quatro semanas após início do tratamento</i>	200 por 1.000	126 por 1.000 (24 para 648)	74 menos por 1.000 (de 176 menos para 448 mais)	RR 0,63 (0,12 a 3,24)	31 (1 ECR ^{52,53})	⊕○○○ Muito baixa ^{f,g}	Os efeitos do CBD 300 mg/dia em relação a quaisquer eventos adversos são incertos.
* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). CBD: Canabidiol; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire – 39 items; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; N: número; RR: risco relativo.							
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.							

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações:

a. Risco de viés: o estudo Chagas, 2014 apresentou risco incerto em relação aos domínios de geração da sequência de alocação, sigilo de alocação e relato seletivo dos desfechos (redução em um nível).

b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e intervalo de confiança amplo que compreende tanto um efeito trivial quanto um risco importante na avaliação da qualidade de vida, considerando uma diferença clínica minimamente relevante de 4,72 pontos para a ferramenta PDQ-39 (redução em dois níveis).⁴²

c. Inconsistência: $I^2 = 47\%$, indicando heterogeneidade significativa e direção do efeito diferente entre estudos (redução em um nível).

d. Inconsistência: $I^2 = 40\%$, indicando heterogeneidade significativa e direção do efeito diferente entre estudos (redução em um nível).

e. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e intervalo de confiança amplo que compreende um benefício quanto um risco na avaliação da função motora, considerando o valor de diferença clínica minimamente relevante de 2,5 pontos na ferramenta UPDRS, parte III (redução em dois níveis).⁴³

f. Risco de viés: o estudo de Almeida, 2021, apresentou risco de viés incerto para os domínios sigilo de alocação, mascaramento dos participantes e equipe, mascaramento dos avaliadores dos desfechos e alto risco para dados incompletos dos desfechos (redução em um nível).

g. Imprecisão: intervalo de confiança amplo que compreende tanto aumento importante quanto redução importante dos eventos (redução em dois níveis).

7.4.3 Comparação 3: Nabilona versus placebo

Desfechos primários

Gravidade da doença

Dois ECR^{49,64-69} compararam o efeito da nabilona versus placebo.

Um ECR⁶⁴⁻⁶⁹ avaliou a dose máxima de 2 mg/dia, que utilizando a ferramenta NMSS, encontrou que pode ter pouco ou nenhum um efeito em um período de seguimento de quatro semanas (DM 2,31; IC95% –16,96 a 21,58; 1 ECR, 38 participantes; certeza da evidência baixa; **Quadro 12**). A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.

O outro estudo⁴⁹, avaliando a dose de 0,03 mg/kg até o miligrama inteiro mais próximo, utilizou a ferramenta *Modified Webster Scale*, não pôde ser incluído nesta síntese específica porque, por ter um delineamento do tipo *crossover* (cruzado), os dados relativos apenas à sua primeira fase de tratamento não foram disponibilizados.

Eventos adversos graves

No ECR⁶⁴⁻⁶⁹ que comparou a nabilona ao placebo, não foram relatados eventos adversos graves. Os efeitos da nabilona 2 mg/dia em relação a eventos adversos graves são incertos (1 ECR, 38 participantes; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 12**). A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.

Quadro 12. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências dos desfechos primários: Nabilona 2 mg/dia ou a dose máxima tolerada *versus* placebo.

Paciente ou população: pessoas diagnosticadas com Doença de Parkinson idiopática.

Contexto: ambulatorial

Intervenção: nabilona 2 mg/dia ou a dose máxima tolerada

Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Nabilona	Diferença				
Gravidade da doença (ferramenta NMSS; escala varia de 0 a 360 pontos; quanto maior pontuação pior gravidade) <i>quatro semanas após início do tratamento</i>	-	-	DM 2,31 (- 16,96 a 21,58)	-	38 (1 ECR ⁶⁴⁻⁶⁹)	⊕⊕○○ Baixa ^a	Nabilona pode ter pouco ou nenhum efeito na gravidade da doença.
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave	Não foram relatados eventos adversos graves.			-	38 (1 ECR ⁶⁴⁻⁶⁹)	⊕○○○ Muito baixa ^b	Os efeitos da nabilona em relação a eventos adversos graves são incertos.

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%). ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; N: número; NMSS: Non-Motor Symptoms Scale; RR: risco relativo.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito.

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações:

a. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e intervalo de confiança amplo que compreende tanto uma melhora (-17 pontos) quanto uma piora (22 pontos) da gravidade da doença, em uma escala de 0 a 360 (redução em dois níveis).

b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e importante incerteza nos resultados (redução em três níveis).

Desfechos secundários

Qualidade de vida

Um ECR⁶⁴⁻⁶⁹ comparou o efeito da nabilona 2 mg/dia *versus* placebo utilizando a ferramenta PDQ-39. Nabilona 2 mg/dia pode ter pouco ou nenhum efeito na qualidade de vida em um período de seguimento de quatro semanas (DM -0,22; IC95% -10,08 a 9,64; 1 ECR, 38 participantes; certeza da evidência baixa; **Quadro 13**). A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.

Função motora

Um ECR⁶⁴⁻⁶⁹ comparou o efeito da nabilona 2 mg/dia *versus* placebo utilizando a ferramenta MDS-UPDRS, parte III. Nabilona 2 mg/dia pode ter pouco ou nenhum efeito na função motora em um período de seguimento de quatro semanas, com DM de -1,64 (IC95% - 7,84 a 4,56; 1 ECR, 38 participantes; certeza da evidência baixa; **Quadro 13**). A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.

Função cognitiva

Um ECR⁶⁴⁻⁶⁹ comparou o efeito de nabilona 2 mg/dia *versus* placebo utilizando a ferramenta MoCA. Nabilona 2 mg/dia pode ter pouco ou nenhum efeito na função cognitiva em um período de seguimento de quatro semanas com DM de 0,68 (IC95% - 0,21 a 1,57; 1 ECR, 38 participantes; certeza da evidência baixa; **Quadro 13**). A certeza da evidência foi reduzida por imprecisão.

Quaisquer eventos adversos

Dois ECR^{49,64-69} compararam o efeito de nabilona 2 mg/dia *versus* placebo. Observou-se que nabilona 2 mg/dia pode resultar em redução no risco de quaisquer eventos adversos (RR 0,53; IC95% 0,30 a 0,95; 1 ECR, 38 participantes; certeza da evidência baixa; **Quadro 13**), com redução da certeza da evidência devido à imprecisão. O outro ECR⁴⁹, com delineamento *crossover*, não disponibilizou resultados da primeira fase.

Quadro 13. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências dos desfechos secundários: Nabilona 2 mg/dia ou a dose máxima tolerada *versus* placebo.

	Nabilona versus placebo						
	Paciente ou população: pessoas diagnosticadas com Doença de Parkinson idiopática.						
	Contexto: ambulatorial						
	Intervenção: nabilona 2 mg/dia ou a dose máxima tolerada						
	Comparação: placebo						
Desfechos secundários	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Nabilona	Diferença				
Qualidade de vida (ferramenta PDQ-39; escala varia de 0 a 100 pontos; quanto maior pontuação pior qualidade de vida) quatro semanas após início do tratamento	-	-	DM - 0,22 (- 10,08 a 9,64)	-	38 (1 ECR ⁶⁴⁻⁶⁹)	⊕⊕○○ Baixa ^a	Nabilona pode ter pouco ou nenhum efeito na qualidade de vida.
Função motora (ferramenta MDS-UPDRS, parte III; escala varia de 0 a 72 pontos; quanto maior pontuação pior a função motora) quatro semanas após início do tratamento	-	-	DM - 1,64 (- 7,84 a 4,56)	-	38 (1 ECR ⁶⁴⁻⁶⁹)	⊕⊕○○ Baixa ^b	Nabilona pode ter pouco ou nenhum efeito na função motora.

Função cognitiva (ferramenta MoCA; escala varia de 0 a 30 pontos; quanto menor pontuação pior a função) <i>quatro semanas após início do tratamento</i>	-	-	DM 0,68 (- 0,21 a 1,57)	-	38 (1 ECR ⁶⁴⁻⁶⁹)	⊕⊕○○ Baixa ^c	Nabilona pode ter pouco ou nenhum efeito na função cognitiva.
Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso <i>quatro semanas após início do tratamento</i>	421 por 1.000	223 por 1.000 (126 para 400)	198 menos por 1.000 (de 295 menos para 21 menos)	RR 0,53 (0,30 a 0,95)	38 (1 ECR ⁶⁴⁻⁶⁹)	⊕⊕○○ Baixa ^d	Nabilona pode resultar em redução no risco de quaisquer eventos adversos.

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire – 39 items; N: número; RR: risco relativo.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito.

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações:

a. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e estudo único, com intervalo de confiança amplo que compreende tanto um benefício quanto um risco importante na avaliação da qualidade de vida, considerando uma diferença clínica minimamente relevante de 4,72 pontos para a ferramenta PDQ-39 (redução em dois níveis).

b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e estudo único, com intervalo de confiança amplo que compreende tanto um benefício quanto um risco importante na avaliação da gravidade da doença, considerando o valor de diferença clinicamente relevante de 3,25 pontos para detectar uma melhora mínima, porém clinicamente relevante, e 4,63 pontos para identificar uma piora mínima, porém clinicamente relevante na ferramenta MDS - UPDRS, parte III (redução em dois níveis).

c. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e estudo único, com intervalo de confiança que compreende tanto uma redução quanto um aumento na pontuação da ferramenta MoCA para avaliar qualidade de vida (redução em dois níveis).

d. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e estudo único, razão entre limite superior e inferior do IC95% superior a 3, indicando um intervalo amplo e incerteza relevante (redução de dois níveis).

8. DISCUSSÃO

Os efeitos dos derivados da *cannabis* em pessoas com DP foram avaliados por 15 ECR⁴⁷⁻⁷⁷, sendo dez com resultados disponíveis e com tamanho amostral variando de nove a 61 participantes. Oito estudos avaliaram seguimento de curto prazo, com duração variando de duas a 12 semanas, e dois estudos investigaram o efeito agudo (algumas horas) da *cannabis*.

Há incertezas quanto aos efeitos da CBD/THC, independente da dose, para o tratamento da Doença de Parkinson nos desfechos de gravidade da doença e função motora, qualidade de vida e função cognitiva, com evidência variando de muito baixa a baixa certeza. De forma semelhante, em relação aos desfechos de segurança, há incertezas quanto aos efeitos da *cannabis* CBD/THC no risco de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos (evidência de certeza muito baixa).

Quanto aos efeitos do CBD 300 mg/dia, há incertezas tanto nos desfechos de gravidade da doença, função motora e qualidade de vida e segurança (evidência de certeza muito baixa).

Por fim, a nabilona 2 mg/dia pode ter pouco ou nenhum efeito nos desfechos de gravidade da doença, qualidade de vida, função motora, função cognitiva (evidência de certeza baixa). Quanto à segurança, há incertezas sobre o risco de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa), mas a nabilona pode reduzir o risco de quaisquer eventos adversos (evidência de certeza baixa).

As principais limitações metodológicas dos ECR finalizados envolveram à falta de mascaramento dos participantes e equipe (viés de condução), falta de mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de aferição), perda de seguimento dos participantes (viés de atrito) e relato seletivo dos desfechos. A certeza da evidência foi adicionalmente reduzida por imprecisão nas estimativas de tamanho de efeito e inconsistência. Além disso, todos os ECR incluídos apresentaram tempo de seguimento de curto prazo (de algumas horas até 12 semanas), o que limita a extrapolação dos resultados para acompanhamentos mais longos. Um ECR^{70,71} não informou a dose nem a via de administração da intervenção; por esse motivo, seus dados não foram apresentados.

Duas revisões sistemáticas com metanálise avaliaram previamente o uso de derivados de *cannabis* em pessoas com DP. Uma delas incluiu 15 estudos, sendo seis ECR, e não encontrou melhora significativa na função motora e discinesia, destacando heterogeneidade entre as formulações e alto risco de viés.⁷⁸ De forma semelhante, Urbi e colaboradores, 2022 analisaram cinco ECR e também observaram ausência de benefícios consistentes em função motora e qualidade de vida, além de eventos adversos leves.²⁰ Esses resultados corroboram os achados da presente revisão, que identificou incertezas quanto à efetividade dos derivados de *cannabis*, embora tenha estratificado as análises por intervenção (CBD/THC, CBD isolado e nabilona), oferecendo uma avaliação mais específica dos efeitos e da segurança de cada composto.

Quanto à incorporação dos derivados da *cannabis* em sistemas de saúde, até o momento a Conitec não avaliou nenhum derivado da *cannabis* para DP²³, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)²⁴, o *National Health Service Scotland* (NHS Scotland) e a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CDA-AMC) também não avaliaram a *cannabis* e seus derivados para DP.

Os ECR em andamento⁷²⁻⁷⁷ têm potencial para contribuir com novas evidências. Entretanto, a heterogeneidade em relação às populações, intervenções e formulações pode novamente dificultar a comparação e a síntese dos resultados.

9. CONCLUSÕES

Há incertezas quanto aos efeitos **CBD/THC**, independente da dose, para o tratamento da Doença de Parkinson nos desfechos de gravidade da doença e função motora, qualidade de vida e função cognitiva, com evidência de muito baixa certeza. De forma semelhante, em relação aos desfechos de segurança, há incertezas quanto aos efeitos da **CBD/THC** no risco de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos (evidência de certeza muito baixa).

Quanto aos efeitos do **CBD 300 mg/dia**, há incertezas tanto nos desfechos de gravidade da doença, função motora e qualidade de vida e segurança (evidência de certeza muito baixa).

Por fim, em relação à **nabilona 2 mg/dia**, pode haver pouco ou nenhum efeito nos desfechos de gravidade da doença, função motora, função cognitiva e qualidade de vida

(evidência de certeza baixa). Quanto à segurança, há incertezas sobre o risco de eventos adversos graves, mas a nabilona pode reduzir o risco de quaisquer eventos adversos (evidência de certeza baixa).

Novos ECR, com melhor qualidade metodológica, maior tempo de seguimento e padronização das intervenções, poderão mudar as evidências sobre a efetividade e segurança dos derivados da *cannabis*.

No Brasil, o uso do Mevatyl® para esta indicação é considerado *off-label* (não há indicação em bula para pessoas com DP), não estando disponível no SUS e na saúde suplementar.

REFERÊNCIAS

1. Cumpston M, Flemyng E, Thomas J, Higgins JPT, Deeks JJ, Clarke MJ. Chapter I: Introduction [atualizado em agosto de 2023]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editores. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.5. Cochrane; 2024. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook>. Acessado em 16 de dezembro de 2025.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
3. Spindler MA. Initial pharmacologic treatment of Parkinson disease. In: Hurtig HI, Eichler AF, editors. *UpToDate* [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc.; 2025 [cited 2025 Oct 15]. Available from: <https://www.uptodate.com>
4. GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol*. 2024 Apr;23(4):344-381. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00038-3.
5. Willis AW, Roberts E, Beck JC, Fiske B, Ross W, Savica R, Van Den Eeden SK, Tanner CM, Marras C; Parkinson's Foundation P4 Group. Incidence of Parkinson disease in North America. *NPJ Parkinsons Dis*. 2022 Dec 15;8(1):170. doi: 10.1038/s41531-022-00410-y
6. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):939-953. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3.

7. Rong S, Xu G, Liu B, Sun Y, Snetselaar LG, Wallace RB, Li B, Liao J, Bao W. Trends in Mortality From Parkinson Disease in the United States, 1999-2019. *Neurology*. 2021 Nov 16;97(20):e1986-e1993. doi: 10.1212/WNL.00000000000012826.
8. Schlickmann TH, Tessari MS, Borelli WV, Marconi GA, Pereira GM, Zimmer E, Noyce A, Mata IF, de Mello Rieder CR, Teixeira-Dos-Santos D, Schumacher Schuh AF. Prevalence, distribution and future projections of Parkinson disease in Brazil: insights from the ELSI-Brazil cohort study. *Lancet Reg Health Am*. 2025 Mar 28;44:101046. doi: 10.1016/j.lana.2025.101046.
9. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2003 Jun 1;157(11):1015-22. doi: 10.1093/aje/kwg068.
10. Chahine LM, Amara AW, Videnovic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. *Sleep Med Rev*. 2017 Oct;35:33-50. doi: 10.1016/j.smrv.2016.08.001.
11. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2021 May;20(5):385-397. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2.
12. Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, DeWaard R, Drukarch B, Stoof JC, Wolters EC. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord*. 2001 Jan;16(1):41-6. doi: 10.1002/1531-8257(200101)16:1<41::aid-mds1017>3.0.co;2-m.
13. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatrone R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD; PRIAMO study group. The PRIAMO study:

- A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 Aug 15;24(11):1641-9. doi: 10.1002/mds.22643.
14. Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, Pavese N. Age at onset and Parkinson disease phenotype. *Neurology.* 2016 Apr 12;86(15):1400-1407. doi: 10.1212/WNL.0000000000002461.
 15. Jankovic J, Hurtig HI, Eichler AF. Epidemiology, pathogenesis, and genetics of Parkinson disease. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc.; 2025 [cited 2025 Sep 4]. Disponible em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-genetics-of-parkinson-disease>
 16. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424.
 17. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 Mar;55(3):181-4. doi: 10.1136/jnnp.55.3.181.
 18. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology.* 1967 May;17(5):427-42. doi: 10.1212/wnl.17.5.427.
 19. Höglinger GU, Adler CH, Berg D, Klein C, Outeiro TF, Poewe W, Postuma R, Stoessl AJ, Lang AE. A biological classification of Parkinson's disease: the SynNeurGe research diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2024 Feb;23(2):191-204. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00404-0.
 20. Urbi B, Corbett J, Hughes I, Owusu MA, Thorning S, Broadley SA, Sabet A, Heshmat S. Effects of Cannabis in Parkinson's Disease: A Systematic Review

- and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(2):495-508. doi: 10.3233/JPD-212923.
21. Patel RS, Kamil S, Shah MR, Bhimanadham NN, Imran S. Pros and Cons of Marijuana in Treatment of Parkinson's Disease. *Cureus.* 2019 Jun 3;11(6):e4813. doi: 10.7759/cureus.4813
 22. Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet.* 2002 May 4;359(9317):1589-98. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08520-3.
 23. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2025 [cited 2026 Jan 27]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-doenca-de-parkinson>
 24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Parkinson's disease in adults: NICE guideline NG71 [Internet]. London: NICE; 2017 [cited 2025 Nov 11]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/chapter/Recommendations#non-pharmacological-management-of-motor-and-non-motor-symptoms>
 25. Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022(5):CD013444. doi: 10.1002/14651858.CD013444.pub2
 26. Bosnjak Kuharic D, Markovic D, Brkovic T, Jeric Kegalj M, Rubic Z, Vuica Vukasovic A, Jeroncic A, Puljak L. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021(9):CD012820. doi: 10.1002/14651858.CD012820.pub2.
 27. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD012954. doi: 10.1002/14651858.CD012954.pub2.

28. Häuser W, Welsch P, Radbruch L, Fisher E, Bell RF, Moore RA. Cannabis-based medicines and medical cannabis for adults with cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jun 5;6(6):CD014915. doi: 10.1002/14651858.CD014915.pub2.
29. McLoughlin BC, Pushpa-Rajah JA, Gillies D, Rathbone J, Variend H, Kalakouti E, Kyprianou K. Cannabis and schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(10):CD004837. doi: 10.1002/14651858.CD004837.pub3.
30. Hillard CJ, Weinlander KM, Stuhr KL. Contributions of endocannabinoid signaling to psychiatric disorders in humans: genetic and biochemical evidence. *Neuroscience*. 2012;204:207-29. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.11.020.
31. Ittiphakorn P, Erridge S, Holvey C, Coomber R, Rucker JJ, Sodergren MH. UK Medical Cannabis Registry: An analysis of clinical outcomes of medicinal cannabis therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2023;43(4):596-606. doi: 10.1002/npr2.12400.
32. Arjmand S, Vaziri Z, Behzadi M, Abbassian H, Stephens GJ, Shabani M. Cannabinoids and Tremor Induced by Motor-related Disorders: Friend or Foe? *Neurotherapeutics*. 2015 Oct;12(4):778-87. doi: 10.1007/s13311-015-0367-5.
33. Riera R, Pacheco RL, Bagattini ÂM, Martimbianco ALC. Efficacy and safety of therapeutic use of cannabis derivatives and their synthetic analogs: Overview of systematic reviews. *Phytother Res*. 2022;36(1):5-21. doi: 10.1002/ptr.7263.
34. GW Pharma. *Mevatyl*® [Internet]. United Kingdom: Biopas Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda; 2023 [cited 2025 Nov 11]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=mevatyl>
35. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Parecer técnico nº 40/GCITS/GGRAS/DIPRO/2024: cobertura – medicamentos à base de Cannabis sativa e canabidiol [Internet]. Brasília (DF): ANS; 2024 [cited 2025 Sep 9]. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/aceso-a-informacao/transparencia-institucional/pareceres-tecnicos-da-ans/2024/parecer-tecnico-no-40_2024_medicamentos-a-base-de-cannabis-sativa-e-canabidiol.pdf

36. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Relatório preliminar – Exclusão da selegilina para tratamento da Doença de Parkinson (CP-58) [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2025 [cited 2025 Nov 11]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2025/relatorio-preliminar-exclusao-da-selegilina-doenca-de-parkinson-cp-58>
37. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
38. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*. 2003 Jul;18(7):738-50. doi: 10.1002/mds.10473.
39. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008 Nov 15;23(15):2129-70. doi: 10.1002/mds.22340.
40. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, Ondo W, Abe K, Macphee G, Macmahon D, Barone P, Rabey M, Forbes A, Breen K, Tluk S, Naidu Y, Olanow W, Williams AJ, Thomas S, Rye D, Tsuboi Y, Hand A, Schapira AH. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord*. 2007 Oct 15;22(13):1901-11. doi: 10.1002/mds.21596.
41. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's

- disease summary index score. *Age Ageing*. 1997 Sep;26(5):353-7. doi: 10.1093/ageing/26.5.353.
42. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonnel G, Badia X. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011 Dec;20(10):1727-36. doi: 10.1007/s11136-011-9903-x.
 43. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
 44. Webster DD. Critical analysis of the disability in Parkinson's disease. *Mod Treat*. 1968 Mar;5(2):257-82.
 45. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
 46. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.

Estudo incluído: Carrol, 2004 (n=1)

47. Carroll CB, Bain PG, Teare L, Liu X, Joint C, Wroath C, Parkin SG, Fox P, Wright D, Hobart J, Zajicek JP. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology*. 2004 Oct 12;63(7):1245-50. doi: 10.1212/01.wnl.0000140288.48796.8e.

Estudo incluído: de Faria, 2020 (n=1)

48. de Faria SM, de Moraes Fabrício D, Tumas V, Castro PC, Ponti MA, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JAS, Chagas MHN. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking

Test in patients with Parkinson's disease. *J Psychopharmacol.* 2020 Feb;34(2):189-196. doi: 10.1177/0269881119895536.

Estudo incluído: Sieradzan, 2001 (n=1)

49. Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JP, Crossman AR, Brotchie JM. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology.* 2001 Dec 11;57(11):2108-11. doi: 10.1212/wnl.57.11.2108.

Estudo incluído: Chagas, 2014 (n=2)

50. Chagas MH, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, dos Santos AC, Teixeira AL, Hallak JE, Crippa JA. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol.* 2014 Nov;28(11):1088-98. doi: 10.1177/0269881114550355.
51. Chagas, Marcos & Tumas, Vitor & Penna-Pereira, M. & Sobreira-Neto, Manoel & Sobreira, Emmanuelle & Eckeli, Alan & Hallak, J.E.C. & Santos, Antonio & Crippa, Jose & Zuardi, A.W.. (2013). P.5.d.002 Cannabidiol add-on usual treatment improves the outcome of patients with Parkinson's disease. *European Neuropsychopharmacology.* 23. S546-S547. 10.1016/S0924-977X(13)70868-X.

Estudo incluído: de Almeida, 2021 (n=2)

52. de Almeida CMO, Brito MMC, Bosaipo NB, Pimentel AV, Tumas V, Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, Eckeli AL. Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Mov Disord.* 2021 Jul;36(7):1711-1715. doi: 10.1002/mds.28577.
53. Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC). Canabidiol in the treatment of sleep disorder associated with Parkinson's disease (RBR-5fwhf7) [Internet]. Brasília (DF): ReBEC; [cited 2025 Nov 11]. Available from: <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5fwhf7>

Estudo incluído: Kanjanarangsichai, 2022 (n=2)

54. Kanjanarangsichai A, Mitarnun W, Mitarnun W, Pangwong W, Laoharattanahirun N, Kajornrith W, Junlaor P, Nonghan P, Witthayapirote W, Sangkarom G. Cannabidiol-enriched cannabis extraction product in Parkinson's disease: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial in Buriram

Hospital. J Neurosci Rural Pract. 2022 Oct-Dec;13(4):663-668. doi: 10.25259/JNRP-2022-6-19.

55. Kanjanarangsichai A, Mitarnun W, Mitarnun W, Pangwong W, Laoharattanahirun N, Kajornrith W, et al. A cannabidiol-enriched cannabis extraction product in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (TCTR20210303005) [Internet]. Thai Clinical Trials Registry; 2022 [cited 2025 Nov 12]. Available from: <https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20210303005>

Estudo incluído: Liu, 2025 (n=6)

56. Liu Y, Bainbridge J, Sillau S, Rajkovic S, Adkins M, Domen CH, Thompson JA, Seawalt T, Klawitter J, Sempio C, Chin G, Forman L, Fullard M, Hawkins T, Seeberger L, Newman H, Vu D, Leehey MA. Short-Term Cannabidiol with Δ -9-Tetrahydrocannabinol in Parkinson's Disease: A Randomized Trial. *Mov Disord*. 2024 May;39(5):863-875. doi: 10.1002/mds.29768.
57. Weber I, Zagana-Prizio C, Sivesind TE, Adelman M, Szeto MD, Liu Y, Sillau SH, Bainbridge J, Klawitter J, Sempio C, Dunnick CA, Leehey MA, Dellavalle RP. Oral Cannabidiol for Seborrheic Dermatitis in Patients With Parkinson Disease: Randomized Clinical Trial. *JMIR Dermatol*. 2024 Mar 11;7:e49965. doi: 10.2196/49965.
58. Domen CH, Sillau S, Liu Y, Adkins M, Rajkovic S, Bainbridge J, Sempio C, Klawitter J, Leehey MA. 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. *Mov Disord*. 2023 Jul;38(7):1341-1346. doi: 10.1002/mds.29447.
59. Zagana-Prizio C, Sivesind TE, Szeto MD, Wallace E, Sillau SH, Liu Y, Leehey MA, Dunnick CA, Dellavalle R. Oral cannabidiol treatment of seborrheic dermatitis in patients with Parkinson's disease (LB948). *Clinical Research — Interventional Research Abstracts*. 2022.
60. Leehey M, Liu Y, Sillau S, Rajkovic S, Klawitter J, Sempio C, Fullard M, Hawkins T, Seeberger L, Diguilio E, Vu D, Baker S, Seawalt T, Chin G, Newman H, Bainbridge J. Tolerability and efficacy of cannabidiol on motor symptoms in

Parkinson's disease: interim report on tolerability. J Neurol Sci. 2021;429(Suppl):119449. doi:10.1016/j.jns.2021.119449

61. A Study of Tolerability and Efficacy of Cannabidiol (CBD) on Motor Symptoms in Parkinson's Disease (NCT03582137) [Internet]. ClinicalTrials.gov; 2021 [cited 2025 Nov 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03582137>

Estudo incluído: Mitarnun, 2025 (CBD-PD-BRH trial) (n=2)

62. Mitarnun W, Kanjanarangsichai A, Junlaor P, Kongngern L, Mitarnun W, Pangwong W, Nonghan P. Cannabidiol and cognitive functions/inflammatory markers in Parkinson's disease: A double-blind randomized controlled trial at Buriram Hospital (CBD-PD-BRH trial). Parkinsonism Relat Disord. 2025 Jun;135:107841. doi: 10.1016/j.parkreldis.2025.107841.
63. Effects of cannabidiol-enriched cannabis extraction product on cognitive functions and inflammatory markers in Parkinson disease (TCTR20230204001) [Internet]. Thai Clinical Trials Registry; 2023 [cited 2025 Nov 12]. Disponível em: <https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20230204001>

Estudo incluído: Peball, 202 (NMS-Nab Study) (n=6)

64. Peball M, Krismer F, Knaus HG, Djamshidian A, Werkmann M, Carbone F, Ellmerer P, Heim B, Marini K, Valent D, Goebel G, Ulmer H, Stockner H, Wenning GK, Stolz R, Krejcy K, Poewe W, Seppi K; Collaborators of the Parkinson's Disease Working Group Innsbruck. Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease are Reduced by Nabilone. Ann Neurol. 2020 Oct;88(4):712-722. doi: 10.1002/ana.25864.
65. Ellmerer P, Peball M, Carbone F, Ritter M, Heim B, Marini K, Valent D, Krismer F, Poewe W, Djamshidian A, Seppi K. Eye Tracking in Patients with Parkinson's Disease Treated with Nabilone-Results of a Phase II, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Pilot Study. Brain Sci. 2022 May 19;12(5):661. doi: 10.3390/brainsci12050661.
66. Peball M, Werkmann M, Ellmerer P, Stolz R, Valent D, Knaus HG, Ulmer H, Djamshidian A, Poewe W, Seppi K. Nabilone for non-motor symptoms of Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled, double-blind, parallel-group, enriched enrolment randomized withdrawal study (The NMS-Nab Study).

- J Neural Transm (Vienna). 2019 Aug;126(8):1061-1072. doi: 10.1007/s00702-019-02021-z.
67. Peball M, Krismer F, Knaus HG, Djamshidian A, Werkmann M, Carbone F, Ellmerer P, Heim B, Marini K, Valent D, Goebel G, Ulmer H, Stockner H, Wenning GK, Stolz R, Krejcy K, Poewe W, Seppi K. Effects of nabilone on non-motor symptoms of Parkinson's disease: a randomised placebo-controlled study (The NMS-Nab Study) [abstract]. Mov Disord. 2020;35(suppl 1). doi:10.1002/mds.28268
68. Nabilone for non-motor symptoms in Parkinson's disease (NCT03769896) [Internet]. ClinicalTrials.gov; 2020 [cited 2025 Nov 12]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03769896>
69. Nabilone for non-motor symptoms in Parkinson's disease (EudraCT 2017-000192-86) [Internet]. EudraCT; 2017 [cited 2025 Nov 12]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000192-86/AT>

Estudo incluído: Tangrungruengkit, 2021 (n=2)

70. Tangrungruengkit M, Sampao S, Papsamoot N, Janpan K, Vongsaroj A, Peerapattanapokin W. Efficacy and safety of medical cannabis in Parkinson's disease: a randomized control trial. Clin Neurol. 2021;61(Suppl 1):S374. doi:10.5692/clinicalneurol.61_supplement_S269
71. Effects of cannabidiol in patients with Parkinson's disease (TCTR20210807002) [Internet]. Thai Clinical Trials Registry; 2021 [cited 2025 Nov 12]. Disponível em: <https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20210807002>

Estudos em andamento (n=6)

72. Effects of cannabis components (THC and CBD) on motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease: a placebo-controlled clinical study (RBR-10n7gx74) [Internet]. Brasília (DF): ReBEC; 2024 [cited 2025 Nov 12]. Disponível em: <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-10n7gx74>
73. Effects of cannabidiol for treatment of non-motor symptoms of Parkinson's disease (RBR-3tvjjkx) [Internet]. ReBEC; [cited 2025 Nov 12]. Disponível em: <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3tvjjkx>

74. A Study of Cannabidiol (Kanbis®) for Parkinson's Disease Symptoms (NCT06629389) [Internet]. ClinicalTrials.gov; 2024 [cited 2025 Nov 12]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06629389>
75. Multi-centre trial of cannabidiol (CBD) for the treatment of Parkinson's disease psychosis (ISRCTN87895237) [Internet]. ISRCTN; 2020 [cited 2025 Nov 12]. Disponível em: <https://www.isrctn.com/ISRCTN87895237>
76. Cannabidiol for Parkinson's disease psychosis (EudraCT 2019-003623-37) [Internet]. EU Clinical Trials Register; 2019 [cited 2025 Nov 12]. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003623-37/GB>
77. Medical cannabis for neurodegenerative diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II clinical trial (NEUROBIS) (EudraCT 2023-507715-35-02) [Internet]. EU Clinical Trials Register; 2023 [cited 2025 Nov 11]. Disponível em: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507715-35-02>
78. Thanabalasingam SJ, Ranjith B, Jackson R, Wijeratne DT. Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 May 25;14:17562864211018561. doi: 10.1177/17562864211018561.

ANEXOS

Anexo I. Ferramentas para mensuração dos desfechos de interesse desta revisão utilizadas nos ECR incluídos.

Ferramenta	Descrição	Referência
Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)	- Desfecho: Gravidade da Doença de Parkinson - A ferramenta é composta por quatro partes, com itens pontuados de 0 a 4, sendo a pontuação total obtida pela soma dos escores das subescalas. Escores mais elevados indicam maior gravidade da doença. - Parte I: Avaliação cognitiva, comportamental e de humor (4 itens). - Parte II: Atividades de vida diária (13 itens). - Parte III: Avaliação da função motora (14 itens). - Parte IV: Complicações do tratamento (11 itens). - Pontuação total - diferença clinicamente relevante proposta: 4,3 pontos. - Parte III - diferença clinicamente relevante proposta: 2,5 pontos.	Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol 2. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information 1987, pp 153-163, 293-304 Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. Arch Neurol. 2010 Jan;67(1):64-70. doi: 10.1001/archneurol.2009.295
Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)	- Desfecho: Gravidade da doença; é uma revisão da escala original UPDRS - Ferramenta possui 4 partes e um total de 65 itens (cada item é pontuado de 0 a 4, onde zero é normal ou ausência da alteração e 4 é alteração severa). - Parte I: Aspectos não motores da vida diária (13 itens). - Parte II: Aspectos motores da vida diária (13 itens).	Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA,

	○ Parte III: Avaliação da função motora (18 itens, impacto da discinesia e estágio da doença medido pela escala Hoehn e Yahr). ○ Parte IV: Complicações motoras (6 itens). ● Parte III - diferença clinicamente relevante proposta: 3,25 pontos para detectar uma melhora mínima, e +4,63 pontos para identificar uma piora mínima. ● Pontuação total - diferença clinicamente relevante proposta: 7,1 pontos para detectar uma melhora mínima, e +6,3 pontos para identificar uma piora mínima.	Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. <i>Mov Disord.</i> 2008 Nov 15;23(15):2129-70. doi: 10.1002/mds.22340. Makkos A, Kovács M, Aschermann Z, Harmat M, Janszky J, Karádi K, Kovács N. Are the MDS-UPDRS-Based Composite Scores Clinically Applicable? <i>Mov Disord.</i> 2018 May;33(5):835-839 Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Deli G, Janszky J, Komoly S, Balázs É, Takács K, Karádi K, Kovács N. Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS. <i>Parkinsonism Relat Disord.</i> 2015 Dec;21(12):1421-6. doi:
--	---	---

		10.1016/j.parkreldis.2015.10.006
Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease (NMSS)	• Desfecho: Sintomas não motores • Ferramenta avalia 30 itens agrupados em 9 domínios (cada item é pontuado de 0 a 3 (severidade) e de 1 a 4 (frequência), sendo a pontuação total do item a severidade vezes a frequência). ○ Cardiovascular (2 itens). ○ Sono/Fadiga (4 itens). ○ Humor/Cognição (4 itens). ○ Alucinações/Ilusões (3 itens). ○ Atenção/Memória (3 itens). ○ Gastrointestinal (3 itens). ○ Urinário (3 itens). ○ Função Sexual (2 itens). ○ Miscelânea (6 itens). • Pontuação mínima = 0 /máxima = 360, quanto maior a pontuação, pior qualidade de vida e maior impacto da doença. • Interpretação da Pontuação Total: ○ 0–20: Impacto leve de sintomas não motores. ○ 21–40: Impacto moderado. ○ 41–60: Impacto significativo. ○ 61–120: Impacto grave. ○ >120: Impacto muito grave (qualidade de vida severamente comprometida). • Não foi encontrado diferença clinicamente relevante na literatura.	Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, Ondo W, Abe K, Macphee G, Macmahon D, Barone P, Rabey M, Forbes A, Breen K, Tluk S, Naidu Y, Olanow W, Williams AJ, Thomas S, Rye D, Tsuboi Y, Hand A, Schapira AH. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. <i>Mov Disord.</i> 2007 Oct 15;22(13):1901-11. doi: 10.1002/mds.21596.
The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)	• Desfecho: Qualidade de vida	Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The

	- Ferramenta possui 39 itens, divididos em 8 domínios, que avaliam aspectos físicos, emocionais e sociais (cada item é pontuado de 0 a 4 (escala Likert onde 0-nunca, 1-ocasionalmente, 2-às vezes, 3-frequentemente, 4-sempre), baseado na frequência dos problemas no último mês). - Mobilidade (10 itens). - Atividades de vida diária (6 itens). - Bem-estar emocional (6 itens). - Estigma (4 itens). - Suporte social (3 itens). - Cognição (4 itens). - Comunicação (3 itens). - Desconforto corporal (3 itens). - Pontuação mínima = 0 /máxima = 100 A pontuação final é o resultado da seguinte equação: a soma da pontuação de cada questão dividida pelo resultado vezes 4 (pontuação máxima de cada questão), dividida pelo número total de questões. Este resultado é multiplicado por 100. Quanto maior a pontuação, pior qualidade de vida e maior impacto da doença - Interpretação da Pontuação Total: 0–20: Impacto leve na qualidade de vida. 21–40: Impacto moderado. 41–60: Impacto significativo. 61–100: Impacto muito grave (qualidade de vida severamente comprometida). - Diferença clinicamente relevante proposta: 4,72 pontos.	Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. Age Ageing. 1997 Sep;26(5):353-7. doi: 10.1093/ageing/26.5.353. Horváth K, Aschermann Z, Kovács M, Makkos A, Harmat M, Janszky J, Komoly S, Karádi K, Kovács N. Changes in Quality of Life in Parkinson's Disease: How Large Must They Be to Be Relevant? Neuroepidemiology. 2017;48(1-2):1-8. doi: 10.1159/000455863
The 5-level EQ-5D version (EQ-5D-5L)	- Desfecho: Qualidade de vida - O EQ-5D-5L é uma ferramenta de avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), desenvolvido pelo EuroQol Group. Possui duas partes, na parte 1, cinco dimensões são avaliadas em cinco níveis de gravidade (1 a 5): - Mobilidade	Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonsel G, Badia X. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L).

	○ Cuidados Pessoais ○ Atividades Usuais ○ Dor/Desconforto ○ Ansiedade/Depressão ● Pontuação parte 1: A combinação das respostas das 5 dimensões (ex.: 11121, 55555, 13244, etc.) gera um perfil de saúde único. Esse perfil é convertido em um índice de utilidade de saúde (um único número) usando uma "Tabela de Valores". ○ 1.0: Representa a "Saúde Perfeita" (perfil 11111). ○ 0.0: Representa um estado de saúde equivalente à morte (de acordo com as preferências sociais). ○ Valores Negativos: São possíveis. Representam estados de saúde considerados "piores que a morte" pela população (ex.: perfil 55555, que indica problemas extremos em todas as dimensões). ● Na parte 2, é aplicado uma Escala Visual Analógica (EVA) vertical, numerada de 0 a 100, onde é avaliado: ○ 0 representa "A pior saúde que você pode imaginar". ○ 100 representa "A melhor saúde que você pode imaginar". ● Interpretação: Quanto maior a pontuação, melhor a percepção de saúde do indivíduo.	Qual Life Res. 2011 Dec;20(10):1727-36. doi: 10.1007/s11136-011-9903-x.
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	● Desfecho: Função cognitiva ● MoCA é um instrumento de rastreio cognitivo rápido, desenvolvido para detectar comprometimento cognitivo leve. O teste completo é composto por 12 tarefas, que avaliam os seguintes 8 domínios cognitivos: ● Funções Executivas / Visuoespacial: ○ Teste: Cópia de um cubo (análise tridimensional) e desenho de um relógio (comando específico: "São 10 horas e 10 minutos"). ○ Itens: 2 (cubo + relógio).	Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.

	● Nomeação: ○ Teste: Nomeação de 3 animais (leão, rinoceronte, camelo) a partir de figuras. E repetição de 2 frases complexas sintaticamente. ○ Itens: 2 (nomeação + repetição). ● Memória de Curto Prazo: ○ Teste: Apresentação de uma lista de 5 palavras que o aplicador lê (face, veludo, igreja, cravo, amarelo). O paciente deve repeti-las imediatamente e tentar “relembrar” após 5 minutos. ○ Itens: 1 (mas com múltiplas tentativas de recall). ● Atenção, Concentração e Memória de Trabalho: ○ Dígitos: Repetir sequências de números para frente e para trás. ○ Atenção Sustentada: Tarefa de "tap" (bater com a mão) em resposta a um estímulo específico. ○ Subtrações Seriadas: Subtrair 7 de 100 consecutivamente (93, 86, 79...). ○ Itens: 3 (dígitos, tap, subtrações). ● Linguagem: ○ Repetir frases. ○ Fluência / Nomeie o número máximo de palavras em um minuto que comecem com a letra F. ● Abstração ○ Teste: Explicar semelhanças entre pares de objetos (ex.: "laranja e banana" = frutas; "trem e bicicleta" = meios de transporte). ○ Itens: 1 (com 2 pares de itens). ● Orientação: ○ Teste: Perguntas sobre data (dia, mês, ano), dia da semana e local (cidade). ○ Itens: 1 (com múltiplas perguntas).	
--	---	--

	● Pontuação Máxima: 30 pontos / Pontuação Mínima: 0 pontos. Correção para Escolaridade: É aplicado um ponto de correção (+1 ponto) para indivíduos com 12 anos ou menos de educação formal, para evitar viés contra pessoas com baixa escolaridade. Portanto, uma pessoa com baixa escolaridade que tirar 25 pontos, na verdade terá sua pontuação ajustada para 26. ● Interpretação: ○ Pontuação ≥ 26 pontos: É considerada dentro da faixa normal. Sugere que não há evidências de comprometimento cognitivo significativo no momento do teste. ○ Pontuação < 26 pontos: Indica possível comprometimento cognitivo.	
Modified Webster Scale	● Desfecho: Gravidade da doença ● A escala contempla 12 itens, cada um pontuado de 0 a 3, onde 0 indica ausência de anormalidade e 3 indica comprometimento grave. ● Pontuação mínima = 0 / máxima = 36. Pontuações mais altas indicam maior gravidade da doença e pior desempenho funcional. ● Interpretação ○ 0–12: Doença leve (sintomas discretos, mínima limitação funcional). ○ 12–24: Doença moderada (limitação funcional evidente, mas independência preservada). ○ 25–36: Doença grave (comprometimento motor acentuado e dependência parcial ou total).	Webster DD. Critical analysis of the disability in Parkinson's disease. Mod Treat. 1968 Mar;5(2):257-82.

Elaboração: autoria própria. As referências utilizadas para construção deste anexo estão citadas ao longo do quadro.

Anexo II. Estratégias de busca para as bases de dados ou repositórios eletrônicos.

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultado 13/08/2025
CENTRAL, via Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees #2 (Parkinson Disease) OR (Idiopathic Parkinson Disease) OR (Idiopathic Parkinson's Disease) OR (Lewy Body Parkinson Disease) OR (Lewy Body Parkinson's Disease) OR (Paralysis Agitans) OR (Parkinson's Disease) OR (Primary Parkinsonism) OR (Parkinson Disease, Idiopathic) OR (Parkinson Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease, Lewy Body) OR (Parkinsonism, Primary) OR (Early-onset Parkinson's disease) OR (Early Onset Parkinson's Disease) OR (Early-Onset Parkinsonism) OR (Young-Onset Parkinson's Disease) OR (Autosomal Dominant Juvenile Parkinson Disease) OR (Autosomal Dominant Juvenile Parkinsonism) OR (Juvenile Parkinsonism) OR (Juvenile Parkinsonisms) OR (Juvenile Parkinson Disease) OR (Autosomal Recessive Juvenile Parkinson Disease) OR (Autosomal Recessive Juvenile Parkinsonism) OR (Familial Juvenile Parkinsonism) #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Cannabinoids] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Cannabidiol] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Dronabinol] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Cannabis] explode all trees #8 MeSH descriptor: [Cannabaceae] explode all trees #9 MeSH descriptor: [Medical Marijuana] explode all trees #10 Cannabinoid OR Cannabinoids OR Cannabidiol OR "1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-" OR Epidiolex OR Cannabinol OR "delta(9)-THC" OR "9-ene-Tetrahydrocannabinol" OR "9 ene Tetrahydrocannabinol" OR THC OR "delta(1)-Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-THC" OR "delta(9)-Tetrahydrocannabinol" OR Tetrahydrocannabinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer" OR (Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer) OR (Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer) OR "Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-(+)-Isomer" OR Marinol OR Tetrahydrocannabidiol OR Mevatyl OR "delta-9-tetrahydrocannabinol" OR Cannabis OR Cannabi OR (Hemp Plant) OR (Hemp Plants) OR Marihuana OR	85

	Marijuana OR (Cannabis indica) OR (Cannabis sativa) OR Hemp OR Hamps OR Hashish OR Hashishs OR Bhang OR Bhangs OR Ganja OR Ganjas OR Cannabaceae OR cannabidivarin OR (Medical Cannabis) OR (Medicinal Cannabis) OR (Marijuana Treatment) OR (Medicinal Marijuana) OR (Medical Cannabis) OR (Marijuana Dispensaries) OR (cannabis full-spectrum) OR (full-spectrum cannabis) OR (full spectrum cannabis) OR (Full-Spectrum Hemp Extracts) OR (Full Spectrum Hemp Extracts) OR (Full-Spectrum Hemp Extract) OR (Full Spectrum Hemp Extract) OR (Full-Spectrum Hemp Oils) OR (Full Spectrum Hemp Oils) OR (Full-Spectrum Hemp Oil) OR (Full Spectrum Hemp Oil) OR (full-spectrum cannabis plant extract) OR (full spectrum cannabis plant extract) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexanabinol OR Marinol OR Namisol OR Syndros #11 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #12 #11 AND #3	
EMBASE, via Elsevier	#1 'parkinson disease'/exp OR 'lewy bodies of parkinson disease' OR 'lewy bodies of parkinson`s disease' OR 'lewy bodies of parkinsons disease' OR 'lewy body parkinson disease' OR 'lewy body parkinson`s disease' OR 'lewy body parkinsons disease' OR 'parkinson dementia complex' OR 'parkinson disease' OR 'parkinson`s disease' OR 'parkinsons disease' OR 'idiopathic parkinsonism' OR 'paralysis agitans' OR 'primary parkinsonism' #2 'juvenile parkinson disease'/exp OR 'juvenile parkinson disease' #3 'juvenile parkinsonism'/exp OR 'juvenile parkinsonism' #4 #1 OR #2 OR #3 #5 'cannabinoid'/exp OR 'cannabinoids' OR 'cannabinoid' #6 'cannabidiol'/exp OR '2 (6 isopropenyl 3 methylcyclohex 2 en 1 yl) 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR '2 (6 isopropenyl 3 methylcyclohex 2 enyl) 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR '2 [3 methyl 6 (1 methylethenyl) 2 cyclohexen 1 yl] 5 pentyl 1, 3 benzenediol' OR '2 [3 methyl 6 (prop 1 en 2 yl) cyclohex 2 en 1 yl] 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR '2 para mentha 1, 8 dien 3 yl 5 pentylresorcinol' OR '5` methyl 4 pentyl 2` (prop 1 en 2 yl) 1`, 2`, 3`, 4` tetrahydrobiphenyl 2, 6 diol' OR 'a 1002 n5s' OR 'a1002n5s' OR 'btx 1204' OR 'btx 1308' OR 'btx 1503' OR 'btx 1702' OR 'btx 1801' OR 'btx1204' OR 'btx1308' OR 'btx1503' OR 'btx1702' OR 'btx1801' OR 'cardiolrx' OR 'epidiolex' OR 'epidyolex' OR 'gwp 42003' OR 'gwp 42003p' OR 'gwp42003' OR 'gwp42003p' OR 'nabidiolx' OR 'nantheia' OR 'oravexx' OR 'rad 011' OR 'rad011' OR 'trans cannabidiol' OR 'zygel' OR 'zyn 002' OR 'zyn002' OR 'cannabidiol'	706

	#7 'cannabinol'/exp OR '3 pentyl 6, 6, 9 trimethyl (6h) dibenzopyran 1 ol' OR 'cannabinol' #8 'dronabinol'/exp OR '1 trans delta 9 tetrahydrocannabinol' OR '3 pentyl 6, 6, 9 trimethyl 6a, 7, 8, 10a tetrahydro 6h dibenzo [b, d] pyran 1 ol' OR '6, 6, 9 trimethyl 3 pentyl 6a, 7, 8, 10a tetrahydrobenzo [c] chromen 1 ol' OR 'adversa' OR 'bx 1' OR 'bx1' OR 'delta 1 3, 4 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta 1 tetrahydrocannabinol' OR 'delta 1 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta 1, 2 tetrahydrocannabinol' OR 'delta 9 tetrahydrocannabinol' OR 'delta 9 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 3, 4 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 cis tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 thc' OR 'delta1 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta9 tetrahydrocannabinol' OR 'delta9 trans tetrahydrocannabinol' OR 'ea 1477' OR 'ea1477' OR '1 delta 9 trans tetrahydrocannabinol' OR 'levo delta 1 tetrahydrocannabinol' OR 'levo delta 9 tetrahydrocannabinol' OR 'marinol' OR 'ppp 002' OR 'ppp002' OR 'qcd 84924' OR 'reduvo' OR 'relivar' OR 'syndros' OR 'tetrahydrocannabinol 1 ene' OR 'tetrahydrocannabinol delta1' OR 'tetrahydrocannabinol delta9' OR 'tetranabinex' OR 'trans delta 9 tetrahydrocannabinol' OR 'u1 tetrahydrocannabinol' OR 'u9 tetrahydrocannabinol' OR 'dronabinol' #9 'cannabis'/exp OR bhang OR 'cannabis alkaloid' OR 'cannabis constituent' OR 'cannabis extract' OR 'cannabis herba' OR 'cannabis leaf' OR 'cannabis sativa extract' OR 'cannabis sativa leaf' OR 'cannabis sativa resin' OR cannador OR charas OR ganja OR ganjah OR hashish OR 'hashish oil' OR 'hemp extract' OR 'herba cannabis' OR 'indian bhang' OR 'indian ganja' OR marihuana OR marijuana OR 'mexican marihuana' OR 'cannabis' #10 'cannabaceae'/exp OR 'cannabaceae' #11 'cannabidivarin'/exp OR '2 (3 methyl 6 (prop 1 en 2 yl) cyclohex 2 enyl) 5 propylbenzene 1, 3 diol' OR '2 (6 isopropenyl 3 methyl 2 cyclohexen 1 yl) 5 propyl 1, 3 benzenediol' OR '2 [3 methyl 6 (1 methylethenyl) 2 cyclohexen 1 yl] 5 propyl 1, 3 benzenediol' OR 'gwp 42006' OR 'gwp42006' OR 'cannabidivarin' #12 'medical cannabis'/exp OR 'medical marihuana' OR 'medical marijuana' OR 'medicinal cannabis' OR 'medicinal marihuana' OR 'medicinal marijuana' OR 'medical cannabis' #13 'cannabis full spectrum' OR 'cannabis full-spectrum' OR 'full-spectrum cannabis' OR 'full spectrum cannabis' OR 'full-spectrum hemp extracts' OR 'full spectrum hemp extracts' OR 'full-spectrum hemp extract' OR 'full spectrum hemp extract' OR 'full-spectrum hemp oils' OR 'full spectrum hemp oils' OR 'full-spectrum hemp oil' OR 'full spectrum hemp oil' OR 'full spectrum cannabis plant extract'	
--	--	--

	mariguana OR ganga OR hachís OR cáñamo OR b01.875.800.575.912.250.859.937.055.500* OR hp4.018.189.205* OR cannabaceae OR cannabaceae OR canabidáceas OR canabáceas OR b01.875.800.575.912.250.859.937.055* OR (maconha medicinal) OR (marihuana medicinal) OR (medical marijuana) OR (maconha medicinal) OR (marihuana medicinal) OR (medical marijuana) OR (medical cannabis) OR (medicinal marijuana) OR (marijuana treatment) OR (medicinal cannabis) OR (marijuana dispensaries) OR d26.528* OR cannabidivarin OR (cannabis full spectrum) OR (cannabis full-spectrum) OR (full-spectrum cannabis) OR (full spectrum cannabis) OR (full-spectrum hemp extracts) OR (full spectrum hemp extracts) OR (full-spectrum hemp extract) OR (full spectrum hemp extract) OR (full-spectrum hemp oils) OR (full spectrum hemp oils) OR (full-spectrum hemp oil) OR (full spectrum hemp oil) OR (full-spectrum cannabis plant extract) OR (full spectrum cannabis plant extract) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR sativex OR nabilone OR nabiximols OR dexamabinol OR marinol OR namisol OR syndros OR mevatyl)) AND db:("LILACS" OR "BDENF" OR "IBECs" OR "VETINDEX" OR "WPRIM") AND instance:"regional"	
MEDLINE via PubMed	#1 "Parkinson Disease"[Mesh] OR (Parkinson Disease) OR (Idiopathic Parkinson Disease) OR (Idiopathic Parkinson's Disease) OR (Lewy Body Parkinson Disease) OR (Lewy Body Parkinson's Disease) OR (Paralysis Agitans) OR (Parkinson's Disease) OR (Primary Parkinsonism) OR (Parkinson Disease, Idiopathic) OR (Parkinson Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease, Lewy Body) OR (Parkinsonism, Primary) OR (Early-onset Parkinson's disease) OR (Early Onset Parkinson's Disease) OR (Early-Onset Parkinsonism) OR (Young-Onset Parkinson's Disease) OR (Autosomal Dominant Juvenile Parkinson Disease) OR (Autosomal Dominant Juvenile Parkinsonism) OR (Juvenile Parkinsonism) OR (Juvenile Parkinsonisms) OR (Juvenile Parkinson Disease) OR (Autosomal Recessive Juvenile Parkinson Disease) OR (Autosomal Recessive Juvenile Parkinsonism) OR (Familial Juvenile Parkinsonism) #2 "Cannabinoids"[Mesh] OR Cannabinoid OR Cannabinoids #3 "Cannabidiol"[Mesh] OR Cannabidiol OR (1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-) OR Epidiolex #4 "Dronabinol"[Mesh] OR (delta(9)-THC) OR (9-ene-Tetrahydrocannabinol) OR (9 ene Tetrahydrocannabinol) OR THC OR (delta(1)-Tetrahydrocannabinol) OR (delta(1)-THC) OR (delta(9)-Tetrahydrocannabinol) OR Tetrahydrocannabinol OR (Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer) OR (Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer)	707

	OR (Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer) OR (Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer) OR (Tetrahydrocannabinol, Trans-(+)-Isomer) OR Marinol OR Tetrahydrocannabidiol OR Mevatyl OR (delta-9-tetrahydrocannabinol) #5 "Cannabis"[Mesh] OR Cannabis OR Cannabi OR (Hemp Plant) OR (Hemp Plants) OR Marihuana OR Marijuana OR (Cannabis indica) OR (Cannabis sativa) OR Hemp OR Hamps OR Hashish OR Hashishs OR Bhang OR Bhangs OR Ganja OR Ganjas #6 "Cannabaceae"[Mesh] OR Cannabaceae #7 "cannabidivarin" [Supplementary Concept] OR cannabidivarin #8 "Medical Marijuana"[Mesh] OR (Medical Marijuana) OR (Medical Cannabis) OR (Medicinal Cannabis) OR (Marijuana Treatment) OR (Medicinal Marijuana) OR (Marijuana Dispensaries) #9 (cannabis full spectrum) OR (cannabis full-spectrum) OR (full-spectrum cannabis) OR (full spectrum cannabis) #10 (Full-Spectrum Hemp Extracts) OR (Full Spectrum Hemp Extracts) OR (Full-Spectrum Hemp Extract) OR (Full Spectrum Hemp Extract) OR (Full-Spectrum Hemp Oils) OR (Full Spectrum Hemp Oils) OR (Full-Spectrum Hemp Oil) OR (Full Spectrum Hemp Oil) OR (full-spectrum cannabis plant extract) OR (full spectrum cannabis plant extract) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) #11 "nabilone" [Supplementary Concept] OR Nabilone #12 Sativex OR Nabiximols OR Dexamabinol OR Marinol OR Namisol OR Syndros #13 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 #14 #1 AND #13	
Clinicaltrials.gov	Condition: (Parkinson Disease) OR (Idiopathic Parkinson Disease) OR (Idiopathic Parkinson's Disease) OR (Lewy Body Parkinson Disease) OR (Lewy Body Parkinson's Disease) OR (Paralysis Agitans) OR (Parkinson's Disease) OR (Primary Parkinsonism) OR (Parkinson Disease, Idiopathic) OR (Parkinson Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease, Lewy Body) OR (Parkinsonism, Primary) OR (Early-onset Parkinson's disease) OR (Early Onset Parkinson's Disease) OR (Early-Onset Parkinsonism) OR (Young-Onset Parkinson's Disease) OR (Autosomal Dominant Juvenile Parkinson Disease) OR (Autosomal Dominant Juvenile Parkinsonism) OR (Juvenile Parkinsonism) OR (Juvenile Parkinsonisms) OR (Juvenile Parkinson Disease) OR (Autosomal Recessive Juvenile Parkinson Disease) OR	10

	(Autosomal Recessive Juvenile Parkinsonism) OR (Familial Juvenile Parkinsonism) Intervention: Cannabidiol OR Cannabinol OR Cannabinoid OR Dronabinol OR Cannabis OR Cannabinoids OR Cannabaceae OR Epidiolex OR Tetrahydrocannabinol OR Marinol OR Marijuana OR Marihuana OR Hemp OR Hashish OR Bhang OR Ganja OR (Medicinal Cannabis) OR (Medical marijuana) OR Cannabidivarin OR Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexanabinol OR Namisol OR Syndros OR Mevatyl	
ICTRP-WHO	Condition: (Parkinson Disease) OR (Idiopathic Parkinson Disease) OR (Idiopathic Parkinson's Disease) OR (Lewy Body Parkinson Disease) OR (Lewy Body Parkinson's Disease) OR (Paralysis Agitans) OR (Parkinson's Disease) OR (Primary Parkinsonism) OR (Parkinson Disease, Idiopathic) OR (Parkinson Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease, Lewy Body) OR (Parkinsonism, Primary) OR (Early-onset Parkinson's disease) OR (Early Onset Parkinson's Disease) OR (Early-Onset Parkinsonism) OR (Young-Onset Parkinson's Disease) OR (Autosomal Dominant Juvenile Parkinson Disease) OR (Autosomal Dominant Juvenile Parkinsonism) OR (Juvenile Parkinsonism) OR (Juvenile Parkinsonisms) OR (Juvenile Parkinson Disease) OR (Autosomal Recessive Juvenile Parkinson Disease) OR (Autosomal Recessive Juvenile Parkinsonism) OR (Familial Juvenile Parkinsonism) Intervention: Cannabidiol OR Cannabinol OR Cannabinoid OR Dronabinol OR Cannabis OR Cannabinoids OR Cannabaceae OR Epidiolex OR Tetrahydrocannabinol OR Marinol OR Marijuana OR Marihuana OR Hemp OR Hashish OR Bhang OR Ganja OR (Medicinal Cannabis) OR (Medical marijuana) OR Cannabidivarin OR Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexanabinol OR Namisol OR Syndros OR Mevatyl Recruitment status: ALL	23
DANS	("Parkinson Disease" OR "Idiopathic Parkinson Disease" OR "Idiopathic Parkinson's Disease" OR "Lewy Body Parkinson Disease" OR "Lewy Body Parkinson's Disease" OR "Paralysis Agitans" OR "Parkinson's Disease" OR "Primary Parkinsonism" OR "Early-onset Parkinson's disease" OR "Early Onset Parkinson's Disease" OR "Early-Onset Parkinsonism" OR "Young-Onset Parkinson's Disease" OR "Autosomal Dominant Juvenile Parkinson Disease" OR "Autosomal Dominant Juvenile Parkinsonism" OR "Juvenile Parkinsonism" OR "Juvenile Parkinsonisms" OR "Juvenile Parkinson Disease" OR "Autosomal Recessive Juvenile Parkinson Disease" OR "Autosomal	2

	Recessive Juvenile Parkinsonism" OR "Familial Juvenile Parkinsonism") AND (Cannabidiol OR Cannabinol OR Cannabinoid OR Dronabinol OR Cannabis OR Cannabinoids OR Cannabaceae OR Epidiolex OR Tetrahydrocannabinol OR Marinol OR Marijuana OR Marihuana OR Hemp OR Hashish OR Bhang OR Ganja OR "Medicinal Cannabis" OR "Medical marijuana" OR Cannabidiol OR Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexanabinol OR Namisol OR Syndros OR Mevatyl)	
	Advanced search – citation metadata – keyword term - find	
Total		1.542

Legenda: BVS: Biblioteca Virtual em Saúde; CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; DANS: Data Archiving and Networked Services; EMBASE: Excerpta Medica Database; ICTRP-WHO: International Clinical Trials Registry Platform - World Health Organization; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

Anexo III. Estudos excluídos após leitura de texto completo e justificativas para exclusão (n=7).

Delineamento (ensaio clínico aberto, extensão, n=4)
NCT02818777. A Study of Tolerability and Efficacy of Cannabidiol on Tremor in Parkinson's Disease. 2019. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02818777?cond=NCT02818777&rank=1 . Acessado em 21 de agosto de 2025.
RBR-92v86nn. Effect of CBD and THC substances present in the cannabis plant as maintenance therapy for parkinson's disease. 2025. Disponível em: https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-92v86nn . Acessado em 21 de agosto de 2025.
EUCT2017-004253-16. Nabilone for non-motor symptoms in Parkinson's disease: An open-label study to evaluate long-term safety and efficacy. 2017. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004253-16/AT . Acessado em 21 de agosto de 2025.
NCT03773796. Nabilone for Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease (NMS-Nab2). 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03773796 . Acessado em 21 de agosto de 2025.
Comparador (grupo comparador utilizou cannabis em outras dosagens, n=1)
NCT03639064. Cannabis Oil for Pain in Parkinson's Disease (MDC-CAN-PD). 2022. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03639064 . Acessado em 21 de agosto de 2025.
Delineamento (estudo transversal, n=1)
Ceccarini J, Casteels C, Ahmad R, Crabbé M, Van de Vliet L, Vanhaute H, Vandenbulcke M, Vandenberghe W, Van Laere K. Regional changes in the type 1 cannabinoid receptor are

associated with cognitive dysfunction in Parkinson's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Oct;46(11):2348-2357. doi: 10.1007/s00259-019-04445-x. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31342135.

Tipo de estudo (carta ao editor, n=1)

McSherry JW. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study [letter; comment]. Neurology. 2005;64(6):1100. doi:10.1212/WNL.64.6.1100.

Anexo IV. Características do ECR em andamento (n= 5 registros e 6 referências).

#	Registro	Link acesso	Desenho de estudo Status	Título	Data início Data prevista para término	População	Intervenção	Comparador	Desfecho primário	Fonte de financiamento
1	CTIS2023-507715-35-02	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507715-35-02	Ensaio clínico randomizado paralelo, fase II Ativo, Recrutando	Medical <i>cannabis</i> treatment in neurodegenerative diseases (NEUROBIS)	01/05/2024 01/05/2027	Pacientes adultos com doenças neurodegenerativas: Esclerose Lateral Amiotrófica, doença de Alzheimer e Doença de Parkinson.	Extrato de THC/CBD (solução oral de extrato de <i>cannabis</i> Avextra 10/10)	Placebo	Segurança e qualidade de vida	Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore Della Carita
2	EUCT2019-003623-37 ISRCTN87895237	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003623-37/GB https://www.isrctn.com	Ensaio clínico randomizado paralelo, fase II Ativo, não recrutando	CANnabidiol for Parkinson's Disease Psychosis (CAN-PDP)	16/09/2020 01/09/2025	Pacientes com 40 anos ou mais com Doença de Parkinson.	Canabidiol doses entre 200-800 mg/dia	Placebo	Segurança e tolerabilidade	King's College London South London and Maudsley NHS Foundation Trust

		m/ISRCTN 87895237								
3	NCT06629389	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06629389?cond=NC&rank=1	Ensaio clínico randomizado paralelo, fase II Ativo, recrutando	Clinical Trial with Cannabidiol (Kanbis®) for Parkinson Disease Symptoms (CBD-EP-2)	28/11/2024 11/2026	Pacientes entre 40 e 80 anos com Doença de Parkinson.	Canabidiol 100 mg/mL Canabidiol 300 mg/mL Canabidiol 400 mg/mL	Placebo	Número de pacientes com eventos adversos relacionados ao tratamento	Laboratório Elea Phoenix S.A.
4	RBR-3tvjjkx	https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3tvjjkx	Ensaio clínico randomizado paralelo, fase II-III Ativo, recrutando	Treatment of non-motor symptoms of Parkinson's disease with Cannabidiol	01/25/2023 NA	Pacientes acima de 25 anos com Doença de Parkinson.	Extrato purificado de <i>Cannabis</i> sativa L., contendo 96mg/ml de canabidiol (10%) e 2,1mg/ml de delta-9-tetrahydrocannabinol (<0,5%)	Placebo	Controle de dor	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
5	RBR-10n7gx74	https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-10n7gx74	Ensaio clínico randomizado paralelo, fase II-III	Efeitos da associação dos canabinoides THC e CBD sobre	03/21/2024 NA	Pacientes acima de 50 anos com Doença de Parkinson.	CBD/THC 50/5mg/mL	Placebo	Melhora dos sintomas motores	Universidade Federal de Santa Catarina

			Ativo, recrutament o completo	os sintomas motores e não motores da Doença de Parkinson: um ensaio clínico, duplo-cego, randomizad o e controlado por placebo						Conselho Nacional de Desenvolvi mento Científico e Tecnológic o - CNPq
--	--	--	-------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--

Legenda: THC, delta-9-tetrahydrocannabinol; CBD, canabidiol; mg, miligrama; mL, mililitro

Anexo V. Risco de viés dos ECR incluídos, avaliado pela ferramenta Cochrane (n= 10).

(a)

Estudo / domínio		Carroll, 2004
Geração da sequência de alocação		BAIXO RISCO Citação: <i>“For the RCT, a random sequence was generated by the statistician (D.W.) using an Excel spreadsheet and used by pharmacy in conjunction with the patient’s trial number to dispense either cannabis extract and then placebo or vice versa.”</i> Comentário: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
Sigilo de alocação		BAIXO RISCO Citação: <i>“Throughout the trial treatment allocation codes were kept in the trial pharmacy, located separately from the trial office.”</i> Comentário: o método utilizado parece garantir o sigilo de alocação.
Mascaramento (participantes e equipe)	Gravidade da doença	ALTO RISCO Citação: <i>“All assessors (P.G.B., L.T., C.W., C.J., X.L., S.G.P.) and patients were blinded to treatment allocation for the duration of the study. A separate treating physician (C.B.C.) monitored the patients’ progress. The degree of blinding was assessed at the end of each treatment phase by asking the patients which treatment they thought they had received.”</i> <i>“Blinding. Overall 71% of patients correctly identified their treatment, whether cannabis extract or placebo (65% in phase 1 and 76% in phase 2).</i> Comentário: o mascaramento foi considerado comprometido, dado que a maioria dos participantes identificou corretamente o tratamento recebido, sugerindo conhecimento da intervenção.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Idem ao desfecho gravidade da doença.
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Idem ao desfecho gravidade da doença.
	Função motora	ALTO RISCO Idem ao desfecho gravidade da doença.

Estudo / domínio		Carroll, 2004
	Função cognitiva	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem ao desfecho gravidade da doença.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Gravidade da doença	BAIXO RISCO Citação: “ <i>All assessors (P.G.B., L.T., C.W., C.J., X.L., S.G.P.) and patients were blinded to treatment allocation for the duration of the study. A separate treating physician (C.B.C.) monitored the patients’ progress.</i> ” “ <i>An independent blinded assessing physician (P.G.B.) subsequently rated the video recordings.</i> ” Comentário: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Idem acima.
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Comentário: desfecho autorrelatado e o estudo apresentou quebra do mascaramento dos participantes, o que pode ter influenciado as respostas.
	Função motora	BAIXO RISCO Idem acima desfecho gravidade da doença.
	Função cognitiva	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima desfecho gravidade da doença.
Dados incompletos dos desfechos	Gravidade da doença	BAIXO RISCO Citação: “ <i>Two patients withdrew from the study after the initial baseline assessment: one developed diarrhea (on placebo), the other had a family bereavement (on cannabis). Data from the remaining 17 patients were analyzed.</i> ” Comentário: a taxa de perdas foi de 10% (1/10) no grupo com a intervenção e 11,1% (1/9) no grupo placebo. Um paciente

Estudo / domínio		Carroll, 2004
		desenvolveu diarreia (com placebo), o outro teve luto familiar (com <i>cannabis</i>). Taxas de descontinuação iguais entre os grupos.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Idem acima.
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO Idem acima.
	Função motora	BAIXO RISCO Idem acima.
	Função cognitiva	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima.
Relato seletivo dos desfechos		RISCO INCERTO Justificativa: não foi citado se houve registro ou publicação de protocolo de maneira prospectiva.
Outros vieses		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

(b)

Estudo / domínio		Chagas, 2014
Geração da sequência de alocação		RISCO INCERTO Citação: “ <i>After this baseline assessment, the patients were randomly assigned to three groups in accordance with the matching variables described above.</i> ” Comentário: não há informações suficientes sobre o método utilizado para gerar a lista de randomização.
Sigilo de alocação		RISCO INCERTO Justificativa: não é citado no estudo o método utilizado para garantir o sigilo de alocação.

Estudo / domínio		Chagas, 2014
Mascaramento (participantes e equipe)	Gravidade da doença	BAIXO RISCO Citação: <i>“Both the participants and investigators were blind in respect to the group each subject belonged to for the whole period of the study.”</i> <i>“CBD and placebo were supplied in identical capsules.”</i> Comentário: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO Idem acima.
	Função motora	BAIXO RISCO Idem acima.
	Função cognitiva	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Gravidade da doença	RISCO INCERTO Citação: <i>“Both the participants and investigators were blind in respect to the group each subject belonged to for the whole period of the study.”</i> Comentário: o estudo informa o mascaramento de participantes e investigadores, mas não especifica se os avaliadores de desfecho estavam mascarados.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Qualidade de vida	RISCO INCERTO Idem acima.
	Função motora	RISCO INCERTO

Estudo / domínio		Chagas, 2014
		Idem acima.
	Função cognitiva	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	RISCO INCERTO Idem acima.
<i>Dados incompletos dos desfechos</i>	Gravidade da doença	BAIXO RISCO Justificativa: não foram relatadas perdas de seguimento no estudo.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO Idem acima.
	Função motora	BAIXO RISCO Idem acima.
	Função cognitiva	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima.
<i>Relato seletivo dos desfechos</i>		RISCO INCERTO Justificativa: não foi citado se houve registro ou publicação de protocolo de maneira prospectiva.
<i>Outros vieses</i>		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

(c)

Estudo / domínio	de Almeida, 2021
<i>Geração da sequência de alocação</i>	BAIXO RISCO

		Citação: “<i>Participants were stratified for age and gender using a computerized blocked randomization sequence (1:1).</i>” Comentário: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
	Sigilo de alocação	RISCO INCERTO Justificativa: não é citado no estudo o método utilizado para garantir o sigilo de alocação.
Mascaramento (participantes e equipe)	Gravidade da doença	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Qualidade de vida	RISCO INCERTO Citação: “<i>We conducted a phase II/III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial with a 12-week intervention at the Ribeirao Preto Medical School Hospital between June 2017 and December 2019.</i>” “<i>Placebo consisted of identical capsules containing only corn oil. Placebo and CBD capsules were stored in cartons containing the patients’ initials in a specific freezer.</i>” “<i>Placebo and CBD capsules were stored in cartons containing the patients’ initials in a specific freezer.</i>” Comentário: o procedimento de armazenamento das cápsulas, em cartões identificados com as iniciais dos pacientes em um freezer específico, pode ter comprometido o mascaramento da equipe. Não se fica claro se a equipe do estudo era ou não mascarada.
	Função motora	RISCO INCERTO Idem acima.
	Função cognitiva	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	RISCO INCERTO Idem acima.

Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Gravidade da doença	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Qualidade de vida	RISCO INCERTO Citação: “We conducted a phase II/III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial with a 12-week intervention at the Ribeirao Preto Medical School Hospital between June 2017 and December 2019.” “Placebo consisted of identical capsules containing only corn oil. Placebo and CBD capsules were stored in cartons containing the patients’ initials in a specific freezer.” Comentário: o procedimento de armazenamento das cápsulas, em cartões identificados com as iniciais dos pacientes em um freezer específico, pode ter comprometido o mascaramento da equipe. Não se fica claro se a equipe do estudo era ou não mascarada. Também não está claro qual o envolvimento da equipe com a avaliação deste desfecho.
	Função motora	RISCO INCERTO Idem acima.
	Função cognitiva	Não avaliado.
Dados incompletos dos desfechos	Qualquer evento adverso	RISCO INCERTO Idem acima.
	Gravidade da doença	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Citação: “Three patients on the CBD arm who did not complete sleep diaries during treatment were excluded from the study.”

		Comentário: a taxa de perdas foi de 15% (3/20) no grupo com a intervenção e nenhuma perda foi citada no grupo placebo. Taxas de descontinuação desiguais entre os grupos.
	Função motora	ALTO RISCO Idem acima.
	Função cognitiva	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem acima.
<i>Relato seletivo dos desfechos</i>		BAIXO RISCO Comentário: o protocolo do estudo foi registrado (RBR-5fwhf7) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.
<i>Outros vieses</i>		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

(d)

Estudo / domínio		de Faria, 2020
<i>Geração da sequência de alocação</i>		RISCO INCERTO Citação: “ <i>The present study was a randomised, double-blinded, crossover clinical trial. The interval between the first and the second experiment was 15 days, and the medications used by the patients were not changed during this time.</i> ” Comentário: não há informações suficientes sobre o método utilizado para gerar a lista de randomização.
<i>Sigilo de alocação</i>		RISCO INCERTO Justificativa: não é citado no estudo o método utilizado para garantir o sigilo de alocação.
<i>Mascaramento</i>	Gravidade da doença	Não avaliado.

Estudo / domínio		de Faria, 2020
(participantes e equipe)	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Função motora	RISCO INCERTO Citação: “In each experimental session, a single dose of oral CBD or placebo was administered in a double blind procedure, followed by baseline measurements (B).” “CBD and placebo capsules were prepared in the Psychopharmacology Laboratory of the Department of Neurosciences and Behavioural Sciences of the Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo. The 300 mg dose of 99.9% pure CBD powder (BSPG-Pharm, Sandwich, UK) was dissolved in corn oil and packaged in gelatine capsules, which were prepared and conditioned in a dark vial. The CBD and placebo were distributed in identical capsules.” Comentário: o estudo não detalha quem estava mascarado, tornando incerta o mascaramento da equipe.
	Função cognitiva	RISCO INCERTO Idem acima.
	Qualquer evento adverso	RISCO INCERTO Idem acima.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Gravidade da doença	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Função motora	RISCO INCERTO Justificativa: não há menção quanto ao procedimento de mascaramento dos avaliadores dos desfechos do estudo.

Estudo / domínio		de Faria, 2020
	Função cognitiva	RISCO INCERTO Idem acima.
	Qualquer evento adverso	RISCO INCERTO Idem acima.
<i>Dados incompletos dos desfechos</i>	Gravidade da doença	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Função motora	BAIXO RISCO Citação: “One participant did not complete the VAMS adequately and was excluded from the analysis.” “Regarding the variables captured by the accelerometer[...]The variables were not evaluated in two participants because the signal was not captured adequately.” Comentário: a taxa de perdas foi abaixo de 10% em ambos os testes citados.
	Função cognitiva	BAIXO RISCO Idem acima.
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima.
<i>Relato seletivo dos desfechos</i>		RISCO INCERTO Justificativa: não foi citado se houve registro ou publicação de protocolo de maneira prospectiva.
<i>Outros vieses</i>		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

(e)

Estudo / domínio		Liu, 2025
Geração da sequência de alocação		BAIXO RISCO Citação: “Eligible candidates were randomized 1:1 to study drug or placebo, by a computer-generated randomization schedule. The randomization model stratified participants by age (45–60 vs. 61–85) and Modified Hoehn & Yahr¹⁵ (1–2.5 vs. 3–5) into blocks of four, with two per block being assigned to each treatment group.” Comentário: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
Sigilo de alocação		BAIXO RISCO Citação: “The statistician, S.S., and the PharmD team were the only unblinded study staff. The statistician generated the random allocation sequence and notified the lead PharmD, J.B., via encrypted email, of the allocation assignment.” Comentário: o método utilizado parece garantir o sigilo de alocação.
Mascaramento (participantes e equipe)	Gravidade da doença	ALTO RISCO Citação: “This phase 2, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, single-site study was funded by the Colorado Department of Public Health and Environment.” “The appropriate study drug was prepared by the PharmD team within a few days of the baseline visit. Despite best efforts, e.g., strawberry extract being added to the active and placebo products to mask taste, the placebo was slightly different in appearance and odor, so procedures were developed to optimize preservation of the blind.” “Second, the study drug for each participant was prepared into a brown opaque bottle that was placed into a plastic Ziplock bag and then into a “masking envelope”, a thick brown postage envelope with plastic bubble wrap lining to obscure odor. The envelope was kept in a double locked cabinet until dispensed by the unblinded PharmD team or a blinded physician assistant, the only study personnel to see or smell the study drug. The singular role of the physician assistant in the study was dispensing the study drug at the baseline visit. Third, the study drug was administered in a closed, vented room that removes the odor of cannabis within four minutes. Blinded study staff did not enter for at least 10 minutes. Further, the study drug was transported by the participant to their home and to clinic in the masking envelope.” “Participants were allowed to take a reduced dose as needed for tolerability.”

Estudo / domínio		Liu, 2025
		Comentário: apesar das extensas medidas para mascarar odor e aparência da intervenção, a ocorrência de efeitos perceptíveis e a possibilidade de redução de dose por tolerabilidade indicam provável quebra do mascaramento dos participantes.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Idem ao desfecho gravidade da doença.
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Idem ao desfecho gravidade da doença.
	Função motora	ALTO RISCO Idem ao desfecho gravidade da doença.
	Função cognitiva	ALTO RISCO Idem ao desfecho gravidade da doença.
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem ao desfecho gravidade da doença.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Gravidade da doença	ALTO RISCO Citação: <i>“This phase 2, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, single-site study was funded by the Colorado Department of Public Health and Environment.”</i> <i>“The statistician, S.S., and the PharmD team were the only unblinded study staff.”</i> <i>“The appropriate study drug was prepared by the PharmD team within a few days of the baseline visit. Despite best efforts, e.g., strawberry extract being added to the active and placebo products to mask taste, the placebo was slightly different in appearance and odor, so procedures were developed to optimize preservation of the blind.”</i> Comentário: apesar das extensas medidas para mascarar odor e aparência da intervenção, a ocorrência de efeitos perceptíveis e a possibilidade de redução de dose por tolerabilidade indicam provável quebra do mascaramento dos avaliadores dos desfechos.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Comentário: os eventos adversos graves foram definidos por critérios objetivos, o que minimiza o impacto de eventual quebra do mascaramento dos participantes.

Estudo / domínio		Liu, 2025
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Idem ao gravidade da doença.
	Função motora	ALTO RISCO Idem ao gravidade da doença.
	Função cognitiva	ALTO RISCO Idem ao gravidade da doença.
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem ao gravidade da doença.
Dados incompletos dos desfechos	Gravidade da doença	BAIXO RISCO Citação: “ <i>I discontinued intervention due to AEs</i> ” “ <i>No participants were lost to follow-up.</i> ” Comentário: não foram relatadas perda de dados de seguimento.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Idem acima.
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO Idem acima.
	Função motora	BAIXO RISCO Idem acima.
	Função cognitiva	BAIXO RISCO Idem acima.
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima.
Relato seletivo dos desfechos		BAIXO RISCO Comentário: o protocolo do estudo foi registrado (NCT03582137) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.
Outros vieses		BAIXO RISCO

Estudo / domínio	Liu, 2025
	Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

(f)

Estudo / domínio		Peball, 2020 (NMS-Nab)
Geração da sequência de alocação		BAIXO RISCO Citação: “Randomization was performed with a computer generated schedule provided by the Department of Medical Statistics of the Medical University of Innsbruck.” Comentário: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
Sigilo de alocação		BAIXO RISCO Citação: “Respective medication boxes with either nabilone or placebo were labeled consecutively (1–48) according to the randomization list to ensure concealment.” Comentário: o método utilizado parece garantir o sigilo de alocação.
Mascaramento (participantes e equipe)	Gravidade da doença	BAIXO RISCO Citação: “Neither a member of the study team nor the participants were informed about treatment assignment.” Comentário: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Idem acima.
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO Idem acima.
	Função motora	BAIXO RISCO Idem acima.
	Função cognitiva	BAIXO RISCO Idem acima.
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima.

Estudo / domínio		Peball, 2020 (NMS-Nab)
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Gravidade da doença	BAIXO RISCO Citação: “Neither a member of the study team nor the participants were informed about treatment assignment.” Comentário: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Idem acima.
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO Idem acima.
	Função motora	BAIXO RISCO Idem acima.
	Função cognitiva	BAIXO RISCO Idem acima.
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima.
Dados incompletos dos desfechos	Gravidade da doença	BAIXO RISCO Citação: “No patient discontinued phase II and all patients were included in the final analysis.” Comentário: não foram relatadas perdas de seguimento no estudo.
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Idem acima.
	Qualidade de vida	BAIXO RISCO Idem acima.
	Função motora	BAIXO RISCO Idem acima.
	Função cognitiva	BAIXO RISCO Idem acima.

Estudo / domínio		Peball, 2020 (NMS-Nab)
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Idem acima.
Relato seletivo dos desfechos		BAIXO RISCO Comentário: o protocolo do estudo foi registrado (EUCT2017-000192-86 e NCT03769896) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.
Outros vieses		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

(g)

Estudo / domínio		Kanjanarangsichai, 2022
Geração da sequência de alocação		BAIXO RISCO Citação: <i>“All 40 participants were assigned to groups using double-blind randomization, wherein multiple blocks with concealed consecutive numbers were created.”</i> Comentário: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
Sigilo de alocação		BAIXO RISCO Citação: <i>All 40 participants were assigned to groups using double-blind randomization, wherein multiple blocks with concealed consecutive numbers were created.”</i> <i>“The number was then randomly assigned to the product by a pharmacist who was not involved in the research. These randomly labeled products were prescribed such that neither the patient nor the researcher knew the specific treatment (CBDEP or placebo) provided.”</i> Comentário: o método utilizado parece garantir o sigilo de alocação.
Mascaramento (participantes e equipe)	Gravidade da doença	ALTO RISCO Citação: <i>“This study was a randomized and placebo-controlled trial in which both clinicians and patients were blinded to group assignment.”</i> <i>“The placebo group received standard treatment for PD plus sublingual placebo. The placebo contained olive oil colored using</i>

Estudo / domínio		Kanjanarangsichai, 2022
		<i>a very tiny amount of green vegetable. The containers of placebo and CBDEP were identical.</i> <i>“Participants in both groups underwent telephonic dose adjustment and symptom monitoring. The CBDEP prescription started with a very low dose and was gradually up-titrated through telephonic instruction every 3–5 days for 2 weeks followed by 6 weeks of stable dosing.”</i> Comentário: a dosagem gradual pode ter impactado no mascaramento, tendo em vista que o paciente foi orientado a aumentar ou reduzir a dose de acordo com a tolerabilidade.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Idem ao desfecho gravidade da doença.
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Idem ao desfecho gravidade da doença.
	Função motora	ALTO RISCO Idem ao desfecho gravidade da doença.
	Função cognitiva	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem ao desfecho gravidade da doença.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Gravidade da doença	ALTO RISCO Citação: <i>“This study was a randomized and placebo-controlled trial in which both clinicians and patients were blinded to group assignment.</i> <i>“These randomly labeled products were prescribed such that neither the patient nor the researcher knew the specific treatment (CBDEP or placebo) provided.”</i> <i>“Participants in both groups underwent telephonic dose adjustment and symptom monitoring. The CBDEP prescription started with a very low dose and was gradually up-titrated through telephonic instruction every 3–5 days for 2 weeks followed by 6 weeks of stable dosing.”</i> Comentário: não foi localizada informação sobre quem foram os avaliadores dos desfechos. Além disso, os desfechos são subjetivos e as ferramentas semi-estruturadas ou auto-aplicáveis.

Estudo / domínio		Kanjanarangsichai, 2022
		A falta de mascaramento do participante e equipe, considerada pelo aumento ou redução da dose de acordo com a tolerabilidade, pode afetar o resultado do desfecho subjetivo, mesmo que a resposta da ferramenta seja analisada por uma equipe mascarada.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Idem ao desfecho gravidade da doença.
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Idem ao desfecho gravidade da doença.
	Função motora	ALTO RISCO Idem ao desfecho gravidade da doença.
	Função cognitiva	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem ao desfecho gravidade da doença.
<i>Dados incompletos dos desfechos</i>	Gravidade da doença	ALTO RISCO Citação: “Forty patients were included in the study: Four were lost to follow-up (CBDEP group, n=1; placebo group, n = 3).” Comentário: a taxa de perdas foi de 5% (1/20) no grupo com a intervenção e 15% (3/20) no grupo placebo. Taxas de descontinuação desiguais entre os grupos.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Idem acima.
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Idem acima.
	Função motora	ALTO RISCO Idem acima.
	Função cognitiva	Não avaliado.

Estudo / domínio		Kanjanarangsichai, 2022
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem acima.
Relato seletivo dos desfechos		BAIXO RISCO Comentário: o protocolo do estudo foi registrado (TCTR20210303005) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.
Outros vieses		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

(h)

Estudo / domínio		Mitarnun, 2025
Geração da sequência de alocação		BAIXO RISCO Citação: “A double-blind, computer-generated randomization was used to assign the 60 patients to either the CBD or placebo group.” Comentário: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
Sigilo de alocação		BAIXO RISCO Citação: “A pharmacist, not involved in the study, provided random numbers for product labeling, ensuring that neither the patients nor the researchers were aware of the specific prescriptions.” Comentário: o método utilizado parece garantir o sigilo de alocação.
Mascaramento (participantes e equipe)	Gravidade da doença	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Citação: “A double-blind, computer-generated randomization was used to assign the 60 patients to either the CBD or placebo group.” “The placebo group received standard PD therapy and sublingual olive oil. The placebo and CBD containers had identical appearances and colors to maintain blinding.”

Estudo / domínio		Mitarnun, 2025
		<i>“CBD and placebo were initiated at a low sublingual dose 2–3 times per day and gradually increased over 6 weeks, with weekly instructions provided. In the sixth week, all participants visited the cannabis clinic for potential side effect assessment. Participants maintained the sixth week dosage for the next 6 weeks until the 12th week.”</i> Comentário: a dosagem gradual pode ter impactado no mascaramento, tendo em vista que o paciente foi orientado a aumentar ou reduzir a dose de acordo com a tolerabilidade.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Função motora	ALTO RISCO Idem acima.
	Função cognitiva	ALTO RISCO Idem acima.
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem acima.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Gravidade da doença	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Citação: <i>“A double-blind, computer-generated randomization was used to assign the 60 patients to either the CBD or placebo group.”</i> <i>“A pharmacist, not involved in the study, provided random numbers for product labeling, ensuring that neither the patients nor the researchers were aware of the specific prescriptions.”</i> <i>“The placebo group received standard PD therapy and sublingual olive oil. The placebo and CBD containers had identical appearances and colors to maintain blinding.”</i> <i>“CBD and placebo were initiated at a low sublingual dose 2–3 times per day and gradually increased over 6 weeks, with weekly instructions provided. In the sixth week, all participants visited the cannabis clinic for potential side effect assessment. Participants maintained the sixth week dosage for the next 6 weeks until the 12th week.”</i>

Estudo / domínio		Mitarnun, 2025
		Comentário: não foi localizada informação sobre quem foram os avaliadores dos desfechos, apesar do título referir-se a um estudo duplo-cego. Além disso, os desfechos são subjetivos e as ferramentas semi-estruturadas ou auto-aplicáveis. A falta de mascaramento do participante e equipe, considerada pelo aumento ou redução da dose de acordo com a tolerabilidade, pode afetar o resultado do desfecho subjetivo, mesmo que a resposta da ferramenta seja analisada por uma equipe mascarada.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Função motora	ALTO RISCO Citação: “A double-blind, computer-generated randomization was used to assign the 60 patients to either the CBD or placebo group.” “A pharmacist, not involved in the study, provided random numbers for product labeling, ensuring that neither the patients nor the researchers were aware of the specific prescriptions.” “The placebo group received standard PD therapy and sublingual olive oil. The placebo and CBD containers had identical appearances and colors to maintain blinding.” “CBD and placebo were initiated at a low sublingual dose 2–3 times per day and gradually increased over 6 weeks, with weekly instructions provided. In the sixth week, all participants visited the cannabis clinic for potential side effect assessment. Participants maintained the sixth week dosage for the next 6 weeks until the 12th week.” Comentário: não foi localizada informação sobre quem foram os avaliadores dos desfechos, apesar do título referir-se a um estudo duplo-cego. Além disso, os desfechos são subjetivos e as ferramentas semi-estruturadas ou auto-aplicáveis. A falta de mascaramento do participante e equipe, considerada pelo aumento ou redução da dose de acordo com a tolerabilidade, pode afetar o resultado do desfecho subjetivo, mesmo que a resposta da ferramenta seja analisada por uma equipe mascarada.
	Função cognitiva	ALTO RISCO Idem acima.
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem acima.

Estudo / domínio		Mitarnun, 2025
Dados incompletos dos desfechos	Gravidade da doença	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Citação: “The remaining 60 patients were randomized into the CBD and placebo groups, with 30 patients in each group. However, the final analysis included 51 participants (CBD, n = 27; placebo, n = 24) as nine were lost to follow-up (CBD, n = 3; placebo, n = 6).” Comentário: a taxa de perdas foi de 10% (3/30) no grupo com a intervenção e 20% (6/30) no grupo placebo. Taxas de descontinuação desiguais entre os grupos.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Função motora	ALTO RISCO Idem acima
	Função cognitiva	ALTO RISCO Idem acima
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem acima
Relato seletivo dos desfechos		BAIXO RISCO Comentário: o protocolo do estudo foi registrado (TCTR20230204001) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.
Outros vieses		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

(i)

Estudo / domínio	Sieradzan, 2001
Geração da sequência de alocação	RISCO INCERTO citação: “The study was performed using a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover design, with two

Estudo / domínio		Sieradzan, 2001
		<i>levodopa challenges performed 2 weeks apart. In one limb of the trial, the patient received nabilone and in the other, placebo.</i> Comentário: não há informações suficientes sobre o método utilizado para gerar a lista de randomização. Além disso, a descrição apresenta ambiguidades, e não se tem certeza se a sequência de tratamento foi fixa (todos receberam nabilona e depois placebo).
Sigilo de alocação		RISCO INCERTO Justificativa: não é citado no estudo o método utilizado para garantir o sigilo de alocação.
Mascaramento (participantes e equipe)	Gravidade da doença	RISCO INCERTO Citação: “<i>Nabilone, or placebo (0.03 mg/kg to nearest whole milligram, capsule of same color and taste) was administered in a double-blind fashion, in two split doses 12 hours and 1 hour before levodopa administration. (All assessments were made after the second dose of nabilone/placebo).</i>” Comentário: o estudo não descreve adequadamente se os participantes e equipe estavam mascarados. Não é descrito como se garantiu o mascaramento da equipe quanto à dose variável pelo peso, incluindo como seria feito o ajuste do número de comprimidos de placebo.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Função motora	Não avaliado.
	Função cognitiva	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	RISCO INCERTO Idem acima.
Mascaramento (avaliadores)	Gravidade da doença	BAIXO RISCO Citação: “<i>Nabilone, or placebo (0.03 mg/kg to nearest whole milligram, capsule of same color and taste) was administered in a double-blind fashion, in two split doses 12 hours and 1 hour</i>

Estudo / domínio		Sieradzan, 2001
dos desfechos)		<i>before levodopa administration. (All assessments were made after the second dose of nabilone/placebo)."</i> <i>"Patients were videotaped and assessment of dyskinesia performed by post-hoc video analysis, by an assessor blinded to the treatment. Dyskinesia was assessed in the practically defined off period and every 20 minutes after levodopa treatment during the on period."</i> Justificativa: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Função motora	Não avaliado.
	Função cognitiva	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	RISCO INCERTO Comentário: o estudo não descreve adequadamente se os participantes e equipe estavam mascarados. Não é descrito como se garantiu o mascaramento da equipe quanto à dose variável pelo peso, incluindo como seria feito o ajuste do número de comprimidos de placebo.
Dados incompletos dos desfechos	Gravidade da doença	ALTO RISCO Citação: <i>"Two patients were withdrawn after nabilone treatment, one because of vertigo and the other secondary to symptomatic postural hypotension."</i> Justificativa: a taxa de perdas no estudo foi de 22,2% (2/9).
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.

Estudo / domínio		Sieradzan, 2001
	Função motora	Não avaliado.
	Função cognitiva	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem acima.
Relato seletivo dos desfechos		RISCO INCERTO Justificativa: Não foi citado se houve registro ou publicação de protocolo de maneira prospectiva.
Outros vieses		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

(j)

Estudo / domínio		Tangrungruengkit, 2021
Geração da sequência de alocação		RISCO INCERTO Justificativa: não foi citado no resumo ou protocolo o método de randomização.
Sigilo de alocação		RISCO INCERTO Justificativa: não foi citado no resumo ou protocolo o método para garantir o sigilo de alocação.
Mascaramento (participantes e equipe)	Gravidade da doença	RISCO INCERTO Citação: “We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in 15 patients with PD between cannabis oil to placebo.” “Masked Role: Allocation concealment, Subject, Caregiver, Investigator, Outcome Assessor” Justificativa: A citação sobre o mascaramento é proveniente do registro do protocolo (TCTR20210807002). O resumo não descreve se os pacientes e equipe estavam mascarados.
	Eventos adversos graves	RISCO INCERTO Idem acima.

Estudo / domínio		Tangrungruengkit, 2021
	Qualidade de vida	RISCO INCERTO Idem acima.
	Função motora	RISCO INCERTO Idem acima.
	Função cognitiva	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	RISCO INCERTO Idem acima.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Gravidade da doença	RISCO INCERTO Citação: “ <i>We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in 15 patients with PD between cannabis oil to placebo.</i> ” “ <i>Masked Role: Allocation concealment, Subject, Caregiver, Investigator, Outcome Assessor</i> ” Justificativa: A citação sobre o mascaramento é proveniente do registro do protocolo (TCTR20210807002). O resumo não descreve se os avaliadores dos desfechos estavam mascarados.
	Eventos adversos graves	RISCO INCERTO Idem acima.
	Qualidade de vida	RISCO INCERTO Idem acima.
	Função motora	RISCO INCERTO Idem acima.
	Função cognitiva	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	RISCO INCERTO Idem acima.

Estudo / domínio		Tangrungruengkit, 2021
Dados incompletos dos desfechos	Gravidade da doença	ALTO RISCO Citação: “The participants were randomly allocated to receive cannabis oil (n=8) or placebo (n=7) for 6 weeks.” (...) “Thirteen patients (86.7%) completed the entire trial.” (...) “There was no major adverse effect reported although there were 2 dropouts in the cannabis group related to the intolerability of the side effects.” Comentário: a taxa de perdas foi de 25% (2/8) no grupo com a intervenção e nenhuma perda foi citada no grupo placebo. Taxas de descontinuação desiguais entre os grupos.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Idem acima.
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Idem acima.
	Função motora	ALTO RISCO Idem acima.
	Função cognitiva	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Idem acima.
Relato seletivo dos desfechos		RISCO INCERTO Comentário: estudo publicado apenas como resumo de congresso e, portanto, não há informações suficientes para permitir o julgamento
Outros vieses		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés

Anexo VI. Resultados dos ECR incluídos para os desfechos considerados nesta revisão (n=10).

Autor, ano	Carroll, 2004	Chagas, 2014	de Almeida, 2021	de Faria, 2020	Liu, 2025	Peball, 2020 (NMS-Nab)	Kanjanara ngsichai, 2022	Mitarnun, 2025	Sieradzan, 2001	Tangrungr uengkit, 2021
DESFECHOS PRIMÁRIOS										
Gravidade da doença Sintomas globais da doença, incluindo motores e não motores; Pontuação total do UPDRS ou outra ferramenta após tratamento (Média e desvio padrão)	UPDRS CBD/THC versus placebo Sem resultados na primeira fase do estudo.	UPDRS Média final: NR Diferença entre o valor final e o valor inicial: CBD 75 mg/dia: 3,00±5,97 CBD 300 mg/dia: 6,57±5,83 Placebo: 3,83±6,85 CBD 300 mg versus	Não avaliado.	Não avaliado.	MDS-UPDRS Média final: CBD/THC : 50,40±17,72 Placebo: 41,56±14,74 Diferença entre o valor final e o valor inicial: CBD/THC : -6,28 (IC95%	NMSS Média final: Nabilona: 48,47±31,12 Placebo: 46,16±29,47 Diferença entre o valor final e o valor inicial: Nabilona: 4,05 (IC95% - 0,65 a 8,75)	UPDRS Média final: CBD/THC : 46,5±25,40 Placebo: 53,1±33,0 DM -6,60 (IC 95% - 25,84 a 12,64)* <i>Oito semanas</i>	Não avaliado.	Modified Webster Scale Nabilona versus placebo Sem resultados na primeira fase do estudo.	MDS-UPDRS CBD/THC versus placebo Estudo não informou a dose nem a via de administração da intervenção .

		placebo: DM -0,83 (IC95% - 7,56 a 5,90)* <i>Seis semanas</i> *valor calculado			-11,53 a -1,03) Placebo: -7,23 (IC95% -10,58 a -3,89) DM 8,84 (IC95% 0,67 a 17,01)* <u>NMSS</u> Média final: CBD/THC : 30,75±26,4 0 Placebo: 22,30±19,1 0 Diferença entre o valor final e o valor inicial:	Placebo: 11,00 (IC95% 4,68 a 17,32) DM 2,31; IC95% - 16,96 a 21,58* <i>Quatro semanas</i> *valor calculado	*valor calculado			
--	--	--	--	--	---	--	---------------------	--	--	--

					CBD/THC : -6,28 (IC95% -11,53 a -1,03) Placebo: -7,23 (IC95% -10,58 a -3,89) DM 8,45 (IC95% - 3,09 a 19,9)* <i>Duas semanas</i> *valor calculado					
Eventos adversos graves Frequência de participante s com pelo menos um evento	Sem resultados na primeira fase do estudo.	Não avaliado.	CBD: 0/16 Placebo: 1/15 RR 0,31 (IC95% 0,01 a 7,15)*	Não avaliado.	CBD/THC : 1/31 Placebo: 0/30 RR 2,91; IC95% 0,12 a 68,66*	Nenhum evento adverso grave relatado. <i>Quatro semanas</i>	Nenhum evento adverso grave relatado. <i>Oito semanas</i>	Nenhum evento adverso grave relatado. <i>12 semanas</i>	Não avaliado.	Estudo não informou a dose nem a via de administraç ão da intervenção .

adverso grave			Quatro semanas *valor calculado		Duas semanas *valor calculado					
DESFECHOS SECUNDÁRIOS										
Qualidade de vida Pontuação total do PDQ-39 ou outra ferramenta após tratamento (Média e desvio padrão)	<u>PDQ-39</u> CBD/THC versus placebo Sem resultados na primeira fase do estudo.	<u>PDQ-39</u> Média final: NR Diferença entre a média final e da linha de base: CBD 75 mg/dia: 10,00±12,15 CBD 300 mg/dia: 25,57±16,30 Placebo: 6,50±8,48 CBD 300 versus	<u>PDQ-39</u> Média final: CBD: 31,62±17,26 Placebo: 35,2±12,78 Diferença entre a média final e da linha de base: * CBD: - 3,76±16,83 Placebo: - 6,19±14,82 DM 2,43 (IC95% -	Não avaliado.	<u>PDQ-39</u> Média final: CBD/THC : 20,65±19,31 Placebo: 14,78±15,96 Diferença entre a média final e da linha de base: CBD/THC : -4,80 (IC95% -10,02 a -0,41)	<u>PDQ-39</u> Média final: Nabilona: 22,57±12,83 Placebo: 22,79,1±17,79 Diferença entre o valor final e o valor inicial: Nabilona: - 0,49 (IC95% - 3,04 a 2,05) Placebo: - 0,47	<u>EQ-5D-5L</u> Média final: CBD/THC : 0,87±0,30 Placebo: 0,92±0,21 DM -0,05 (IC95% - 0,22 a 0,12)* <i>Oito semanas</i> *valor calculado	Não avaliado.	Não avaliado.	<u>PDQ-39 (versão abreviada)</u> CBD/THC versus placebo Estudo não informou a dose nem a via de administração da intervenção .

		placebo: DM 19,07 (IC95% 5,36 a 32,68)* <i>Seis semanas</i> *valor calculado	6,88 a 11,74)* <i>12 semanas</i> *valor calculado		Placebo: -4,48 (IC95% -8,63 a -0,33) DM 5,87 (IC95% - 3,01 a 14,75)* <i>Duas semanas</i> *valor calculado	(IC95% - 3,21 a 2,28) DM -0,22; IC95% - 10,08 a 9,64* <i>Quatro semanas</i> *valor calculado				
Função motora Pontuação total do UPDRS, parte III, motora ou outra ferramenta após tratamento	<u>UPDRS, parte III, questões 32 a 34, discinesia</u> CBD/THC versus placebo Sem resultados na primeira	<u>UPDRS, parte III</u> Média final: NR Diferença entre a média final e da linha de base: CBD 75 mg/dia: 3,85±5,37	<u>UPDRS, parte III</u> Média final: CBD: 16,5±7,01 Placebo: 17,8±11,3 Diferença entre a média final	<u>UPDRS, parte III</u> CBD versus placebo Sem resultados na primeira fase do estudo.	<u>MDS- UPDRS, parte III</u> Média final: CBD/THC : 29,98±11,8 9 Placebo: 28,16±9,12 Diferença entre o	<u>MDS- UPDRS, parte III</u> Média final: Nabilona: 25,47±11,4 7 Placebo: 27,11±7,66 Diferença entre o valor final e	<u>UPDRS, parte III</u> Média final: CBD/THC : 29,68±16,2 8 Placebo: 31,41±17,8 1	<u>MDS- UPDRS, parte III</u> Média final: CBD/THC : 26,1±16,67 Placebo: 33,1±24,05 DM -7,00 (IC95% -	Não avaliado.	<u>MDS- UPDRS, parte IV</u> CBD/THC versus placebo Estudo não informou a dose nem a via de administração da intervenção .

(Média e desvio padrão)	fase do estudo.	CBD 300 mg/dia: 3,00±5,16 Placebo: 2,17±8,23 CBD 300 versus placebo: DM 0,83 (IC95% - 6,37 a 8,03)* <i>Seis semanas</i> *valor calculado	e da linha de base:* CBD: - 5,57±9,9 Placebo: 1,59±10,65 DM -7,16 (IC95% - 13,19 a - 1,13)* <i>12 semanas</i> *valor calculado		valor final e o valor inicial: CBD/THC : -4,57 (IC95% -8,11 a -1,03) Placebo: -2,77 (IC95% -4,92 a -0,61) DM 1,82 (IC95% - 3,49 a 7,13)* <i>Duas semanas</i> *valor calculado	o valor inicial: Nabilona: 0,53 (IC95% - 2,24 a 3,29) Placebo: 2,63 (IC95% 0,25 a 5,02) DM -1,64 (IC95% - 7,84 a 4,56)* <i>Quatro semanas</i> *valor calculado	DM -1,73 (IC95% - 12,92 a 9,46)* <i>Oito semanas</i> *valor calculado	18,49 a 4,49)* <i>12 semanas</i> *valor calculado		
Função cognitiva	Não avaliado.	Não avaliado.	Não avaliado.	<u>Visual Analog</u>	<u>MoCA</u>	<u>MoCA</u>	Não avaliado.	MoCA	Não avaliado.	Não avaliado.

Pontuação total de escala ou ferramenta de avaliação da função cognitiva após tratamento (Média, desvio padrão e IC95%)				<u>Mood Scales</u> CBD versus placebo Sem resultados na primeira fase do estudo.	Média final: NR Diferença entre a média final e da linha de base: CBD/THC : -0,83 (IC95% - 1,77 a 0,11) Placebo: - 0,50 (IC95% - 1,35 a 0,35) DM -0,83 (IC95% - 1,55 a 0,89)* <i>Três semanas</i> *valor calculado	Média final: Nabilona: 28,79±1,36 Placebo: 28,11±1,45 Diferença entre o valor final e o valor inicial: Nabilona: 0,74 (IC95% - 0,18 a 1,66) Placebo: 0,00 (IC95% - 0,63 a 0,62) DM 0,68 (IC95% - 0,21 a 1,57)* Quatro semanas		Média final: CBD/THC : 19,6±5,74 Placebo: 20,0±6,09 Diferença entre o valor final e o valor inicial:* CBD/THC : 1,1±10,94 Placebo: 1,6±11,07 DM -0,50 (IC95% - 6,55 a 5,55)* <i>12 semanas</i> *valor calculado	
--	--	--	--	---	---	---	--	--	--

						*valor calculado				
Qualquer evento adverso	CBD/THC versus placebo.	CBD 75 mg/dia: 0/7 CBD 300 mg/dia: 0/7 Placebo: 0/7 <i>Seis semanas.</i>	CBD: 2/16 Placebo: 3/15 RR 0,63 (IC95% 0,12 a 3,24)* <i>12 semanas</i> *valor calculado	CBD: 0/12 Placebo: 0/12	CBD/THC : 26/31 Placebo: 25/30 RR 1,01 (IC95% 0,81 a 1,26)* <i>Duas semanas</i> *valor calculado	Nabilona: 8/19 Placebo: 15/19 RR 0,53; IC95% 0,30 a 0,95)* <i>Quatro semanas</i> *valor calculado	CBD/THC : 9/19 Placebo: 8/17 RR 1,01 (IC95% 0,50 a 2,01) <i>Oito semanas</i> *valor calculado	CBD/THC : 7/27 Placebo: 5/24 RR 1,24 (IC95% 0,45 a 3,41) <i>12 semanas</i> *valor calculado	Nabilona versus placebo Sem resultados na primeira fase do estudo.	CBD/THC versus placebo. Estudo não informou a dose nem a via de administração da intervenção .

Legenda: CBD: Canabidiol; DM: diferença de médias; ECR: ensaio clínico randomizado; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; IC: Intervalo de confiança; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; PDQ-39: Parkinson’s Disease Questionnaire – 39 items; RR: risco relativo; THC: Tetraidrocanabinol; UPDRS: Unified Parkinson’s Disease Rating Scale

Anexo VII. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para as comparações de CBD/THC versus placebo

Paciente ou população: pessoas diagnosticadas com Doença de Parkinson idiopática Contexto: ambulatorial Intervenção: CBD 100mg/mL + THC 3,3mg/mL, solução oral (dose diária de 2,5 mg/kg, correspondente a aproximadamente 2 mL) Comparação: placebo							
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Cannabis CBD/THC	Diferença				
Gravidade da doença (ferramenta MDS-UPDRS; escala varia de 0 a 272 pontos; quanto maior pontuação pior gravidade) <i>Duas semanas após o início do tratamento</i>	-	-	DM 8,84 (0,67 a 17,01)	-	61 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos do CBD/THC na gravidade da doença são incertos.
(ferramenta NMSS; escala varia de 0 a 360 pontos; quanto maior pontuação pior gravidade) <i>Duas semanas após o início do tratamento</i>	-	-	DM 8,45 (-3,09 a 19,9)	-	61 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,c}	Os efeitos do CBD/THC na gravidade da doença são incertos.
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave <i>duas semanas após o início do tratamento</i>	33 por 1.000	97 por 1.000 (4 para 133)	64 em 1.000 (- 29 a 2.255)	RR 2,91 (0,12 a 68,66)	61 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^d	Os efeitos do CBD/THC em relação aos eventos adversos graves são incertos.

Qualidade de vida (ferramenta PDQ-39; escala varia de 0 a 100 pontos; quanto maior pontuação pior qualidade de vida) <i>Duas semanas após o início do tratamento</i>	-	-	DM 5,87 (-3,01 a 14,75)	-	61 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,e}	Os efeitos do CBD/THC na qualidade de vida são incertos.
Função motora (ferramenta MDS-UPDRS, parte III; escala varia de 0 a 72 pontos; quanto maior pontuação pior a função motora) <i>Duas semanas após início do tratamento</i>	-	-	DM 1,82 (-3,49 a 7,13)	-	61 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,f}	Os efeitos do CBD/THC na função motora são incertos.
Função cognitiva (ferramenta MoCA; escala varia de 0 a 30 pontos; quanto menor pontuação pior a função) <i>Duas semanas após início do tratamento</i>	-	-	DM -0,83 (-1,55 a 0,89)	-	61 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,g}	Os efeitos do CBD/THC na função cognitiva são incertos.
Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso <i>Duas semanas após início do tratamento</i>	833 por 1.000	842 por 1.000 (1.000 para 675)	8 mais por 1.000 (de 158 menos para 217 mais)	RR 1,01 (0,81 a 1,26)	61 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,h}	Os efeitos do CBD/THC em relação a quaisquer eventos adversos graves são incertos.
* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). CBD: Canabidiol; DM: diferença de médias; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; NMSS: Non-Motor Symptoms Scale; RR: risco relativo, THC: Tetraidrocannabinol.							

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito.

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações:

a. Risco de viés: o estudo Liu, 2025 apresentou alto risco de viés nos domínios mascaramento de participantes e equipe e avaliadores dos desfechos (redução em um nível).

b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e intervalo de confiança amplo que compreende tanto um efeito trivial quanto um risco muito importante na avaliação da gravidade da doença, considerando o valor de diferença clinicamente relevante de -7,1 pontos para detectar uma melhora mínima clinicamente relevante, e +6,3 pontos para identificar uma piora mínima clinicamente relevante na escala MDS - UPDRS (redução em dois níveis).⁸¹

c. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e estudo único com intervalo de confiança amplo que compreende tanto uma redução quanto uma piora, em uma escala de 0 a 360 pontos (redução em dois níveis).

d. Imprecisão: baixo número de eventos e intervalo de confiança amplo que compreende tanto aumento importante, nenhum efeito e redução importante dos eventos (redução em três níveis).

e. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, com intervalo de confiança amplo que compreende tanto um benefício quanto um risco importante na avaliação da qualidade de vida, considerando uma diferença clínica minimamente relevante de 4,72 pontos para a ferramenta PDQ-39 (redução em dois níveis).

f. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, com intervalo de confiança amplo que compreende tanto um benefício quanto um risco importante na avaliação da gravidade da doença, considerando o valor de diferença clinicamente relevante de 3,25 pontos para detectar uma melhora mínima, porém clinicamente relevante, e 4,63 pontos para identificar uma piora mínima, porém clinicamente relevante na ferramenta MDS - UPDRS, parte III (redução em dois níveis).

g. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, com intervalo de confiança que compreende tanto uma redução quanto um aumento na pontuação da ferramenta MoCA para avaliar qualidade de vida (redução em dois níveis).

h. Imprecisão: baixo número de eventos e intervalo de confiança amplo que compreende tanto aumento, nenhum efeito e redução dos eventos (redução em dois níveis).

Paciente ou população: pessoas diagnosticadas com Doença de Parkinson e dosagem estável de medicamentos para DP por pelo menos três meses.
Contexto: ambulatorial
Intervenção: CBD 100 mg/mL + THC 3,9 mg/mL, solução sublingual (dose média administrada de 15,59 ± 5.04 mg/dia de CBD e 0,61 ± 0,19 mg/dia de THC)
Comparação: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Cannabis CBD/THC	Diferença				
Gravidade da doença (ferramenta UPDRS; escala varia de 0 a 120 pontos; quanto maior pontuação pior gravidade) <i>Oito semanas após o início do tratamento</i>	-	-	DM -6,60 (-25,84 a 12,64)	-	36 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos do CBD/THC na gravidade da doença são incertos.
Eventos adversos graves	-	-	-	-	-	-	O estudo não relatou eventos adversos graves
Qualidade de vida (ferramenta EQ-5D-5L; quanto maior pontuação melhor qualidade de vida) <i>Oito semanas após início do tratamento</i>	-	-	DM -0,05 (-0,22 a 0,12)	-	36 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,c}	Os efeitos do CBD/THC na qualidade de vida são incertos.
Função motora (ferramenta UPDRS, parte III; escala varia de 0 a 56 pontos; quanto maior pontuação pior a função motora) <i>Oito semanas após início do tratamento</i>	-	-	DM -1,73 (-12,92 a 9,46)	-	36 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,d}	Os efeitos do CBD/THC na função motora são incertos.
Função cognitiva	-	-	-	-	-	-	O desfecho de função motora não foi avaliado no estudo

Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso <i>Oito semanas após início do tratamento</i>	471 por 1.000	475 por 1.000 (946 para 235)	5 mais por 1.000 (de 235 menos para 475 mais)	RR 1,01 (0,50 a 2,01)	36 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,e}	Os efeitos do CBD/THC em relação a quaisquer eventos adversos graves são incertos.
* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). CBD: Canabidiol; DM: diferença de médias; ECR: ensaio clínico randomizado; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; RR: risco relativo, THC: Tetraidrocanabinol. Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito. Explicações: a. Risco de viés: o estudo Kanjanarangsichai, 2022 apresentou alto risco de viés nos domínios mascaramento de participantes e equipe, mascaramento dos avaliadores dos desfechos e dados incompletos (redução em um nível). b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e intervalo de confiança amplo que compreende tanto um efeito trivial quanto um risco importante na avaliação da gravidade da doença, considerando o valor de diferença clinicamente relevante de 4,3 pontos para a ferramenta UPDRS (redução em dois níveis).⁸⁰ c. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, com intervalo de confiança amplo que compreende tanto um benefício quanto um risco importante na avaliação da qualidade de vida (redução em dois níveis). d. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, com intervalo de confiança amplo que compreende tanto um benefício quanto um risco importante na avaliação da gravidade da doença, considerando o valor de diferença clinicamente relevante de 3,25 pontos para detectar uma melhora mínima, porém clinicamente relevante, e 4,63 pontos para identificar uma piora mínima, porém clinicamente relevante na ferramenta MDS - UPDRS, parte III (redução em dois níveis). e. Imprecisão: baixo número de eventos e intervalo de confiança amplo que compreende tanto aumento importante, nenhum efeito e redução importante dos eventos (redução em três níveis).							

Paciente ou população: pessoas diagnosticadas com Doença de Parkinson e dosagem estável de medicamentos para DP por pelo menos três meses. Contexto: ambulatorial Intervenção: CBD 101,9 mg/mL + THC 4,8 mg/mL, solução sublingual (dose média administrada de 26,0 ±9,10 mg/dia de CBD e 1,2 ±0,42 mg/dia de THC) Comparação: placebo							
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Cannabis CBD/THC	Diferença				
Gravidade da doença	-	-	-	-	-	-	O desfecho não foi avaliado pelo estudo.
Eventos adversos graves	-	-	-	-	-	-	O estudo não relatou eventos adversos graves
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	O estudo não avaliou qualidade de vida
Função motora (ferramenta MDS-UPDRS, parte III; escala varia de 0 a 72 pontos; quanto maior pontuação pior a função motora) <i>Doze semanas após início do tratamento</i>	-	-	DM -7,00 (-18,49 a 4,49)	-	51 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	Os efeitos do CBD/THC na função motora são incertos.
Função cognitiva (ferramenta MoCA; escala varia de 0 a 30 pontos; quanto menor pontuação pior a função) <i>12 semanas após início do tratamento</i>	-	-	DM -0,50 (-6,55 a 5,55)	-	51 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,c}	Os efeitos do CBD/THC na função cognitiva são incertos.

Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso <i>12 semanas após início do tratamento</i>	208 por 1.000	258 por 1.000 (710 para 94)	50 mais por 1.000 (de 115 menos para 502 mais)	RR 1,24 (0,45 a 3,41)	51 (1 ECR)	 Muito baixa ^{a,d}	Os efeitos do CBD/THC em relação a quaisquer eventos adversos graves são incertos.
* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). CBD: Canabidiol; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale; MoCA: Montreal Cognitive Assessment;; RR: risco relativo, THC: Tetraidrocannabinol.							
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.							
Explicações: a. Risco de viés: o estudo Mitamum, 2025 apresentou alto risco de viés para os domínios mascaramento dos participantes e equipe, mascaramento dos avaliadores dos desfechos e dados incompletos dos desfechos (redução em um nível). b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, com intervalo de confiança amplo que compreende tanto um benefício quanto um risco importante na avaliação da gravidade da doença, considerando o valor de diferença clinicamente relevante de 3,25 pontos para detectar uma melhora mínima, porém clinicamente relevante, e 4,63 pontos para identificar uma piora mínima, porém clinicamente relevante na ferramenta MDS - UPDRS, parte III (redução em dois níveis). c. Imprecisão: intervalo de confiança que compreende tanto uma redução quanto um aumento na pontuação da ferramenta MoCA (redução em um nível). d. Imprecisão: baixo número de eventos e intervalo de confiança amplo que compreende tanto aumento importante, nenhum efeito e redução importante dos eventos (redução em três níveis).							