



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

Bianca Larissa Sapelli  
Mathias Von Den Bylaardt Krause

**Agentes neuroprotetores para o tratamento da doença de Parkinson: uma revisão  
sistemática da literatura**

Araranguá  
2023

Bianca Larissa Sapelli  
Mathias Von Den Bylaardt Krause

**Agentes neuroprotetores para o tratamento da doença de Parkinson: uma revisão  
sistemática da literatura**

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

Orientador: Prof. Iane Franceschet de Sousa, Dr<sup>a</sup>.  
Coorientador: Prof. Luciana Santos Pimentel, Msc.

Araranguá

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC

Sapelli, Bianca Larissa

Agentes neuroprotetores para o tratamento da doença de Parkinson : uma revisão sistemática da literatura / Bianca Larissa Sapelli, Mathias Von Den Byllardt Krause ; orientadora, Iane Franceschet de Sousa, coorientadora, Luciana Santos Pimentel, 2023.

39 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Anaranguá, Graduação em Medicina, Anaranguá, 2023.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Doença de Parkinson. 3. Neunoproteção. 4. Agentes neuroprotetores. 5. Apresentações clínicas. I. Krause, Mathias Von Den Byllardt . II. Sousa, Iane Franceschet de . III. Pimentel, Luciana Santos. IV. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina. V. Título.

Bianca Larissa Sapelli e Mathias Von Den Bylaardt Krause

**Agentes neuroprotetores para o tratamento da doença de Parkinson:** uma  
revisão sistemática da literatura

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel em Medicina e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Medicina do Centro de Ciências, Tecnologias e Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina.

Araranguá, 21 de junho de 2023.

---

Prof<sup>ª</sup>. Ana Carolina Lobor Cancelier, Dra.  
Coordenadora do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof<sup>ª</sup>. Iane Franceschet de Sousa, Dra.  
Orientadora  
Instituição UFSC

---

Prof<sup>ª</sup>. Roberta De Paula Martins, Dra  
Avaliadora  
Instituição UFSC

---

Prof<sup>ª</sup>. Tamiris Dal Bó Martinello, Esp  
Avaliadora  
Instituição UFSC

A nossos pais, e a todos que têm esperança no futuro da ciência.

## **AGRADECIMENTOS**

Deixamos aqui registrada nossa gratidão, inicialmente, para com nossa orientadora e nossa coorientadora – Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Iane Franceschet de Sousa e Prof<sup>ª</sup> Luciana Santos Pimentel –, por nos auxiliarem a desenvolver essa pesquisa em um momento tão importante de nossa formação. Além, é claro, de nossa banca avaliadora, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Roberta de Paula Martins, Prof<sup>ª</sup> Tamiris Dal Bó Martinello e Prof<sup>ª</sup>. Angelica Cristiane Ovando, por colaborarem com os aprimoramentos desse estudo, e também a Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Poliana Penasso Bezerra, que, além de avaliar o projeto de pesquisa dessa revisão, nos auxiliou com alguns questionamentos ao longo desse estudo.

Ademais, agradecemos aos nossos familiares, amigos e companheiros, que estiveram conosco nessa caminhada, não apenas de conclusão desse trabalho, mas de todo o curso – com especial carinho aos colegas Giovanna Mariot Stéfani e Murilo Evandro de Melo, que se dispuseram solidariamente em compartilhar sua experiência metodológica. A todos que ouviram e assistiram nossa trajetória com esse trabalho, nos deram suporte emocional, escutaram nossas demandas e compartilharam suas vivências, nosso muito obrigado!

## RESUMO

**Introdução:** O aumento de doenças crônicas e degenerativas alterou, nas últimas décadas, o perfil de morbimortalidade na população mundial. As doenças neurodegenerativas apresentam grande prevalência, principalmente em idosos, sendo a doença de Parkinson (DP) a segunda mais comum, afetando cerca de 1% das pessoas acima de 60 anos. A DP possui etiologia desconhecida na grande maioria dos casos, mas sabe-se que decorre da perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra do mesencéfalo. A sintomatologia é ampla, sendo as manifestações motoras as mais evidentes, como o tremor de repouso, a bradicinesia, a rigidez e a instabilidade postural. As manifestações não motoras também são importantes, afetando a cognição, sono e sistema autônomo. O tratamento da DP é baseado nas manifestações de cada paciente, mas o pilar principal é a reposição de dopamina. Por ser uma doença degenerativa, a evolução da doença é inevitável. Até então, agentes neuroprotetores – que freiam ou retardam a progressão da doença – são pouco estudados no tratamento da DP. Diante desse cenário, torna-se imprescindível a busca de estudos que mostrem agentes com efeito neuroprotetor.

**Objetivo:** Sintetizar as evidências disponíveis na literatura acerca do efeito neuroprotetor de agentes utilizados na doença de Parkinson, bem como sua repercussão clínica. **Método:** A revisão sistemática foi desenvolvida conforme o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA – Anexo A) e cadastrada no sistema PROSPERO de catálogo de revisões sistemáticas (424442). A pesquisa foi realizada nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Embase e PubMed. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos e ensaios randomizados controlados, publicados entre os anos 2012-2022 e disponíveis em texto completo. A pesquisa nas bases de dados foi realizada com a chave de busca: ((neuroprotection) OR (neuroprotective agent)) AND (parkinson disease)). Em seguida, dois autores realizaram, separadamente, a seleção dos artigos em duas etapas: (1) seleção por título e resumo e (2) seleção por texto completo. Após essa seleção inicial, com o auxílio de um terceiro autor, os artigos discordantes foram analisados, sendo excluídos ou incluídos na seleção final. A avaliação da qualidade metodológica foi feita através do *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklists* (Anexo B) para ensaios clínicos randomizados. A descrição narrativa foi utilizada para a apresentação dos resultados, como também para a discussão. A revisão não foi financiada. **Resultados:** Após exclusão de duplicatas, 401 estudos foram avaliados, sendo selecionados para esta revisão um total de 14 artigos. Os estudos foram conduzidos em diferentes países, sendo a maioria realizada no Reino Unido e nos Estados Unidos. Do total, sete eram duplo-cego, três open-label, três simples-cego e um

triplo-cego, dos quais dez foram controlados com placebo. Diversos agentes neuroprotetores foram investigados, incluindo fármacos, suplementos nutricionais e fitoterápicos. A avaliação do efeito neuroprotetor foi principalmente baseada em medidas clínicas, como a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson. Nove artigos não relataram efeito neuroprotetor, sendo que três identificaram efeitos sintomáticos da intervenção, ou seja, após o término da administração do agente, o benefício não se manteve, excluindo a possibilidade de neuroproteção. Cinco estudos relataram diminuição da progressão da doença, apontando um possível efeito neuroprotetor do agente, os quais indicaram a realização de ensaios clínicos randomizados duplo-cego com maior número de participantes para a confirmação da neuroproteção na DP. **Conclusão:** Não existe nenhum estudo comprovando a existência de agentes com efeitos neuroprotetores na Doença de Parkinson. Entretanto, alguns agentes demonstraram ter um potencial efeito neuroprotetor, que precisa ser confirmado por estudos maiores. Portanto, além da realização de estudos mais robustos, a busca por novos agentes que consigam diminuir a progressão da DP deve ser encorajada.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson. Agente neuroprotetor. Neuroproteção.



## ABSTRACT

**Introduction:** Over the past decades, the increase of chronic and degenerative diseases has changed the morbimortality profile in the global population. Neurodegenerative diseases are quite prevalent, especially among the elderly, and, among these illnesses, Parkinson disease (PD) is the second most common, affecting about 1% of people over 60 years old. In most cases, the etiology of PD is idiopathic, but it is known that it results from death of dopaminergic neurons of midbrain's substantia nigra. The symptoms are diverse, but the most evident manifestations are the motor ones, such as resting tremor, bradykinesia, rigidity, and postural instability. Non-motor manifestations are also important, affecting cognition, sleep and autonomic system. The PD treatment is based on symptomatic manifestations of each patient, but the main mechanism is dopamine supplementation. As a degenerative illness, the disease progression is unavoidable. Until now, neuroprotective agents – that stop or slow down the disease development – are barely studied. Accordingly, it is vitally important searches that demonstrate neuroprotective effect. **Objective:** To synthesize the available evidence in the literature regarding the neuroprotective effect of agents used in Parkinson disease, as well as their clinical impact. **Methods:** This systematic review was conducted following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) protocol and registered in the PROSPERO system for systematic review registration (424442). The search was performed in the following databases: Virtual Health Library (Biblioteca Virtual em Saúde – BVS), Embase, and PubMed. The inclusion criteria were clinical trials and randomized controlled trials published between 2012 and 2022 and available in full text. The database search was conducted using the following search terms: ((neuroprotection) OR (neuroprotective agent)) AND (parkinson disease). After that, two authors conducted independently the article selection in two stages: (1) title and abstract screening and (2) full-text screening. After this initial selection, discordant articles were analyzed and either excluded or included in the final selection with the assistance of a third author. The methodological quality assessment was performed using the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklists for randomized controlled trials. The results and discussion were described in a narrative way. The review was not funded. **Results:** After excluding duplicates, 401 studies were evaluated, and 14 articles were selected for this review. The studies were conducted in different countries, mainly in the United Kingdom and the United States. Out of total, seven were double-blind, three were open-label, three were single-blind and one was triple-blind, of which ten were placebo-controlled. Several

neuroprotective agents were investigated, including drugs, nutritional supplements and herbal products. The neuroprotective effect's evaluation was mostly based on clinical measures, such as the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Nine articles did not report a neuroprotective effect, and three of them identified only symptomatic effects of the intervention. That is, after finishing the treatment, the benefits have not been kept, excluding the neuroprotector potential. Five studies reported a disease progression decrease, indicating a possible neuroprotective effect, and suggested conducting double-blind randomized controlled trials with a larger number of participants to confirm neuroprotection in PD. **Conclusion:** There is no study confirming the existence of agents with neuroprotective effects in Parkinson disease. However, some agents have shown potential neuroprotective effects that need to be confirmed by larger studies. Therefore, in addition to conducting more robust studies, the search for new agents capable of delaying the progression of PD should be encouraged.

**Keywords:** Parkinson disease. Neuroprotective agent. Neuroprotection.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Fluxograma PRISMA de seleção de estudos para revisões sistemáticas.....29

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estratégia de busca.....	29
-------------------------------------	----

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Síntese dos artigos selecionados.....	26
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
COMT	Catecol orto-Metiltransferase
DP	Doença de Parkinson
H&Y	<i>Hoehn and Yahr</i>
JBIC	<i>Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklists</i>
IMAO-B	Inibidor da Monoamina Oxidase B
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
PDQ-39	<i>Parkinson's Disease Questionnaire 39</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
REM	<i>Rapid eye movement</i>
RM	Ressonância magnética
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>5</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>8</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>10</b>
<b>LISTA DE QUADROS.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>12</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....</b>	<b>13</b>
<b>SUMÁRIO.....</b>	<b>14</b>
<b>ARTIGO DE REVISÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
Seleção dos artigos e extração de dados.....	18
Avaliação da qualidade metodológica.....	18
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>19</b>
Seleção dos estudos.....	19
Características dos estudos.....	19
Avaliação clínica da neuroproteção.....	20
Efeito neuroprotetor.....	20
<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>23</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>30</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>31</b>
ANEXO A – Checklist PRISMA para revisões sistemáticas.....	31
ANEXO B – Ferramenta JBI para estudo de ensaio randomizado controlado.....	33
ANEXO C – Condições para submissão na revista Arquivos Catarinenses de Medicina..	34

## ARTIGO DE REVISÃO

### AGENTES NEUROPROTETORES PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

#### NEUROPROTECTIVE AGENTS FOR PARKINSON DISEASE TREATMENT : A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

Bianca Larissa Sapelli<sup>1</sup>  
Mathias Von Den Bylaardt Krause<sup>2</sup>  
Iane Franceschet de Sousa<sup>3</sup>  
Luciana Santos Pimentel<sup>4</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, afetando cerca de 1% das pessoas acima de 60 anos. Sabe-se que ela decorre principalmente da perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra mesencefálica. As manifestações motoras são as mais evidentes, incluindo tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e estabilidade postural. Seu tratamento é baseado na reposição de dopamina. Até então, agentes neuroprotetores, com a capacidade de diminuir sua progressão, são pouco estudados. Diante desse cenário, torna-se imprescindível a busca de estudos que mostrem agentes com capacidade neuroprotetora. **Objetivo:** Sintetizar as evidências disponíveis na literatura acerca do efeito neuroprotetor de agentes utilizados na doença de Parkinson, bem como sua repercussão clínica. **Método:** A revisão sistemática foi desenvolvida conforme o protocolo PRISMA. A pesquisa foi realizada nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde, Embase e PubMed. Os artigos foram selecionados separadamente por dois autores. Os artigos discordantes foram excluídos ou incluídos na seleção final com o auxílio de um terceiro autor. **Resultados:** 401 estudos foram avaliados, sendo selecionados um total de 14 artigos. Diversos agentes foram investigados, incluindo fármacos, suplementos nutricionais e fitoterápicos. Apenas cinco estudos relataram diminuição da progressão da doença, indicando um possível efeito neuroprotetor. **Conclusão:** Não existe nenhum estudo comprovando a existência de agentes com efeitos neuroprotetores na Doença de Parkinson. Entretanto, alguns agentes demonstraram ter um potencial efeito neuroprotetor, que precisa ser confirmado por estudos maiores. **Palavras-chave:** Doença de Parkinson. Agente neuroprotetor. Neuroproteção.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Parkinson disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder, affecting about 1% of people over 60 years old. It is characterized by death of dopaminergic neurons of midbrain's substantia nigra. Motor symptoms, including resting tremor, bradykinesia, rigidity and postural instability, are the disease's most evident manifestations. The current PD treatment is based on dopamine supplementation. However, neuroprotective agents that can delay disease progression have been barely studied. Therefore, it is vitally important conducting researches to investigate agents with neuroprotective potential. **Objective:** To synthesize the available evidence in the literature regarding the neuroprotective effect of agents used in the Parkinson disease's treatment and their clinical impact. **Methods:** A systematic review was conducted following the PRISMA protocol. The search was performed in the databases: Virtual Health Library, Embase and PubMed. Two authors separately selected the articles, and any discrepancies were solved with a third author's assistance. **Results:** 401 studies were evaluated, and 14 articles were included in the review. Several agents, including drugs, nutritional supplements and herbal products, were investigated as

<sup>1</sup>Discente do curso de Medicina. Departamento de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Santa Catarina – Araranguá (SC), Brasil. Email: biancasapelli.ufsc@gmail.com

<sup>2</sup>Discente do curso de Medicina. Departamento de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Santa Catarina – Araranguá (SC), Brasil. Email: vkmathias01@gmail.com

<sup>3</sup>Docente do curso de Medicina. Departamento de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Santa Catarina – Araranguá (SC), Brasil. Email: iane.franceschet@ufsc.br

<sup>4</sup>Docente do curso de Medicina. Departamento de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Santa Catarina – Araranguá (SC), Brasil. Email: luciana.pimentel@ufsc.br



potential neuroprotective agents. Only five studies reported a decrease in disease progression, suggesting a possible neuroprotective effect. **Conclusion:** There is currently no study confirming the existence of agents with neuroprotective effects in Parkinson's disease. However, some agents have shown potential neuroprotective effects that need to be confirmed by larger studies. Further robust researches are warranted, and the search for new agents able to delay PD progression should be encouraged. **Keywords:** Parkinson disease. Neuroprotective agent. Neuroprotection.

## INTRODUÇÃO

A transição epidemiológica alterou o padrão saúde-doença, sendo hoje as doenças crônico-degenerativas não transmissíveis a principal causa de adoecimento e morte nos países desenvolvidos<sup>(1)</sup>. Em vista disso, a prevalência de doenças neurodegenerativas vêm aumentando na população mundial, sendo a DP o segundo distúrbio neurodegenerativo mais prevalente no mundo, afetando 0,3% da população geral e 1% dos maiores de 60 anos<sup>(2)</sup>

A doença de Parkinson foi inicialmente descrita em 1817 por James Parkinson, sendo conhecida como “paralisia agitante”<sup>(3)</sup>. Na maioria dos casos, sua etiologia tem caráter multifatorial, com interação entre fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores ambientais, produtos químicos tóxicos e traumatismo cranioencefálico podem aumentar o risco. Mutações genéticas são identificadas somente em 5% a 10% dos casos<sup>(4)</sup>. Sabe-se que a patogênese está associada à morte de neurônios dopaminérgicos, possivelmente desencadeada pela interação entre estresse oxidativo, agregação proteica, excitotoxicidade, processo inflamatório e disfunção mitocondrial. Ocorre formação de corpos de Lewy com predomínio da  $\alpha$ -sinucleína anormalmente agregada<sup>(5)</sup>. A degeneração é mais expressiva na substância negra compacta e em suas fibras nigroestriatais, o que justifica as alterações motoras<sup>(6)</sup>.

A DP produz manifestações clínicas motoras e não motoras, sendo que os achados clássicos da doença são as manifestações motoras, que incluem: tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural<sup>(7)</sup>. Entre as manifestações não motoras, as alterações cognitivas podem estar presentes, com redução da atenção, déficits visuoespaciais e distúrbios de memória. Alterações de sono também podem ocorrer, com a apresentação de sonhos vívidos, atividade hipermotora durante o sono REM (*rapid eye movement*) e sonolência diurna<sup>(8)</sup>. De acordo com Postuma e colaboradores (2015), o diagnóstico da DP é baseado nos achados clínicos, podendo ser guiado pelo *Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease* (MDS-PD Criteria)<sup>(9)</sup>. Não existem marcadores biológicos ou exames de imagem que confirmem o diagnóstico<sup>(8)</sup>.

No tratamento atual da DP, o foco está no controle dos sintomas, sendo a reposição de dopamina, neurotransmissor afetado pelo processo patológico, o ponto principal no manejo da doença<sup>(10)</sup>. Entre os medicamentos dopaminérgicos, podem ser utilizados a levodopa, os inibidores da monoaminoxidase B (IMAO-B), os agonistas dopaminérgicos e os inibidores da Catecol orto-Metiltransferase (COMT). Anticolinérgicos e amantadina são agentes não dopaminérgicos menos utilizados. O tratamento das manifestações não motoras é bem diversificado, sendo direcionado para cada queixa<sup>(11)</sup>. Nos primeiros anos de tratamento, a doença mantém uma progressão lenta. Entretanto,

após esse período inicial, a maioria dos pacientes apresenta uma menor resposta às drogas, resultando em intensificação das manifestações clínicas da doença<sup>(12)</sup>.

A pesquisa de agentes neuroprotetores vem ganhando destaque devido a grande incidência de doenças neurodegenerativas<sup>(13)</sup>. O termo neuroproteção engloba estratégias que visam retardar ou prevenir a evolução da DP<sup>(14)</sup>. Existem diversos mecanismos envolvidos na patogênese da DP que podem ser alvos de agentes neuroprotetores, como estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, agregação e dobramento anormal de proteínas, neuroinflamação, excitotoxicidade, perda de fatores tróficos e apoptose celular<sup>(5)</sup>. Toth (2021) destaca que a neuroproteção pode ser classificada em três grupos, (1) abordagens farmacológicas, que englobam anti-inflamatórios, agonistas e antagonistas de neurotransmissores, antioxidantes e fitoterápicos; (2) abordagens não farmacológicas, que incluem exercício físico e controle dietético; (3) abordagens celulares e genéticas<sup>(15)</sup>.

Uma questão ainda não consolidada na literatura é a avaliação do efeito neuroprotetor, pois não existe até o momento um método específico que o detecte com precisão. A prática mais comum é realizar um exame neurológico e utilizar escalas de estratificação que avaliam a progressão clínica da doença. A escala mais difundida é a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS*) desenvolvida em 1980 e atualizada recentemente pela Sociedade dos Distúrbios do Movimento (*Movement Disorder Society – MDS*). Essa escala é dividida em quatro partes, na qual a parte I avalia as experiências não motoras na vida diária, a parte II avalia as experiências motoras na vida diária, a parte III é destinada ao exame motor e a parte IV às complicações motoras<sup>(5,16)</sup>.

Diversos estudos envolvendo fármacos, suplementos nutricionais, dietas e exercício físico buscaram possíveis efeitos neuroprotetores desses agentes, entretanto sem nenhum resultado conclusivo<sup>(17)</sup>. Ante o exposto, essa revisão sistemática objetivou sintetizar as evidências disponíveis na literatura acerca do efeito neuroprotetor de agentes utilizados na doença de Parkinson, bem como sua repercussão clínica.

## MÉTODOS

A presente revisão sistemática foi desenvolvida de acordo com o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e foi registrada no sistema PROSPERO de catálogo de revisões sistemáticas (424442).

O delineamento desta pesquisa considerou os critérios PICO: indivíduos com doença de Parkinson como população (*population*); uso de agentes neuroprotetores como intervenção (*intervention*); placebo ou indivíduos sem tratamento neuroprotetor como comparação (*comparison*); e como desfecho (*outcomes*), evidências de melhora no curso da doença e neuroproteção.

Foram incluídos neste estudo os ensaios clínicos randomizados que abordaram o uso de agentes com suposto efeito neuroprotetor em humanos com doença de Parkinson, disponíveis em texto completo e que foram publicados entre os anos de 2012 e 2022. Foram excluídos os estudos não

randomizados, cuja publicação ocorreu fora do período citado, estudos que abordaram outras doenças além da DP ou que não relataram em seus resultados os efeitos da neuroproteção. Além disso, não foram elegíveis também estudos pilotos e de fase I ou II, ensaios em não humanos, artigos que não apresentaram resultados ou que não utilizaram método clínico para constatar neuroproteção no decorrer da pesquisa. Restrições de idioma não foram consideradas na busca inicial.

#### Seleção dos artigos e extração de dados

A pesquisa nas bases de dados foi realizada no dia 05 de outubro de 2022. As bases utilizadas foram a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Embase e PubMed, nas quais foi aplicada a mesma chave de busca. Essa chave foi estruturada a partir dos descritores do *Medical Subject Headings* (MeSH), e as palavras chaves utilizadas foram: ((neuroprotection) OR (neuroprotective agent)) AND (parkinson disease). Como cada base de dados apresentava estratégias de busca diferentes, os filtros utilizados para a seleção em cada uma delas estão descritos no Quadro 1.

A pesquisa foi feita por 2 autores (BLS e MVDBK) nas bases de dados já citadas. Os estudos selecionados foram agrupados no gerenciador de referências *Mendeley*<sup>®</sup>, cuja ferramenta de exclusão de duplicatas foi utilizada. Houve remoção manual dos artigos duplicados que não foram retirados pela ferramenta. Cada autor fez a seleção de forma independente em duas etapas: (1) seleção por título e resumo e (2) seleção por texto completo. Ao final de ambas as etapas, os autores fizeram uma discussão para entrar em consenso sobre todos os artigos selecionados. Um terceiro autor (IFS) foi consultado para definir sobre os estudos que os primeiros dois autores discordaram.

Cada autor fez separadamente uma tabela com os artigos selecionados por título e resumo, a qual foi aplicada no programa Microsoft Excel<sup>®</sup> Versão 7.0.25 para Windows<sup>®</sup>. Nessa planilha, foram descritas as seguintes características de cada estudo: número de identificação, título do artigo, tipo de estudo, intervenção, amostra, método para indicar neuroproteção, conclusão, menção à eficácia e motivo de exclusão. A partir dessa tabela, os autores puderam entrar em consenso para definir os trabalhos selecionados para a revisão. Em seguida, outra planilha foi desenvolvida, contendo apenas os estudos escolhidos, que posteriormente resultaram na Tabela 1, apresentada nos resultados.

#### Avaliação da qualidade metodológica

O risco de viés foi analisado por três autores (BLS, MFDBK e IFS), através do *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklists* (JBI) para ensaios clínicos randomizados, o qual questiona pontos como o cegamento de cada estudo, as similaridades entre os grupos teste e controle, uso correto de dados, análise estatística e apresentação enviesada de resultados.

Esses questionários possuem quatro opções de resposta: *Yes* (Y), *No* (N), *Unclear* (U) e *Not Applicable* (NA). O risco de viés é calculado pelo número percentual de respostas *No* ou *Unclear* em relação ao total de perguntas, sendo que uma resposta *Not Applicable* elimina uma unidade no valor total de questionamentos.

## RESULTADOS

### Seleção dos estudos

Inicialmente, a pesquisa nas bases de dados resultou em 487 artigos, dos quais 86 eram duplicatas. Dos 401 restantes, 355 foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de elegibilidade. A seleção detalhada está esquematizada na Figura 1.

### Características dos estudos

Nesta revisão sistemática, foram incluídos estudos realizados em diversos países, sendo mais comum (28,57%) pesquisas conduzidas por autores do Reino Unido<sup>(18,19,20,21)</sup>, seguidos por autores dos Estados Unidos da América<sup>(22,23,24)</sup> (21,42%), Brasil<sup>(25)</sup> (7,14%), China<sup>(26)</sup> (7,14%), França<sup>(27)</sup> (7,14%), Índia<sup>(28)</sup> (7,14%), Irã<sup>(29)</sup> (7,14%), Itália<sup>(30)</sup> (7,14%) e Taiwan<sup>(31)</sup> (7,14%).

Todos os 14 estudos incluídos nesta revisão são ensaios clínicos randomizados controlados, sendo que apenas quatro estudos<sup>(18,20,23,30)</sup> não utilizaram placebo no grupo controle durante todo o ensaio. Em dois artigos<sup>(21,27)</sup>, o grupo controle passou a receber a intervenção após um período utilizando o placebo (intervenção tardia). Outros dois artigos<sup>(24,25)</sup> utilizaram dois grupos de intervenção, os quais receberam doses diferentes do agente estudado. Um dos estudos<sup>(20)</sup> conduziu uma investigação subsequente a outro ensaio<sup>(18)</sup>, com o objetivo de avaliar a continuidade do efeito do agente utilizado no grupo de intervenção após a suspensão do uso. Em relação ao cegamento, metade dos artigos eram duplo-cego<sup>(19,21,22,24,25,28,31)</sup>, seguidos por estudos open-label<sup>(20,23,27)</sup> (21,42%), simples-cego<sup>(19,26,30)</sup> (21,42%) e triplo-cego<sup>(29)</sup> (7,14%).

Os indivíduos com DP inseridos nos estudos tinham idade média de 61,95 anos na linha de base. A quantidade total de participantes incluídos nos 14 estudos foi de 1643, com amostras variando de 21<sup>(25)</sup> a 535<sup>(21)</sup> participantes no início dos estudos, sendo que metade dos artigos<sup>(18,20,23,25,27,28,30)</sup> tiveram, cada um, menos de 50 participantes. A perda de participantes também variou bastante entre os estudos, partindo de nenhuma<sup>(18,20,23,25,26)</sup> a 145<sup>(21)</sup> perdas. Os detalhes dos estudos estão apresentados na Tabela 1, em anexo.

### Intervenção

Os artigos incluídos nesta revisão sistemática analisaram uma ampla gama de compostos em relação aos seus possíveis efeitos neuroprotetores. Apenas um estudo<sup>(21)</sup> avaliou o efeito neuroprotetor de um fármaco rotineiramente utilizado no tratamento da DP. A maioria dos estudos buscou avaliar agentes farmacológicos utilizados no tratamento de outras condições, como estatina<sup>(31)</sup>, quelante de ferro<sup>(27)</sup>, hipoglicemiantes<sup>(18,19,20,24)</sup> e anti-hipertensivo<sup>(22)</sup>. As demais classes avaliadas foram fitoterápicos<sup>(25,28,29)</sup>, aminoácidos<sup>(23,30)</sup> e suplementos<sup>(26)</sup>.

Os estudos avaliados apresentaram uma grande variação no tempo de intervenção, sendo o mais breve de 6 semanas<sup>(25)</sup> e o mais longo de 36 meses<sup>(22)</sup>. 42,85% dos estudos aplicaram a intervenção por um período entre 6 a 12 meses<sup>(18,19,20,24,29,31)</sup>. Entre os estudos restantes, uma

metade<sup>(23,25,28,30)</sup> teve um tempo de intervenção inferior a 6 meses e a outra<sup>(21,22,26,27)</sup>, superior a 12 meses. A média de tempo de intervenção foi de 49 semanas, ou seja, menos de 1 ano de seguimento.

#### Avaliação clínica da neuroproteção

Todos os estudos analisaram a neuroproteção com base na avaliação clínica do paciente e/ou através de exames complementares, realizados no início e no decorrer dos ensaios clínicos. Somente quatro estudos<sup>(18,19,20,31)</sup> avaliaram o efeito do agente após um período de *washout*. Em relação ao tratamento habitual, ou seja, os fármacos utilizados pelo paciente além do agente estudado, alguns estudos<sup>(18,19,20,22,23,25,26,29,30,31)</sup> deixaram explícito que a avaliação foi feita depois de sua administração (“on-medication”) ou durante a manhã, antes da administração dos fármacos (“off-medication”).

A avaliação clínica foi realizada por questionários e escalas que analisaram componentes motores, autonômicos, cognitivos e psiquiátricos. Entre os instrumentos utilizados, o principal foi a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS*), utilizada em todos os estudos. Além desse, o Questionário sobre a Doença de Parkinson 39 (*Parkinson's Disease Questionnaire 39 – PDQ-39*) foi aplicado pela metade dos estudos<sup>(18,19,21,22,24,25,29)</sup>. Ainda, outra escala utilizada para a avaliação da evolução da DP foi a escala de Hoehn e Yahr (*Hoehn and Yahr scale – H&Y*), aplicada em dois estudos<sup>(28,29)</sup>. Diversas outras escalas também foram utilizadas, mas sem muito enfoque na avaliação da DP.

Quatro artigos incluíram na avaliação exames de imagem como a ressonância magnética<sup>(25,27)</sup> e a tomografia computadorizada<sup>(23,31)</sup>. Um estudo<sup>(25)</sup> mensurou o nível plasmático de fator neurotrófico derivado do cérebro (*Brain-derived neurotrophic factor - BDNF*) como preditor de neuroproteção.

#### Efeito neuroprotetor

Nove artigos<sup>(21,22,23,24,25,27,29,30,31)</sup>, ou seja, 64,29% dos estudos não encontraram efeito neuroprotetor nos agentes analisados. Entre eles, três estudos<sup>(21,23,31)</sup> relataram somente efeitos benéficos sintomáticos, que cessaram após interromper a intervenção, ou seja, não foram neuroprotetores. Além disso, outro estudo<sup>(24)</sup>, além de não encontrar efeito neuroprotetor, recomendou não realizar mais investigações do agente para essa indicação. Em contrapartida, três artigos<sup>(25,27,29)</sup> apesar de não encontrarem uma possível capacidade neuroprotetora, sugeriram a realização de novos ensaios clínicos devido às limitações metodológicas.

Cinco estudos<sup>(18,19,20,26,28)</sup>, equivalentes a 35,71%, constataram que houve diminuição da progressão da DP entre o início e o fim da intervenção. Desses, dois<sup>(18,20)</sup> correspondem ao mesmo ensaio, sendo que o segundo fez uma avaliação prospectiva, e um terceiro estudo<sup>(19)</sup> avaliou o mesmo agente, chegando em uma conclusão semelhante. Um estudo<sup>(26)</sup> encontrou um possível efeito neuroprotetor sobre o componente cognitivo da DP. Apesar dos resultados promissores, é importante ressaltar que os cinco estudos sugeriram a necessidade de realizar novos ensaios clínicos, com maior número de participantes e com metodologia mais robusta, para confirmar o potencial neuroprotetor dos agentes em questão.

### Qualidade metodológica dos estudos

A análise do risco de viés, por meio da ferramenta JBI para ensaios clínicos randomizados, foi realizada separadamente pelos autores (BLS e MVDBK), com uma concordância de 78,57% entre os dois avaliadores. As divergências foram solucionadas por meio de debate e acordo mútuo, com auxílio de um terceiro autor (IFS).

O risco de viés médio foi de 26,92%, sendo que 50% dos artigos<sup>(19,22,24,26,29,30,31)</sup> apresentaram risco de viés inferior a 30%, configurando-os como de boa qualidade metodológica. O restante, apresentou risco de viés entre 30% e 50%. Entre os estudos que apresentaram algum indício de neuroproteção<sup>(18,19,20,26,28)</sup>, o risco de viés médio foi de 27,59%.

### DISCUSSÃO

O principal objetivo desta revisão sistemática foi sintetizar as evidências acerca do efeito neuroprotetor de agentes na doença de Parkinson e sua repercussão clínica. Baseado nisso, observou-se que ainda existem poucos indícios concretos na literatura acerca desse tema. Como já relatado, 35,71% dos estudos observados encontraram evidências de neuroproteção frente à intervenção usada, enquanto os outros 64,29% não demonstraram indício neuroprotetor ou foram inconclusivos. É importante observar o nível de evidência entre esses dois grupos de estudos: a média do risco de viés do primeiro grupo de artigos foi de 27,69%, enquanto os que não inferiram neuroproteção foi de 26,49%. Portanto, pode-se concluir que a presença de melhora dos pacientes provavelmente não se deve a erros sistemáticos dos estudos.

Todavia, notou-se um padrão de baixa resolutividade dentre os artigos: tanto os que apresentaram alguma mudança, quanto os que não obtiveram conclusão, indicaram a repetição dos ensaios com modificação do tempo e da amostra - de maneira a rescindir as limitações de cada estudo.

Considerando a doença de Parkinson como ainda incurável em nossa realidade, o estudo da neuroproteção torna-se necessário e instigante pois é, atualmente, a ideia mais próxima que se tem de retardar a doença e modificar o prognóstico. Contudo, os resultados dessa revisão demonstraram o quão difícil tem sido desenvolver métodos que alterem o mecanismo fisiopatológico da DP. Isso se deve tanto pela complexidade do funcionamento do metabolismo cerebral, quanto pela quantidade de fatores que o envolve, além da dificuldade de mensurar a neuroproteção<sup>(5)</sup> – fator que se comprova pela diversidade de testes utilizados nos estudos.

Nesse caso, o critério de medida da neuroproteção adotado nesse artigo foram questionários que levam em consideração aspectos clínicos. Essa decisão foi tomada pois, como não estão definidos os fatores fisiopatológicos específicos que indicam modificação da enfermidade<sup>(32)</sup>, é mais interessante avaliar a progressão da doença de Parkinson através do benefício sintomático para o paciente. Diante disso, a melhor forma encontrada para determinar essa evolução consiste na avaliação das repercussões sintomatológicas – até porque, atualmente, o diagnóstico da patologia em questão é essencialmente clínico.

Diante disso, o questionário mais utilizado para a medição dos resultados foi o UPDRS, no qual, quanto mais alta a pontuação, mais agravada a sintomatologia do paciente. Todos os estudos incluíram o UPDRS na avaliação clínica dos pacientes. Entretanto, a forma com que ele foi utilizado não foi unificada. A maioria dos estudos<sup>(18,19,20,23,25,28,29,30)</sup> aplicou as quatro partes da escala, o restante focou somente na parte III, que avalia o exame físico motor, ou não aplicou a escala completa.

Sobre os indícios de neuroproteção, um dos agentes foi a *Trigonella foenum-graecum*<sup>(28)</sup>, uma planta medicinal, aplicada em 40 pacientes com DP durante 6 meses. Nesse caso, o grupo placebo apresentou um aumento muito mais significativo nos escores de UPDRS do que o grupo teste. Ou seja, o grupo que recebeu a intervenção teve um declínio sintomático menor que o grupo controle.

Um segundo estudo avaliou a atuação da exenatida<sup>(18)</sup> – medicamento da classe das sulfonilureias, utilizado no tratamento da diabetes *mellitus* – que foi administrada em 45 pacientes com DP moderado por 12 meses. Nesses indivíduos, houve melhora tanto do UPDRS quanto de testes não motores. O grupo placebo apresentou piora motora na escala UPDRS (ganho de pontuação), enquanto o grupo teste, além de não demonstrar declínio, também apresentou melhora (perdendo pontuação), resultando em uma diferença média de 4,9 pontos entre os dois. Contudo, uma limitação importante desse estudo é que os pacientes não foram cegados, devido ao alto orçamento de um placebo idêntico à intervenção. Um estudo prospectivo<sup>(20)</sup> testou novamente os pacientes após 12 meses da exposição, e o benefício observado no grupo teste em relação ao grupo controle permaneceu no ano seguinte. Todavia, ambos os artigos apresentaram risco de viés maior que 30%.

Um quarto artigo<sup>(19)</sup> também descreveu a ação exenatida em uma amostra de 48 pacientes com DP durante 48 semanas, mas adicionando-a ao tratamento padrão que cada paciente já utilizava. Os pacientes apresentaram melhora nos escores do UPDRS III, inclusive após o washout de 12 semanas – mesmo que a diferença entre o grupo controle tenha diminuído, o benefício continuou significativo. Além disso, esse artigo apresentou um dos menores riscos de viés (15,38%).

O último estudo que evidenciou neuroproteção<sup>(26)</sup> utilizou como intervenção a coenzima Q10 combinada com creatina monoidratada em 75 pacientes com DP durante 18 meses, com um acompanhamento no 18º mês. Nesse artigo, apesar de as pontuações da escala UPDRS não terem apresentado diferença significativa, outro teste clínico (MoCA) demonstrou uma melhora importante no grupo teste. Cabe salientar que o estudo constatou um possível efeito protetor sobre o componente cognitivo da DP, não indicando interrupção da progressão das manifestações motoras. O risco de viés desse artigo foi de 23,07% de acordo com o JBI.

Vale ressaltar que nenhum outro artigo selecionado para esse estudo avaliou essas intervenções, de modo que não há, nessa revisão, outros ensaios clínicos que refutaram os resultados acima comentados.

Um ponto importante a ser abordado é o tempo de desenvolvimento de cada estudo. Sabe-se que a DP é uma patologia neurodegenerativa de progressão lenta, cujo diagnóstico é mais comum entre 50-70 anos<sup>(33)</sup>, mas pode haver pródromos até uma década antes<sup>(9,34)</sup>. Contudo, os estudos

analisados apresentaram tempo de intervenção entre 6 e 144 semanas (3 anos), com média de menos de 1 ano entre os artigos. Esse período é curto se comparado à história natural da doença e a própria progressão de sintomas – fator esse indicado como limitação na maioria dos ensaios clínicos avaliados.

Outro destaque é o tamanho da amostra. Apesar de os artigos analisarem o número de indivíduos indicado pela análise estatística, as amostras são pequenas. A média foi de 117 pessoas por estudo, contudo, 50% dos estudos tiveram menos de 50 participantes. A DP não é uma doença rara – prevalência mundial de 1% na população maior de 60 anos<sup>(2)</sup> – e um número reduzido de pacientes avaliados colabora com a baixa resolutividade dos estudos – fator evidenciado na maioria dos artigos.

Por fim, algumas limitações podem ser consideradas. Inicialmente, a baixa quantidade de artigos que contemplaram os critérios de elegibilidade. Em segundo lugar, a maior dificuldade foi a grande variedade de métodos entre os artigos: cada estudo demonstrou características muito diferentes, dentre elas, alto desvio padrão no tamanho da amostra e intervalo de tempo, intervenções muito diferentes (inclusive de classes farmacológicas distintas) e conduta após o término da intervenção. Além disso, o método de medição de neuroproteção, que foi um dos maiores filtros desse estudo, apesar de padronizado – UPDRS – baseia-se em uma escala de avaliação subjetiva e avaliador-dependente. Portanto, apesar de ter validade de reconhecimento internacional, ainda assim possui suas limitações e não consegue descrever com exatidão o efeito neuroprotetor. Todos esses fatores dificultaram o agrupamento e a comparação dos estudos entre si.

Todavia, apesar das restrições, essa revisão sistemática tem sua relevância ao demonstrar quais os fármacos já estudados e quais apresentaram ou não algum indício neuroprotetor. Além disso, as limitações apontadas incentivam que as novas pesquisas sejam estruturadas de maneira a resolver os obstáculos já identificados em ensaios clínicos anteriores. Dessa forma, espera-se aperfeiçoar o tratamento e o prognóstico dessa patologia que apresenta índices em ascensão, no intuito de melhorar a qualidade de vida de uma faixa etária cada vez mais significativa em nossa sociedade.

## **CONCLUSÃO**

Esta revisão sistemática não encontrou nenhum estudo comprovando a existência de agentes com capacidade neuroprotetora na Doença de Parkinson. Foram encontrados cinco estudos que evidenciaram agentes que conseguiram reduzir a progressão da DP, demonstrando um potencial efeito neuroprotetor. Entretanto, os mesmos afirmam que novos estudos, com maior amostragem e metodologia mais robusta, precisam ser realizados para confirmação da capacidade neuroprotetora.

Ademais, acreditamos na importância deste trabalho, visto que são poucos os artigos de revisão sistemática que buscaram sintetizar as evidências disponíveis na literatura acerca do efeito neuroprotetor de agentes utilizados na DP. Apesar do resultado encontrado não ser o esperado, percebe-se que há esperanças de que, em um futuro próximo, um tratamento neuroprotetor esteja disponível para a população vivendo com a Doença de Parkinson.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodrigues GS, Lopes MJM, Souza AC, Ribeiro LM. Estratégias de enfrentamento da morbidade por causas externas na atenção básica em uma região do município de Porto Alegre. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2013; 13(1): 111-120.
2. Erkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives In Biology*. 2017;10(4):1-44.
3. Berrios GE. Introdução à “paralisia agitante”, de James Parkinson. *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*. 2016;16(1):114-21.
4. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2020;36(1):1-12.
5. Sarkar S, Raymick J, Imam S. Neuroprotective and therapeutic strategies against Parkinson's disease: recent perspectives. *International Journal Of Molecular Sciences*. 2016;17(6):5-31.
6. McGregor MM, Nelson AB. Circuit mechanisms of Parkinson's disease. *Neuron*. 2019;101(6):1042-56.
7. Hayes MT. Parkinson's disease and parkinsonism. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(7):802-7.
8. Cabreira V, Massano J. Doença de Parkinson: revisão clínica e atualização. *Acta Médica Portuguesa*. 2019; 32(10):661-70.
9. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;30(12):1591-601.
10. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease. *Jama*. 2020;323(6):548-560.
11. Saba RA, Maia DB, Cardoso FEC, et al. Guidelines for Parkinson's disease treatment: consensus from the movement disorders scientific department of the brazilian academy of neurology – motor symptoms. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2022;80(3):316-29.
12. Ng JSC. Palliative care for Parkinson's disease. *Annals Of Palliative Medicine*. 2018;7(3):296-303.
13. Brahmachari G. Discovery and development of neuroprotective agents from natural products. 1st ed. [S.L.]. Elsevier. 2018. Chapter 1, an overview; p. 1-7.
14. Salamon A, Zádori D, Szpisjak J, et al. Neuroprotection in Parkinson's disease: facts and hopes. *Journal Of Neural Transmission*. 2019;127(5):821-9.
15. Tóth F, Cseh EK, Vécsei L. Natural molecules and neuroprotection: kynurenic acid, pantethine and  $\alpha$ -lipoic acid. *IJMS*. 2021;22(1):403-27.
16. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement disorder society-sponsored revision of the Unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results: MDS-UPDRS: Clinimetric Assessment. *Mov Disord*. 2013;23(15):2129-70.
17. Fox SH, Katzenschlager R, Shen-Yang L, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2018;33(8):1248-66.
18. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, et al. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *J Clin Invest*. 2013;123(6):2730-6.

19. Athauda D, Maclagan K, Skene SS, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2017;390(10103):1664-75.
20. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, et al. Motor and Cognitive Advantages Persist 12 Months After Exenatide Exposure in Parkinson's Disease. *JPD*. 2014;4(3):337-44.
21. Schapira AH, McDermott MP, Barone P, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *The Lancet Neurology*. 2013;12(8):747-55.
22. Isradipine Versus Placebo in Early Parkinson Disease: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2020;172(9):591-8.
23. Monti DA, Zabrecky G, Kremens D, et al. N-Acetyl Cysteine Is Associated With Dopaminergic Improvement in Parkinson's Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(4):884-90.
24. Simuni T, et al. Pioglitazone in early Parkinson's disease: a phase 2, multicentre, double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology*. agosto de 2015;14(8):795-803.
25. Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2014;28(11):1088-98.
26. Li Z, Wang P, Yu Z, et al. The effect of creatine and coenzyme Q10 combination therapy on mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 2015;73(3-4):205-11.
27. Grolez G, Moreau C, Sablonnière B, et al. Ceruloplasmin activity and iron chelation treatment of patients with Parkinson's disease. *BMC Neurol*. 2015;15(1):74.
28. Nathan J, Panjwani S, Mohan V, et al. Efficacy and safety of standardized extract of *trigonella foenum-graecum* L seeds as an adjuvant to L-dopa in the management of patients with Parkinson's disease. *Phytother Res*. 2014;28(2):172-8.
29. Ghodsi H, Rahimi HR, Aghili SM, et al. Evaluation of curcumin as add-on therapy in patients with Parkinson's disease: a pilot randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2022;218:1-7.
30. Ricciardi L, De Nigris F, Specchia A, et al. Homotaurine in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2015;36(9):1581-7.
31. Lin C, Chang C, Tai C, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of lovastatin in early-stage Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2021;36(5):1229-37.
32. Lewis MM, Harkins E, Lee EY, et al. Clinical progression of Parkinson's disease: insights from the NINDS Common Data Elements. *JPD*. 2020;10(3):1075-85.
33. Gonçalves LHT, Alvarez AM, Arruda MC. Pacientes portadores da doença de Parkinson: significado de suas vivências. *Acta paul enferm*. 2017;20(1):62-8.
34. Nielsen, MBP, Santana L, Santos YF, et al. Sinais prodrômicos na doença de Parkinson: prevalência da constipação intestinal. *Alicerces e Adversidades das Ciências da Saúde no Brasil*. 2019; 3(28):262-9.
35. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behavior disorder: a multicentre study. *Brain*. 2019;142(3):744-59.

## ANEXOS

Tabela 1 - Síntese dos artigos selecionados

Ref	Tipo de estudo	Intervenção	Amostra	Indicador de neuroproteção	Varição UPDRS	Conclusão	Risco de viés
18	ECR, controlado (grupo controle), simples-cego	Exenatida subcutânea 5 µg 2x/dia no primeiro mês e 10 µg 2x/dia nos outros 11 meses + 2 meses de washout	Início: 44 Fim: 44	UPDRS I-IV, PDQ-39	Placebo: parte I: 4,7; parte II: 5,0; parte III: 7,0; parte IV: 0,6. Intervenção: parte I: 1,0; parte II: 2,1; parte III: -2,8; parte IV: -0,6. (avaliação "on-medication") Placebo: parte III: 2,8. Intervenção: parte III: -1,7 (avaliação "off-medication")	Houve melhora no UPDRS do grupo intervenção em relação ao grupo controle. Potencial efeito neuroprotetor, necessita confirmação com ECR duplo-cego	38,46%
19	ECR, controlado (placebo), duplo-cego	Exenatida SC 2 mg 1x/semana por 48 semanas + washout de 12 semanas	Início: 62 Fim: 60	UPDRS parte I-IV, PDQ-39	Placebo: parte I: 0,7; parte II: 0,2; parte III: -0,02; parte IV: 0,7. Intervenção: parte I: -0,5; parte II: -0,8; parte III: 0,5; parte IV: 0,5. (avaliação "on-medication") Placebo: parte III: 2,1. Intervenção: parte III: -1,0 (avaliação "off-medication")	Houve resultado positivo e persistente no UPDRS. Sugere potencial efeito neuroprotetor. Indica a realização de estudos maiores.	15,38%
20	ECR, controlado (grupo controle), open-label	Exenatida subcutânea 5 µg 2x/dia no primeiro mês e 10 µg 2 vezes ao dia nos outros 11 meses + 12 meses de washout	Início: 44 Fim: 44	UPDRS I-IV	Placebo: parte I: 5,1; parte II: 7,0; parte III: 7,8; parte IV: 1,0. Intervenção: parte I: 2,0; parte II: 2,7; parte III: -0,9; parte IV: -0,3. (avaliação "on-medication") Placebo: parte III: 4,6. Intervenção: parte III: -1,1 (avaliação "off-medication")	Houve persistência do efeito positivo sobre o UPDRS. Indica a possibilidade de ser uma droga modificadora da DP. Reitera a realização ECR duplo cego	30,76%
21	ECR, controlado (placebo), intervenção precoce e tardia, duplo-cego	Pramipexol 0,5 mg 3x/dia por 15 meses (grupo precoce) ou 6-9 meses (grupo tardio)	Início: 535 Fim: 390	UPDRS I-III, PDQ-39	Intervenção (precoce): parte I: -0,30; parte II: 0,50; parte III: 0,10. Intervenção (tardia): parte I: 0,00; parte II: 0,40; parte III: 0,30.	Sem efeito neuroprotetor, somente efeito sintomático.	30,76%

22	ECR, controlado (placebo), duplo-cego	Isradipina 2,5mg 2x/dia por 36 meses	Início: 336 Fim: 320	UPDRS total, PDQ-39	Placebo: total: 3,71; Intervenção: total: 3,21 (avaliação "on-medication")	Não houve diferença significativa no UPDRS. Sem efeito neuroprotetor	23,07%
23	ECR (grupo controle), open-label	N-acetil-cisteína IV (50 mg/kg) 1x/semana + N-acetil-cisteína VO 600 mg 2 vezes por dia nos dias que não era administrado IV. Total: 3 meses	Início: 42 Fim: 42	UPDRS total, medida do transportador de dopamina (DaTscan)	Controle: total: 2,36 Intervenção: total: -4,29 (avaliação "off-medication")	O UPDRS diminuiu no grupo intervenção e aumentou no controle, indicando efeito sintomático. Estudo não comenta sobre efeito neuroprotetor.	46,15%
24	ECR, controlado (placebo), duplo-cego	Pioglitazona 15 mg ou 45 mg/dia por 44 semanas	Início: 210 Fim: 204	UPDRS I-III, PDQ-39	Placebo: parte I: 0,18 ; parte II: 1,73 ; parte III: 3,86. Intervenção (15 mg): parte I: 0,10; parte II: 1,44; parte III: 3,12. Intervenção (45 mg): parte I: 0,09; parte II: 1,44; parte III: 3,10.	Sem efeito neuroprotetor. O estudo indica não realizar novos estudos.	15,38%
25	ECR, controlado (placebo), duplo-cego	Canabidiol 75 mg/dia e 300 mg/dia 6 semanas	Início: 21 Fim: 21	UPDRS I-IV, PDQ-39, nível plasmático de BDNF	Placebo: parte I: 0,17; parte II: 2,50; parte III: 2,17; parte IV: -1,00. Intervenção (75 mg): parte I: 0,86; parte II: -1,29; parte III: 3,85; parte IV: -0,43. Intervenção (300 mg): parte I: 0,29; parte II: 2,85; parte III: 3,00; parte IV: 0,43. (avaliação "on-medication")	A variação na pontuação do UPDRS sem diferença estatística significativa. Sem efeito neuroprotetor	38,46%
26	ECR, controlado (placebo), simples-cego	Creatina monoidratada 5 g + coenzima Q10 100mg em 1x/dia por 18 meses	Início: 75 Fim: 75	UPDRS parte III, MoCA e nível plasmático de fosfolipase	Controle: parte III: 1,80. Intervenção: parte III: 1,80. (avaliação "on-medication")	A intervenção teve efeito positivo sobre o comprometimento cognitivo da DP, com a capacidade de diminuir sua progressão, indicando possível efeito neuroprotetor.	23,07%

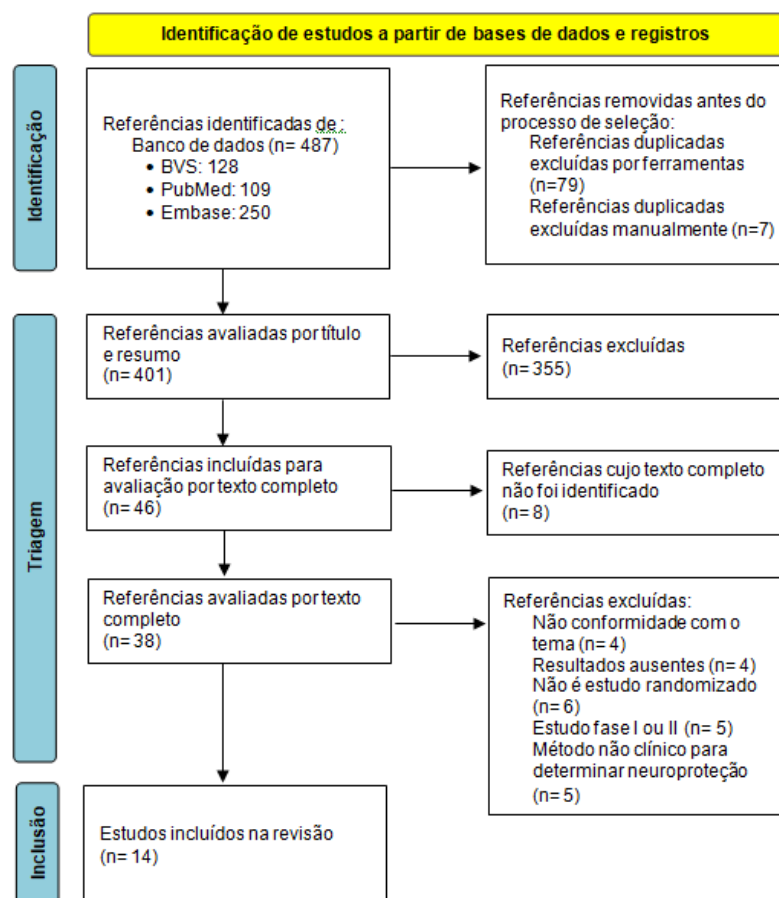
27	ECR, controlado (placebo), intervenção precoce e tardia, open-label	Deferiprona 30 mg/kg/dia por 18 meses (grupo precoce) ou 12 meses (grupo tardio)	Início: 40 Fim: 34	UPDRS III; RM para estimar os níveis de aglomerados de ferro	Diz somente que o UPDRS parte III no grupo de início precoce reduziu 4 no grupo AT e 3 no grupo AA.	Houve redução no UPDRS, mas não foi estatisticamente significante. Sem efeito neuroprotetor	46,15%
28	ECR, controlado (placebo), duplo-cego	Trigonella foenum-graecum (IBHB) 300mg, 2x/dia por 6 meses	Início: 50 Fim: 42	UPDRS I-IV e H&Y	Placebo: total (I-IV): 5,79, parte III: 5,68 Intervenção: total (I-IV): 0,50, parte III: 0,92	Houve resultado clinicamente significativo no UPDRS total e motor (parte III). Tem potencial efeito neuroprotetor	30,76%
29	ECR, controlado (placebo), triplo-cego, piloto	Curcumina 80 mg/dia por 9 meses	Início: 60 Fim: 42	UPDRS, PDQ-39 e H&Y	Placebo: parte I: 0,61; parte II: 0,17; parte III: -5,11; parte IV: -0,22. Intervenção: parte I: -0,22; parte II: 2,09; parte III: -1,61; parte IV: -1,17. (avaliação "off-medication")	Sem diferença significativa entre os grupos no UPDRS e PDQ-39. Estudo não encontrou, mas também não descartou, efeito neuroprotetor.	7,69%
30	ECR, controlado (grupo controle), simples-cego	Homotaurina 50 mg 2x/dia por 6 meses	Início: 47 Fim: 24	UPDRS I-IV, Gait and falls questionnaire, PDQ-8	Controle: parte I: -1,6; parte II: -4,7; parte III: -0,8; parte IV: -0,1. Intervenção: parte I: -2,6; parte II: -5,6; parte III: 1,0; parte IV: -0,8. (avaliação "on-medication")	Sem benefício clínico sobre os sintomas motores. Sem efeito neuroprotetor	23,07%
31	ECR, controlado (placebo), duplo-cego	Lovastatina 40 mg 2x/dia por 48 semanas + washout de 4 semanas	Início: 77 Fim: 70	UPDRS I-III	(Variação 0-48 semanas) Placebo: parte I: -0,50; parte II: -1,75; parte III: -0,50. Intervenção: parte I: -0,29; parte II: -0,76; parte III: -3,18. (avaliação "off-medication")	Houve melhora do UPDRS, mas após a retirada do agente, o escore convergiu com o do grupo placebo. Efeito sintomático	7,69%

Ref: Referência bibliográfica; ECR: Ensaio clínico randomizado; PDQ-39: *Parkinson's Disease Questionnaire 39*; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; DP: Doença de Parkinson; BDNF: *Brain-derived neurotrophic factor*; MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*; H&Y: *Hoehn and Yahr questionnaire*; Ref: referência; RM: *Ressonância magnética*.

**Fonte:** Elaborado pelos autores

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

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71 (Traduzido pelos autores)

Quadro 1 – Estratégia de busca

Bases de dados	Filtros aplicados
BVS	a) Disponibilidade do texto: texto completo; b) Assunto principal: fármacos neuroprotetores e doença de Parkinson; c) Tipo de estudo: ensaio clínico controlado d) Intervalo de tempo de publicação: últimos 10 anos.
Embase	a) Anos de publicação: 2012-2022; b) Tipo de estudo: ensaio clínico controlado ( <i>controlled clinical trial</i> ) e ensaio randomizado controlado ( <i>randomized controlled trial</i> ); c) Doença: DP ( <i>parkinson disease</i> )
PubMed	a) Disponibilidade do texto: texto completo ( <i>full text</i> ); b) Tipo de estudo: “ensaio clínico” ( <i>clinical trial</i> ) e “ensaio randomizado” controlado ( <i>randomized controlled trial</i> ); c) Data de publicação: últimos 10 anos.

Fonte: Elaborado pelos autores

## CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio desta investigação, buscou-se sintetizar as evidências disponíveis na literatura acerca do efeito neuroprotetor de agentes utilizados na doença de Parkinson, bem como sua repercussão clínica. Os resultados encontrados não evidenciaram a existência de agentes com a capacidade neuroprotetora na DP. No entanto, foram identificados cinco estudos que documentaram agentes com potencial efeito neuroprotetor. Esses artigos indicaram a necessidade de realizar estudos maiores para confirmação da capacidade neuroprotetora. Os resultados encontrados por esta revisão mostram que, além da realização de ensaios mais robustos, a busca por novos agentes que consigam diminuir a progressão dessa enfermidade deve ser encorajada.

Destacam-se também as possíveis limitações encontradas no desenvolvimento desta revisão. Poucos artigos contemplaram os critérios de elegibilidade, sendo que os selecionados – apesar de serem todos ensaios clínicos randomizados – apresentaram metodologias divergentes, com grande variedade de amostra, tempo de intervenção e agentes analisados. Outro ponto a ser destacado é a avaliação da neuroproteção, que não possui um método consolidado e, em vista disso, cada estudo utilizou o método que achava mais adequado, dificultando uma padronização para a análise dos resultados.

Por último, apesar de não ter sido encontrado um agente com eficácia comprovada quanto à neuroproteção, esta revisão sistemática possui a sua relevância para a literatura científica, visto que foram encontrados agentes com indícios de neuroproteção, incentivando a realização de novas pesquisas sobre os mesmos.

## ANEXOS

## ANEXO A – Checklist PRISMA para revisões sistemáticas

Table 1   PRISMA 2020 item checklist			Location where item is reported
Section and topic	Item #	Checklist item	
<b>Title</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
<b>Abstract</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist (table 2).	
<b>Introduction</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
<b>Methods</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesise results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesised results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
<b>Results</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram (see fig 1).	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesised results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
<b>Discussion</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
<b>Other information</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code, and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

Continua



Table 2   PRISMA 2020 for Abstracts checklist*		
Section and topic	Item #	Checklist item
<b>Title</b>		
Title	1	Identify the report as a systematic review.
<b>Background</b>		
Objectives	2	Provide an explicit statement of the main objective(s) or question(s) the review addresses.
<b>Methods</b>		
Eligibility criteria	3	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review.
Information sources	4	Specify the information sources (e.g. databases, registers) used to identify studies and the date when each was last searched.
Risk of bias	5	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies.
Synthesis of results	6	Specify the methods used to present and synthesise results.
<b>Results</b>		
Included studies	7	Give the total number of included studies and participants and summarise relevant characteristics of studies.
Synthesis of results	8	Present results for main outcomes, preferably indicating the number of included studies and participants for each. If meta-analysis was done, report the summary estimate and confidence/credible interval. If comparing groups, indicate the direction of the effect (i.e. which group is favoured).
<b>Discussion</b>		
Limitations of evidence	9	Provide a brief summary of the limitations of the evidence included in the review (e.g. study risk of bias, inconsistency and imprecision).
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and important implications.
<b>Other</b>		
Funding	11	Specify the primary source of funding for the review.
Registration	12	Provide the register name and registration number.

\*This abstract checklist retains the same items as those included in the PRISMA for Abstracts statement published in 2013,<sup>34</sup> but has been revised to make the wording consistent with the PRISMA 2020 statement and includes a new item recommending authors specify the methods used to present and synthesise results (item #6).

Fonte: PRISMA. **PRISMA 2020 Checklist**. Disponível em:

<https://www.bmj.com/content/bmj/372/bmj.n71.full.pdf>. Acesso em: 15 jun.. 2022.

## ANEXO B – Ferramenta JBI para estudo de ensaio randomizado controlado

## JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include  Exclude  Seek further info 

Comments (Including reason for exclusion)

---



---



---

## ANEXO C – Condições para submissão na revista Arquivos Catarinenses de Medicina

## ARQUIVOS CATARINENSES DE MEDICINA

ATUAL ARQUIVOS ANÚNCIOS SOBRE ▾ REVISTA (SITE ANTIGO) 1997-2014

INÍCIO / Submissões

## Submissões

[Fazer nova submissão](#) ou [ver suas submissões pendentes](#).

### Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

Declaro que o artigo é original; que não foi publicado na íntegra e não está sendo submetido a outro periódico e nem o será, enquanto estiver sob apreciação desta revista; que todos os autores estão de acordo com a versão final do trabalho;

- ✓ que a revista Arquivos Catarinenses de Medicina passa a ter direitos autorais sobre o artigo, caso ele venha a ser publicado e que aceitaremos as decisões do corpo editorial do periódico, quanto à necessidade de revisões ou modificações, não cabendo recursos, em caso de recusa inicial, em decorrência do não cumprimento dos princípios éticos ou de erros significativos de metodologia, ou após a revisão dos mesmos.

- ✓ O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word.

- ✓ O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em [Diretrizes para Autores](#), na página Sobre a Revista.

- ✓ Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em assegurando a avaliação pelos pares cega foram seguidas.

Orientações para a preparação dos originais:

O processador de texto a ser utilizado deve ser Microsoft Word (Office®). Fontes Times New Roman tamanho 11, justificado, espaçamento entre linhas 1,5.

Tamanho máximo dos originais (incluindo referências bibliográficas):

Continua

Tamanho máximo dos originais (incluindo referências bibliográficas):

- a) Artigos originais: 15 páginas;
- b) Artigos de atualização e revisão: 15 páginas;
- c) Relatos e estudos de casos: 5 páginas.

As seções deverão ter a seguinte ordem: folha de rosto, resumo em português, resumo em inglês (abstract), introdução, métodos, resultados, discussão, conclusão, referências bibliográficas, tabelas, quadros e ilustrações.

O original, incluindo tabelas, quadros, ilustrações e referências bibliográficas, deve seguir os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas", publicado pelo [Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas](#) (1).

- a) Folha de rosto: deve conter o título do artigo em português e em idioma inglês, ambos de forma concisa; o nome pelo qual cada autor é conhecido, com seu grau acadêmico mais alto e sua filiação institucional (a titulação deve ser inserida no texto como nota de rodapé); o nome do(s) departamento(s) e da(s) instituição(ões) às quais o trabalho deve ser atribuído; endereço eletrônico (e-mail) de todos os autores; município e unidade federativa e país; e a(s) fonte(s) de financiamento, sob a forma de verbas, de equipamento, de drogas, ou todas elas.
- b) Resumo em português: redigido na segunda página, com até 250 palavras, apresentando o contexto da pesquisa, os objetivos que à alcançar, o enquadramento metodológico e as principais conclusões. A formatação do texto no resumo é sem recuo de parágrafo e o espaçamento entre linhas é simples. Abaixo do resumo, indicar as palavras-chaves, compostas de no máximo 5 descritores que necessariamente precisam estar contidas no resumo.
- c) Resumo em inglês: (Abstract): tradução do resumo para o idioma inglês, cuidando para não utilizar tradutores eletrônicos, uma vez que a transcrição literal pode induzir a interpretações equivocadas.
- d) Introdução: contextualização do tema pesquisado, contemplando os objetivos geral e específicos do estudo, as eventuais hipóteses e os motivos que justificam a realização do estudo.
- e) Revisão de literatura: texto que englobe os conceitos ou definições dos autores utilizados na pesquisa e que constam nas referências bibliográficas.
- f) Procedimentos Metodológicos: informar o enquadramento da pesquisa e os métodos utilizados no estudo.
- g) Texto da Pesquisa: deve apresentar a investigação efetuada e as análises possíveis a partir dela, todas sustentadas na literatura constante na revisão de literatura e referências bibliográficas.
- h) Conclusões e Considerações finais: retomada da pesquisa, indicando as principais conclusões e eventuais aplicações. Além disto deve especificar se os objetivos definidos foram alcançados ou se necessitam de estudos futuros.
- i) Referências: devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto. Devem ser utilizados números arábicos, entre parênteses e sobrescritos, sem espaço entre o número da citação e a palavra anterior, e antecedendo a pontuação da frase ou parágrafo [Exemplo: cuidado<sup>(5)</sup>]. O número máximo de referência é de 50 e o ano de publicação das referências não poderá ser maior do que 10 anos da data do manuscrito submetido, admitindo-se considerar maior prazo em casos em que não exista comprovadamente autores mais atuais com mesma abordagem. Devem ser formatadas no Estilo Vancouver (<http://www.bu.ufusc.br/ccsm/vancouver.html>). (Quando o número de autores ultrapassar à 3 somente os 3 primeiros devem ser citados, seguidos da expressão et al.).

Continua

j) Tabelas (elementos demonstrativos como números, medidas, percentagens, etc.): cada tabela deve ser numerada na ordem de aparecimento no texto, e com um título sucinto, porém, explicativo. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no cabeçalho. A tabela segue a norma NBR 14724:2011 subitem 5.9, que por sua vez, remete as [Normas de Apresentação Tabular do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE \(1993\)](#). A tabela apresenta os seguintes elementos: título, cabeçalho, conteúdo, fonte e, se necessário, nota(s) explicativa(s) (geral e/ou específica). É dividida por o mínimo possível de linhas na horizontal e as bordas laterais não podem ser fechadas. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas, não usar espaços para separar colunas. Exemplo:

k) Quadros (elementos demonstrativos com informações textuais): embora siga especificações semelhantes as informadas nas tabelas (título, fonte, legenda, nota(s) e outras informações necessárias), terá suas laterais fechadas e sem limite de linhas horizontais.

✓ l) Figuras (fotografias, desenhos, gráficos): devem ser colocadas com título e legenda, e numeradas na ordem de aparecimento do texto. Gráficos devem ser apresentados em preto e branco e somente em duas dimensões. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito, fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação.

m) Abreviaturas: devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas, ao serem mencionadas pela primeira vez. Jamais devem aparecer no título ou no resumo.

#### **Orientações sobre alguns tipos de publicações**

##### **Artigos de revisão e atualização:**

Os artigos de revisão e atualização deverão ser apresentados no mesmo formato que os artigos originais, contendo página de rosto, título, resumo e descritores em português e inglês, texto, referências bibliográficas, tabelas e figuras. O número máximo de páginas não deverá exceder a 15.

##### **Relatos de casos:**

Devem conter página de rosto com as mesmas informações exigidas e explicitadas anteriormente. O texto deverá conter uma introdução breve, que situa o leitor em relação à importância do assunto e mostra os objetivos da apresentação do(s) caso(s) em questão; o relato resumido do caso, bem como os comentários relevantes e comparados à literatura. O relato de caso não deverá exceder a quatro páginas.

Artigos de Revisão ou Relatos de casos, não poderão utilizar-se de bibliografias com mais de 10 anos entre a data do material referenciado e a data da submissão. Na hipótese de não existir literatura tempestiva, o artigo de revisão deixa de ter relevância ao seu propósito e o relato de caso superficial. A título de exceção, pode se avaliar casos devidamente fundamentados por um autor sênior.

##### **Resumos de dissertações e teses:**

##### **Referências:**

1. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. JAMA 1997;277:927-34.

Continua

2. Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DJ, Gardner MJ. More informative abstracts revisited. *Ann Intern Med* 1990;113:69-76.

3. BIREME - Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. DeCS - Descritores em ciências da saúde: lista alfabética. 2ª ed. Ver. Amp. São Paulo: BIREME; 1992.111p.

4. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196 de 10/10/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. DOU 1996 Ouc 16; nº 201, seção 1:21082-21085.

#### **Sites de ajuda:**

1. Como elaborar referências bibliográficas, segundo o Estilo de Vancouver. <http://www.bu.ufsc.br/ccsm/vancouver.html>

2. Como obter ORCID ? <https://bibliotecafea.com/>

3. Normas de apresentação tabular conforme o IBGE <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv23907.pdf>

#### **Lista de Checagem:**

Recomenda-se que os autores utilizem a lista de checagem abaixo para certificarem-se de que todo o material requerido está sendo enviado. Lembramos que só serão aceitos para avaliação artigos que estejam dentro das normas desta publicação.

- Página de rosto com todas as informações solicitadas.
- Resumo em português e inglês com descritores.
- Texto contendo introdução, método, resultados e discussão.
- Inclusão da informação sobre aprovação do trabalho por Comitê de Ética em Pesquisa Médica.
- Referências bibliográficas no estilo Vancouver, numeradas por ordem de aparecimento no texto.
- Tabelas numeradas por ordem de aparecimento.
- Gráficos numerados por ordem de aparecimento.
- Figuras identificadas e com legendas.

## **Diretrizes para Autores**

A revista *Arquivos Catarinenses de Medicina* (Arq Catarin Med.), periódico científico da Associação Catarinense de Medicina, destina-se à publicação de artigos originais, artigos de atualização e revisão, relatos ou estudos de casos.

O periódico possui edições trimestrais, com foco nas áreas: medicina I, medicina II, saúde multidisciplinar e gestão em saúde.

#### **Premissas Básicas:**

Os artigos deverão ser submetidos conforme redação e estrutura informados a seguir. Os artigos que não observarem tais indicações serão recusados na triagem inicial.

Continua

Artigos de Revisão ou Relatos de casos, não poderão utilizar-se de bibliografias com mais de 10 anos entre a data do material referenciado e a data da submissão. Na hipótese de não existir literatura tempestiva, o artigo de revisão deixa de ter relevância ao seu propósito e o relato de caso superficial. A título de exceção, pode-se avaliar casos devidamente fundamentados por um autor sênior.

Os autores estão cientes e acordados que as decisões do corpo editorial do periódico, quanto à aceitação ou rejeição, inicial ou final; à necessidade de revisões, correções ou modificações. A decisão dos avaliadores e/ou corpo editorial é definitiva, não cabendo recursos em relação a este ato”.

O parecer final sempre será do avaliador e/ou do Conselho Editorial, sendo que todos os cuidados serão tomados no sentido de se garantir o anonimato de ambas as partes (avaliadores e autores) durante o período de avaliação.

A publicação dos artigos aprovados seguirá a ordem cronológica de sua aceitação. Os custos de diagramação seguirão por conta dos autores quando do aceite para a publicação.

O número máximo de autores aceitável é de 6 (seis), exceto em casos de trabalhos considerados de excepcional complexidade.

As correções solicitadas ao(s) autor(es) devem ser encaminhadas no prazo máximo de 15 dias.

Fonte: Arquivos Catarinenses de Medicina. **Submissões**. 2022. Disponível em:  
<https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/about/submissions>. Acesso em: 03 jun. 2023.