

USO DE CANABIDIOL EM PACIENTES COM DEMÊNCIA: REVISÃO INTEGRATIVA

doi

10.56238/edimpacto2024.009-003

Ana Beatriz Almeida Monteiro

Acadêmica de Medicina

Centro Universitário do Espírito Santo

Email: anabeatrizalmeidam@gmail.com

Lattes: <https://lattes.cnpq.br/4831198254753770>

Laura Siqueira Bolzani

Acadêmica de Medicina

Centro Universitário do Espírito Santo

Email: laurabolzani10@gmail.com

Lattes: <https://lattes.cnpq.br/1199657366480597>

Maria Eduarda Martinelli Rocha

Acadêmica de Medicina

Centro Universitário do Espírito Santo

Email: dudamrocha83@gmail.com

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9562002779769155>

Wagner de Brito Véras

Doutor em Ciências da Saúde

Centro Universitário do Espírito Santo

Email: wveras@unesp.br

Lattes: <https://lattes.cnpq.br/1676312093014678>

RESUMO:

O canabidiol (CBD), um dos principais compostos não psicoativos da Cannabis sativa, tem despertado crescente interesse nas pesquisas como um potencial agente terapêutico para o tratamento de demências. Alguns estudos afirmam que o CBD pode ter efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios sobre sistemas neuromoduladores relacionados com doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. Embora os resultados ainda sejam limitados, o uso desse medicamento representa uma abordagem promissora no manejo dos sintomas associados às demências, principalmente quando as terapias convencionais são ineficazes para os pacientes. Essa revisão integrativa tem como objetivo avaliar o uso do canabidiol para o tratamento de demências, examinando a literatura disponível sem restrições de ano. Através de uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, EBSCO e SCIELO, foram inicialmente encontrados 159 estudos no PubMed, 65 no EBSCO e 4 na base SCIELO. Após a triagem, foram selecionados 10 estudos relevantes para a montagem do artigo, incluindo ensaios clínicos randomizados, relatos de caso e meta-análises. Os resultados sugerem que o canabidiol é um potencial fármaco a ser utilizado no tratamento das demências, apresentando significativa melhora dos sintomas. Porém, os estudos sugerem a necessidade de monitoramento cuidadoso das doses, a fim de evitar os efeitos adversos da medicação.



Palavras-chave: Canabidiol. Tratamento. Demências.

1 INTRODUÇÃO

A demência, caracterizada por um declínio progressivo nas habilidades cognitivas e funcionais e sintomas comportamentais desafiadores, é uma das principais causas de incapacidade e dependência entre adultos mais velhos. Os sintomas neuropsiquiátricos (NPS) ocorrem em até 90% dos pacientes com demência e estão associados a uma qualidade de vida reduzida (HERMUCHE et al., 2022). Atualmente, as opções para o tratamento de sintomas psicológicos e comportamentais da demência (BPSD) incluem terapias farmacológicas e não farmacológicas. Medicamentos psicotrópicos são frequentemente usados para reduzir a frequência e a gravidade do BPSD, mas na maioria dos pacientes, eles fornecem apenas um controle modesto dos sintomas e efeitos colaterais importantes. O interesse dos canabinoides na doença de Alzheimer e outras formas de demência aumentou primeiro como medicamentos neuroprotetores em estudos com animais. De fato, alguns estudos sugerem um potencial efeito benéfico dos agonistas dos receptores CB1 e CB2 na redução da ação prejudicial do peptídeo β -amiloide e da fosforilação da tau observada na doença de Alzheimer, bem como no aumento dos mecanismos intrínsecos de reparo cerebral (BROERS et al., 2019).

Sobre os efeitos positivos e as restrições relacionados ao uso de canabidiol, de acordo com Pautex (2022), apesar das limitações desse estudo, os resultados gerais positivos sobre rigidez, cuidado e comportamento nessa população são encorajadores. Além disso, o perfil farmacocinético é promissor. Ademais, a perspectiva sociológica da prescrição de *cannabis* medicinal foi altamente favorável. Os cuidadores, inicialmente relutantes, apreciaram particularmente a melhoria da qualidade do contato com seus pacientes. Além disso, as famílias mostraram-se entusiasmadas em oferecer aos seus parentes uma alternativa e aceitaram o tratamento sem preocupações. Segundo SHELEF et al (2016), apenas 3 dos 11 pacientes que iniciaram o estudo apresentaram eventos adversos. Um paciente descontinuou o Óleo de Cannabis Medicinal (MCO), após três dias, devido à disfagia, provavelmente não relacionada à ingestão do MCO. Um segundo paciente, que já apresentava quedas recorrentes antes da internação, sofreu uma fratura simples de pelve, durante o estudo, sem prejuízo funcional observável. O terceiro paciente apresentou maior confusão com a dose de MCO de 5mg de THC (tetra-hidrocanabinol) duas vezes ao dia. A dose de MCO foi reduzida para a dose mínima de 2,5mg duas vezes ao dia, e a confusão do paciente melhorou.

Em geral, os estudos têm mostrado que o óleo rico em canabidiol (CBD) é uma terapia eficaz e segura para tratar NPS em pacientes com demência, ao mesmo tempo que reduz o sofrimento dos familiares e cuidadores. Entre julho de 2020 e julho de 2023, 59 (93,5%) pacientes completaram ≥ 3 meses de acompanhamento. Conforme Navarro e Perez (2024), para pacientes que estavam em tratamento, por uma média de 23,2 meses, receberam a dose mediana de CBD de 111 mg/dia. As pontuações medianas de gravidade do NPI-Q e de sofrimento do cuidador, no início do estudo, foram 24 e 29, respectivamente. Aos 3 meses, a pontuação mediana de gravidade do NPI-Q mudou para 12 (

$p < 0,001$) e 14 ($p < 0,001$), respectivamente. A proporção de pacientes que alcançaram uma redução na pontuação de gravidade do NPI-Q de $> 30\%$ foi de 94,9%, enquanto uma redução de $> 50\%$ foi alcançada por 54,2%. A melhora foi mantida por até 24 meses.

1.1 DEMÊNCIA: DEFINIÇÃO, ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

A demência pode ser definida como uma síndrome clínica caracterizada pelo declínio progressivo da memória, do pensamento, do comportamento e da capacidade de realizar atividades da vida diária de forma independente. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2017 havia aproximadamente 50 milhões de pessoas no mundo convivendo com essa condição, número que tende a crescer em função do envelhecimento populacional observado globalmente. Embora diversas patologias possam levar à demência, a Doença de Alzheimer (DA) representa a principal causa, sendo responsável por cerca de dois terços dos casos (BROERS et al., 2019).

A etiologia da agitação frequentemente observada em indivíduos com demência é complexa, envolvendo fatores psicológicos e sociais; contudo, predominam alterações anatômicas e neuroquímicas no cérebro (HERMUSH et al., 2022). A DA, a doença neurodegenerativa mais prevalente na população idosa, é amplamente estudada em razão de sua elevada incidência e impacto. Com o aumento da expectativa de vida, especialistas alertam que a DA poderá se tornar uma epidemia global até 2050. Mecanismos patológicos, como disfunção neuroquímica, glicose, neuroinflamação, estresse oxidativo, resistência à insulina e alterações nos processos de autofagia são bem descritos na literatura como fatores associados à progressão da DA (RUVER-MARTINS et al., 2022).

Outro quadro que merece atenção é a demência rapidamente progressiva (DRP), definida por uma deterioração cognitiva acelerada que culmina em demência em menos de dois anos. Certas condições, como encefalites ou encefalopatias metabólicas, podem levar a uma progressão ainda mais rápida, ocorrendo em semanas. Apesar da ausência de critérios diagnósticos específicos para a DRP, adaptações baseadas no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) e na Classificação Clínica de Demência (CDR) têm sido utilizadas como instrumentos auxiliares. Atualmente, não existe um tratamento padrão estabelecido para a DRP; contudo, a medicina canábica tem sido proposta como uma abordagem terapêutica promissora para o manejo de diferentes tipos de demência (VALQUEZ-BARRETO et al., 2024).

1.2 PROPRIEDADES DO CANABIDIOL

A descoberta do sistema endocanabinoide, nos princípios da década de 1990, revelou os mecanismos neuronais que subjazem ao uso dos cannabinoides, dando passo à descrição de múltiplas moléculas, tanto endógenas como exógenas (VALQUEZ-BARRETO, Mareli et al. 2024). O sistema endocanabinoide está associado, no sistema nervoso central, à regulação da ativação psicomotora, do

humor, do ciclo sono-vigília e do comportamento alimentar. Todas essas funções estão prejudicadas nos estágios moderados e graves da demência (SHELEF, Assaf et. al.2016).

Mais de 100 fitocanabinoides já foram identificados na planta *Cannabis sativa*, sendo os mais estudados, o tetrahidrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). O THC regula a transmissão sináptica e promove a neuroproteção, atuando como um agonista de CB1R e CB2R, também conhecido por seus efeitos analgésicos psicoativos e potentes. No cérebro, os CB1R são expressos principalmente em neurônios, que regulam a liberação de neurotransmissores, enquanto os CB2R são expressos em células imunes (por exemplo, células T e microglia), reduzindo a inflamação. (RUVER-MARTINS et al.2022).

O CBD atua como agonista dos receptores CB1, CB2, TRPV1, TRPV2, TRPA1, 5Ht1 α e receptores de glicina. Por outro lado, é um antagonista dos canais de melastatina tipo 8 TRP, dos canais de cálcio dependentes de voltagem tipo T e do receptor acoplado às proteínas GPR55. Com isso, o CBD exerce um controle dinâmico sobre o cálcio intracelular, que depende da excitabilidade celular (VALQUEZ-BARRETO, Mareli et al. 2024).

Além dos receptores clássicos do sistema endocanabinoide, o CBD também regula GPR55, e transportadores como o ENT-1. A ativação do TRPV1 está associada à modulação de funções afetivas, de memória e apetite através da interação com receptores AMPA, enquanto a inibição do GPR55 e a modulação do ENT-1 favorecem respostas anti-inflamatórias e a proteção mitocondrial. Outra propriedade relevante do CBD é sua ação antagonista sobre o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), semelhante à atividade farmacológica da memantina, utilizada no tratamento da doença de Alzheimer (DA) (NAVARRO; PÉREZ, 2024). Os mecanismos de ação subjacentes aos efeitos diretos e indiretos do CBD na agitação envolvem a regulação do receptor de serotonina 1A, CB1Rs, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, anandamida, CB2Rs e receptores GABAA (HERMUSH, Vered et al.2022) .

Dessa maneira, a crescente evidência sobre a atuação dos canabinoides no sistema nervoso central e na neuroinflamação justifica a investigação aprofundada do seu potencial terapêutico na demência, especialmente considerando a escassez de opções eficazes para o manejo dos sintomas comportamentais, cognitivos e afetivos em estágios avançados da doença.

2 METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão integrativa, cujo objetivo é reunir e analisar criticamente todas as evidências disponíveis sobre o uso de canabidiol no tratamento de demências. Para alcançar esse objetivo, foi desenvolvida uma estratégia de busca detalhada e criteriosa, envolvendo as bases de dados PubMed, EBSCO e Scielo. A pesquisa focou em identificar estudos que abordassem a relação entre tratamento com o uso de canabidiol e as demências.

A estratégia de busca combinou termos relacionados ao uso de canabidiol e o tratamento de demências. Os termos incluíram "tratamento", "demência" e "canabidiol", associados aos descritores e operadores booleanos (cannabis OR cannabis indica OR cannabis sativa OR hemp plant OR marihuana OR marijuana) AND (treatment OR therapeutic action OR therapeutic measure OR curative procedure OR therapeutic procedure OR therapy procedure OR treatment procedure OR procedures OR tratamento) AND (demencia OR dementia). A busca foi realizada sem restrições de idioma e de tempo, garantindo assim a inclusão de diferentes estudos e as atualizações sobre o assunto durante os anos.

Para essa revisão integrativa, foram incluídos ensaios clínicos retrospectivos, analítico, observacional e espontâneo, estudo observacional piloto de longo prazo, estudo de coorte prospectivo, aberto e unicêntrico, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de centro único e controlado por placebo, estudo piloto, complementar e aberto, estudo observacional prospectivo e relatos de casos, que investigam especificamente a relação entre o uso de canabidiol e sua relação com as demências. Estudos que focam em diversos tipos de tratamento e forma dessa substância, como extrato e óleo de *cannabis* também foram incluídos, desde que apresentassem dados relevantes sobre seu impacto no curso dessas doenças como objeto de análise. Foram excluídos artigos que tratavam de outras formas de uso da *cannabis* (como o uso recreativo), estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*, trabalhos que não estabelecessem uma relação direta entre o uso do canabidiol, o sistema nervoso e os diversos tipos de demência, bem como resumos de notícias, apresentações de pôsteres, resumos simples e sinopses de revisão. Após a seleção os artigos, foram lidos na íntegra e os dados foram coletados e tabulados.

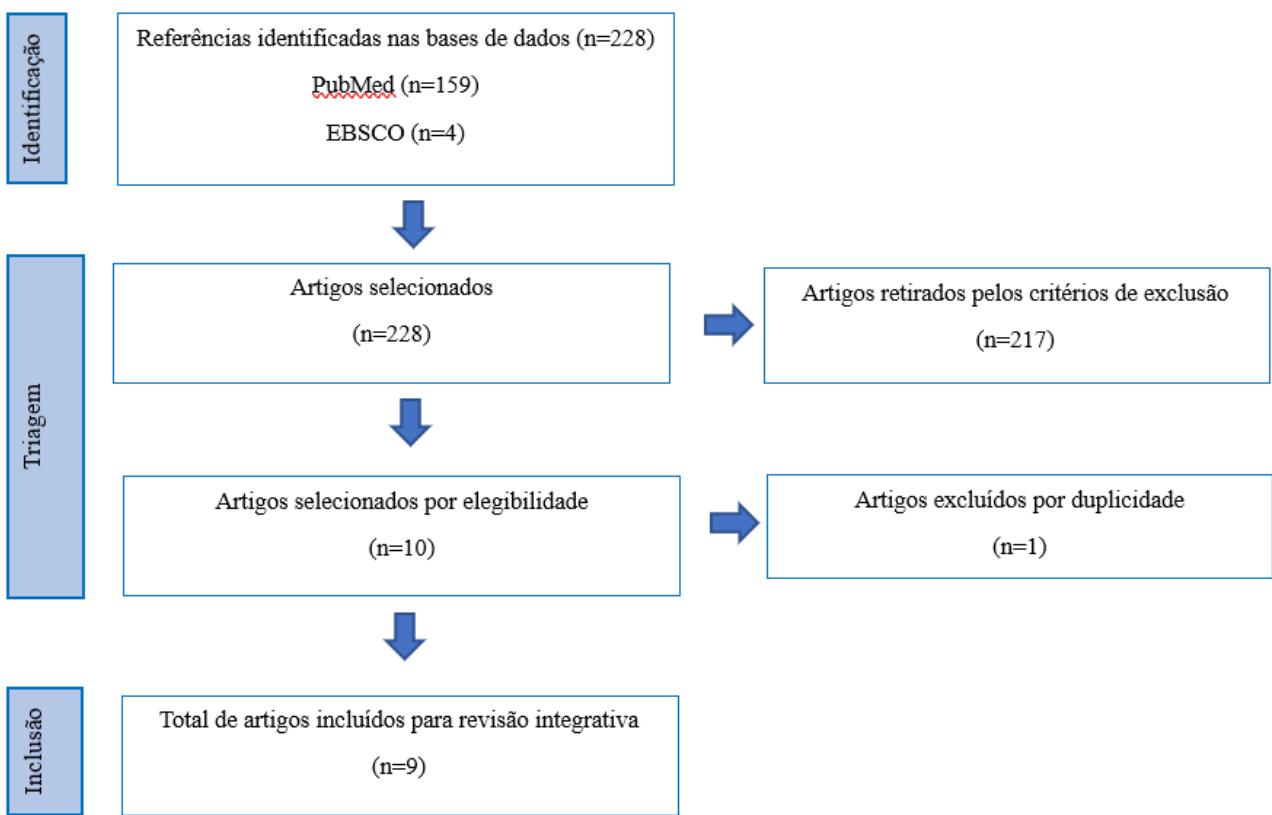
A análise crítica das evidências foi realizada de forma individual para cada artigo, levando em consideração o desenho de estudo e a pirâmide de evidências, bem como a melhor avaliação para cada desenho de estudo. A síntese das evidências foi elaborada de forma a assegurar uma análise criteriosa e rigorosa, levando em conta tanto a qualidade metodológica quanto o risco de viés de cada estudo analisado.

3 RESULTADOS

A busca inicial para a revisão identificou 159 artigos na base PubMed, 65 no EBSCO e 4 no SCIELO, totalizando 228 trabalhos científicos. Após a aplicação criteriosa dos critérios de elegibilidade e a remoção de duplicatas, apenas 9 artigos foram considerados adequados para inclusão. Esses critérios de inclusão contemplaram ensaios clínicos duplo cego e controlado por placebo, ensaio randomizado, duplo-cego, cruzado controlado por placebo, estudo observacional piloto de longo prazo, estudo exploratório duplo-cego e relatos de casos que analisam a relação entre o uso de canabidiol e os efeitos terapêuticos em pacientes com demência. A população estudada deveria incluir pacientes que possuíam algum tipo de demência. Além disso, a intervenção considerada foi o uso de canabidiol,

com ou sem comparação com outros tratamentos convencionais, com o foco nas vantagens e desvantagens nos resultados obtidos com o tratamento com o canabidiol.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos



Fonte: Dados da Pesquisa.

Os critérios de exclusão abrangeram estudos que não especificassem a relação do canabidiol com algum dos tipos de demência, artigos que não contemplassem o tema cannabis, que tratavam de outras doenças que não fossem demências, estudos realizados em animais, células ou estudos moleculares, estudos que tratassesem do uso recreativo de cannabis, estudos que estivessem fora do modelo de projeto e estudos duplicados em diferentes bases de dados. Estudos aos quais não foi possível ter acesso também foram excluídos, além dos capítulos de livros. Do mesmo modo, foram excluídos artigos de revisão, resumos e sinopses de revisão, notícias e outros gêneros textuais. Todos os estudos selecionados passaram por uma avaliação crítica, realizada por dois revisores independentes, com a consulta a um terceiro revisor, em caso de discordância, garantindo assim rigor e consistência metodológica no processo de seleção.

Tabela 1: Resultados dos artigos pesquisados (n=9)

AUTOR/ANO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO ESTUDADA	INTERVENÇÃO	DESFECHO
B. Palmieri, M. Vadalà. 2023	THC oral: extrato de <i>cannabis</i> CBD nos principais sintomas da doença de Alzheimer: agitação e perda de peso	Ensaio clínico retrospectivo, analítico, observacional e espontâneo	Trinta pacientes com diagnóstico de DA leve, moderada ou grave, com idades entre 65 e 90 anos, que compareceram à Consulta Médica de Segunda Opinião	Uso de extrato de <i>cannabis</i> diluído em óleo, Bedrocan® (22% THC, 0,5% CBD, 50 ml de azeite de oliva), duas vezes ao dia, durante 12 semanas	Redução na agitação, apatia, irritabilidade, distúrbios do sono e distúrbios alimentares, níveis de comportamentos agressivos física e verbal e comprometimento cognitivo.
PAUTEX, Sophie et al. 2022	Canabinoides para sintomas comportamentais em demência grave: segurança e viabilidade em um estudo observacional piloto de longo prazo em dezenove pacientes	Estudo observacional piloto de longo prazo	19 pacientes com demência grave residentes em uma casa de repouso para idosos	Pacientes recebendo uma média de 12,4 mg de THC/24,8 mg de CBD por dia por até 13 meses	Melhora significativa e estável, com desprescrição de medicamentos e facilitação do tratamento, sem relatos de problemas ou reações adversas relevantes.
NAVARRO, Cristian E.; PÉREZ, Juan C.2024	Tratamento de sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer com uma formulação magistral à base de <i>cannabis</i> : um estudo de coorte prospectivo aberto	Estudo de coorte prospectivo, aberto e unicêntrico	Pacientes com início da DA após os 65 anos de idade e NPS não tratados.	Óleo rico em CBD foi administrado 0,1 mL por via sublingual a cada 8-12 h, com titulação semanal	Óleo rico em CBD é uma terapia eficaz e segura para tratar NPS em pacientes com DA, ao mesmo tempo que reduz o sofrimento dos cuidadores.
HERMUSH, Vered et al.2022	Efeitos do óleo rico em canabidiol em distúrbios comportamentais em pacientes com demência: um ensaio clínico randomizado controlado por placebo	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de centro único e controlado por placebo	Pacientes com idade mínima de 60 anos, com diagnóstico de transtorno neurocognitivo grave e distúrbios comportamentais associados	Randomizados 2:1 para receber "Avidekel", um óleo de <i>cannabis</i> de amplo espectro (30% de canabidiol e 1% de tetrahidrocabino l: 295mg e 12,5mg por ml, respectivamente; n = 40) ou um óleo placebo (n = 20) três vezes ao dia durante 16 semanas.	O óleo de Avidekel reduziu significativamente a agitação em pacientes com demência, com apenas efeitos colaterais leves.
SHELEF, Assaf et. al.2016	Segurança e eficácia do óleo de <i>cannabis</i> medicinal para sintomas comportamentais e psicológicos de demência: um estudo piloto, complementar e aberto	Estudo piloto, complementar e aberto	Onze pacientes com DA	Onze pacientes com DA foram recrutados para um estudo prospectivo aberto de 4 semanas.	Adicionar MCO à farmacoterapia de pacientes com DA é uma opção de tratamento segura e promissora.
RUVER-MARTIS et al.2022	Extrato de canabinoide em	Relato de caso	Homem, 75 anos, com Alzheimer,	A intervenção terapêutica	A microdosagem de canabinoides pode

	microdoses melhora sintomas mnemônicos e não mnemônicos da doença de Alzheimer: relato de caso		apresentando perda de memória, desorientação no tempo e espaço, e dificuldades nas atividades diárias.	experimental foi realizada durante 22 meses com microdoses de um extrato de cannabis contendo canabinoides	ser eficaz no tratamento da doença de Alzheimer, prevenindo os principais efeitos colaterais.
VALQUEZ-BARRETO, Mareli et al. 2024	Tratamento canabinoide para demência de progressão rápida	Relato de caso	Mulher de 45 anos, com diagnóstico atual de PRM, epilepsia e sequelas de evento cerebrovascular	Iniciado tratamento paliativo com ajustes na alimentação e uso de canabidiol (CBD), começando com 20mg diários e doses extras em caso de crises epilépticas.	Derivados canabinoides, especialmente CBD e THC, têm efeitos neuroprotetores e anticonvulsivantes, podendo reduzir danos precoces e retardar a progressão de doenças neurodegenerativas, melhorando a qualidade de vida
BROERS, Barbara et al. 2019	Prescrição de um medicamento à base de THC/CBD para pacientes com demência: um estudo piloto em Genebra	Estudo observacional prospectivo.	Dez pacientes do sexo feminino com demência e problemas graves de comportamento	Medicação oral com uma média de 7,6mg de THC/13,2mg de CBD diariamente após 2 semanas, 8,8mg de THC/17,6mg de CBD após 1 mês e 9,0mg de THC/18,0mg de CBD após 2 meses.	Extrato oral de cannabis com THC/CBD em doses elevadas foi bem tolerado e melhorou significativamente o comportamento, a rigidez e os cuidados diários em pacientes com demência grave.
CONSOR, Paul et. al, 1991	Ensaio clínico controlado de canabidiol na Doença de Huntington	Ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo, com desenho cruzado	15 pacientes (8 homens e 7 mulheres) com diagnóstico confirmado de Doença de Huntington em estágios 1 a 4, sem uso de neurolépticos.	Administração oral de canabidiol (CBD) a 10 mg/kg/dia por 6 semanas, seguido por 6 semanas de placebo (óleo de gergelim), com 1 semana de "washout" entre os tratamentos. O estudo usou cápsulas idênticas em aparência para manter o cegamento.	O estudo concluiu que o CBD foi bem tolerado e seguro, mas não apresentou eficácia clínica significativa na melhora dos sintomas da Doença de Huntington.

4 DISCUSSÃO

4.1 EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERÂNCIA

Palmieri e Vadalà (2023) investigaram, em seu estudo, o uso de um extrato oral de cannabis, contendo THC e CBD em pacientes com a doença de Alzheimer, focando em sintomas, como agitação e perda de peso, e obtiveram como resultado a melhora desses sintomas, sugerindo que a combinação de canabinoides pode representar uma abordagem terapêutica significativa, especialmente em estágios

mais avançados da doença. O estudo de Navarro e Pérez (2024) também avaliou pacientes com a doença de Alzheimer e relatou melhora em diversos sintomas neuropsiquiátricos, especialmente na agressividade e na comunicação com cuidadores. Já o estudo conduzido por Hermush et al. (2022) mostrou uma melhora significativa em distúrbios comportamentais, como agitação, irritabilidade e distúrbios do sono, com perfil de segurança considerado satisfatório. Ruver-Martins et al. (2022) apresentaram um relato de caso, no qual pequenas doses de extrato de cannabinoides foram utilizadas em um paciente com Doença de Alzheimer, resultando em melhora tanto dos sintomas relacionados à memória quanto à ansiedade e irritabilidade.

O estudo de Consroe et al. (1991) avaliou a eficácia e segurança do canabidiol em pacientes com doença de Huntington (DH), cujo objetivo principal era verificar redução da coreia (movimentos involuntários), além de avaliar efeitos colaterais, exames laboratoriais e níveis plasmáticos de CBD.

Pautex et al. (2022) evidenciaram que o uso prolongado de cannabinoides foi bem tolerado e seguro, com poucos efeitos adversos. Da mesma forma, Broers et al. (2021) exploraram o uso de uma formulação de THC:CBD em pacientes com demência institucionalizados, indicando que a prescrição deve ser feita com segurança e reforçando que haja monitoramento clínico adequado. O estudo relatou melhora em sintomas, como agitação, ansiedade e insônia, com boa adesão dos pacientes e sem eventos adversos graves. Ademais, o estudo de Broers et al. (2021) demonstrou a importância do acompanhamento clínico rigoroso ao prescrever medicamentos à base de THC/CBD em pacientes idosos com demência.

4.2 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS

Algumas limitações metodológicas envolveram a ausência de grupo placebo, como no estudo de Palmieri e Vadalà (2023) e no trabalho de Navarro e Pérez (2024), o que reduz a confiabilidade dos efeitos atribuídos à intervenção, pois podem estar sujeitos a vieses de expectativa, e dificulta a exclusão de fatores confundidores, e também o uso de uma metodologia aberta, como no estudo de Broers et al. (2021), o que enfraquece as conclusões sobre eficácia, além da heterogeneidade dos pacientes (idade, estágio da demência e comorbidades dos pacientes), a qual limita o controle de variáveis confundidoras.

Já Hermush et al. (2022) se destacam por terem conduzido um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, oferecendo maior segurança metodológica. Porém, esse estudo apresentou limitações, como tempo de acompanhamento relativamente curto e população limitada a um único centro.

O estudo observacional de longo prazo, conduzido por Pautex et al. (2022), sofre com amostra pequena, ausência de padronização nos critérios diagnósticos e falta de instrumentos validados de avaliação cognitiva e comportamental. O Consroe et al. (1991), além da pequena amostra, apresentou

o tempo de tratamento relativamente curto (6 semanas), e o uso de doses padronizadas e não individualizadas pode não ter refletido a dose ótima para cada paciente.

No caso do relato de caso apresentado por Ruver-Martins et al. (2022), embora traga uma abordagem inovadora ao utilizar microdoses de canabinoides, trata-se de uma evidência de nível muito baixo, com validade limitada àquele único paciente. A ausência de replicação ou controle impede a generalização dos achados.

Em geral, a maioria dos estudos sofre com falta de padronização nas doses e formulações de THC e CBD, variabilidade nos tempos de administração, diferenças nos critérios diagnósticos de demência e escassez de seguimento em longo prazo. Além disso, há uma lacuna na representação de diferentes genótipos, etnias e contextos socioculturais, fatores importantes na resposta clínica e farmacocinética dos canabinoides.

Em relação à avaliação dos pacientes, alguns estudos utilizaram a aplicação de escalas padronizadas para avaliar os sintomas dos pacientes, como Hermush et al. (2022), com a escala de Neuropsychiatric Inventory (NPI). Já os outros artigos científicos abordados nesta revisão se basearam em indicadores clínicos subjetivos, relatos de cuidadores e médicos assistentes e observações clínicas longitudinais, como o estudo de Pautex et al. (2022) e Navarro e Pérez (2024).

O Consroe et al. (1991) foi o mais completo no quesito de avaliação dos sintomas, após o uso da medicação, utilizando a Escala de severidade da coreia de Marsden e Quinn (M&Q), Escala funcional de Shoulson e Fahn (S&F), Testes motores (protrusão da língua, finger tapping, teste de parafuso e porca), SCL-90R para sintomas psicológicos, Testes de memória (Buschke-Fuld) , avaliação subjetiva de médico e paciente (de -100% a +100%), checklist de efeitos colaterais da Cannabis (69 itens) e exames laboratoriais clínicos padronizados e sinais vitais.

4.3 FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA

Quanto à farmacodinâmica, os estudos analisados destacam os efeitos terapêuticos do CBD e do THC, com base em suas ações nos sistemas endocanabinoides e não endocanabinoides. O CBD atua predominantemente como modulador alostérico negativo dos receptores CB1, com efeitos ansiolíticos, antipsicóticos e anti-inflamatórios, enquanto o THC é agonista parcial dos receptores CB1 e CB2, estando relacionado a efeitos mais pronunciados sobre o humor, apetite e percepção sensorial. Assim, essa distinção é fundamental para entender por que formulações combinadas, como extratos com proporção THC:CBD, têm sido escolhidas em algumas abordagens clínicas para sintomas como agitação, ansiedade, distúrbios de sono e perda de peso.

Palmieri e Vadalà (2023) utilizaram uma formulação oral combinada de THC:CBD e atribuíram sua eficácia tanto à ação do THC sobre o apetite e o comportamento quanto a atuação moduladora do CBD sobre os sintomas neuropsiquiátricos. A farmacodinâmica referida no estudo sugere sinergismo

entre esses compostos, podendo explicar os resultados positivos em sintomas como agitação e perda de peso em pacientes com Alzheimer.

Hermush et al. (2022) utilizaram óleo rico em CBD e relataram melhora significativa nos distúrbios comportamentais com ausência de efeitos psicotrópicos importantes, o que corrobora a farmacodinâmica ansiolítica e antipsicótica do CBD em doses moderadas. Já o estudo de Broers et al. (2021) também utilizou formulação THC:CBD, demonstrando que o THC, mesmo em baixas doses, auxilia o relaxamento e regulação do sono, enquanto o CBD parece ter maior ação na estabilização do humor.

Do ponto de vista farmacocinético, observa-se pouca padronização entre os estudos em relação à composição, via de administração, doses e biodisponibilidade. A maior parte dessas pesquisas utilizou formulações orais em óleo, o qual possui absorção variável e biodisponibilidade oral relativamente baixa, ocasionada pelo extenso metabolismo hepático de primeira passagem, especialmente para o THC. Hermush et al. utilizaram óleo sublingual com absorção potencialmente mais eficiente, mas sem descrição clara da formulação exata.

Consroe et al., (1991) administradou o canabidiol oralmente e encapsulado em óleo de gergelim., tendo baixa absorção, com níveis plasmáticos entre 5,9 e 11,2 ng/mL durante o tratamento, o que reforça a baixa biodisponibilidade oral e, após uma semana de washout, os níveis plasmáticos caíram para 1,5 ng/mL. Não foi detectado THC nos pacientes, e o CBD foi considerado não psicoativo.

Pautex et al. (2022) e Broers et al. (2021) relataram o uso crônico de formulações orais em microdoses, com titulação individualizada conforme tolerância. Essa abordagem tem o objetivo de minimizar efeitos adversos, além de introduzir variabilidade na farmacocinética individual. Ruver-Martins et al. (2022), em seu relato de caso, denotam benefícios com microdoses de extrato de canabinoide, propondo que mesmo concentrações muito baixas, se bem absorvidas, possuem capacidade de modular sintomas neurológicos e comportamentais.

4.4 THC e CBD

Além disso, os estudos analisados apontam, de maneira geral, sinais positivos de eficácia clínica do uso de canabinoides – especialmente em formulações combinadas de THC e CBD – na redução de sintomas comportamentais e psicológicos da demência, com ênfase para a melhora da agitação, agressividade, distúrbios do sono, ansiedade e perda de apetite/peso. Em diferentes níveis de rigor metodológico, os autores destacam efeitos favoráveis na qualidade de vida dos pacientes, além de impacto indireto sobre a carga do cuidador.

Palmieri e Vadalà (2023), em seu estudo, através de uma formulação oral combinada de THC e CBD, notaram redução importante da agitação, além de melhora no apetite e ganho de peso em pacientes com doença de Alzheimer. Esse estudo ressalta a sinergia entre os dois canabinoides como

essencial para o sucesso terapêutico, sendo apontado como uma alternativa promissora em casos refratários às medicações convencionais.

Consroe et al. (1991) relatou que não houve diferença notável entre o grupo que usava o CBD e o placebo para os desfechos primários (coreia) ou secundários (função, memória e sintomas psiquiátricos), porém, apesar da ineficácia terapêutica, o CBD foi bem tolerado pelos pacientes, e a ausência de efeitos colaterais graves, devido ao uso da medicação, é um ponto positivo do uso do canabidiol.

Hermush et al. (2022), em um ensaio clínico randomizado, relataram melhora estatisticamente relevante nos distúrbios comportamentais em pacientes com demência que fizeram uso do óleo rico em CBD, ao comparar com o grupo placebo. Ademais, os autores enfatizaram a boa aceitação do tratamento pelos pacientes e a baixa incidência de efeitos adversos, o que eleva a aplicabilidade clínica do produto em ambientes institucionais.

Pautex et al. (2022), em um estudo observacional de longo prazo, com 19 pacientes, demonstraram melhora sustentada da agitação e da irritabilidade em casos de demência grave, além de relatos de melhor qualidade do sono e redução da necessidade de medicações psicotrópicas, que apresentam maior risco de efeitos adversos em idosos, evidenciando a viabilidade e segurança do uso prolongado.

O estudo de Navarro e Pérez (2024), com uma formulação magistral de cannabis, destacam a simplicidade da administração como ponto positivo, especialmente em pacientes com limitações cognitivas graves.

Ruver-Martins et al. (2022), em um relato de caso, notaram que microdoses de extrato de cannabinoides promoveram redução tanto de sintomas mnemônicos (como perda de memória) quanto de comportamentos disruptivos, sugerindo um potencial efeito neuroprotetor ou modulador da progressão clínica.

O estudo de Broers et al. (2021) confirmou que uma formulação THC:CBD administrada de forma controlada trouxe melhora significativa da agitação, ansiedade e distúrbios do sono, e contribuiu para maior tranquilidade e cooperação dos pacientes no ambiente institucional. A possibilidade de ajuste de doses individualizado foi apontada como um fator crucial para o sucesso do tratamento.

Sendo assim, os estudos demonstram que os cannabinoides são promissores como estratégia complementar no manejo de sintomas comportamentais na demência, principalmente em pacientes que não respondem bem ou têm contraindicações ao uso de psicotrópicos tradicionais. Ademais, o perfil de segurança mais favorável dos cannabinoides, especialmente do CBD, em comparação a medicamentos como antipsicóticos, denota um potencial benefício terapêutico e ético em populações vulneráveis.

Apesar do crescente interesse no uso de cannabinoides, particularmente o canabidiol (CBD), no manejo dos sintomas neuropsiquiátricos associados à demência, a literatura ainda apresenta limitações importantes quanto à segurança e à eficácia dessa abordagem. Um dos principais entraves é a ausência de evidência clínica robusta e estatisticamente significativa. Embora estudos experimentais e relatos de caso sugerem efeitos benéficos, muitos ensaios clínicos têm amostras reduzidas e resultados inconclusivos devido a viés metodológico e heterogeneidade nas formulações utilizadas (B. Palmieri, M. Vadalà, 2023).

Do ponto de vista farmacocinético, há preocupação com a modulação das enzimas hepáticas do citocromo P450. Estudos indicam que o CBD pode inibir a atividade de isoenzimas como CYP1A2 e CYP2C19, o que pode interferir no metabolismo de fármacos frequentemente utilizados por pacientes com demência, como antidepressivos, antipsicóticos e medicamentos cardiovasculares. Tal interação pode levar ao acúmulo de substâncias ativas e ao aumento do risco de toxicidade, sendo especialmente relevante em pacientes polimedicados. Embora essa inibição tenha sido considerada fraca ou limitada em alguns estudos, não se pode descartar que doses mais elevadas de CBD ou proporções diferentes de THC/CBD amplifiquem esses efeitos (PAUTEX et al., 2022).

4.5 EFEITOS ADVERSOS

Além disso, efeitos adversos diretos foram documentados, ainda que em sua maioria leves e reversíveis. Os mais comuns incluem sonolência, confusão, desorientação e, com menor frequência, alucinações e quedas — eventos que podem ser especialmente perigosos em uma população já vulnerável do ponto de vista cognitivo e funcional (HERMUSH et al., 2022; SHELEF et al., 2016). Em um estudo clínico randomizado, 48,6% dos participantes apresentaram sonolência e 45,9% confusão, com uma tendência a maior ocorrência de alucinações no grupo tratado com CBD, embora sem significância estatística (HERMUSH et al., 2022).

Outras reações adversas relatadas incluíram dor bucal e gengivite relacionadas à formulação da medicação (tintura diluída em xarope), as quais foram solucionadas com a troca por uma formulação de óleo de THC/CBD (PAUTEX et al., 2022). Além disso, segundo Valquez-Barreto et al., 2024, embora o caso clínico não tenha descrito especificamente alterações pressóricas, a literatura aponta que o tetrahidrocannabinol (THC) pode provocar elevação da pressão arterial e descontrole hipertensivo em determinados pacientes. Esses efeitos parecem estar associados à interação da anandamida e do próprio canabidiol (CBD) com receptores α -1 adrenérgicos neuronais, promovendo uma despolarização lenta mediada por canais de potássio (K^+), além da ativação do gene c-fos em neurônios hipotalâmicos. Tal ativação pode estimular o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, contribuindo para alterações cardiovasculares adversas, especialmente em indivíduos com maior vulnerabilidade hemodinâmica.

Cabe destacar ainda que muitos estudos excluem pacientes com múltiplas comorbidades ou em uso de medicamentos psicotrópicos, o que pode limitar a generalização dos resultados para a população real de idosos com demência, frequentemente polimedicada e fragilizada (NAVARRO, Cristian E.; PÉREZ, Juan, 2024). Em um caso, observou-se agravamento de confusão mental com uma dose mais alta de THC, posteriormente revertida com redução da posologia (SHELEF et al., 2016).

Adicionalmente, obstáculos práticos relacionados à via de administração foram observados. Por exemplo, a administração de nabiximols via spray oromucosal revelou-se difícil em pacientes com agitação, que mordiam o aplicador ou moviam a cabeça, comprometendo a dosagem adequada (BROERS et al., 2019).

Dessa forma, embora os canabinoides apresentem potencial terapêutico promissor, os efeitos adversos, as interações medicamentosas e as limitações metodológicas dos estudos existentes impõem cautela. É necessário que futuros ensaios clínicos controlem rigorosamente variáveis como formulação, dose, via de administração e perfil farmacológico dos pacientes, a fim de estabelecer com maior segurança o papel do CBD no manejo da demência.

Consroe et al. (1991) evidenciou poucas alterações laboratoriais devido ao uso do CBD e, em sua maioria, foram leves e sem relevância clínica e não apresentou nenhuma diferença importante de pressão arterial, frequência cardíaca ou peso corporal, concluindo que o CBD foi seguro, mesmo em altas doses diárias (~700 mg/dia).

5 CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa permitiu analisar criticamente as evidências disponíveis sobre o uso de canabinoides no manejo dos sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com demência. Os estudos revisados apontam que tanto o tetrahidrocannabinol (THC) quanto o canabidiol (CBD), isolados ou em combinação, podem modular positivamente manifestações clínicas como agitação, agressividade, distúrbios do sono, ansiedade e depressão.

Os achados sugerem uma tendência à eficácia clínica, com melhora gradual de sintomas comportamentais refratários às abordagens farmacológicas convencionais. Em especial, destaca-se o perfil mais favorável do CBD quanto à segurança e tolerabilidade, apresentando menos efeitos adversos do que o THC, cujos eventos colaterais — embora geralmente leves a moderados — incluem sedação excessiva, alterações do apetite, diarreia e, em alguns casos, piora transitória da cognição. No entanto, a variabilidade nos desenhos metodológicos dos estudos, a escassez de ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, o pequeno número de participantes e a curta duração das intervenções limitam a generalização dos resultados e a formulação de recomendações clínicas robustas.

Além disso, persistem lacunas quanto às dosagens ideais, formas de administração, tempo de uso e potenciais interações medicamentosas, principalmente em pacientes idosos polimedicados. A



ausência de padronização nos protocolos terapêuticos e a heterogeneidade dos instrumentos de avaliação dos desfechos dificultam a comparação entre estudos e a consolidação de diretrizes clínicas baseadas em evidências.

Dessa forma, embora os cannabinoides representem uma alternativa farmacológica promissora no contexto da demência, seu uso deve ser considerado com cautela, restrito a contextos supervisionados, com avaliação individualizada do risco-benefício e sempre respeitando os princípios da medicina centrada na pessoa. São fortemente recomendados novos ensaios clínicos randomizados, com amostras maiores, duração prolongada e metodologias padronizadas, a fim de elucidar a real eficácia, segurança e aplicabilidade dos cannabinoides no manejo dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência.

REFERÊNCIAS

BROERS, B. et al. Prescription of a THC/CBD-Based Medication to Patients with Dementia: A Pilot Study in Geneva. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 56–59, 4 abr. 2019. DOI: 10.1159/000498924.

CONSROE, Paul et al. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, [S. l.], v. 40, n. 3, p. 701–708, 1991. DOI: 10.1016/0091-3057(91)90386-G.

HERMUSH, V. et al. Effects of rich cannabidiol oil on behavioral disturbances in patients with dementia: A placebo controlled randomized clinical trial. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, [S. l.], v. 9, p. 951889, 6 set. 2022. DOI: 10.3389/fmed.2022.951889.

NAVARRO, C. E.; PÉREZ, J. C. Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease with a Cannabis-Based Magistral Formulation: An Open-Label Prospective Cohort Study. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 160–170, 12 set. 2024. DOI: 10.1159/000541364.

PALMIERI, B.; VADALÀ, M. Oral THC: CBD cannabis extract in main symptoms of Alzheimer disease: agitation and weight loss. *Clinical Therapeutics*, [S. l.], v. 174, n. 1, p. 53–60, jan./fev. 2023. DOI: 10.7417/CT.2023.5009.

PAUTEX, S. et al. Cannabinoids for behavioral symptoms in severe dementia: Safety and feasibility in a long-term pilot observational study in nineteen patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, [S. l.], v. 14, p. 957665, 2022. DOI: 10.3389/fnagi.2022.957665.

RUVER-MARTINS, A. C. et al. Cannabinoid extract in microdoses ameliorates mnemonic and nonmnemonic Alzheimer's disease symptoms: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 277, 12 jul. 2022. DOI: 10.1186/s13256-022-03457-w.

SHELEF, A. et al. Segurança e eficácia do óleo de cannabis medicinal para sintomas comportamentais e psicológicos de demência: uma etiqueta aberta, complemento, estudo piloto. *Journal of Alzheimer's Disease*, [S. l.], v. 51, n. 1, p. 15–19, 2016. DOI: 10.3233/JAD-150915.

VÁZQUEZ-BARRETO, M. et al. Tratamiento con cannabinoides para la demencia rápidamente progresiva. *Archivos de Neurociencias*, Ciudad de México, v. 29, n. 4, p. 181–186, dez. 2024. DOI: 10.24875/ANC.M24000030.