

# **UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

## **Curso de Medicina**

### **Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso**

Declaro que o trabalho intitulado Efeito do uso de cannabis medicinal no tratamento de ansiedade e agitação na demência: uma revisão sistemática de intervenções em humanos realizado pelo(s) aluno(s) Alexandre Duarte Pierantoni e Gabriel Mendes Ribeiro está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof<sup>a</sup>. Patrícia Colombo De Souza

Assinatura do Orientador do Trabalho

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

**Curso de Medicina**

**Alexandre Duarte Pierantoni**

**Gabriel Mendes Ribeiro**

**EFEITO DO USO DE CANNABIS MEDICINAL NO TRATAMENTO DE  
ANSIEDADE E AGITAÇÃO NA DEMÊNCIA: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA DE INTERVENÇÕES EM HUMANOS**

**São Paulo**

**2025**

**Alexandre Duarte Pierantoni**

**Gabriel Mendes Ribeiro**

**EFEITO DO USO DE CANNABIS MEDICINAL NO TRATAMENTO DE  
ANSIEDADE E AGITAÇÃO NA DEMÊNCIA: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA DE INTERVENÇÕES EM HUMANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade Santo Amaro – UNISA, como  
requisito parcial para obtenção do título  
Bacharel em Medicina

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Patrícia Colombo De Souza

**São Paulo**

**2025**

**Alexandre Duarte Pierantoni**

**Gabriel Mendes Ribeiro**

**EFEITO DO USO DE CANNABIS MEDICINAL NO TRATAMENTO DE  
ANSIEDADE E AGITAÇÃO NA DEMÊNCIA: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA DE INTERVENÇÕES EM HUMANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso Apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade De Santo Amaro — UNISA, como requisito parcial para obtenção do  
título Bacharel em Medicina

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Patrícia Colombo De Souza

São Paulo, 12 de dezembro de 2025

**Banca Examinadora**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Débora Driemeyer Wilbert

Prof. Esp. Paulo Henrique Garcia Filho

**Conceito Final**

## RESUMO

Alexandre Duarte Pierantoni, Gabriel Mendes Ribeiro, Patrícia Colombo De Souza. *Efeito do uso de cannabis medicinal no tratamento de ansiedade e agitação na demência: Uma revisão sistemática de intervenções em humanos*. [Trabalho de conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro 2025

**Introdução:** A cannabis medicinal (composta por fitocanabinoides como THC e CBD, e sintéticos como nabilona e dronabinol) atua no sistema endocanabinoide, sistema regulador composto por lipídios, enzimas e receptores. Sua aplicação em pacientes com demência e sintomas psiquiátricos (como agitação e ansiedade) tem ganhado destaque em pesquisas recentes, com ênfase na avaliação de eficácia, segurança e mecanismos de ação. **Objetivo:** avaliar a atuação de compostos de cannabis medicinal no tratamento de agitação e ansiedade em pacientes adultos com demência, considerando sua eficácia, segurança e mecanismos de ação. **Método:** Revisão sistemática seguindo o protocolo PRISMA 2020 e complementada pela ferramenta SWiM (Synthesis Without Meta-analysis). Foram incluídos artigos publicados após 2015 até 2025, referentes a ensaios clínicos com pacientes diagnosticados com demência e que estivessem em uso de compostos de cannabis para tratamento de agitação ou ansiedade. As bases de dados utilizadas foram a PubMed, SciELO e Scopus. As palavras-chave utilizadas foram: “Cannabis”, “Demência”, “Agitação”, “Ansiedade”, “Ensaio Clínico”, “Sistema Endocanabinoide” utilizando-se os operadores booleanos “AND”, “OR” e “NOT”. **Resultados:** Foram identificados 192 artigos, 185 excluídos por inadequação aos critérios de elegibilidade, restando 7 artigos selecionados para análise. Para composição dos resultados, foi construída uma tabela comparativa com a síntese dos principais resultados encontrados. Quanto à eficácia clínica, observou-se redução significativa nos escores do Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q), em uma escala de 1 a 3 (tendo-se que 3 o mais severo), indicando diminuição de sintomas como agitação e ansiedade. Além disso, verificou-se progresso no Mini Exame do Estado Mental (MEEM), com redução do nível de demência em alguns casos. Os componentes ativos THC, CBD, nabilona e dronabinol apresentaram resultados

positivos, destacando-se formulações balanceadas. Sobre a segurança, os efeitos adversos mais comuns foram sonolência (associada ao THC e nabilona), náuseas e quedas (em estudos com doses baixas de THC e CBD). Contudo, o risco-benefício foi considerado satisfatório, desde que houvesse monitoramento dos efeitos colaterais. **Conclusão:** A canábis medicinal demonstra eficácia no tratamento de sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com demência, apresentando um perfil de segurança aceitável quando administrada sob controle adequado. Contudo, persistem limitações, como a escassez de estudos robustos e recentes (a maioria publicados após 2020) e barreiras sociais e regulatórias associadas a “tabus”. Diante disso, recomenda-se ampliar ensaios clínicos de longo prazo e o engajamento multidisciplinar, médico, social e regulatório para garantir o uso seguro e informado dessa terapia.

**Palavras-chave:** canábis; demência; agitação; ansiedade

## ABSTRACT

**Introduction:** Medical cannabis (composed of phytocannabinoids such as THC and CBD, and synthetics such as nabilone and dronabinol) acts on the endocannabinoid system, a regulatory system composed of lipids, enzymes, and receptors. Its application in patients with dementia and psychiatric symptoms (such as agitation and anxiety) has gained prominence in recent research, with emphasis on evaluating efficacy, safety, and mechanisms of action. **Objective:** To evaluate the effect of medical cannabis compounds in the treatment of agitation and anxiety in adult patients with dementia, considering their efficacy, safety, and mechanisms of action. **Method:** Systematic review following the PRISMA 2020 protocol and complemented by the SWiM (Synthesis Without Meta-analysis) tool. Articles published after 2015 up to 2025 were included, referring to clinical trials with patients diagnosed with dementia who were using cannabis compounds for the treatment of agitation or anxiety. The databases used were PubMed, SciELO, and Scopus. The keywords used were: "Cannabis," "Dementia," "Agitation," "Anxiety," "Clinical Trials," "Endocannabinoid System," using the Boolean operators "AND," "OR," and "NOT." **Results:** A total of 192 articles were identified, with 185 excluded due to ineligibility criteria, leaving 7 articles selected for analysis. To present the results, a comparative table was constructed summarizing the main findings. **Discussion:** Regarding clinical efficacy, a significant reduction was observed in the scores of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) a scale of 1 to 3 (with 3 being the most severe) indicating a decrease in symptoms such as agitation and anxiety. Furthermore, improvement was observed in the Mini-Mental State Examination (MMSE), with a reduction in the level of dementia in some cases. The active components THC, CBD, nabilone, and dronabinol showed positive results, with balanced formulations being particularly noteworthy. Regarding safety, the most common adverse effects were drowsiness (associated with THC and nabilone), nausea, and falls (in studies with low doses of THC or CBD). However, the risk-benefit ratio was considered satisfactory, provided that side effects were monitored. **Conclusion:** Medicinal cannabis demonstrates efficacy in treating neuropsychiatric symptoms in patients with dementia, presenting an acceptable safety profile when administered under proper control. However, limitations persist,

such as the scarcity of robust and recent studies (most published after 2020) and social and regulatory barriers associated with “taboos.” Therefore, it is recommended to expand long-term clinical trials and promote multidisciplinary engagement, medical, social, and regulatory, to ensure the safe and informed use of this therapy.

**Keywords:** cannabis; dementia; agitation; anxiety

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	13
2. Métodos.....	15
3. Resultados.....	21
4. Discussão.....	24
5. Conclusão.....	28
REFERÊNCIAS.....	28

**EFEITO DO USO DE CANNABIS MEDICINAL NO TRATAMENTO DE ANSIEDADE E AGITAÇÃO NA DEMÊNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE INTERVENÇÕES EM HUMANOS**

**EFFECT OF THE USE OF MEDICINAL CANNABIS IN THE TREATMENT OF ANXIETY AND AGITATION IN DEMENTIA: A SYSTEMATIC REVIEW OF HUMAN INTERVENTIONS**

Pierantoni, Alexandre Duarte<sup>1</sup>

Ribeiro, Gabriel Mendes<sup>2</sup>

De Souza, Patrícia Colombo<sup>3</sup>

**RESUMO**

**Introdução:** A canábis medicinal (composta por fitocanabinoides como THC e CBD, e sintéticos como nabilona e dronabinol) atua no sistema endocanabinoide, sistema regulador composto por lipídios, enzimas e receptores. Sua aplicação em pacientes com demência e sintomas psiquiátricos (como agitação e ansiedade) tem ganhado destaque em pesquisas recentes, com ênfase na avaliação de eficácia, segurança e mecanismos de ação. **Objetivo:** avaliar a atuação de compostos de canábis medicinal no tratamento de agitação e ansiedade em pacientes adultos com demência, considerando sua eficácia, segurança e mecanismos de ação. **Método:** <sup>1</sup>Revisão sistemática seguindo o protocolo PRISMA 2020 e complementada pela ferramenta SWiM (Synthesis Without Meta-analysis). Foram incluídos artigos publicados após 2015 até 2025, referentes a ensaios clínicos com pacientes diagnosticados com demência e que estivessem em uso de compostos de canábis para tratamento de agitação ou ansiedade. As bases de dados utilizadas foram a PubMed, SciELO e Scopus. As palavras-chave utilizadas foram: “Canábis”,

---

<sup>1</sup> Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. alepiera@hotmail.com

<sup>2</sup> Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. gabmenrib22@gmail.com

<sup>3</sup> Professora Orientadora Doutora, Universidade Santo Amaro. pcolombo@prof.unisa.br

“Demência”, “Agitação”, “Ansiedade”, “Ensaio Clínicos”, Sistema Endocanabinoide” utilizando-se os operadores booleanos “AND”, “OR” e “NOT”. **Resultados:** Foram identificados 192 artigos, 185 excluídos por inadequação aos critérios de elegibilidade, restando 7 artigos que foram selecionados para análise. Para composição dos resultados, foi construída uma tabela comparativa com a síntese dos principais resultados encontrados. Quanto à eficácia clínica, observou-se redução significativa nos escores do Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q), em uma escala de 1 a 3 (tendo-se que 3 o mais severo), indicando diminuição de sintomas como agitação e ansiedade. Além disso, verificou-se progresso no Mini Exame do Estado Mental (MEEM), com redução do nível de demência em alguns casos. Os componentes ativos THC, CBD, nabilona e dronabinol apresentaram resultados positivos, destacando-se formulações balanceadas. Sobre a segurança, os efeitos adversos mais comuns foram sonolência (associada ao THC e nabilona), náuseas e quedas (em estudos com doses baixas de THC e CBD). Contudo, o risco-benefício foi considerado satisfatório, desde que houvesse monitoramento dos efeitos colaterais. **Conclusão:** A canábis medicinal demonstra eficácia no tratamento de sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com demência, apresentando um perfil de segurança aceitável quando administrada sob controle adequado. Contudo, persistem limitações, como a escassez de estudos robustos e recentes (a maioria publicados após 2020) e barreiras sociais e regulatórias associadas a “tabus”. Diante disso, recomenda-se ampliar ensaios clínicos de longo prazo e o engajamento multidisciplinar, médico, social e regulatório para garantir o uso seguro e informado dessa terapia.

**Palavras-chave:** canábis; demência; agitação; ansiedade

## ABSTRACT

**Introduction:** Medical cannabis (composed of phytocannabinoids such as THC and CBD, and synthetics such as nabilone and dronabinol) acts on the endocannabinoid system, a regulatory system composed of lipids, enzymes, and receptors. Its application in patients with dementia and psychiatric symptoms (such as agitation and anxiety) has gained prominence in recent research, with emphasis on evaluating efficacy, safety, and mechanisms of action. **Objective:** To evaluate the effect of medical cannabis compounds in the treatment of agitation and anxiety in adult patients with dementia, considering their efficacy, safety, and mechanisms of action. **Method:** Systematic review following the PRISMA 2020 protocol and complemented by the SWiM (Synthesis Without Meta-analysis) tool. Articles published after 2015 up to 2025 were included, referring to clinical trials with patients diagnosed with dementia who were using cannabis compounds for the treatment of agitation or anxiety. The databases used were PubMed, SciELO, and Scopus. The keywords used were: "Cannabis," "Dementia," "Agitation," "Anxiety," "Clinical Trials," "Endocannabinoid System," using the Boolean operators "AND," "OR," and "NOT." **Results:** A total of 192 articles were identified, with 185 excluded due to ineligibility criteria, leaving 7 articles selected for analysis. To present the results, a comparative table was constructed summarizing the main findings. **Discussion:** Regarding clinical efficacy, a significant reduction was observed in the scores of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) a scale of 1 to 3 (with 3 being the most severe) indicating a decrease in symptoms such as agitation and anxiety. Furthermore, improvement was observed in the Mini-Mental State Examination (MMSE), with a reduction in the level of dementia in some cases. The active components THC, CBD, nabilone, and dronabinol showed positive results, with balanced formulations being particularly noteworthy. Regarding safety, the most common adverse effects were drowsiness (associated with THC and nabilone), nausea, and falls (in studies with low doses of THC or CBD). However, the risk-benefit ratio was considered satisfactory, provided that side effects were monitored. **Conclusion:** Medicinal cannabis demonstrates efficacy in treating neuropsychiatric symptoms in patients with dementia, presenting an acceptable safety profile when administered under proper control. However, limitations persist, such as the scarcity of robust and recent studies (most published after 2020) and

social and regulatory barriers associated with “taboos.” Therefore, it is recommended to expand long-term clinical trials and promote multidisciplinary engagement, medical, social, and regulatory, to ensure the safe and informed use of this therapy.

**Keywords:** cannabis; dementia; agitation; anxiety

## 1.Introdução

A demência é definida como um declínio cognitivo progressivo e clinicamente significativo, suficiente para interferir nas atividades de vida diária e no funcionamento social ou ocupacional do indivíduo. Conforme o Dicionário de Oxford, pode ser descrita como “uma forma de insanidade caracterizada pela falha ou perda das faculdades mentais, geralmente decorrente de outras enfermidades, distúrbios mentais, traumas ou doenças diversas”.<sup>1,2</sup>

Estima-se que aproximadamente 57 milhões de pessoas vivem com demência em todo o mundo, e esse número poderá triplicar até 2050, conforme projeções da Organização Mundial da Saúde. As etiologias da demência são variadas, abrangendo condições neurológicas, neuropsiquiátricas e doenças clínicas gerais, sendo comum que múltiplas causas contribuem para o quadro sindrômico.<sup>1</sup>

As demências de origem neurodegenerativa incluem, principalmente, a Doença de Alzheimer, enquanto as demências de etiologia vascular costumam manifestar-se isoladamente ou em quadros mistos. Além das causas mais prevalentes, também há formas secundárias de demência relacionadas a traumatismos cranioencefálicos, intoxicações exógenas ou exposição prolongada a toxinas.<sup>3,4</sup>

A presença de sintomas neuropsiquiátricos é altamente prevalente entre indivíduos com demência, observada em aproximadamente 90% dos pacientes ao longo do curso da doença. Esses sintomas, também conhecidos como sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD), incluem agressividade,

agitação, ansiedade, depressão e alterações do ciclo sono–vigília, entre outros. Enquanto a prevalência ao longo da vida alcança cerca de 90%, a prevalência pontual situa-se em torno de 50% entre pessoas com qualquer tipo de demência.<sup>5,6</sup>

O presente estudo concentra-se especificamente nos sintomas de agitação e ansiedade, dada sua elevada frequência, impacto funcional e repercussão na qualidade de vida dos pacientes e cuidadores.

Sabe-se que o declínio cognitivo por si só não consegue desencadear tais sintomas. O estudo de Helen C. Kaves declara diretamente os fatores que podem levar ao surgimento desses sintomas, sendo eles; fatores relacionados à doença neurobiológica, doenças médicas agudas, necessidades não atendidas, fatores de personalidade pré-existentes e transtornos psiquiátricos, fatores relacionados ao cuidador e fatores ambientais. A agitação causada pela demência é comumente observada em pacientes com demência — um estudo indica que cerca de 76% dos pacientes com demência de Alzheimer apresentam sinais de agitação, que pode ser classificada como “distúrbio ou perturbação mental que se manifesta geralmente por excitação física”, conforme descrito pela Oxford University Press (2004). A intervenção para tal.<sup>7,8</sup>

Em termos de ansiedade, um sintoma comum em muitas condições psiquiátricas, como descrito no DSM-5, onde é definida como a antecipação do futuro. Quando relacionada à demência, a ansiedade costuma vir acompanhada de mudanças no comportamento e nas funções cognitivas, e tais mudanças podem impactar tanto o paciente quanto o cuidador. É também importante observar que demência e ansiedade são condições de difícil diferenciação, e embora seja possível que pacientes apresentem ansiedade relacionada a lesões cerebrais, não se pode esquecer que a maioria dos pacientes passa a se ver de um ser independente em alguém totalmente dependente de outros.<sup>9,10</sup>

Entretanto, é necessário observar que para se termos dados fiéis aos sintomas dos pacientes se torna necessário instrumentos aos quais possam medir os níveis de agitação dos pacientes. Sendo este o Neuropsychiatric Inventory (NPI) que tem seu principal fundamento na avaliação de sintomas psiquiátricos em pacientes com doenças neurodegenerativas, consistindo em uma ferramenta de alta sensibilidade

capaz de denotar mudanças de comportamento ao longo do tempo, inclusive em resposta a intervenções farmacológicas.

Entre os instrumentos especificamente desenvolvidos para mensurar agitação, destaca-se o Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI), elaborado para avaliar comportamentos agitados em idosos. O CMAI consiste em um questionário estruturado aplicado aos cuidadores, contendo 29 itens que quantificam a frequência de diferentes manifestações de agitação.<sup>11,12</sup>

Após 2019, houve um aumento notável nas pesquisas envolvendo intervenções com o uso de compostos de canabidiol, como CBC, THC e outros componentes que demonstram eficiência e segurança, visando serem introduzidos como intervenções médicas para pacientes. Mais de 7.589 artigos e 5.357 revisões já haviam sido publicados somente entre 2019 e 2025, na base de dados PubMed, tratando da intervenção com canabidiol. É essencial destacar, conforme apontado por Sophie Pautex e outros pesquisadores, que há uma redução perceptível nos níveis de NPI e em outras escalas utilizadas nesses estudos, comprovando a diminuição dos sintomas. Também é apontado que a intervenção apresenta ação rápida, demonstrando melhorias já nas primeiras semanas dos testes.<sup>13,14</sup>

O foco desta pesquisa é avaliar o desempenho dos compostos de cannabis medicinal no tratamento da agitação e da ansiedade em pacientes adultos com demência, considerando a sua eficácia, segurança e mecanismos de ação. O estudo se concentrou em pacientes com idade superior a 65 anos, de ambos os gêneros. A conclusão da revisão deverá evidenciar a eficiência do canabidiol e auxiliar os profissionais da saúde a compreenderem que as intervenções com canabinoides são ou não um procedimento eficaz e seguro a ser realizado.

## **2. Métodos**

O artigo consiste em uma revisão sistemática conforme as diretrizes metodológicas estabelecidas pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and

Meta-analyses) e complementadas pelas recomendações do SWiM (Synthesis without meta-analysis), a fim de se assegurar transparência, reprodutibilidade e rigor científico. O protocolo da revisão foi previamente registrado na plataforma PROSPERO com o código CRD420251023134.

A pesquisa foi guiada por uma pergunta de investigação claramente definida, estruturada segundo o modelo PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfechos). A questão norteadora foi: “Qual é a eficácia de intervenções com compostos derivados da cannabis na redução da ansiedade e da agitação em pacientes idosos com demência?”

Os critérios de inclusão abrangeram ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, envolvendo participantes de ambos os sexos, com idade superior a 55 anos e diagnóstico clínico prévio de demência, independentemente do subtipo e do grau de comprometimento cognitivo. Foram considerados elegíveis estudos realizados em diferentes contextos de cuidado, incluindo ambulatorios, enfermarias hospitalares e instituições de longa permanência.

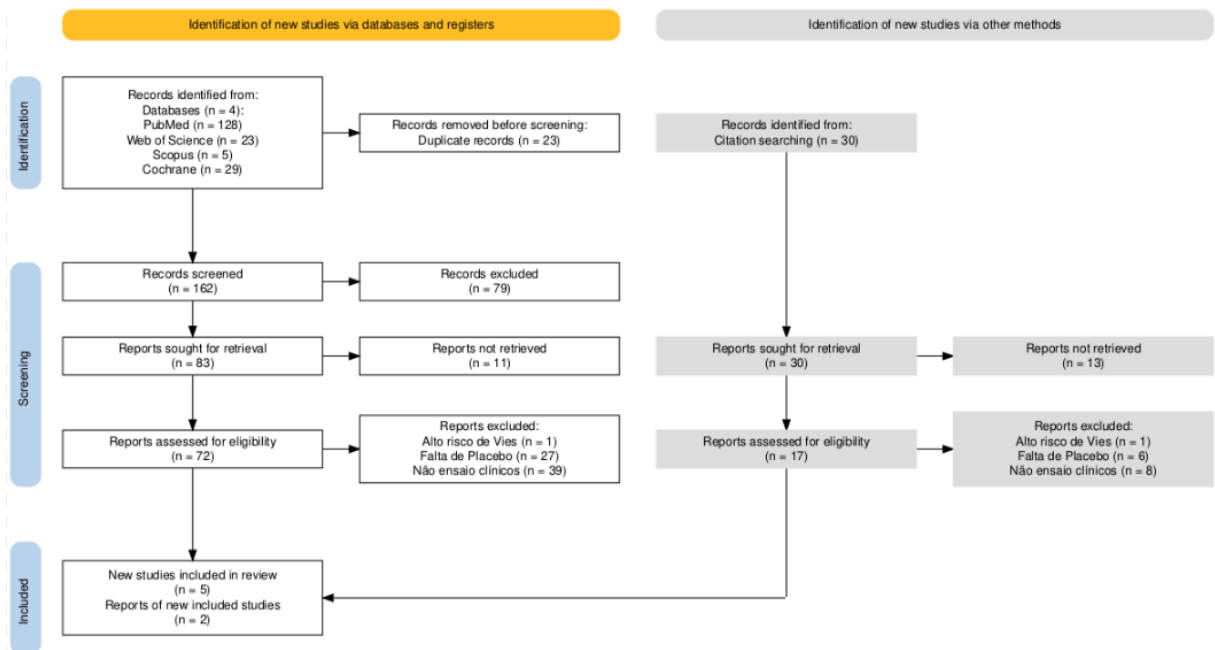
As intervenções avaliadas envolveram o uso de compostos como THC, CBD, Sativex e Nabilona, com o objetivo de verificar potenciais melhorias clínicas em sintomas de agitação e ansiedade. Este estudo busca avaliar a eficácia e, conseqüentemente, a segurança do emprego desses compostos em indivíduos com demência.

Durante a fase de coleta de dados, foram feitas múltiplas pesquisas eletrônicas, do dia 15 de agosto de 2024 ao dia 21 de julho de 2025, com o objetivo de encontrar os artigos que serão utilizados na pesquisa. Foi utilizado as seguintes plataformas de pesquisa científica e bancos de dados: PubMed e Web of Science, Scopus e Cochrane. Para todos os bancos de artigos foi utilizada a mesma estratégia para realizar a coleta de dados, utilizando os seguintes descritores nos banco de dados: “Canábis”, “Demência”, “Alzheimers”, “Agitação”, “Ansiedade”, “Ensaio Clínicos”, “Sistema Endocanabinoide”, “Nabilone”, “THC”, “CBD”, “Sativex”. Foi filtrado estudos que somente apresentavam dados clínicos e investigavam a utilização de compostos da cannabis no tratamento de sintomas de ansiedade e agitação para pacientes diagnosticados com demência.

Em relação à coleta de dados e seleção dos artigos válidos para a pesquisa, dois pesquisadores, de forma independente, revisaram o título e o abstrato de 162 artigos, destes, 90 foram excluídos por motivos de não terem relação com o tema ou por não serem encontrados completos. Os 72 artigos restantes foram lidos a metodologia, o abstrato e título pelos dois pesquisadores de forma independente, depois da leitura discutiram até chegaram em um consenso na inclusão de 5 artigos, sendo 39 excluídos por não serem ensaio clínicos, 27 excluídos por não apresentarem placebo e 1 excluído por alto risco de viés.

Além de pesquisa de databases, foi utilizado o método de “Snowballing” para a procurar novos estudos. Utilizando as citações de artigos selecionados previamente, foi procurando artigos que poderiam se encaixar nos critérios previamente discutidos. Foram encontrados 30 artigos com potencial, porém somente 2 foram compatíveis com critérios da pesquisa.

**Figura 1** — Fluxo do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Elaborado conforme o modelo de Moher et al. (2009).

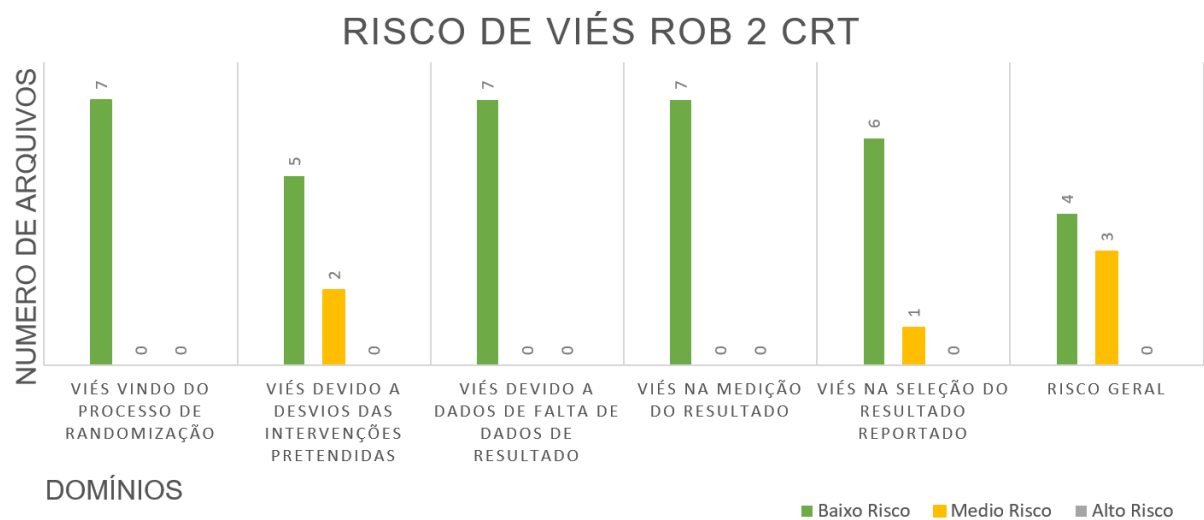
Os artigos foram organizados, na plataforma EndNote, com o objetivo de facilitar a visualização e organização dos estudos previamente coletados. As categorias utilizadas foram;

- Artigos relacionados a Ansiedade
  - Artigos aos quais demonstram uma redução de ansiedade
  - Artigos aos quais não demonstram uma redução de ansiedade
  - Artigos aos quais demonstram uma redução de ansiedade com ressalvas.
- Artigos relacionados a Agitação
  - Artigos aos quais demonstram uma redução de agitação
  - Artigos aos quais não demonstram uma redução de agitação
  - Artigos aos quais demonstram uma redução de agitação com ressalvas.

Há de se notar que a coleta dos dados relevantes para agitação e ansiedade, não será padronizado, tendo em vista que dentre os artigos selecionados suas metodologias não se assemelham em todos os dados.

Para determinar o risco de viés nos artigos selecionados, foi utilizado o Revised Cochrane risk-of-bias tool for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT). Essa ferramenta dá um julgamento de risco de viés (baixo risco, moderado risco e alto risco) para cinco domínios diferentes, sendo eles: 1; viés vindo do processo de randomização. 2; viés devido a desvios das intervenções pretendidas. 3; viés devido a dados de falta de dados de resultado. 4; Viés na medição do resultado. 5; Viés na seleção do resultado reportado. Ambos autores independentemente aplicaram a ferramenta para cada um dos ensaios e anotaram informações e justificativas para julgar o nível de viés em cada um dos cinco domínios. Qualquer eventual discrepância no nível de viés foi discutida entre os dois autores até que eles chegaram a um entendimento. Foram removidos os ensaios julgados com alto nível de viés, sabendo que estes poderiam levar a uma modificação do resultado do estudo.

**Gráfico 1** — Gráfico representativo dos artigos em relação aos 5 domínios do Rob 2 CRT, sendo a última coluna representativa do “overall risk”.



Fonte: Elaboração própria (2025)

O desfecho primário da pesquisa foi montado conforme a metodologia proposta. Sendo ele; “Os efeitos dos compostos da cannabis na agitação e ansiedade em pacientes com demência, tendo os pacientes demonstrado uma melhora ou não conforme os ensaios clínicos”. Focando em evidenciar sua eficácia e sua segurança, foi avaliado o número de efeitos adversos (EA) apresentados pelos pacientes.

Algumas das intervenções observadas, apresentaram mais de um componente citado. Essas intervenções foram categorizadas segundo a sua intervenção principal. Com o intuito de padronizar e organizar os dados foi utilizado tanto o programa mencionado anteriormente, como a criação de uma tabela com os dados coletados, para fins de análise dos dados e suas estratificações. Não foi possível a realização de Meta-análise, devido à alta variação de intervenções e metodologias.

Foi classificado a força de evidência (strength of evidence, SOE) de cada artigo em alta, média, ou insuficiente. Usando métodos que consideram a qualidade do estudo, a consistência do achado, precisão, e aplicabilidade. Para isso, os dois autores deram uma nota da força de evidência (SOE) para cada um dos ensaios clínicos de forma independente, e depois discutiram e chegaram em um consenso, excluído todos os que foram considerados insuficientes. Todos os artigos utilizados foram julgados com uma força de evidência satisfatória.

Ao término da coleta de dados foi elaborado um quadro com o intuito de mostrar de

maneira fácil os achados mais importantes de cada estudo. Esse quadro será discutido com mais detalhes na parte dos resultados.

### 3.Resultados

**Quadro 1** — Características dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre canábis medicinal para agitação e ansiedade na demência.

Estudo, autor, ano de publicação, periódico e País	Viés (RoB 2 CRT)	Número de Pacientes, Idade dos pacientes, principal tipo de demência	Tempo de estudo	Composto	% de Placebo	NPI Início	NPI Final	CMAI	Efeitos Adversos (Eas)	Conclusão
Velayudhan L, et al. <sup>15</sup> Cannabidiol for behavior symptoms in Alzheimer's disease (CANBIS-AD): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int Psychogeriatr. 2024;36(12):1270-1272. Inglaterra	Risco Moderado	16 Pacientes, acima de 55 anos, Alzheimer	13 meses	CBD, 3 cap/dia	38.8	4	51	N/A	34	Redução em ansiedade e agitação. tolerância e segurança foram consistentes.
Pessoa, RMP <sup>16</sup> . Efeitos do canabidiol nos sintomas comportamentais e psicológicos da demência vascular: um estudo randomizado duplo-cego e controlado com placebo psicológicos da demência vascular. [Tese de Doutorado]. Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo, 2024. Brasil	Baixo Risco	30 Pacientes, 70 anos, vascular	4 semanas	CBD, 300mg/dia	50	52	42	N/A	7	Demonstrou melhora nos instrumentos para avaliação dos SCPD

Estudo, autor, ano de publicação, periódico e País	Viés (RoB 2 CRT)	Número de Pacientes, Idade dos pacientes, principal tipo de demência	Tempo de estudo	Composto	% de Placebo	NPI Início	NPI Final	CMAI	Efeitos Adversos (Eas)	Conclusão
Timler A, et al. <sup>18</sup> . Examining the use of cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol-based medicine among individuals diagnosed with dementia living within residential aged care facilities: Results of a double-blind randomised crossover trial. <i>Australas J Ageing</i> . 2023;42(4):698-709. Austrália	Risco Moderado	21 Pacientes, 65 a 90 anos, Geral	18 Semanas	THC, 15-30 gotas	50	23.82	> 20.00	59	16	NPI demonstrou redução, baixo efeitos adversos quando comparado a outros estudos
Albertyn CP, et al. <sup>20</sup> . Sativex (nabiximols) for the treatment of Agitation & Aggression in Alzheimer's dementia in UK nursing homes: a randomised, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. <i>Age Ageing</i> . 2025, 31;54(6):afaf149. Inglaterra	Baixo Risco	29 pacientes, 55 a 95 anos, Alzheimer	4 Semanas	Sativex	48	58.5	Queda de 30	77.0	6	Grande redução no NPI e CMAI
Hermush V, et al. <sup>17</sup> . Effects of rich cannabidiol oil on behavioral disturbances in patients with dementia: A placebo controlled randomized clinical trial. <i>Front Med (Lausanne)</i> . 2022,6;9:951889. Israel	Risco Moderado	60 pacientes, média 79 anos, Geral	16 semanas	30% CBD e 1% THC	38,4	42.5	queda de 29.4	44.03	13	Grande redução no NPI e CMAI, 1 morte não relacionada.

Estudo, autor, ano de publicação, periódico e País	Viés (RoB 2 CRT)	Número de Pacientes, Idade dos pacientes, principal tipo de demência	Tempo de estudo	Composto	% de Placebo	NPI Início	NPI Final	CMAI	Efeitos Adversos (Eas)	Conclusão
Herrmann N, et al. <sup>21</sup> . Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2019;27(11):1161-1173. Canadá	Baixo Risco	38 Pacientes, média de 87 anos, Alzheimer	14 semanas	Nabilone	100% crossover	34,3	33,2	130,2	45	Grande redução no NPI e CMAI, 2 mortes, 1 se indaga se foi pelo remédio.
van den Elsen GAH, et al. <sup>19</sup> . Tetrahydrocannabinol in Behavioral Disturbances in Dementia: A Crossover Randomized Controlled Trial. Am J Geriatr Psychiatry. 2015;23(12):1214-1224. Países Baixos	Baixo Risco	20 Pacientes, média de 76 anos, Geral	2 anos - 3 blocos de 12s	THC	100% crossover	37,4	7,8	Redução de 2,3	184	Não obteve melhora com THC, levando a piora

Fonte: Elaboração própria (2025)

O quadro demonstrado acima tem o objetivo de individualizar os 7 artigos selecionados. Visando organizar os dados foram criadas as seguintes divisões: 1; Foi descrito o nome do artigo com o autor principal e o país onde foi realizado o estudo. 2; Foi descrito o risco de viés no estudo, esse calculado pela plataforma RoB 2 CRT. 3; Foi descrito o número de pacientes com a idade média e o seu tipo de demência apresentado. 4; Foi descrito o tempo em que o estudo foi aplicado nos pacientes, começando com a primeira intervenção. 5; Foi descrito o composto de cannabis utilizado como intervenção. 6; Foi descrita a porcentagem dos pacientes que participaram do grupo de controle, placebo. 7; Foi descrito o valor do Neuropsychiatric Inventory (NPI) que foi encontrado no início do estudo, antes mesmo do começo da intervenção. 8; Foi descrito o valor do NPI que foi encontrado no final do estudo, após todas as intervenções já terem sido aplicadas. 9; Foi descrito o valor do Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) final, após todas as intervenções já terem sido aplicadas, porém, esse dado não foi informado em todos os estudos. 10; Foi descrito o número de efeitos adversos catalogados em cada estudo. 11; Foi descrito uma pequena conclusão que foi possível ser observada utilizando os dados de cada artigo.

#### **4. Discussão**

A utilização de compostos da cannabis para o tratamento de ansiedade e agressividade foi observada nos estudos apresentados no quadro. Observa-se que, embora os compostos empregados variem entre CBD, THC e análogos sintéticos, como Nabilona e Sativex, cada um deles possui características farmacológicas distintas, o que poderia teoricamente resultar em respostas clínicas diferentes. Contudo, os achados demonstram-se relativamente consistentes entre os estudos incluídos. Outras diferenças metodológicas relevantes entre os estudos, foram a quantidade de pacientes, as doses administradas, local em qual o estudo foi realizado, tempo de estudo, e tipo de demência. Apesar dessas variáveis, não se observa discrepância significativa entre os estudos em termos de desfechos clínicos, sugerindo assim que tais fatores não tiveram impacto sobre os resultados gerais.

Ao analisar os estudos que utilizaram CBD como principal intervenção, identificam-se os trabalhos de Velayudhan L. e Pessoa, Rebeca M. de P., os quais empregaram CBD isolado, sem associação com outros canabinoides. Além desses, o estudo de V. Hermush utilizou uma formulação contendo 30% de CBD e 1% de THC, caracterizando uma intervenção predominantemente baseada em CBD, porém não totalmente isolada.<sup>15,16,17</sup>

Esses três estudos apresentaram, em média, uma taxa de aproximadamente 42% de participantes alocados ao grupo placebo. Entre eles há de se ressaltar que no estudo de Hermush V. demonstrou uma queda expressiva no escore total do NPI, de 42,5 para 13,5 pontos, correspondendo a uma redução de 29 pontos. Já o escore CMAI apresentou valor inicial de 130,2, com redução ao final da intervenção apresentada no artigo, entretanto o estudo não foi capaz de designar qual parte do composto provocou tais resultados, e o mesmo indaga sobre a dose administrada em termos de segurança, onde foi relatado um aumento de perda de memória.<sup>17</sup>

Em comparação, o estudo conduzido por Rebeca M. de P. apresentou um NPI basal de 52 pontos, com redução para 42 pontos ao final da intervenção. A autora destaca que essa melhora nos escores comportamentais não resultou em prejuízo das medidas cognitivas nem da funcionalidade dos participantes.<sup>16</sup>

No estudo de Velayudhan L., foram incluídos somente pacientes com escore basal de NPI superior a 4 pontos. Nesse grupo, observou-se uma variação média no NPI de  $-29,86 \pm 51,50$  pontos, indicando uma melhora clínica relevante, apesar da elevada variabilidade entre os participantes.<sup>15</sup>

Os três autores destacam a necessidade de estudos com amostras maiores para fortalecer a validade externa e permitir conclusões mais robustas sobre a eficácia do CBD. Ainda assim, a análise conjunta dos achados evidência uma tendência consistente de melhora clínica entre os pacientes tratados com CBD.

A duração das intervenções apresentou média aproximada de 11 semanas, variando entre 14 semanas no estudo de Velayudhan L., o período mais longo entre os trabalhos analisados, e 4 semanas no estudo de Pessoa, Rebeca M. de P., que representou a menor duração registrada.

Quanto ao perfil de segurança, todos os estudos relataram menos de 35 eventos adversos, sendo os mais frequentes: tontura, quedas e redução do sono. Esses dados sugerem um perfil de tolerabilidade aceitável nas populações estudadas.

<sup>15, 16, 17</sup>

No que se refere ao THC, os estudos que avaliaram sua utilização foram conduzidos por Timler A. e Van den Elsen GAH. Esses trabalhos incluíram, respectivamente, 29 e 20 pacientes tratados com formulações contendo exclusivamente THC. O estudo de Van den Elsen, G.A.H. adotou um desenho crossover, no qual todos os participantes foram expostos tanto ao tratamento quanto ao placebo em fases distintas. Já o estudo de Timler A. utilizou um grupo controle composto por aproximadamente 50% dos 29 participantes totais. <sup>18, 19</sup>

Os resultados desses estudos demonstraram reduções relativamente discretas nos escores comportamentais quando comparados àqueles obtidos com o uso de CBD. No estudo de Timler A., a administração de THC por 18 semanas resultou em uma diminuição do NPI de 23,82 para valores inferiores a 20, além de um escore final de CMAI de 59. No estudo conduzido por Van den Elsen, G.A.H., observou-se um NPI basal de 37,4 pontos, com redução de 9,6 pontos, atingindo um valor final de 27,8, apesar dessa queda em valores o autor afirma não ter benefícios no comportamento clínico. A diminuição no CMAI foi modesta, correspondendo a apenas 2,3 pontos. Esses achados sugerem que o THC não apresenta benefício clínico significativo, sendo sua magnitude de efeito parece inferior à observada nos estudos que empregaram CBD como principal composto. <sup>18, 19</sup>

Os efeitos adversos relatados nos estudos que utilizaram THC apresentaram incidência consideravelmente elevada. No trabalho de Timler A., foram registrados 16 eventos adversos, enquanto o estudo de Van den Elsen G.A.H. reportou 184 eventos, número esse aproximadamente 11,5 vezes superior ao observado por Timler. Este último estudo, além disso, foi o que apresentou a maior quantidade total de eventos adversos entre todos os trabalhos analisados, sendo um dos poucos a descrever eventos de gravidade moderada a elevada. <sup>18, 19</sup>

Entre os efeitos adversos mais significativos relatados por Van den Elsen, destacaram-se gastroenterites, piora clínica do quadro demencial, necessidade de

hospitalização e sintomas de magnitude delirante. O autor também realizou testes adicionais para descartar a possibilidade de contaminação dos compostos ou toxicidade exógena, a fim de assegurar que os eventos não fossem decorrentes de envenenamento ou adulteração da substância administrada.<sup>19</sup>

Observa-se que, entre os compostos sintéticos avaliados, encontram-se Sativex e Nabilona, investigados nos estudos de Albertyn C.P. e Herrmann N., respectivamente. Ambos os estudos incluíram números de participantes relativamente semelhantes; contudo, apresentaram tempos de intervenção substancialmente distintos: 4 semanas no estudo de Albertyn C.P. e 14 semanas no estudo de Herrmann N., sendo este último conduzido em delineamento crossover.

<sup>20, 21</sup>,

Ao analisar-se os efeitos adversos dos estudos é notável o baixo índice, no estudo com sativex, foi relatado somente 6 casos de efeitos adversos, em sua maioria enjôo e tontura. Já o estudo com Nabilone apresentou 45 casos, tendo-se mais aproximado à média de efeitos adversos quando comparado com os outros estudos de compostos.<sup>20, 21</sup>

No estudo de Albertyn C.P., que avaliou o uso de Sativex, o escore inicial do NPI foi de 58,5, reduzindo-se para 28,5 ao final do tratamento. O CMAI final relatado foi de 77 pontos. Já no estudo de Herrmann N., que utilizou Nabilona, o NPI apresentou redução discreta, passando de 34,3 para 33,2, enquanto o CMAI final foi de 130,2 pontos.<sup>20, 21</sup>

A análise individual dos compostos avaliados permite uma comparação estrutural entre os três grupos principais; CBD, THC e canabinoides sintéticos. Observa-se uma disparidade notável entre os estudos que utilizaram CBD e aqueles que empregaram THC ou compostos sintéticos. Os estudos com CBD demonstraram reduções mais expressivas nos escores de NPI e CMAI, acompanhadas de menor incidência e gravidade de efeitos adversos.

No que se refere à segurança, os estudos com CBD e com canabinoides sintéticos relataram predominantemente efeitos adversos leves, como tontura, quedas e redução do sono. Em contraste, os estudos que utilizaram THC apresentaram um número significativamente maior de eventos adversos, destacando-se o trabalho de

Van den Elsen GAH, que registrou 184 eventos, superando amplamente os demais estudos. <sup>19</sup>

Adicionalmente, o estudo de Hermush V., que utilizou uma combinação de CBD e THC, descreveu efeitos adversos semelhantes aos observados nos estudos de THC isolado. Esses achados reforçam a necessidade de cautela na utilização de formulações contendo THC e sugerem que o CBD isolado pode apresentar um perfil de eficácia e segurança mais favorável no manejo de sintomas comportamentais em pacientes com demência. <sup>17</sup>

## **5. Conclusão**

A cannabis medicinal demonstrou potencial terapêutico para o manejo de agitação e ansiedade em pacientes com demência, particularmente em formulações com CBD predominante e compostos sintéticos como o Sativex®, que associaram eficácia moderada a adequado perfil de segurança. O THC isolado apresentou resultados baixos quando comparados ao CBD. Apesar das limitações apresentadas, os achados sugerem que os compostos de cannabis representam uma alternativa promissora ao manejo convencional dos sintomas neuropsiquiátricos da demência, merecendo investigação adicional para melhor estabelecer seu lugar na prática clínica.

## **REFERÊNCIAS**

1. Dementia [Internet]. Who.int. [cited 2025 Nov 27].
2. Oxford English dictionary [Internet]. Oed.com. [cited 2025 Nov 27].
3. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. Am J Med [Internet]. 2018

4. Garre-Olmo J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias. *Rev Neurol*. 2018
5. Aarsland D. Epidemiology and pathophysiology of dementia-related psychosis. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2020
6. Swierkosz-Lenart K, Mall J-F, von Gunten A. Interventional psychiatry in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia: a qualitative review. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2019
7. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ* [Internet]. 2015
8. Kong E-H. Agitation in dementia: concept clarification. *J Adv Nurs* [Internet]. 2005
9. Kwak YT, Yang Y, Koo M-S. Anxiety in dementia. *Dement Neurocognitive Disord* [Internet]. 2017
10. Crocq M-A. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2015
11. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* [Internet]. 1994
12. Cohen-Mansfield J. Instruction manual for the Cohen-Mansfield agitation inventory (CMAI).
13. Legare CA, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Therapeutic potential of cannabis, cannabidiol, and cannabinoid-based pharmaceuticals. *Pharmacology* [Internet]. 2022
14. Pautex S, Bianchi F, Daali Y, Augsburger M, de Saussure C, Wampfler J, et al. Cannabinoids for behavioral symptoms in severe dementia: Safety and feasibility in a long-term pilot observational study in nineteen patients. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022
15. Velayudhan L, Dugonjic M, Pisani S, Harborow L, Aarsland D, Bassett P, et al. Cannabidiol for behavior symptoms in Alzheimer's disease (CANBiS-AD): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Psychogeriatr* [Internet]. 2024
16. Pessoa RM de P. Efeitos do Canabidiol nos sintomas comportamentais e psicológicos da demência vascular: um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. Universidade de São Paulo; 2025.
17. Hermush V, Ore L, Stern N, Mizrahi N, Fried M, Krivoshey M, et al. Effects of rich cannabidiol oil on behavioral disturbances in patients with dementia: A placebo controlled randomized clinical trial. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022
18. Timler A, Bulsara C, Bulsara M, Vickery A, Jacques A, Codde J. Examining the use of cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol-based medicine among individuals diagnosed with dementia living within residential aged care

- facilities: Results of a double-blind randomised crossover trial. *Australas J Ageing* [Internet]. 2023
19. van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes R-J, Feuth T, van der Marck MA, Olde Rikkert MGM. Tetrahydrocannabinol in behavioral disturbances in dementia: A crossover randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2015
  20. Albertyn CP, Guu T-W, Chu P, Creese B, Young A, Velayudhan L, et al. Sativex (nabiximols) for the treatment of Agitation & Aggression in Alzheimer's dementia in UK nursing homes: a randomised, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. *Age Ageing* [Internet]. 2025
  21. Herrmann N, Ruthirakuhan M, Gallagher D, Verhoeff NPLG, Kiss A, Black SE, et al. Randomized placebo-controlled trial of nabilone for agitation in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2019