

Desenvolvimento de um protocolo farmacológico na adjuvância terapêutica dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência na doença de Alzheimer

Development of a pharmacological protocol for the adjuvant therapy of behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease

Danilo Henrique Roratto¹ , Liberato Brum Junior² 

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência no Brasil e no mundo, apresentando uma progressão inexorável e complicações como sintomas comportamentais e psicológicos, que afetam significativamente pacientes e cuidadores. Atualmente, não há cura para a doença, e o tratamento das suas manifestações é desafiador, devido à ausência de protocolos clínicos padronizados para a escolha farmacológica. Este estudo propõe um protocolo clínico que inclui diferentes opções de tratamento, com destaque para o uso de canabidiol na gestão dos sintomas comportamentais e psicológicos da DA. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura nas bases PubMed, SciELO e Google Acadêmico, entre 2019 e 2023, com 134 artigos encontrados, dos quais 10 foram selecionados. Embora antipsicóticos e alguns antidepressivos sejam frequentemente utilizados, seus benefícios podem ser limitados pelos riscos de efeitos adversos. O canabidiol surge como uma alternativa promissora, devido à sua segurança documentada na literatura. Além disso, suas ações neuroprotetora, antioxidante e neurorestauradora, demonstradas em diversos ensaios clínicos, indicam benefícios potenciais na DA e suas complicações, justificando sua inclusão neste protocolo clínico.

Palavras-chave: Canabidiol. Comprometimento cognitivo. Declínio cognitivo. Sintomas neuropsiquiátricos.

Alzheimer's Disease (AD) is the most prevalent form of dementia worldwide and in Brazil, characterized by an inexorable progression and associated complications such as behavioral and psychological symptoms, which significantly impact patients and caregivers. Currently, there is no cure, and managing these symptoms remains challenging due to the lack of standardized clinical protocols for pharmacological treatment. This study aims to develop a clinical protocol incorporating various treatment options, emphasizing the use of cannabidiol (CBD) for managing behavioral and psychological symptoms of AD. An integrative literature review was conducted using PubMed, SciELO, and Google Scholar, covering publications from 2019 to 2023. Out of 134 articles identified, 10 were selected for analysis. While antipsychotics and certain antidepressants are commonly prescribed, their benefits are often modest relative to the potential risks of adverse effects. CBD emerges as a promising alternative, given its documented safety profile. Additionally, its neuroprotective, antioxidant, and neurorestorative properties, demonstrated in multiple clinical trials, suggest significant benefits in AD and its complications. These findings support the inclusion of CBD in a clinical treatment protocol for AD, offering a potential avenue for improved symptom management and patient outcomes.

Keywords: Cannabidiol. Cognitive impairment. Cognitive decline. Neuropsychiatric symptoms.

Autor Correspondente:

Danilo Henrique Roratto

E-mail:

danilororatto@hotmail.com

Endereço: Avenida Irmãos Pereira, 5401, Jardim novo centro, 87301-770, Campo Mourão – PR.

Declaração de Interesses: Os autores certificam que não possuem implicação comercial ou associativa que represente conflito de interesses em relação ao manuscrito.

¹ Universidade Paranaense, Campus Umuarama, Paraná, Brasil.

² Universidade Paranaense, Campus Umuarama, Paraná, Brasil.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais prevalente de demência, abrangendo cerca de 50-70% dos casos (1), caracterizada por ser progressiva e incapacitante, resultando na deterioração da cognição e no desenvolvimento de sintomas neurocomportamentais (2). Estima-se que cerca de 50 milhões de pessoas desenvolverão demência, incluindo a DA, um quadro que pode alcançar mais de 150 milhões de pessoas em 2050 (3). No Brasil, observa-se uma mudança populacional marcada pelo aumento do número de idosos, o que leva ao crescimento dos casos de demência, sobretudo da Doença de Alzheimer (DA). Esse cenário exige atenção de gestores, profissionais de saúde e pesquisadores, já que a condição passou a integrar o ranking das dez principais questões de saúde no país (4). Em 2016 já se estimava que no Brasil existiam cerca de 1,7 milhões de idosos com demência, com uma prevalência de aproximadamente 1.036/100.000 habitantes (5).

Os sintomas neuropsiquiátricos têm papel relevante no curso natural das demências, sendo amplamente prevalentes (6). Manifestam-se por comportamentos graves e, muitas vezes, incapacitantes, impactando não apenas a vida do paciente, mas também a do cuidador (7).

É importante destacar ainda que a progressão da DA, associada ao agravamento dos sintomas, acarreta elevado estresse para o cuidador. Diante desse cenário, os sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD) são vivenciados de forma angustiante, conduzindo frequentemente à institucionalização dos pacientes em instituições de longa permanência — condição que, na maioria das vezes, compromete sua autonomia e independência (8).

Os estudos dos SCPD centram-se na DA, haja vista sua relevância clínica e em geral manifestam-se principalmente como: agitação, agressividade, distúrbios do sono, recusa alimentar e perambulação noturna (9). À medida que processo neurodegenerativo da demência progride os SCPD também se tornam mais proeminentes (10), no entanto, quando os SCPD acontecem já na fase pré-clínica ou prodrômica da DA há um risco considerável de deterioração cognitiva e funcional mais acelerada (11). Portanto, alterações comportamentais de larga escala e persistentes têm desfechos piores; devendo ser considerado aumento de morbidade e mortalidade (7); este fato por si só justifica o esforço direcionando em controlar os SCPD.

Os tratamentos atuais para o manejo dos SCPD incluem principalmente os antidepressivos do tipo inibidores seletivos da recaptação de serotonina e os antipsicóticos atípicos (12). Entretanto, a resposta a essas terapias é variável, e a escolha do fármaco depende diretamente da maior ou menor probabilidade de ocorrência de reações adversas (9).

Na prática clínica, apesar das estratégias não farmacológicas serem seguras na abordagem dos SCPD, elas podem ser inaplicáveis para alguns tipos de sintomas; sobretudo, nos de maior magnitude o que torna imprescindível o tratamento farmacológico (7). O manejo da demência costuma ser complexo devido à variedade de sintomas e às comorbidades do paciente, exigindo frequentemente polifarmácia o que pode amplificar a chance de reações adversas.

A ausência de protocolos seguros para o manejo dos SCPD representa um desafio na prática clínica. Torna-se, portanto, necessária a elaboração de diretrizes que contemplem alternativas terapêuticas aos tratamentos atualmente em uso, como os

canabinoides, que têm demonstrado eficácia e segurança comparáveis às de outras classes farmacológicas já amplamente utilizadas (13). Atualmente há disponível diferentes medicações a base de canabidiol, sendo possível tratar várias doenças neurodegenerativas, inclusive a DA (13). As evidências pré-clínicas e clínicas apontam que o uso da cannabis promove melhorias no SCPD (14) com efeitos colaterais mínimos ou ausentes.

O manejo de manifestações como perambulações, vocalizações repetitivas, distúrbios do sono, resistência à higiene pessoal, agressividade física e/ou verbal e delírios constitui um dos aspectos mais complexos e desafiadores no cuidado aos pacientes com SCPD. Nesse contexto, destaca-se a importância da criação de protocolos que integrem abordagens farmacológicas e não farmacológicas, incluindo o uso de canabinoides, de modo a possibilitar uma condução mais adequada desses casos.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, realizada entre setembro e novembro de 2023. As buscas foram conduzidas nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, em inglês e português. Foram utilizados os seguintes MeSH Terms: (cannabinoid OR canabidiol OR CBD OR Δ^9 -tetrahydrocannabinol OR THC OR endo-cannabinoid OR marijuana OR nabilone OR dronabinol) AND (dementia OR “cognitive impairment” OR “cognitive decline” OR Alzheimer) AND (“behavioral and psychological symptoms of dementia” OR BPSD OR “neuropsychiatric symptoms”), considerando-se apenas trabalhos publicados nos últimos cinco anos (2019–2023). No total, foram identificados 134 artigos, dos quais 10 preencheram os critérios de inclusão e compuseram a revisão. Paralelamente, realizou-se busca manual das referências bibliográficas desses artigos a fim de identificar estudos adicionais que não haviam sido captados pela estratégia de busca inicial.

Foram incluídos estudos que abordassem intervenções terapêuticas com canabinoides, tanto em sua forma de extratos da planta quanto sintéticos, no manejo SCPD associados à Doença de Alzheimer. Também foram considerados trabalhos que comparassem essas intervenções a outras opções farmacológicas já consolidadas, como antipsicóticos e antidepressivos. Diante da escassez de publicações que contemplassem os critérios restritos estabelecidos, optou-se por incluir ainda estudos de caso e revisões não sistemáticas, mesmo nos casos em que não havia grupo placebo, de modo a garantir maior abrangência da análise.

Foram excluídos da pesquisa os estudos que abordassem SCPD sem contemplar o uso de canabinoides e aqueles em que o quadro demencial não estivesse relacionado à Doença de Alzheimer. Também foram desconsiderados artigos de revisão ou relatos que não apresentassem dados relevantes para o escopo deste estudo.

DESENVOLVIMENTO

Vários estudos já foram realizados objetivando avaliar o efeito de diferentes classes farmacológicas e seus respectivos mecanismos de ação no tratamento da DA, conforme pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1 | Ensaios clínicos com canabinoides, antidepressivos e antipsicóticos no tratamento dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência na Doença de Alzheimer: número de participantes e principais resultados

Classe	Medicamento	Nº de Indivíduos	Resultado	Autor
Antidepressivo	Citalopram	186	Redução na subescala de agitação da escala de avaliação neurocomportamental (NBRS-A) e impressão global clínica de mudança (mADCS-CGIC).	(PORSTEINSSON <i>et al.</i> , 2014)
Antidepressivo	Escitalopram	74	Efeitos benéficos significativos na pontuação da Escala Cornell para Depressão em Demência (CSDD).	(CHOE <i>et al.</i> , 2016)
Antidepressivo	Sertralina	326	Melhora da agitação via pontuação da Escala Cornell para Depressão em Demência (CSDD).	(FARINA; MORRELL; BANERJEE, 2017)
Antidepressivo	Trazodona	30	Melhora no tempo total do sono noturno e eficiência do sono.	(MCCLEERY; SHARPLEY, 2020)
Antipsicótico	Aripiprazol e olanzapina.	5000	Eficácia sintomática para o aripiprazol mas não para olanzapina.	(KALES; GITLIN; LYKETSOS, 2015)
Antipsicótico	Aripiprazol e risperidona.	5819	Impacto positivo nos sintomas psiquiátricos e funções cognitivas, sem aumento significativo na taxa de resultados letais.	(TAN <i>et al.</i> , 2015)
Canabidiol sintético	Nabilona	38	Redução em várias escalas neuropsiquiátricas demonstrando redução significativa de agitação e sobrecarga do cuidador, atrelado a poucas reações adversas	(HERRMANN <i>et al.</i> , 2019).
Canabidiol natural	THC	10	Redução no delírio, agitação, agressão, irritabilidade, apatia, sono dos pacientes e no sofrimento do cuidador.	(SHELEF <i>et al.</i> , 2016)
Canabidiol natural	THC e CBD	10	Encontrou-se alta tolerabilidade e vários efeitos positivos: melhora nos distúrbios	(BROERS <i>et al.</i> , 2019).

			comportamentais, suspensão de medicamentos psicotrópicos em uso pela metade, além de benefícios descritos pelos cuidadores como pacientes mais calmos, mais sorridentes, mais relaxados, mais colaborativos com as atividades e menos irritados.	
Canabidiol natural ou sintético	Dronabinol ou nabilona ou THC	205	Melhorias significativas no Inventário de Agitação Cohen Mansfield (CMAI) e Inventário neuropsiquiátrico (NPI), além de bem tolerados e sem relato de efeito colateral grave.	(BAHJI; MEYYAPPAN; HAWKEN, 2020)
Canabidiol natural	THC	22	Durante o período da pesquisa encontrou-se 98 eventos adversos, no entanto, apenas 6 tinham relação com THC; corroborando com alta tolerabilidade e segurança das substâncias em idosos vulneráveis.	(AHMED <i>et al.</i> , 2015)

Fonte: Autores.

Um ensaio clínico randomizado (ECR) envolvendo 186 pacientes diagnosticados com DA, apresentando agitação significativa, mas sem depressão grave, comparou a eficácia do citalopram (30 mg/dia) com um grupo placebo ao longo de 9 semanas. Os resultados indicaram que o citalopram promoveu uma redução significativa na agitação, conforme avaliado pela subescala de agitação da Escala de Avaliação Neurocomportamental (NBRS-A) e pela Impressão Global Clínica de Mudança (mADCS-CGIC) (15).

Outro ECR, com 74 pacientes diagnosticados com DA associada à Síndrome de Comportamento Persistente em Demência (SCPD) sem depressão grave, comparou o escitalopram (20 mg/dia) com placebo. Resultados indicaram benefícios significativos na Escala Cornell para Depressão em Demência (CSDD) após 28 semanas ($p = 0,035$), embora esse efeito não tenha persistido ao longo do estudo (16). Um estudo adicional com sertralina (150 mg/dia) em pacientes com demência e depressão por mais de 4

semanas (n=326) observou melhora na agitação medida pela pontuação da escala CSDD, porém sem significância estatística quando comparado ao placebo (p=0,102) (16).

Em relação às reações adversas, destaca-se a possibilidade de piora cognitiva e prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma associados ao citalopram (15). Entretanto, é importante mencionar que um número reduzido de pacientes desenvolveu essa alteração eletrocardiográfica (três no grupo da intervenção e um no grupo placebo) (18). Contrariamente, um estudo observacional subsequente não encontrou riscos significativos de desfechos cardiovasculares adversos com o uso de citalopram ou sertralina (8).

Outra linha de pesquisa explorou o uso da trazodona na dose de 50 mg à noite, durante 2 semanas, em pacientes com DA e distúrbio do sono. Observou-se melhora significativa no tempo total de sono noturno (MD 42,46 minutos, IC 95% 0,9 a 84,0; n = 30) e eficiência do sono (DM 8,53%, IC 95% 1,9 a 15,1; n = 30), sem efeitos adversos graves associados (19).

Uma meta-análise envolvendo aproximadamente 5000 pacientes em tratamento com antipsicóticos atípicos para SCPD, ao longo de 8-12 semanas, destacou a eficácia sintomática do aripirazol e risperidona, mas não da olanzapina (8). Outra meta-análise com 5819 pacientes com demência revelou eficácia significativa dos antipsicóticos atípicos em comparação com o placebo, com impacto positivo nos sintomas psiquiátricos e funções cognitivas, especialmente a favor do aripirazol e risperidona (20).

Um ECR com pacientes diagnosticados com DA grave ou moderada, apresentando agitação resistente ao tratamento (n=38), investigou a eficácia da nabilona (1 a 2 mg/dia) ao longo de 14 semanas. Os resultados indicaram melhorias significativas, evidenciadas pela redução no Inventário de Agitação Cohen Mansfield (CMAI), no Inventário Neuropsiquiátrico – versão para Lares de idosos (NPI-NH total), no sofrimento do cuidador no Inventário Neuropsiquiátrico (NPI-NH) e no Mini Exame do Estado Mental (MMSE) (21).

Em um estudo prospectivo aberto, um grupo de pacientes com DA moderado a grave e SCPD (n=10) recebeu óleo de cannabis medicinal (OCM) contendo principalmente THC durante 4 semanas. A intervenção foi gradualmente aumentada, com resultados indicando redução significativa no escore de gravidade do CGI e no escore do NPI (22). Esses achados foram corroborados por uma pesquisa observacional em um lar de idosos, onde uma substância mista contendo THC e CBD demonstrou alta tolerabilidade e efeitos positivos, incluindo melhora nos distúrbios comportamentais e redução do uso de medicamentos psicotrópicos (23).

Revisões sistemáticas e meta-análises destacaram os benefícios dos canabinóides, como dronabinol, nabilona e THC, na redução da agitação e sintomas comportamentais em pacientes com DA e SCPD (24). Estudos também sugerem a alta tolerabilidade e segurança dessas substâncias em idosos vulneráveis (25). Além disso, revisões de literatura ressaltaram o potencial do fitofármaco CBD na neuroproteção, antioxidação e promoção da neurogênese, com destaque para sua capacidade de reduzir glicose reativa e resposta neuroinflamatória (26,27).

DISCUSSÃO

A falta quase absoluta de propostas de protocolos clínicos para manejo e controle dos SCPD é um desafio da prática clínica que dificulta e por vezes impede a condução desses casos de forma efetiva. A implementação de intervenções não farmacológicas é dificultada, pois a maioria dos estudos foi realizada com pacientes residentes em instituições de longa permanência, o que limita a aplicabilidade dessas técnicas em indivíduos que vivem na comunidade. Além disso, os níveis de evidência disponíveis ainda são insuficientes (6). Ainda assim, recomenda-se que independentemente do tipo, da intensidade, da duração ou da fase dos SCPD seja considerado, tão logo possível, a implementação do tratamento não farmacológico em situações que não sejam iminentemente perigosas; já que se trata de técnicas isentas de riscos. Esse tipo de intervenção pode-se ocorrer em três níveis: cuidadores formais, familiares ou nos próprios doentes.

Observa-se várias formas de tratamento não farmacológico como a musicoterapia que evoca memórias agradáveis nos pacientes com DA e reduzem o estresse (28); o toque terapêutico através de massagens em diferentes lugares também é eficiente para SCPD (6). Destaca-se a estimulação multissensorial através da técnica de *Snoezelen* que permite estimular os sentidos clássicos como o toque, o paladar, a visão, o som, o cheiro, assim como a propriocepção melhorando também os SCPD (28). Recomenda-se que a decisão pela indicação de cada uma das práticas seja individualizada de acordo com o perfil do paciente e que reavaliações periódicas acerca da eficácia dessas técnicas sejam feitas via objetiva pelo INP-Q, escala de Zarit (estresse do cuidador) e de forma subjetiva pela impressão dos cuidadores; sendo ponderada a decisão de mantê-las e/ou permutá-las de acordo com essas variáveis. Desaconselha-se o uso isolado da aromaterapia nos SCPD frente aos resultados altamente conflitantes, assim como a fototerapia (28).

Algumas modalidades de psicoterapia podem ser efetivas na melhora dos SCPD em demências leves, no entanto, é aconselhado que um profissional da psicologia seja consultado para escolha da melhor modalidade. As intervenções em relação aos cuidadores e familiares são eficazes (6) envolvem treinamento de cuidados centrados na pessoa ou habilidade de comunicação (29). Um programa de atividades adaptadas (TAP) deve ser implementado, já que reduzem os BPSD e o estresse do cuidador (30); desta forma é aconselhado que tais medidas sejam incorporadas também de forma individualizada de acordo com a realidade dos cuidadores e pacientes.

Recomenda-se que drogas psicotrópicas só sejam prescritas após todas as modalidades aplicáveis de tratamento não farmacológico sejam esgotadas, salvo em três situações: depressão maior com ideação suicida, psicose causando danos ou com grande potencial de danos e agressão com risco para si ou terceiros (8); os cenários de exceção requerem a introdução imediata de psicotrópicos e quando aplicável os tratamentos não farmacológicos devem ser associados. As evidências apontam que muito provavelmente os psicotrópicos não tenham capacidade de melhorar memória, resistência ao cuidado, perambulação, verbalizações repetitivas e desatenção (8). ECR e revisões sistemáticas evidenciam que os antipsicóticos apresentam benefício modesto no controle da psicose, agitação e agressividade; mesmo assim na prática clínica são amplamente prescritos e parecem ser eficazes (12).

Os antipsicóticos atípicos são mais eficientes no controle dos SCPD do que os típicos (exceto haloperidol) (8); destacando-se risperidona, aripiprazol e olanzapina que segundo a maioria das pesquisas demonstram melhora na agitação intensa, agressividade e psicose (delírios e alucinações) nos pacientes com demência (12). A risperidona é o único antipsicótico reconhecido formalmente para uso nos SCPD no Canadá e Reino Unido (31-33).

Recomenda-se a risperidona como primeira opção no controle dos SCPD, a preferência baseia-se na sua capacidade de controle concomitante da psicose, da agitação e dos SCPD em gerais; enquanto olanzapina atém-se a agitação e o aripiprazol aos SCPD gerais (34). Idosos são geralmente polimedicados, assim uma única droga que permita controle maior dos SCPD reduz a chance de interação medicamentosa e efeitos colaterais, o que torna a risperidona a melhor opção. A quetiapina não se mostrou eficiente no controle dos SCPD, exceto quando prescrita em altas doses (100 mg – 200 mg) o que aumenta a chance de efeitos adversos (35) e por isso desaconselha-se sua prescrição. O antipsicótico brexpiprazol é uma das novas opções promissoras para controle da agitação nos SCPD, sendo inclusive aprovada pela FDA (36), tendo sua comercialização autorizada pela ANVISA, no entanto, seu custo constitui um fator limitante; devendo ser reservado para casos pontuais; como intolerância a risperidona e outros antipsicóticos.

Quaisquer benefícios dos antipsicóticos precisam ser contrabalanceados com seus riscos, é de suma importância monitorização rigorosa dos efeitos adversos bem como certificar-se de que paciente e seus cuidadores estão cientes da relação risco/benefício. Aconselha-se usá-los sempre em dose mínimas o suficiente para controlar os sintomas e pelo menor tempo possível (37), uma vez que os SCPD flutuam consideravelmente durante o curso da demência podendo inclusive desaparecer (8). Portanto, é orientado que reavaliações sejam feitas a cada 3 meses após a introdução dos medicamentos considerando a possibilidade de descontinuação dos mesmos.

Os antidepressivos podem ser uma opção terapêutica interessante para controle da agitação nos pacientes com demência, mas pouco eficientes nos casos de apatia, ansiedade, depressão e psicose associados a demência (17); eles podem ser vantajosos em relação aos antipsicóticos devido a menor probabilidade de efeitos adversos (6). Há consenso de que os ISRS sejam os antidepressivos com maior impacto nos SCPD, sobretudo na agitação; dentre estes os estudos mais robustos apontam para o citalopram (dosagem 30 mg) que apresentam o inconveniente prolongamento do intervalo QT (15,38). Embora alguns estudos de menor impacto tenham encontrado benefícios também com sertralina (17) e escitalopram (39), recomenda-se que sejam opções nos casos de reações adversas ou intolerância ao citalopram; como nos casos de prolongamento do intervalo QT. A trazodona, embora não pertencente aos ISRS, se mostrou eficaz no controle do sono em pacientes com demência (19), sendo uma opção segura em monoterapia ou em associações medicamentosas.

Em relação aos diferentes canabinóides, o uso diário de THC tem sido associado a um risco aumentado de transtornos psicóticos e transtorno bipolar não psicótico. O CBD é geralmente bem tolerado e não gera o mesmo perfil de risco que o THC. Efeitos adversos associados ao CBD incluindo sonolência, fadiga, diarreia e danos ao fígado são incomuns. Considerando seus perfis de segurança divergentes, é necessário diferenciar

entre CBD e THC ao estudar seus potenciais efeitos a longo prazo, incluindo o risco de psicose com o uso de THC (40,41).

Vários estudos demonstraram a ação neuroprotetora e propriedades do CBD em diferentes condições, como encefalopatia hipóxico-isquêmica do recém-nascido, hipoperfusão cerebral, sobrecarga de ferro neonatal e convulsões induzidas por ácido caínico. As propriedades neuroprotetoras do CBD não parecem depender da ativação direta dos receptores CB1, mas pode estar relacionado a uma redução na excitotoxicidade do glutamato e estresse oxidativo, diminuição da inflamação da neuroína, ação antiapoptótica ou modulação/polarização de células gliais (42-44).

A administração de CBD demonstrou um efeito protetor contra a toxicidade de A β tanto *in vitro* e *in vivo*, juntamente com uma melhora do comprometimento cognitivo em camundongos. Os resultados demonstraram que o CBD pode contribuir para a prevenção da neurodegeneração associada à DA e pode evitar a progressão da enfermidade (45).

A literatura mostra que o CBD possui propriedades ansiolíticas, podendo ser útil em reduzir a ansiedade em pacientes com DA. Além disso, o CBD mostrou possuir propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, entre outras, que podem contribuir para seus potenciais benefícios terapêuticos (46). A ansiedade é um sintoma muito comum em pacientes com DA tendo impacto significativo na qualidade de vida, amplificando outros sintomas associados à DA, como agressividade e agitação (47).

Destaca-se a importância da utilização de formulações à base de canabidiol que sejam aprovadas pela ANVISA (com autorização sanitária ou registro), pois conforme a literatura mostra, temos muitas formulações em comercialização no exterior que não possuem controle de qualidade e que não cumprem minimamente a composição descrita em seus rótulos, possuindo por exemplo, THC e outras impurezas que não estão declaradas (48-50).

Crippa *et al.* (2021), descrevem que o CBD dissolvido em óleo vegetal provou ser a forma farmacêutica adequada para atingir níveis plasmáticos mais elevados do produto *in vivo*, pois os resultados encontrados mostraram um aumento da biodisponibilidade oral em cerca de quatro vezes (40). É um dado relevante para a prática clínica, considerando que o CBD tem uma baixa biodisponibilidade oral em humanos de cerca de 6%.

As recentes revisões sistemáticas mostram benefícios significativos em relação aos SCPD, colocando os canabinóides como uma droga alternativa com perfil baixo de risco quando comparadas aos antipsicóticos por exemplo (46). Assim sugere-se que o CBD seja uma opção segura no tratamento farmacológico dos SCPD na DA refratário as outras medidas como as descritas, sendo uma escolha de exceção, aconselha-se durante seu uso a realização de um painel laboratorial básico de controle bimestral, monitorização diária de sinais vitais e orientações cuidadores quanto aos principais efeitos adversos, embora raros.

A escolha da posologia de 20mg de CBD a cada 12 horas apoia-se em achados da literatura que demonstram segurança e potencial terapêutico em doses nessa faixa. Ensaios clínicos prévios com CBD em doenças neurodegenerativas e sintomas comportamentais de demência utilizaram esquemas semelhantes, com resultados favoráveis na redução de agitação e melhora do perfil neuropsiquiátrico, sem relato de eventos adversos graves (22, 23, 40, 46). Além disso, revisões sistemáticas e integrativas destacam que, embora haja evidências crescentes sobre a utilidade clínica do CBD, a

maioria dos estudos apresenta amostras pequenas e caráter piloto, o que limita a generalização dos resultados e reforça a necessidade de protocolos clínicos mais robustos e padronizados (7, 24, 46). Assim, a escolha da dose neste trabalho reflete não apenas coerência com a prática descrita em estudos prévios, mas também um esforço de alinhamento com a segurança observada em contextos clínicos ainda exploratórios.

Para facilitar o manejo dos SCPD de pacientes com DA foram traçadas recomendações descritas na Tabela 2.

Tabela 2 – Recomendações para manejo dos SCPD

1.	Se insônia severa isolada iniciar com trazodona em dose mínima.
2.	A trazodona pode ser associada com cautela aos antipsicóticos ou ISRS se necessário.
3.	Caso haja falha dos antipsicóticos atípicos em doses otimizadas estes podem ser permutados por outro antipsicótico da mesma classe, a falha de um medicamento da classe não prediz a falha do outro.
4.	Caso haja falha dos ISRS em doses otimizadas estes podem ser permutados por outro antidepressivo da mesma classe, a falha de um medicamento da classe não prediz a falha do outro.
5.	O uso do CBD é uma exceção para casos refratários a otimizações de doses e classes dos antipsicóticos atípicos e/ou ISRS.
6.	Recomenda-se iniciar o tratamento com 20 mg de canabidiol isolado e subir gradualmente conforme controle dos sintomas, com dose máxima de 100 mg/dia, dividido em duas tomadas diárias e após alimentação para uma melhor absorção.
7.	Não se recomenda a associação de antipsicóticos concomitantemente.
8.	Não se recomenda a associação de ISRS concomitantemente.
9.	Não se recomenda o uso de benzodiazepínicos, tricíclicos e outros psicotrópicos no controle a longo prazo dos SCPD.

Fonte: Autores.

E Com o objetivo de auxiliar no manejo dos SCPD na DA, propõe-se aqui um fluxograma, conforme Figura

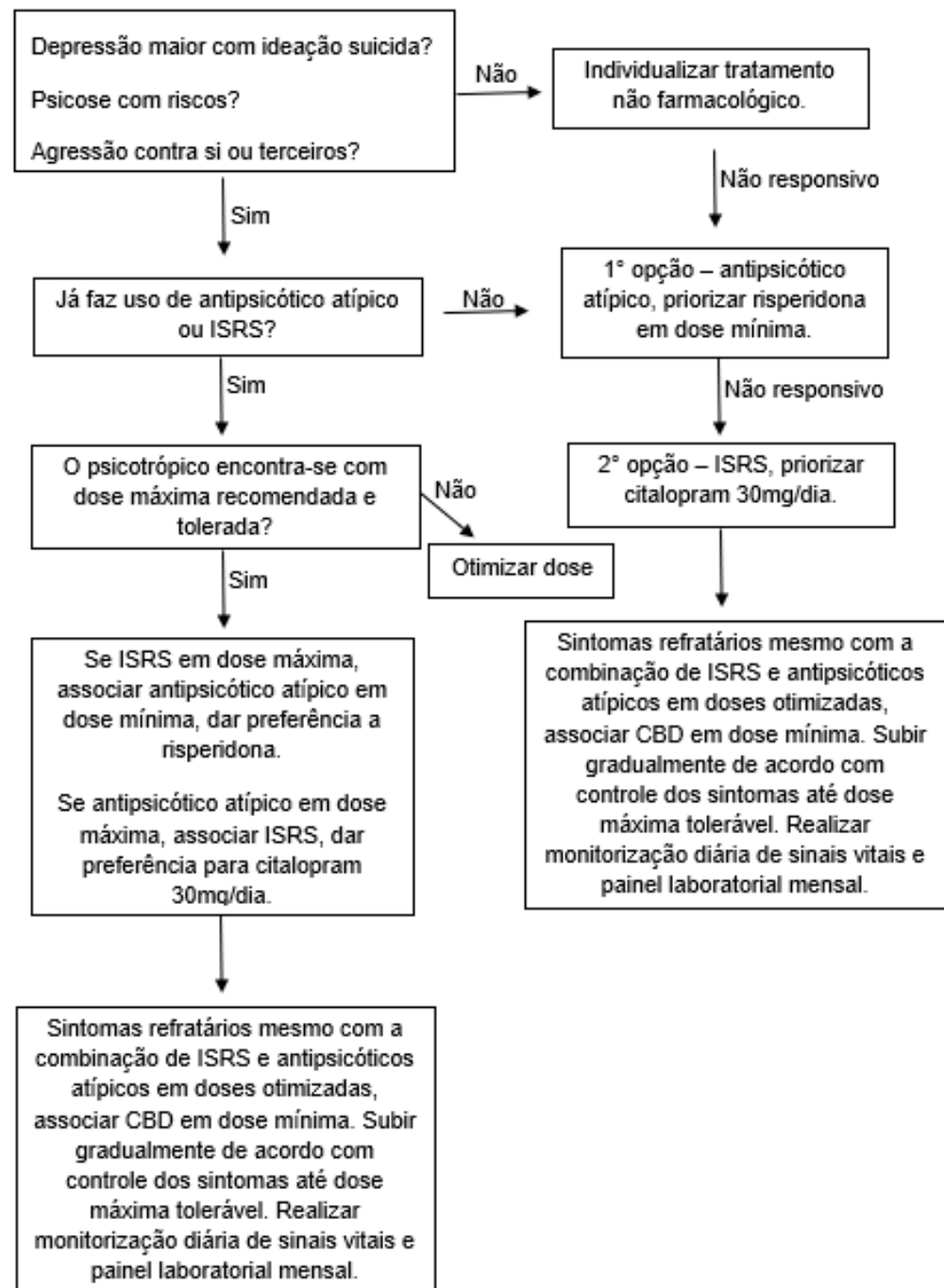


Figura 1. Sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD) e respectivas opções terapêuticas

Fonte: Autores

CONCLUSÃO

O postulado geriátrico “start *slow*, go *slow*, but go!” (comece devagar, vai devagar, mas vá!) é extremamente pertinente nesse contexto, a decisão por qualquer tratamento farmacológico aqui proposto requer avaliação médica prévia, sua introdução deve ser cautelosa pesando risco-benefício e monitoramento constante de quaisquer reações adversas.

À luz das evidências atuais, assistir passivamente pacientes com DA associado a SCPD sem manejo farmacológico adequado é um fato obsoleto em virtude do surgimento de novas drogas como canabidiol que geram impacto no controle desses sintomas, não só para o paciente, mas também para o cuidador. Cabe ressaltar que em tela 90% de todos os pacientes com DA em algum momento de evolução da doença apresentarão SCPD, o que torna a proposta desse protocolo clínico indispensável na prática médica.

O uso do canabidiol é uma medida de exceção em casos refratários, a decisão pela sua prescrição precisa ser compartilhada com cuidador e todas as suas dúvidas, benefícios e efeitos colaterais precisam ser claramente esclarecidos. Além disso é fundamental destacar a necessidade e a importância da realização de estudos clínicos para comprovação definitiva de dose, segurança e eficácia terapêutica.

REFERÊNCIAS

- (1) TIMLER, A. et al. Use of cannabinoid-based medicine among older residential care recipients diagnosed with dementia: study protocol for a double-blind randomised crossover trial. **Trials**, v. 21, n. 1, p. 1-11, Feb. 2020. doi: 10.1186/s13063-020-4085-x.
- (2) CAMARGO FILHO, M. F. A. et al. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, Rio de Janeiro, v. 55, n. 2, p. 17-32, 2019. <https://doi.org/10.46979/rbn.v55i2.26911>.
- (3) WORLD ALZHEIMER REPORT. World Alzheimer report 2019: attitudes to dementia. London: Alzheimer's Disease International, 2019.
- (4) MARINS, A. M. da F.; HANSEL, C. G.; DA SILVA, J. Mudanças de comportamento em idosos com Doença de Alzheimer e sobrecarga para o cuidador. **Escola Anna Nery**, [S. l.], v. 20, p. 352-356, abr./jun. 2016. Doi: 10.5935/1414-8145.20160048.
- (5) MELO, S. C. et al. Dementias in Brazil: increasing burden in the 2000–2016 period. Estimates from the Global Burden of Disease Study 2016. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S. l.], v. 78, n. 12, p. 662-671, Dec. 2020. doi: 10.1590/0004-282X20200059.
- (6) BESSEY, L. J.; WALASZEK, A. Management of behavioral and psychological symptoms of dementia. **Current Psychiatry Reports**, [S. l.], v. 21, p. 1-11, Jul. 2019. doi: 10.1007/s11920-019-1049-5.
- (7) STELLA, F. et al. Medical cannabinoids for treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, [S. l.], v. 43, n. 4, p. 243-255, Oct./Dec. 2021. doi: 10.47626/2237-6089-2021-0288.

- (8) KALES, H. C.; GITLIN, L. N.; LYKETSOS, C. G. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. **BMJ**, [S. I.], v. 350, n. 2, p. 369, Mar. 2015. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h369>.
- (9) BAHJI, A. et al. Cannabinoids in the management of behavioral, psychological, and motor symptoms of neurocognitive disorders: a mixed studies systematic review. **Journal of Cannabis Research**, [S. I.], v. 4, n. 1, p. 1-19, Mar. 2022. doi: [10.1186/s42238-022-00119-y](https://doi.org/10.1186/s42238-022-00119-y).
- (10) LYKETSOS, C. G. Neuropsychiatric symptoms in dementia: overview and measurement challenges. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, [S. I.], v. 2, n. 3, p. 155-156, Sep. 2015. doi: [10.14283/jpad.2015.60](https://doi.org/10.14283/jpad.2015.60)
- (11) STELLA, F. et al. Neuropsychiatric symptoms in the prodromal stages of dementia. **Current Opinion in Psychiatry**, [S. I.], v. 27, n. 3, p. 230-235, May 2014. doi: [10.1097/YCO.0000000000000050](https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000050).
- (12) TAMPI, R. R. et al. Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risks from meta-analyses. **Therapeutic Advances in Chronic Disease**, [S. I.], v. 7, n. 5, p. 229-245, Sep. 2016. doi: [10.1177/2040622316658463](https://doi.org/10.1177/2040622316658463).
- (13) ARAGÃO, J. A. et al. O uso de Delta-9-Hidrocannabinol (THC) e Cannabidiol (CBD) no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão integrativa. In: ARAGÃO, J. A. (org.). **Doença de Alzheimer: possibilidades alternativas para tratamento e prevenção**. Guarujá: Editora Científica Digital, 2022. p. 51-66. doi: [10.37885/210906148](https://doi.org/10.37885/210906148).
- (14) SHERMAN, C. et al. Cannabinoids for the treatment of neuropsychiatric symptoms, pain and weight loss in dementia. **Current Opinion in Psychiatry**, [S. I.], v. 31, n. 2, p. 140-146, Mar. 2018. doi: [10.1097/YCO.0000000000000399](https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000399).
- (15) PORSTEINSSON, A. P. et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. **Jama**, [S. I.], v. 311, n. 7, p. 682-691, Feb. 2014. doi: [10.1001/jama.2014.93](https://doi.org/10.1001/jama.2014.93).
- (16) CHOE, Y. M. et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of escitalopram on the progression-delaying effects in Alzheimer's disease. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, [S. I.], v. 31, n. 7, p. 731-739, Jul. 2016. doi: [10.1002/gps.4384](https://doi.org/10.1002/gps.4384).
- (17) FARINA, N.; MORRELL, L.; BANERJEE, S. What is the therapeutic value of antidepressants in dementia? A narrative review. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, [S. I.], v. 32, n. 1, p. 32-49, Jan. 2017. doi: [10.1002/gps.456](https://doi.org/10.1002/gps.456)
- (18) ZIVIN, K. et al. Evaluation of the FDA warning against prescribing citalopram at doses exceeding 40 mg. **American Journal of Psychiatry**, [S. I.], v. 170, n. 6, p. 642-650, Jun. 2013. doi: [10.1176/appi.ajp.2013.12030408](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12030408).
- (19) MCCLEERY, J.; SHARPLEY, A. L. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. I.], v. 16, n. 11, CD009178, Nov. 2020. doi: [10.1002/14651858.CD009178.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009178.pub3).
- (20) TAN, L. et al. Retracted Article: efficacy and safety of atypical antipsychotic drug treatment for dementia: a systematic review and meta-analysis. **Alzheimer's Research & Therapy**, [S. I.], v. 7, n. 1, p. 1-13, Apr. 2015. doi: [10.1186/s13195-016-0197-7](https://doi.org/10.1186/s13195-016-0197-7).

- (21) HERRMANN, N. et al. Randomized placebo-controlled trial of nabilone for agitation in Alzheimer's disease. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, [S. l.], v. 27, n. 11, p. 1161-1173, Nov. 2019. doi: 10.1016/j.jagp.2019.05.002.
- (22) SHELEF, A. et al. Safety and efficacy of medical cannabis oil for behavioral and psychological symptoms of dementia: an-open label, add-on, pilot study. **Journal of Alzheimer's Disease**, [S. l.], v. 51, n. 1, p. 15-19, 2016. doi: 10.3233/JAD-150915.
- (23) 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, Apr. 2019. doi: 10.1159/000498924.
- (24) BAHJI, A.; MEYYAPPAN, A. C.; HAWKEN, E. R. Cannabinoids for the neuropsychiatric symptoms of dementia: A systematic review and meta-analysis. **The Canadian Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 65, n. 6, p. 365-376, Jun. 2020. doi: 10.1177/0706743719892717.
- (25) AHMED, A. I. A. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of multiple oral doses of delta-9-tetrahydrocannabinol in older persons with dementia. **Psychopharmacology**, [S. l.], v. 232, p. 2587-2595, Jul. 2015. doi: 10.1007/s00213-015-3889-y.
- (26) BARBOSA, A. et al. O potencial terapêutico do Canabidiol em doenças neurodegenerativas. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, Porto, v. 10, n. 1, p. 84-103, 2021.
- (27) WATT, G.; KARL, T. In vivo evidence for therapeutic properties of cannabidiol (CBD) for Alzheimer's disease. **Frontiers in Pharmacology**, [S. l.], v. 3, n. 8, p. 20, Feb. 2017. doi: 10.3389/fphar.2017.00020.
- (28) SCALES, K.; ZIMMERMAN, S.; MILLER, S. J. Evidence-based nonpharmacological practices to address behavioral and psychological symptoms of dementia. **The Gerontologist**, [S. l.], v. 58, n. suppl_1, p. S88-S102, Jan. 2018. doi: 10.1093/geront/gnx167.
- (29) LIVINGSTON, G. et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sensory, psychological and behavioural interventions for managing agitation in older adults with dementia. **Health Technology Assessment (Winchester, England)**, [S. l.], v. 18, n. 39, p. 1, Jun. 2014. doi: 10.3310/hta18390.
- (30) GITLIN, Laura N. et al. Feasibility of the tailored activity program for hospitalized (TAP-H) patients with behavioral symptoms. **The Gerontologist**, [S. l.], v. 57, n. 3, p. 575-584, Jun. 2017. doi: 10.1093/geront/gnw052.
- (31) ANTONSDOTTIR, I. M. et al. Advancements in the treatment of agitation in Alzheimer's disease. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 16, n. 11, p. 1649-1656, 2015. doi: 10.1517/14656566.2015.1059422.
- (32) DAVIES, S. J. C. et al. Sequential drug treatment algorithm for agitation and aggression in Alzheimer's and mixed dementia. **Journal of Psychopharmacology**, [S. l.], v. 32, n. 5, p. 509-523, May 2018. doi: 10.1177/0269881117744996.

- (33) LANCTÔT, K. L. et al. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, [S. l.], v. 3, n. 3, p. 440-449, Aug. 2017. doi: 10.1016/j.trci.2017.07.001.
- (34) MAGLIONE, M. et al. Off-label use of atypical antipsychotics: an update. **Agency for Healthcare Research and Quality**, [S. l.], v. 11, n. 43, EHC087-EF, Sep. 2011.
- (35) REUS, V. I. et al. A diretriz prática da associação americana de psiquiatria sobre o uso de antipsicóticos para tratar agitação ou psicose em pacientes com demência. **American Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 173, n. 5, p. 543-546, May 2016. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.173501>.
- (36) GROSSBERG, G. T. et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer's dementia: two 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, [S. l.], v. 28, n. 4, p. 383-400, Apr. 2020. doi: 10.1016/j.jagp.2019.09.009.
- (37) MCDERMOTT, C. L.; GRUENEWALD, D. A. Pharmacologic management of agitation in patients with dementia. **Current Geriatrics Reports**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 1-11, Mar. 2019. doi: 10.1007/s13670-019-0269-1.
- (38) PETERS, M. E. et al. Citalopram for the treatment of agitation in Alzheimer dementia: genetic influences. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, [S. l.], v. 29, n. 2, p. 59-64, Mar. 2016. doi: 10.1177/0891988715601735.
- (39) HO, T. et al. R- and S-citalopram concentrations have differential effects on neuropsychiatric scores in elders with dementia and agitation. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [S. l.], v. 82, n. 3, p. 784-792, Sep. 2016. doi: 10.1111/bcp.12997.
- (40) CRIPPA, J. A. S. et al. Efficacy and safety of cannabidiol plus standard care vs standard care alone for the treatment of emotional exhaustion and burnout among frontline health care workers during the COVID-19 pandemic: a randomized clinical trial. **JAMA Network Open**, [S. l.], v. 4, n. 8, p. e2120603-e2120603, Aug. 2021. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20603.
- (41) SARAIVA, R.; COENTRE, R. Cannabis and psychosis: an overview of the relationship. **Revista Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental**, [S. l.], v. 9, n. 3, p. 85-87, 2023. <https://doi.org/10.51338/rppsm.378>.
- (42) FERREIRA-JUNIOR, N. C. et al. Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 42, n. 2, p. 218-224, Mar./Apr. 2019. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0460>.
- (43) RIEDER, C. R. Cannabidiol in Parkinson's disease. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 42, n. 2, p. 126-127, Mar./Apr. 2020. doi:10.1590/1516-4446-2019-0810.
- (44) SALEEM, S.; ANWAR, A. Cannabidiol: a hope to treat non-motor symptoms of Parkinson's disease patients. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, [S. l.], v. 270, n. 1, p. 135-135, Feb. 2020. doi: 10.1007/s00406-019-01023-y.

- (45) CHEN, L. et al. Assessing cannabidiol as a therapeutic agent for preventing and alleviating alzheimer's disease neurodegeneration. **Cells**, [S. I.], v. 12, n. 23, p. 2672, Nov. 2023. doi: 10.3390/cells12232672.
- (46) MORAES, P. Z.; FUKUSHIMA, A. R.; NICOLETTI, M. A. Revisão integrativa: verificação da eficácia/efetividade da Cannabis medicinal e dos derivados canabinoides na Doença de Alzheimer. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 1, p. 120-141, 31 mar. 2022. doi:10.32712/2446-4775.2022.1255.
- (47) NOCETTI, C. T.; RIBEIRO, T. G. L. Uso de canabinoides como adjuvante no tratamento da Doença de Alzheimer. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, [S. I.], v. 32, n. 3, p. 104-111, Set./Nov. 2020. ISSN online: 2317-4404.
- (48) GURLEY, B. J. et al. Content versus label claims in cannabidiol (CBD)-containing products obtained from commercial outlets in the state of Mississippi. **Journal of Dietary Supplements**, [S. I.], v. 17, n. 5, p. 599-607, 2020. doi: 10.1080/19390211.2020.1766634.
- (49) JOHNSON, E.; KILGORE, M.; BABALONIS, S. Label accuracy of unregulated cannabidiol (CBD) products: measured concentration vs. label claim. **Journal of Cannabis Research**, [S. I.], v. 4, n. 1, p. 28, Jun. 2022. doi: 10.1186/s42238-022-00140-1.
- (50) MILLER, O. S. et al. Analysis of cannabidiol (CBD) and THC in nonprescription consumer products: implications for patients and practitioners. **Epilepsy & Behavior**, [S. I.], v. 127, n. 1, p. 108514, Feb. 2022. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108514.

Recebido: 16 de junho de 2025

Aprovado: 03 de setembro de 2025



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.