2026

Revisão sistemática

DERIVADOS DA CANNABIS E SEUS ANÁLOGOS SINTÉTICOS PARA DEMÊNCIA.

Elaboração:

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

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS · CNJ CONSELHO NACIONAL DE JUSTIÇA · PROADI-SUS Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde · SUS · MINISTÉRIO DA SAÚDE · GOVERNO FEDERAL BRASIL UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

Título: Derivados da cannabis e seus análogos sintéticos para demência.

Local e data: São Paulo, 31 de março de 2026.

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

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

CONTEXTO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A revisão sistemática é considerada uma ferramenta essencial no processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema ou serviço de saúde. A avaliação de

tecnologias consiste em um processo multidisciplinar que utiliza métodos explícitos para determinar o valor de uma tecnologia em saúde em diferentes pontos do seu ciclo de vida, considerando a perspectiva do sistema de saúde e de seus usuários. O propósito é informar a tomada de decisão para promover um sistema de saúde equânime, eficiente e de alta qualidade[3].

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

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

SUMÁRIO

CONTEXTO..... 3

LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIAÇÕES, SINÔNIMOS E SIGLAS..... 7

LISTA DE FIGURAS 10

1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL..... 12

2. RESUMO EXECUTIVO 16

3. OBJETIVO..... 23

4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO..... 23

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde..... 23

4.2. Tratamento atual para a condição de saúde..... 27

5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA..... 30

5.1. Descrição técnica..... 30

5.2. Tecnologias comparadoras..... 37

5.3. Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS..... 38

5.4. Custos da tecnologia e dos comparadores..... 38

6. MÉTODOS..... 40

6.1. Pergunta estruturada..... 40

6.2. Critérios de elegibilidade..... 41

6.3. Desfechos de interesse..... 41

6.4. Busca por estudos..... 43

6.5. Seleção dos estudos..... 44

6.6. Extração de dados..... 44

6.7. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos..... 44

6.8. Unidade de análise..... 45

6.9. Apresentação dos estudos..... 45

6.10. Medidas do efeito do tratamento e análise de dados..... 45

6.11. Investigação da heterogeneidade..... 45

6.12. Análises adicionais..... 45

6.13. Investigação de viés de publicação.....46

6.14. Dados faltantes.....46

6.15. Avaliação da certeza da evidência.....46

7. RESULTADOS.....46

7.1. Resultados da busca.....47

7.2. Características dos estudos incluídos.....48

7.3. Risco de viés dos estudos incluídos.....63

7.4. Resultados dos ECR incluídos e avaliação da certeza da evidência.....64

7.4.1. Comparação 1: Cannabis CBD / THC versus placebo.....65

7.4.1.1. CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg/ dia.....65

7.4.1.2. CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia.....67

7.4.2. Comparação 2: Cannabis CBD isolado versus placebo.....77

7.4.2.1. CBD 300 mg/ dia.....77

7.4.2.2. CBD 600 mg/ dia.....79

7.4.3. Comparação 3: Cannabis THC isolado versus placebo.....84

7.4.3.1. THC 1,5 mg/ dia.....84

7.4.3.2. THC 4,5 mg/ dia.....85

7.4.4. Comparação 4: Dronabinol versus placebo.....90

7.4.5. Comparação 5: Nabilona versus placebo.....94

8. DISCUSSÃO.....95

9. CONCLUSÕES.....97

10. REFERÊNCIAS.....97

LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIAÇÕES, SINÔNIMOS E SIGLAS

3-DHR	3-Day Diet History Record
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale
ADCS-CGIC	Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinician's Global Impression of Change
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APEHQ	Appetite and Eating Behaviour Questionnaire
BADLS	Bristol Activities of Daily Living Scale
BARS	Brief Agitation Rating Scale
BCSB	Brief Cognitive Screening Battery
BDNF	Brain Derived Neutrophic Factor
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDB	Canabidiol
CENTRAL	Cochrane Controlled Register of Trials
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity
CGI-S-A/A	Clinical Global Impression for Agitation and Aggression
CMAI	Cohen-Mansfield Agitation Inventory
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DANS	Data Archiving and Networked Services
DM	Diferença de Médias
DMP	Diferença de Médias Padronizada
DP	Desvio Padrão
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
DSM-5-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision
DSRS	Dementia Severity Rating Scale

ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
IC	Intervalo de Confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IMC	Índice de Massa Corporal
I-MOBID2	Mobilization–Observation–Behaviour–Intensity–Dementia
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrievel System Online
mg	Miligrama
MINI-MDD	Mini International Neuropsychiatric Interview for Depression
MMSE	Mini Mental State Examination - Mini-Exame do Estado Mental
NCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders Association
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NHS	National Health Service
NHS Scotland	National Health Service Scotland
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NPI-NH	Neuropsychiatric Inventory – Nursing Home
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAIN-AD	Pain Assessment in Advanced Dementia
PAS	Pittsburgh Agitation Scale
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PF	Preço de Fábrica
PICOS	Acrônimo para população, intervenção, comparador, outcomes (desfechos), study design (tipo de estudo)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QoL-AD	Quality of Life in Alzheimer's Disease Scale

QUALID	Quality of Life in Late-Stage Dementia Scale
RAGE	Rating Scale for Aggressive Behaviour in the Elderly
RAID	Rating Anxiety in Dementia Scale
RoB	Risk of Bias
RR	Risco Relativo
RS	Revisão Sistemática
SDM	Symbol Digit Modalities
SIB	Severe Impairment Battery
SUS	Sistema Único de Saúde
THC	Delta-9-tetrahidrocanabinol
Tinetti-POMA	Tinetti Performance–Oriented Mobility Assessment
TUG	Timed Up and Go test
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rigidity Scale
VRS	Verbal Rating Scale
WHO-ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
ZBI	Zarit Burden Interview

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos. 47

Figura 2. Risco de viés dos estudos incluídos. 63

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Medicamentos recomendados no PCDT da DA, de acordo com apresentação, posologia e Componente de Financiamento da Assistência Farmacêutica. 28

Quadro 2. Medicamentos recomendados no PCDT da DP, de acordo com apresentação, posologia e Componente de Financiamento da Assistência Farmacêutica. 29

Quadro 3. Medicamentos à base de cannabis com registro ativo na Anvisa. 31

Quadro 4. Produtos à base de cannabis com registro ativo na Anvisa. 32

Quadro 5. Custos da tecnologia. 38

Quadro 6. Custos das tecnologias disponíveis no SUS 39

Quadro 7. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS. 40

Quadro 8. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos e com resultados disponíveis (n = 12). 50

Quadro 9. CBD / THC versus placebo: resultados e avaliação da certeza da evidência. 72

Quadro 10. CBD versus placebo: resultados e avaliação da certeza da evidência 81

Quadro 11. THC versus placebo: resultados e avaliação da certeza da evidência. 88

Quadro 12. Dronabinol (10 mg) versus placebo: resultados e avaliação da certeza da evidência. 92

LISTA DE ANEXOS

Anexo I. Ferramentas para mensuração dos desfechos de interesse em pessoas com demência 112

Anexo II. Estratégias de busca para bases de dados eletrônicas (11 de novembro de 2025). 124

Anexo III. Estudos excluídos após leitura de texto completo e justificativas para exclusão (n = 5). 133

Anexo IV. Dados brutos por desfecho (n = 12). 134

Anexo V. Características do ECR em andamento (n = 7). 142

Anexo VI. Estudos incluídos, com status desconhecido ou resultados não informados (n = 8). 145

Anexo VII. Risco de viés dos estudos incluídos, avaliado pela ferramenta Cochrane RoB 1.0 (n=12). 154

Anexo VIII. GRADE de cada uma das comparações analisadas pelos estudos incluídos. 182

1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Pergunta de interesse

Quais são os efeitos (benefícios e riscos) dos derivados da cannabis (como óleos ou extratos) e seus análogos sintéticos (substâncias similares produzidas em laboratório) para tratar pessoas com qualquer tipo de demência? Em outras palavras, a pergunta quer saber se estes produtos ou medicamentos trazem benefícios, como melhora da memória, e se há algum risco ou efeito negativo ao usá-lo.

Mensagens-chave

Os benefícios e riscos dos canabinoides (derivados da cannabis e seus análogos sintéticos) ainda não estão claros e ainda não se sabe se eles ajudam as pessoas com qualquer tipo de demência ou se causam efeitos negativos.

O que é a demência?

A demência é uma condição crônica, em que a pessoa perde, com o tempo, a memória, raciocínio, orientação, compreensão, cálculo, capacidade de aprendizagem, linguagem e julgamento, interferindo significativamente na capacidade de manter as atividades da vida diária. A demência é uma das principais causas de incapacidade e dependência entre os idosos em todo o mundo e a doença de Alzheimer é a forma mais comum conhecida.

Como a demência é tratada?

- O tratamento da demência tem como objetivo controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. Ele combina medicamentos que variam conforme a origem da demência (doença de Alzheimer ou vascular, por exemplo), com cuidado multiprofissional.

- Como a doença evolui com os anos, o cuidado é contínuo e feito por uma equipe de profissionais (geriatras, neurologistas, terapeutas ocupacionais, psicólogos, fisioterapeutas), com monitoramento contínuo da condição clínica e principais sintomas (como agitação, agressividade e alucinações), ajustes das medicações conforme tolerância e resposta, e atenção especial às necessidades dos pacientes e dos cuidadores.

Qual o objetivo da revisão sistemática?

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

- melhoram a gravidade, os sintomas comportamentais e a agressividade/agitação;
- têm efeitos na qualidade de vida e nas atividades da vida diária;
- ajuda na memória e pensamento;
- têm efeitos colaterais.

O que foi feito?

Esta revisão sistemática reuniu as melhores informações disponíveis para investigar os efeitos cannabinoides, comparado ao placebo ou outro tratamento ativo, em pessoas com qualquer tipo de demência.

Os pesquisadores analisaram os resultados dos estudos, resumiram as descobertas e avaliaram a qualidade e a confiabilidade desses resultados. Ou seja, eles verificaram se as evidências eram sólidas o suficiente para tirar conclusões sobre os benefícios e riscos do uso da cannabis.

O que foi identificado?

Foram identificados 27 estudos, dos quais 12 apresentavam resultados disponíveis e foram analisados. Esses estudos incluíram entre 11 e 75 participantes. Os participantes dos estudos foram divididos em dois grupos. Um grupo recebeu canabinoides e outro grupo recebeu placebo (substância ou tratamento que não contém ingredientes ativos ou efeitos reais, mas, durante o estudo, é dado a uma pessoa como se fosse um medicamento ou terapia verdadeira).

Os resultados desses estudos mostraram que:

- Em relação a CBD / THC *versus* placebo
    - Independentemente da dose avaliada, há incertezas quanto aos efeitos nos desfechos de função cognitiva, gravidade da demência, sintomas comportamentais e neuropsicológicos, atividades da vida diária, agressividade/agitação e qualidade de vida. Também há incertezas quanto aos efeitos na segurança (efeitos colaterais).
- Em relação ao CBD *versus* placebo:
    - Para as doses avaliadas de 300 mg/dia e 600 mg/dia, há incertezas quanto aos efeitos nos desfechos de função cognitiva, gravidade da demência, sintomas comportamentais e neuropsicológicos, atividades da vida diária e qualidade de vida. Também há incertezas quanto aos efeitos na segurança (efeitos colaterais).
- Em relação ao THC *versus* placebo:
    - Para as doses avaliadas (1,5 mg/dia e 4,5 mg/dia), há incertezas quanto aos efeitos nos desfechos de sintomas comportamentais e neuropsicológicos, agressividade/agitação, atividades da vida diária e qualidade de vida. Há também incertezas quanto aos efeitos na segurança (efeitos colaterais).
- Em relação ao dronabinol (1 cápsula de 5,0 mg duas vezes ao dia) *versus* placebo:
    - Há incertezas quanto aos efeitos nos desfechos de sintomas comportamentais e neuropsicológicos, agressividade/agitação e

segurança (efeitos colaterais)

- Em relação à nabilona (duas cápsulas de 1,0 mg uma vez ao dia) *versus* placebo, não foi possível avaliar seus efeitos.

Quais são as limitações das evidências?

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

- pequeno número de participantes: poucas pessoas foram incluídas no estudo, o que é um fator que reduz a confiança no conjunto final das informações encontradas;
- curto tempo de seguimento: a maioria dos estudos avaliou os efeitos em curto prazo, limitando conclusões sobre efeitos em médio e longo prazo.
- em alguns estudos a equipe de pesquisa, os participantes e os avaliadores dos resultados tinham conhecimento sobre qual intervenção (*cannabis* ou placebo) seria administrada;
- os estudos usaram diferentes tipos de dos canabinoides,e isso acabou dificultando uma comparação combinada (metanálise).

Essas falhas tornam os resultados muito incertos, ou seja, ainda não é possível ter certeza sobre os benefícios ou riscos dos medicamentos com *cannabis* para tratar pessoas com qualquer tipo de demência.

Quão atualizada está esta evidência?

As evidências estão atualizadas até 11 de novembro de 2025.

As conclusões de revisões sistemáticas não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando as especificidades da população, dos serviços e

dos sistemas de saúde, para assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição específica.

2. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: qual é a eficácia e a segurança dos canabinoides (derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos) para o tratamento de pessoas com demência?

Contextualização sobre a condição: a demência é uma doença crônica e progressiva que tem como forma mais comum a doença de Alzheimer. As principais características clínicas da demência incluem perda de memória, raciocínio, orientação, compreensão, cálculo, capacidade de aprendizagem, linguagem e julgamento, acompanhados de perda do controle emocional, do comportamento social ou da motivação. Essas manifestações interferem significativamente na capacidade de uma pessoa de manter as atividades da vida diária, sendo uma das principais causas de incapacidade e dependência entre os idosos em todo o mundo. Atualmente, a demência ocupa o sétimo lugar entre as principais causas de morte no mundo e cerca de 10 milhões de pessoas são diagnosticadas por ano.

Caracterização da tecnologia: os potenciais terapêuticos dos canabinoides têm sido estudados para diferentes sintomas e condições clínicas. Entre os componentes da cannabis, o Delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) apresenta propriedades psicoativas e poderia ajudar a reduzir sintomas de ansiedade; enquanto o canabidiol (CBD) poderia neutralizar os efeitos negativos do THC sobre a memória, dor e cognição. Assim, medicamentos e produtos derivados ou análogos da cannabis teriam potencial para o controle dos principais sintomas da demência associados a terapias multiprofissionais. Neste documento, a palavra 'canabinoides' será usada como sinônimo de 'derivados de cannabis ou análogos sintéticos'.

Comparadores: o cuidado de pessoas com demência pode ser realizado por uma combinação de tratamentos farmacológicos que dependem da origem da demência (como doença de Alzheimer ou vascular, por exemplo) e não farmacológicos (terapia ocupacional, fonoaudiologia, psicologia) a depender do impacto e da gravidade dos sinais e sintomas na vida da pessoa.

Avaliações prévias da tecnologia: os canabinoides não se encontram disponíveis no SUS, e não há recomendação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre o seu uso para o tratamento da demência. No Brasil, o único medicamento à base de cannabis registrado e aprovado para comercialização pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é o Mevatyl® (combinação de THC + CBD), que tem como indicação específica na bula o tratamento de espasticidade moderada a grave em adultos com esclerose múltipla.

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

Estudos incluídos: foram incluídos 27 ECR. Deles, 12 ECR tiveram resultados publicados entre 1997 e 2025. A maioria adotou desenho paralelo (sete estudos), enquanto cinco estudos utilizaram desenho cruzado (*crossover*). O tamanho das amostras variou de 11 a 75 participantes. O tempo de acompanhamento dos participantes variou de 3 a 26 semanas.

Resultados

Em relação a CBD 2,5 mg / THC 2,7 mg, em spray (Sativex®, Mevatyl no Brasil) para administração oral, com dose final de **CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg/ dia** (4 pulverizações ao dia) para pessoas com **doença de Alzheimer**, após oito semanas de seguimento:

- há incerteza quanto ao efeito dessa combinação na função cognitiva, avaliada pela MMSE (DM não estimado; 1 ECR, 1 participante; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito dessa combinação no risco de eventos adversos graves (RR 0,93; IC 95% 0,06 a 13,54; 1 ECR, 29 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito dessa combinação nos sintomas comportamentais e neuropsicológicos, avaliados pela ferramenta NPI (DM 13,90; IC 95% 0,63 a 27,17; 1 ECR, 28 participantes; evidência de certeza muito baixa).

- há incerteza quanto ao efeito dessa combinação na agressividade/agitação, avaliados pela ferramenta CMAI (DM 15,00; IC 95% -1,89 a 31,89; 1 ECR, 28 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito dessa combinação na qualidade de vida, avaliada pela ferramenta QUALID (DM -0,10; IC 95% -7,00 a 6,80; 1 ECR, 28 participantes; evidência de certeza muito baixa) e pela ferramenta QoL-AD (DM não estimado; 1 ECR, 3 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito dessa combinação em quaisquer eventos adversos (RR 1,87; IC 95% 0,40 a 8,65; 1 ECR, 29 participantes; evidência de certeza muito baixa).

Em relação à combinação CBD 5,0 mg / THC 2,5 mg, em solução oral (7 gotas de óleo de extrato completo de *cannabis sativa*), com dose final **de CBD 40 mg / THC 20 mg/** dia (28 gotas duas vezes ao dia), em pessoas com **demência grave**, após oito semanas de seguimento, o estudo foi do tipo *crossover* (cruzado) e apresentou apenas dados agrupados, não sendo possível extrair informações apenas da primeira fase.

Em relação à combinação CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg, em solução oral (óleo de extrato de canabinoides), com dose final de **CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia** (0,35 ml uma vez ao dia), após 26 semanas de seguimento:

- há incerteza quanto ao efeito dessa combinação na função cognitiva, avaliada pela MMSE (DM 2,2; IC 95% -0,17 a 4,57; 1 ECR, 28 participantes; evidência de certeza muito baixa) e pela ADAS-Cog (DM 0,90; IC 95% -7,22 a 9,02; 1 ECR, 28 participantes; evidência de certeza muito baixa)
- há incerteza quanto ao efeito dessa combinação na gravidade geral da demência, avaliados pela ferramenta DSRS (DM -1,20; IC 95% -12,18 a 9,78; 1 ECR, 28 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito dessa combinação nos sintomas comportamentais e neuropsicológicos, avaliados pela ferramenta NPI (DM –0,80; IC 95% -12,39 a 10,79; 1 ECR, 28 participantes; evidência de certeza muito baixa).

- há incerteza quanto ao efeito dessa combinação na qualidade de vida, avaliada pela ferramenta QoL-AD (DM –0,70; IC 95% -15,59 a 14,19; 1 ECR, 28 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito dessa combinação em quaisquer eventos adversos (RR 1,00; IC 95% 0,88 a 1,14; 1 ECR, 28 participantes; evidência de certeza muito baixa).

Em relação à combinação CBD 1,7 mg / THC 2,5 mg, em spray, com dose final **de CBD 34,0 mg / THC 50,0 mg/dia** (10 pulverizações duas vezes ao dia), após seis semanas de seguimento, o estudo foi do tipo *crossover* (cruzado) e apresentou apenas dados agrupados, não sendo possível extrair informações apenas da primeira fase.

Em relação à combinação CBD 11,8 mg / THC 0,5 mg, em solução oral (óleo de *cannabis indica* Avidekel®), com dose final de **CBD 247,8 mg / THC 10,5 mg / dia** (7 gotas três vezes ao dia), para **pessoas com demência**, após 16 semanas de seguimento:

- há incerteza quanto ao efeito dessa combinação na função cognitiva, avaliada pela ferramenta MMSE (DM -3,30; IC 95% -7,34 a 0,74; 1 ECR, 52 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito dessa combinação no risco de eventos adversos graves (RR 1,22; IC 95% 0,43 a 3,46; 1 ECR, 57 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito dessa combinação nos sintomas comportamentais e neuropsicológicos, avaliada pela ferramenta NPI-NH (DM -9,80; IC 95% -21,08 a 1,48; 1 ECR, 52 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito dessa combinação na agressividade/agitação avaliada pela ferramenta CMAI (DM -12,20; IC 95% -24,28 a -0,12; 1 ECR, 52 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito dessa combinação na agressividade/agitação avaliada pela ferramenta CGI-S (DM -0,70; IC 95% -2,22 a 0,82; 1 ECR, 52 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito dessa combinação no risco de quaisquer eventos adversos (RR 1,02; IC 95% 0,86 a 1,22; 1 ECR, 57 participantes; evidência de certeza muito baixa).

Em relação ao CBD 300 mg (2 ml), em solução oral, com dose final de **CBD 300 mg (2 ml ao dia)** *versus* placebo, para pessoas com **demência vascular**, após quatro semanas de seguimento:

- há incerteza quanto ao efeito do CBD na função cognitiva avaliada pela ferramenta MMSE (DM -2,2; IC 95% -7,28 a 2,88; 1 ECR, 30 participantes; evidência de certeza muito baixa) e pela ferramenta BCSB (DM -1,26; IC 95% -4,57 a 2,05; 1 ECR, 30 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito do CBD na gravidade geral da demência avaliada pela ferramenta CGI-Avaliador (DM -1,2; IC 95% -2,03 a -0,37; 1 ECR, 30 participantes; evidência de certeza baixa) e pela ferramenta CGI-Pacientes (DM -0,73; IC 95% -1,64 a 0,18; 1 ECR, 30 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito do CBD nos sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais avaliado pela ferramenta NPI (DM -13,6; IC 95% -32,98 a 5,78; 1 ECR, 30 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito do CBD nas atividades da vida diária avaliada pela ferramenta Indice de Katz (DM 1,33; IC 95% -0,21 a 2,87; 1 ECR, 30 participantes; evidência de certeza muito baixa) e pela ferramenta Escala Lawton (DM 0,87; IC 95% -0,36 a 2,10; 1 ECR, 30 participantes; evidência de certeza muito baixa).

Em relação ao CBD 200 mg, em cápsula, com dose final de **CBD 600 mg (três cápsulas uma vez ao dia)** *versus* placebo, em cápsula, para pessoas com **doença de Alzheimer**, após seis semanas de seguimento:

- há incerteza quanto ao efeito do CBD no risco de eventos adversos graves (RR 0,30; IC 95% 0,01 a 6,29; 1 ECR, 15 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito do CBD nos sintomas comportamentais e neuropsicológicos, pela ferramenta NPI (DM -19,72; IC 95% -65,24 a 25,80; 1 ECR, 15 participantes; evidência de certeza muito baixa).

- há incerteza quanto ao efeito CBD no risco de quaisquer eventos adversos (RR 5,25; IC 95% 0,82 a 33,66; 1 ECR, 15 participantes; evidência de certeza muito baixa).

Em relação ao THC isolado 0,75 mg, em tablete, com dose final de **THC 1,5 mg (dois tabletes ao dia)** *versus* placebo, para pessoas com **demência**, após seis semanas de seguimento:

- há incerteza quanto ao efeito do THC nos sintomas comportamentais e neuropsicológicos, pela ferramenta NPI (DM 1,8; IC 97,5% -2,1 a 5,8; 1 ECR, 22 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito do THC na agressividade/agitação, pela ferramenta CMAI (DM -1,2; IC 97,5% -5,0 a 2,7; 1 ECR, 22 participantes; evidência de certeza muito baixa).

Em relação ao THC isolado 1,5 mg, em tablete, com dose final de **THC 4,5 mg (3 tabletes uma vez ao dia)** *versus* placebo, para pessoas com **demência**, após três semanas de seguimento:

- há incerteza quanto ao efeito THC no risco de eventos adversos graves (RR 0,35; IC 95% 0,01 a 8,11; 1 ECR, 47 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito do THC nos sintomas comportamentais e neuropsicológicos, pela ferramenta NPI (DM 3,90; IC 95% -4,69 a 12,49; 1 ECR, 15 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito do THC nas atividades da vida diária, pela ferramenta Barthel Index (DM 1,30; IC 95% -1,73 a 4,33; 1 ECR, 46 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito do THC na agressividade/agitação, pela ferramenta CMAI (DM 2,80; IC 95% -7,43 a 13,03; 1 ECR, 47 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito do THC na qualidade de vida, pela ferramenta QoL-AD (DM -1,60; IC 95% -4,47 a 1,27; 1 ECR, 43 participantes; evidência de certeza muito baixa).

- há incerteza quanto ao efeito do THC no risco de quaisquer eventos adversos (RR 1,24; IC 95% 0,79 a 1,95; 1 ECR, 50 participantes; evidência de certeza muito baixa).

Em relação ao dronabinol 2,5 mg e 5,0 mg, em cápsula, com dose final de **dronabinol 10 mg (uma cápsula duas vezes ao dia)** *versus* placebo, para pessoas com **doença de Alzheimer**, após três dias de acompanhamento:

- há incerteza quanto ao efeito do dronabinol no risco de eventos adversos graves (RR 5,13; IC 95% 0,25 a 103,41; 1 ECR, 75 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito do dronabinol nos sintomas comportamentais e neuropsicológicos, pela ferramenta NPI (DM -1,26; IC 95% -2,73 a 0,21; 1 ECR, 75 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito do dronabinol na agressividade/agitação, pela ferramenta PAS (DM -0,74; IC 95% -1,32 a -0,15; 1 ECR, 75 participantes; evidência de certeza muito baixa).
- há incerteza quanto ao efeito do dronabinol no risco de quaisquer eventos adversos (RR 1,08; IC 95% 0,71 a 1,63; 1 ECR, 75 participantes; evidência de certeza muito baixa).

Em relação à nabilona 1 mg, em cápsula, com dose final **de nabilona 2,0 mg (duas cápsulas uma vez ao dia)** *versus* placebo, para pessoas com **doença de Alzheimer ou demência vascular**, após seis semanas, o estudo era do tipo *crossover* (cruzado) e apresentou apenas os dados agrupados, não sendo possível extrair as informações apenas da primeira fase.

Conclusão:

Há incerteza quanto aos efeitos do **CBD/THC** em diferentes doses **(CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg/dia, CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/dia e CBD 247,8 mg / THC 10,5 mg/dia)** para o tratamento da demência nos desfechos de função cognitiva, gravidade da demência, sintomas comportamentais, atividades da vida diária, agitação ou agressividade, e qualidade de vida, com evidência de muito baixa certeza. De forma semelhante, em relação aos desfechos de segurança, há incertezas quanto aos efeitos da

CBD / THC no risco de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos (evidência de certeza muito baixa).

Quanto ao uso isolado do **CBD (em doses de 300 mg/dia e 600 mg/dia)**, há incerteza quanto aos efeitos nos desfechos de função cognitiva, gravidade da demência, sintomas comportamentais e neuropsicológicos, atividades da vida diária e qualidade de vida, bem como nos desfechos de segurança, incluindo risco de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos (evidência de certeza muito baixa).

Em relação ao **THC** isolado **(THC 1,5 mg e THC 4,5 mg/ dia)** há incerteza quanto aos efeitos nos desfechos de sintomas comportamentais e neuropsicológicos, agressividade/agitação, atividades da vida diária e qualidade de vida, bem como no risco de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos (evidência de certeza muito baixa).

Por fim, quanto ao uso de **dronabinol**, há incerteza quanto aos efeitos nos desfechos de sintomas comportamentais e neuropsicológicos, agressividade/agitação e segurança (evidência de certeza muito baixa). Para a **nabilona**, não foi possível avaliar os efeitos, uma vez que os dados disponíveis foram apresentados de forma agrupada em estudos do tipo crossover, impossibilitando a extração dos resultados da primeira fase.

Os estudos avaliaram populações com diferentes tipos de demência. O tempo de seguimento dos estudos foi no máximo 26 semanas, com predomínio de avaliações de curto prazo, o que limita a interpretação dos efeitos em médio e longo prazo.

3. OBJETIVO

Identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança dos 'canabinoides' (derivados de cannabis ou análogos sintéticos) para pessoas com demência.

4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

4.1.1 Definição

A demência é uma síndrome, geralmente de natureza crônica ou progressiva, na qual há alteração de múltiplas funções corticais superiores, incluindo memória, raciocínio, orientação, compreensão, cálculo, capacidade de aprendizagem, linguagem e julgamento. Os comprometimentos da função cognitiva são comumente acompanhados e, ocasionalmente, precedidos por deterioração do controle emocional, do comportamento social ou da motivação, interferindo significativamente na capacidade de uma pessoa de manter as atividades da vida diária.[4,5]

A doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência e outras formas também conhecidas incluem a demência vascular, a demência por corpos de Lewy, e a demência frontotemporal (normalmente relacionada a outros grupos de doenças). Podem existir também as formas mistas, em que diferentes formas de demência coexistem em um mesmo indivíduo.[5]

A demência é uma das principais causas de incapacidade e dependência entre os idosos em todo o mundo, trazendo desafios tanto para as pessoas diagnosticadas com a doença, quanto para os seus cuidadores e familiares.[4]

4.1.2 Aspectos epidemiológicos

Em 2021, cerca de 57 milhões de pessoas em todo o mundo viviam com demência, sendo que mais de 60% delas residiam em países de baixa e média renda. A cada ano, quase 10 milhões de novos casos são diagnosticados. A demência tem origem em diversas doenças e lesões que afetam o cérebro, sendo a doença de Alzheimer a forma mais comum, responsável por aproximadamente 60% a 70% dos casos.[6]

Atualmente, a demência ocupa o sétimo lugar entre as principais causas de morte no mundo e 65% das pessoas que morrem por causas relacionadas à demência são mulheres. Além disso, a demência representa uma das principais razões de incapacidade e dependência entre pessoas idosas e em 2019, custou às economias globais cerca de US$1,3 trilhão. Aproximadamente 50% desses custos é atribuível aos cuidados prestados por cuidadores informais (por exemplo, familiares e amigos próximos).[6]

Embora a idade seja o fator de risco mais conhecido para o aparecimento da demência, ela não é uma consequência inevitável do envelhecimento. Além disso, a demência não afeta exclusivamente os idosos, existindo também a demência precoce (definida como o aparecimento dos sintomas antes dos 65 anos), representando até 9% dos casos.[4]

4.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da demência integra a história clínica, avaliação cognitiva, exame físico e exames complementares, seguindo critérios formais como os do DSM-5.[7] Paralelamente, realiza-se avaliação cognitiva formal (neuropsicológica ou testes de rastreio) e de funcionalidade nas atividades cotidianas.[8]

A história clínica é o componente central da avaliação, permitindo caracterizar início, progressão dos sintomas e impacto funcional.[8,9] Idealmente deve ser obtida tanto do paciente quanto de um familiar ou cuidador, uma vez que muitos pacientes não percebem plenamente suas perdas. Na avaliação, medicamentos com potencial de prejuízo cognitivo — como benzodiazepínicos, opioides ou anticolinérgicos — devem ser investigados, assim como condições clínicas associadas (hipertensão, diabetes, AVC, Parkinson, traumatismo craniano).[8]

Após a avaliação clínica, são recomendados exames laboratoriais de rotina (sangue, tireoide, vitamina B12, função renal/hepática, etc.) para excluir causas reversíveis ou tratáveis de declínio cognitivo (como hipotireoidismo, deficiência vitamínica, hidrocefalia, etc).[10] Os exames de imagem (tomografia ou ressonância magnética) são utilizados para descartar causas estruturais (tumor, hemorragia, hidrocefalia) e para identificar padrões de atrofia ou comprometimento vasculares que apoiem o diagnóstico de demência ou subtipos específicos. O exame neurológico ajuda a identificar déficits específicos, como afasia, apraxia ou agnosia, e sinais que sugerem subtipos de demência.[8]

O diagnóstico final exige a integração entre o declínio cognitivo, o prejuízo funcional e a exclusão de causas alternativas, conforme critérios clínicos estabelecidos.

4.1.4 Quadro clínico

Na classificação atual do DSM-5-TR, as demências fazem parte dos Transtornos Neurocognitivos (TNC) e podem ser divididas em transtorno neurocognitivo maior e transtorno neurocognitivo leve. O DSM-5 substituiu o termo “demência” por essa nomenclatura, reconhecendo que o declínio cognitivo pode variar em gravidade. O TNC maior equivale ao quadro tradicionalmente chamado de demência, definido por declínio significativo em um ou mais domínios cognitivos, suficiente para comprometer a autonomia e desempenho nas atividades de vida diária. Já o TNC leve envolve um declínio mais brando, sem perda da independência funcional, embora o indivíduo possa necessitar de maior esforço ou estratégias compensatórias, podendo ser reversível em

contextos como depressão, uso de certos medicamentos ou recuperação após doença aguda.[7]

As demências caracterizam-se por declínio adquirido em um ou mais domínios cognitivos, como memória, linguagem, funções executivas, atenção complexa e orientação, que representa uma mudança em relação ao funcionamento prévio e interferindo na autonomia.[7,11]

Clinicamente, a maioria dos pacientes não relata espontaneamente perda de memória; em geral, são familiares que costumam perceber o problema, e seus relatos predizem melhor o risco de demência do que a autopercepção do paciente.[12] O início costuma ser gradual, com sintomas presentes por anos antes de comprometer atividades complexas, como dirigir ou lidar com finanças. A dificuldade de memória, especialmente para novas informações, é a manifestação mais comum.

As principais características clínicas das demências, sejam elas classificadas como maiores ou leves, incluem:[7]

- Evidência de declínio cognitivo significativo ou leve em relação ao nível anterior de funcionamento, envolvendo um ou mais domínios cognitivos, como atenção, função executiva, aprendizagem e memória, linguagem, integração entre percepção e ação ou cognição social, com base em observação clara de declínio cognitivo pelo próprio paciente, familiares ou clínico responsável e grande prejuízo documentado no desempenho cognitivo por meio de avaliação neuropsicológica ou outro teste válido.
- Perda da independência e necessidade de assistência em atividades da vida diária devido a déficits cognitivos na maior e sem perda da independência na leve.
- Déficits cognitivos que não podem ser explicados por outro motivo, como delirium ou outro transtorno mental.

4.1.5 Fatores causais

O desenvolvimento da demência pode estar relacionado, principalmente, a doenças neurodegenerativas e a perda de conexões cerebrais, decorrentes de diversos fatores de risco. Entre eles, destacam-se a idade avançada, o histórico familiar e fatores genéticos; além de fatores modificáveis, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, tabagismo,

obesidade e sedentarismo, e poucas atividades sociais e de estímulo cognitivo, que aumentam a vulnerabilidade do cérebro a processos degenerativos e vasculares.[4,8]

4.2. Tratamento atual para a condição de saúde

A escolha do tratamento depende da etiologia da demência (por exemplo, doença de Alzheimer, demência vascular e demência mista), do estágio, do perfil de sintomas e da condição clínica da pessoa com demência. Embora existam opções terapêuticas para aliviar sintomas e tentar retardar a evolução da demência, até o momento essas intervenções não parecem alterar de modo significativo o curso natural da doença.[13]

O manejo de pessoas com demência, a depender do estágio, pode ser complexo, pois apresentam redução na habilidade de tomar decisões, dificuldade de adesão ao tratamento e de relatar eventos adversos.[14,15] O tratamento ideal envolve uma abordagem multidisciplinar, com monitoramento contínuo da condição clínica e principais sintomas (como agitação, agressividade e alucinações), ajustes das medicações conforme tolerância e resposta, e atenção especial às necessidades dos pacientes e dos cuidadores.

4.2.1 *Tratamento farmacológico*

As possibilidades de tratamento farmacológico para a demência têm como foco principal o tratamento dos sintomas. Os medicamentos conhecidos são baseados no perfil dos sintomas da pessoa com demência, na etiologia e no estágio da demência.[13] É possível apresentar algumas opções farmacológicas de forma individualizada.

De acordo com as recomendações da Academia Brasileira de Neurologia, publicadas em 2022:[16]

- Demência devida à doença de Alzheimer (DA): a donepezila, galantamina e rivastigmina, inibidoras da enzima colinesterase, bloqueiam a enzima colinesterase e são aprovadas para o tratamento da DA leve a moderada, e também demonstraram algum benefício em estágios mais avançados da doença. Nos casos de doença moderada a grave, recomenda-se a associação de uma delas com a memantina, um antagonista do receptor glutamatérgico NMDA.[16,17]
- Demência devida ao comprometimento cognitivo vascular (CCV): os princípios gerais de abordagem e tratamento são os mesmos da demência da DA.

- Demência devida à doença de Parkinson e demência por corpos de Lewy: o manejo medicamentoso tem como foco os sintomas. Para sintomas neuropsiquiátricos, sugere-se inibidores da enzima colinesterase.[16]
- Demência frontotemporal: não existem tratamentos específicos, os cuidados devem se concentrar no manejo dos sintomas comportamentais e da incapacidade. Quando há predomínio dos sintomas comportamentais, sugere-se o uso dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) ou da trazodona. Se o predomínio for de manifestações psicóticas, agitação ou comportamentos impróprios, sugere-se o uso de antipsicóticos de segunda geração, como a quetiapina, risperidona ou aripripazol.[16]

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para doença de Alzheimer,[17] atualizado em 2025 pela Conitec, descreve as opções farmacológicas e não farmacológicas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento dessa doença. Os inibidores da acetilcolinesterase podem melhorar os sintomas primariamente nos campos cognitivos e na função global, sendo indicados em casos de demência leve a moderada. A donepezila pode ser utilizada no tratamento da doença leve a grave. Em pacientes com doença moderada, preconiza-se o uso de memantina em monoterapia ou da terapia combinada de memantina e um inibidor da acetilcolinesterase (donepezila, galantamina ou rivastigmina). Já para os pacientes com doença grave, preconiza-se o uso de memantina ou donepezila em monoterapia ou da associação memantina e donepezila.

No **Quadro 1**, estão apresentados os medicamentos recomendados no PCDT, publicado em 2025,[17] de acordo com apresentação, posologia e Componente de Financiamento da Assistência Farmacêutica.

Quadro 1. Medicamentos recomendados no PCDT da doença de Alzheimer,[17] de acordo com apresentação, posologia e Componente de Financiamento da Assistência Farmacêutica.

Medicamento	Apresentação	Dose inicial	Componente de Financiamento da Assistência Farmacêutica

Cloridrato de d onepezila	Comprimidos de 5 mg e 10 mg	5 mg ao dia, administrada ao deitar-se Dose máxima: 10 mg/dia	Especializado
Bromidrato de galantamina	Cápsulas de liberação prolongada de 8 mg, 16 mg e 24 mg	8 mg ao dia, administrada pela manhã Dose máxima: 24 mg/dia	Especializado
Rivastigmina	Cápsulas de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg e 6 mg; Solução oral de 2 mg/mL; Adesivos transdérmicos de 5 cm^2 contendo 9 mg de rivastigmina com percentual de liberação de 4,6 mg/24 horas, e de 10 cm^2 contendo 18 mg de rivastigmina com percentual de liberação de 9,5 mg/24 horas.	Cápsula: 3 mg ao dia, dividida em duas administrações Dose máxima: 12 mg/dia Adesivo transdérmico: 1 adesivo de 9 mg ao dia. Dose máxima: 1 adesivo de 18 mg ao dia.	Especializado
Cloridrato de memantina	Comprimidos de 10 mg	5 mg ao dia (1/2 comprimido) Dose máxima: 20 mg/dia	Especializado

Legenda: cm^2, centímetros quadrados; mg, miligramas; mg/mL, miligramas por mililitro.

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Doença de Parkinson,[18] publicado em 2025 pela Conitec, até o momento, a rivastigmina é o único tratamento medicamentoso indicado como terapia adjuvante para a demência associada à DP.[18]

O **Quadro 2**, apresenta o medicamento recomendado no PCDT, publicado em 2025,[18] de acordo com apresentação, posologia e Componente de Financiamento da Assistência Farmacêutica.

Quadro 2. Medicamentos recomendados no PCDT da Doença de Parkinson,[18] de acordo com apresentação, posologia e Componente de Financiamento da Assistência Farmacêutica.

Medicamento	Apresentação	Dose inicial	Componente de

			Financiamento da Assistência Farmacêutica
Rivastigmina	Cápsulas de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg e 6 mg; Solução oral de 2 mg/mL; Adesivos transdérmicos de 5 cm^2 contendo 9 mg de rivastigmina com percentual de liberação de 4,6 mg/24 horas, e de 10 cm^2 contendo 18 mg de rivastigmina com percentual de liberação de 9,5 mg/24 horas.	Cápsula ou solução oral: 1,5 mg duas vezes ao dia Dose máxima: 6 mg duas vezes ao dia Adesivo transdérmico: 1 adesivo de 9 mg ao dia Dose máxima: 1 adesivo de 18 mg ao dia	Especializado

Legenda: cm^2, centímetros quadrados; mg, miligramas; mg/mL, miligramas por mililitro.

4.2.2 *Tratamento não farmacológico*

Em conjunto com as intervenções farmacológicas, o tratamento ideal para as demências envolve um cuidado multiprofissional focado na melhora da qualidade de vida dessas pessoas e seus familiares.[19]

Os tratamentos não-farmacológicos atuam principalmente em sintomas específicos e os mais utilizados são as intervenções psicossociais e educativas, como as terapias cognitivo-comportamentais para controle do comprometimento cognitivo.

No geral, as indicações de tratamentos não-farmacológicos referem-se à atividade física e fisioterapia com exercícios de qualquer natureza, terapia ocupacional, treino de atividades da vida diária com apoio dos cuidadores ou terapeutas (intervenções diádicas), mapeamento de cuidados, cuidados centrados no indivíduo, psicoterapia com técnicas comportamentais e cognitivo-comportamentais e fonoterapia com treino de habilidade de comunicação.[16-18]

5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

5.1. Descrição técnica

Os potenciais terapêuticos dos derivados da cannabis e seus análogos sintéticos têm sido estudados para diferentes sintomas e condições clínicas, como esclerose múltipla, demência, colite ulcerativa, dor relacionada ao câncer e esquizofrenia.[20-23]

Neste documento, a palavra 'canabinoides' será usada como sinônimo de 'derivados de cannabis ou análogos sintéticos'. Os efeitos dos canabinoides podem ser observados nos dois receptores canabinoides específicos, CB1 e CB2, no sistema canabinoide endógeno. Acredita-se que a principal função do sistema canabinoide endógeno (ECS) seja a regulação da transmissão sináptica, processo que pode ser alterado em muitas condições neurológicas, incluindo a demência.[13]

Os receptores CB1 estão localizados principalmente no sistema nervoso central e periférico, onde exercem função inibitória sobre a liberação de diversos neurotransmissores.[24] Sua ativação influencia os processos relacionados à cognição e à memória, além de regular a produção excessiva de glutamato e o estresse oxidativo subsequente, que podem causar dano neuronal e contribuir para a neurodegeneração.[25] Os receptores CB2 também podem ter papel neuroprotetor, atuando na redução da neuroinflamação. Esses efeitos neuroprotetores dos canabinoides podem ser benéficos para pessoas com demência, pois a neurodegeneração é uma característica comum entre todas elas.[13,26]

Embora exista uma ampla variedade de produtos contendo CBD, seus efeitos parecem depender da pureza, da concentração e da forma de preparação dos componentes. Ainda não há uma padronização que permita estabelecer um consenso sobre formulações terapêuticas voltadas a doenças ou transtornos específicos, nem evidências que confirmem, com alto grau de certeza, sua efetividade e segurança.[27]

No Brasil, conforme consulta realizada em 05 de março de 2026 no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), há um medicamento (**Quadro 3**) e 50 produtos (**Quadro 4**) à base de cannabis com autorização de comercialização válida e ativa, seguindo o marco regulatório de fabricação e importação de produtos de cannabis (RDC nº 1015/2026). O Mevatyl® é o único medicamento registrado na Anvisa, indicado em bula para o tratamento de espasmos moderados a graves em adultos com diagnóstico de esclerose múltipla. A bula não apresenta indicação para o tratamento da demência.[28]

Quadro 3. Medicamentos à base de cannabis com registro ativo na Anvisa.

#	Nome	Número do registro	Data do registro e do vencimento	Detentor do registro	Apresentação

1	Mevatyl®	189770006	Registro: 09/2023 Vencimento: 01/2027	Biopas Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda	27 mg/mL THC + 25 mg/mL CBD, solução spray oral

Legenda: CBD, canabidiol; THC, Delta-9-tetrahidrocanabinol. Fonte: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/. Acessado em 05 de março de 2026.

Quadro 4. Produtos à base de cannabis com registro ativo na Anvisa.

#	Número do registro	Data do registro e do o vencimento	Detentor do registro	Apresentação
EXTRATO DE *CANNABIS SATIVA*				
1	105730091	Autorização: 10/2024 Vencimento: 10/2029	Ache Laboratórios Farmacêuticos S.A - 60.659.463/0029-92	36,76 mg/mL solução em gotas
2	130450009	Autorização: 08/2025 Vencimento: 08/2030	Alko do Brasil Industria e Comercio Ltda	100 mg/mL solução oral em gotas
3	179280001	Autorização: 04/2023 Vencimento: 04/2028	Cannten Ltda	200 mg/mL solução oral em gotas
4	179280003	Autorização: 09/2025 Vencimento: 09/2030		71,33 mg/mL solução oral em gotas
5	105290020	Autorização: 12/2023 Vencimento: 12/2028	Easelabs Laboratorio Farmacêutico Ltda	36,76 mg/mL solução oral em gotas
6	142730002	Autorização: 09/2025 Vencimento: 09/2030	Endogen Ltda	133,33 mg/mL solução oral em gotas
7	142730004	Autorização: 01/2026 Vencimento: 01/2036		266,4 mg/mL solução oral em gotas
8	103900230	Autorização: 08/2024 Vencimento: 08/2029	Farmoquímica S/A - 33.349.473/0001-58	200 mg/mL solução oral em gotas
9	145000003	Autorização: 05/2022 Vencimento: 05/2027	Greencare Pharma Comercio Atacadista de Medicamentos e Cosméticos Ltda	160,32 mg/mL solução oral em gotas
10	145000001	Autorização: 01/2022 Vencimento: 01/2027		79,14 mg/mL solução oral em gotas
11	118600104	Autorização: 12/2022 Vencimento: 12/2027	Herbarium Laboratorio Botanico Ltda	43 mg/mL solução oral em gotas

12	178170926	Autorização: 05/2022 Vencimento: 05/2027	Cosmed Industria De Cosméticos E Medicamentos S.A.	160,32 mg/mL solução oral em gotas
13	178170927	Autorização: 05/2022 Vencimento: 05/2027		79,14 mg/mL solução oral em gotas
14	143130001	Autorização: 11/2021 Vencimento: 11/2026	Promediol Do Brasil Ltda	200 mg/mL solução oral em gotas
15	103700801	Autorização: 12/2024 Vencimento: 12/2029	Laboratório Teuto Brasileiro S/A - 17.159.229/0001-76	100 mg/mL solução oral em gotas 250 mg/mL solução oral em gotas
16	165990007	Autorização: 09/2024 Vencimento: 09/2029	Verdemed Farmacêutica Ltda - 27.218.747/0001-77	33,33 mg/mL solução oral em gotas 83,33 mg/mL solução oral em gotas 166,67 mg/mL solução oral em gotas
17	142730001	Autorização: 11/2021 Vencimento: 11/2026	Zion Medpharma Importação, Exportação, Comércio E Serviços Ltda	200 mg/mL solução oral em gotas
CANABIDIOL				
18	105730074	Autorização: 04/2024 Vencimento: 04/2029	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	100 mg/mL solução oral em gotas
19	145590001	Autorização: 04/2022 Vencimento: 04/2027	Active Pharmaceutica Ltda Me	20 mg/mL solução oral em gotas
20	169490003	Autorização: 07/2024 Vencimento: 07/2029	Aura Pharma S.A	50 mg/mL solução oral em gotas 100 mg/mL solução oral em gotas
21	179280002	Autorização: 01/2025 Vencimento: 01/2030	Cannten Ltda	200 mg/mL solução oral em gotas
22	151890017	Autorização: 07/2022 Vencimento: 07/2027	Collect Importação E Comércio Ltda	20 mg/mL solução oral em gotas
23	105290019	Autorização: 11/2022 Vencimento: 11/2027	Easelabs Laboratorio Farmaceutico Ltda	20 mg/mL solução oral em gotas 100 mg/mL solução oral em gotas

				300 mg/mL solução oral em gotas
24	142730003	Autorização: 12/2025 Vencimento: 12/2030	Endogen Ltda	100 mg/mL solução oral em gotas
25	138450004	Autorização: 10/2025 Vencimento: 10/2030	Sanusphar Ltda	50 mg/mL solução oral em gotas 100 mg/mL solução oral em gotas
26	100431485	Autorização: 11/2023 Vencimento: 11/2028	Eurofarma Laboratórios S.A.	100 mg/mL solução oral em gotas
27	100431483	Autorização: 11/2023 Vencimento: 11/2028		20 mg/mL solução oral em gotas
28	100431486	Autorização: 11/2023 Vencimento: 11/2028		200 mg/mL solução oral em gotas
29	100431484	Autorização: 11/2023 Vencimento: 11/2028		50 mg/mL solução oral em gotas
30	110630158	Autorização: 05/2021 Vencimento: 05/2026	Fundação Oswaldo Cruz	200 mg/mL solução oral em gotas
31	152740001	Autorização: 07/2025 Vencimento: 07/2030	Farmausa Ltda	50 mg/mL solução oral em gotas 100 mg/mL solução oral em gotas 200 mg/mL solução oral em gotas
32	110390234	Autorização: 10/2025 Vencimento: 10/2030	Furp Ltda	100 mg/mL solução oral em gotas
33	145000002	Autorização: 02/2022 Vencimento: 02/2027	Greencare Pharma Comercio Atacadista De Medicamentos E Cosméticos Ltda	23,75 mg/mL solução oral em gotas
34	118600106	Autorização: 08/2023 Vencimento: 08/2028	Herbarium Laboratorio Botanico Ltda	20 mg/mL solução oral em gotas 50 mg/mL solução oral em gotas 100 mg/mL solução oral em gotas 200 mg/mL solução oral em gotas

35	183890003	Autorização: 11/2025 Vencimento: 11/2030	Life Science Ltda	100 mg/mL solução oral em gotas
36	183890002	Autorização: 11/2025 Vencimento: 11/2030		20 mg/mL solução oral em gotas
37	183890001	Autorização: 11/2025 Vencimento: 11/2030		200 mg/mL solução oral em gotas
38	183890004	Autorização: 12/2025 Vencimento: 12/2030		50 mg/mL solução oral em gotas
39	111990034	Autorização: 05/2024 Vencimento: 05/2029	Makrofarma Química Farmacêutica Ltda	100 mg/mL solução oral em gotas
40	111990033	Autorização: 05/2024 Vencimento: 05/2029		33,33 mg/mL solução oral em gotas
41	178170941	Autorização: 10/2022 Vencimento: 10/2027	Cosmed Industria de Cosméticos e Medicamentos S.A.	23,75 mg/mL solução oral em gotas
42	159910001	Autorização: 04/2021 Vencimento: 04/2026	Nunature Distribuição do Brasil Ltda	17,18 mg/mL solução oral em gotas
43	159910002	Autorização: 04/2021 Vencimento: 04/2026		34,36 mg/mL solução oral em gotas
44	125680358	Autorização: 04/2025 Vencimento: 04/2030	Prati Donaduzzi & Cia Ltda	20 mg, comprimido
45	125680313	Autorização: 04/2020 Vencimento: 04/2025		200 mg/mL solução oral em gotas 50 mg/mL solução oral em gotas 20 mg/mL solução oral em gotas
46	143130002	Autorização: 06/2022 Vencimento: 06/2027	Promediol Do Brasil Ltda	200 mg/mL solução oral em gotas
47	165990005	Autorização: 07/2023 Vencimento: 07/2028	Verdemed Farmacêutica Ltda	50 mg/mL solução oral em gotas
48	165990003	Autorização: 07/2023 Vencimento: 07/2028		100 mg/mL solução oral em gotas
49	165990006	Autorização: 08/2023 Vencimento: 08/2028		20 mg/mL solução oral em gotas

50	165990004	Autorização: 07/2023 Vencimento: 07/2028		200 mg/mL solução oral em gotas

Legenda: Anvisa; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; mg, miligrama; mL, mililitro.
Acessado em 05 de março de 2026.
Fonte: https://consultas.anvisa.gov.br/#/*cannabis*

Segurança da tecnologia

De acordo com os registros da Anvisa, os eventos adversos mais frequentemente observados relacionados ao uso de canabinoides incluem tontura, alterações no apetite (tanto redução como aumento), depressão, desorientação, dissociação, humor eufórico, amnésia, distúrbios de equilíbrio e de atenção, disartria, disgeusia, letargia, comprometimento da memória e sonolência. Esses eventos podem variar conforme a forma de administração, a dose, a frequência de uso, o tipo de produto e as características individuais de cada paciente.[28]

As contraindicações descritas em bula abrangem casos de hipersensibilidade aos canabinoides, histórico ou suspeita de esquizofrenia tanto no paciente quanto em familiares, outros transtornos psicóticos, transtornos graves de personalidade ou outras condições psiquiátricas, exceto depressão. Também é contraindicado o uso por gestantes, lactantes, idosos e usuários regulares de cannabis ou com histórico de dependência química.[28]

Disponibilidade no SUS

Até o momento da elaboração desta revisão, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) não avaliou o uso de canabinoides para o tratamento da demência. Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson, publicados em 2025, também não incluem seu uso no manejo de suas doenças.[17,18]

Disponibilidade na saúde suplementar

Segundo o Parecer Técnico nº 40/GCITS/GGRAS/DIPRO/2024, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) informa que os produtos à base de cannabis destinados ao uso domiciliar não possuem cobertura obrigatória pelos planos de saúde. Entretanto, quando se trata de produtos regularizados pela Anvisa e utilizados em pacientes

internados, a cobertura é obrigatória, desde que o uso esteja de acordo com as indicações descritas em bula.[29]

5.2. Tecnologias comparadoras

De acordo com o Relatório Nacional sobre a Demência publicado pelo Ministério da Saúde em 2024, a prevenção parece ser o melhor meio para reduzir os casos de demência, pois até o momento não há tratamento modificador da doença.[19]

Para a doença de Alzheimer, o PCDT [17] sugere os seguintes esquemas de administração de intervenção farmacológica:

- Bromidrato de galantamina: cápsulas de liberação prolongada (8 mg, 16 mg e 24 mg). Início com 8 mg/dia por quatro semanas, com dose de manutenção de 16 mg/dia por no mínimo 12 meses. Dose máxima de 24 mg/dia. Tomar pela manhã.
- Cloridrato de donepezila: comprimidos (5 mg e 10 mg). Início com 5 mg/dia por quatro a seis semanas. Após esse período, a dose pode ser aumentada para 10 mg/dia. Tomar ao deitar-se.
- Cloridrato de memantina: comprimidos (10 mg). Início com 5 mg/dia, aumentando 5mg a cada semana nas três primeiras semanas até a dose de 20 mg/dia.
- Rivastigmina: cápsulas (1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg e 6 mg), solução oral (2 mg/mL) e adesivos transdérmicos (de 5 cm^2 contendo 9 mg com percentual de liberação de 4,6 mg/24 horas e de 10 cm^2 contendo 18 mg com percentual de liberação de 9,5 mg/24 horas).
    - Cápsula: início com 3 mg/dia por duas semanas, aumentando para 6 mg/dia. É possível aumentar a dose para 9 mg/dia e 12 mg/dia a cada duas semanas, conforme tolerância do paciente.
    - Adesivo transdérmico: início com uso do adesivo de 5 cm^2 por pelo menos quatro semanas. Após, é possível aumentar para o adesivo de 10 cm^2, conforme tolerância do paciente. Cada adesivo tem a duração de 24 horas.

Para a doença de Parkinson, o PCDT sugere o uso da rivastigmina para o tratamento da demência leve a moderada na Doença de Parkinson.[18]

O documento sugere o seguinte esquema de administração da rivastigmina:

- Cápsula ou solução oral: início com 1,5 mg duas vezes ao dia (3 mg), com dose máxima de 6 mg duas vezes ao dia (12 mg).
- Adesivo transdérmico: início com 1 adesivo de 9 mg ao dia, com dose máxima de 1 adesivo de 18 mg uma vez ao dia.

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

Os canabinoides têm sido propostos para tratamento de demências por apresentarem potencial para auxiliar no manejo de sintomas que permanecem ainda não controlados pelas estratégias já disponíveis. Da mesma forma que os medicamentos já disponíveis, a cannabis e seus derivados também podem gerar efeitos colaterais.[13]

5.4. Custos da tecnologia e dos comparadores

Os custos do Mevatyl® estão descritos no **Quadro 5**, incluindo os valores unitários, os preços das diferentes apresentações, além do custo estimado para o tratamento semanal e anual, calculados com base no preço de fábrica e considerando o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 18%. As informações de preços foram obtidas na lista oficial de medicamentos regulados publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). O Mevatyl® é o único produto à base de cannabis identificado nessa lista, conforme a última atualização realizada em outubro de 2025. Para os demais produtos derivados da cannabis, não existem listas oficiais que regulamentem os preços de comercialização.

Quadro 5. Custos da tecnologia.

Medicamento	Apresentação/ dosagem	Preço da apresentação (3 frascos) (R$)	Custo semanal (1 frasco) (R$)	Custo do tratamento mensal	Custo do tratamento anual (52 semanas)

				(30 dias) (R$)	(R$)
Mevatyl® (Biopas Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda)	Tetraidrocanabinol, 27 mg/mL + canabidiol, 25 mg/mL 3 frascos de 10 mL, 90 pulverizações por frasco. Dose máxima diária: 12 pulverizações ao dia.	R$3.132,33[PF]	R$1.044,11[PF]	R$4.176,44[PF]	R$54.293,72[PF]

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

*Valores atualizados em 05 de março de 2026.

Os valores apresentados no **Quadro 6** referem-se aos tratamentos farmacológicos disponíveis para as demências de acordo com a lista de preços de medicamentos regulados pela CMED, considerando ICMS de 18%:

Quadro 6. Custos das tecnologias disponíveis no SUS

Medicamento	Apresentação/ dosagem	Preço da apresentação (R$)
Bromidrato de galantamina	8 mg, cápsula dura, caixa com 10	R$127,35[PF]
	8 mg, cápsula dura, caixa com 30	R$382,07[PF]
	16 mg, cápsula dura, caixa com 30	R$439,73[PF]
	16 mg, cápsula dura, caixa com 60	R$602,49[PF]
	24 mg, cápsula dura, caixa com 30	R$472,82[PF]
	24 mg, cápsula dura, caixa com 60	R$647,80[PF]
Bromidrato de donepezila	5 mg, comprimido revestido, caixa com 30	R$93,52[PF]
	10 mg, comprimido revestido, caixa com 30	R$93,52[PF]
Cloridrato de memantina	10 mg, comprimido revestido, caixa com 30	R$72,13[PF]
Rivastigmina	1,5 mg, cápsula dura, caixa com 30	R$165,52[PF]
	3 mg, cápsula dura, caixa com 30	R$190,02[PF]
	4,5 mg, cápsula dura, caixa com 30	R$215,57[PF]
	6 mg, cápsula dura, caixa com 30	R$219,98[PF]

	9 mg, adesivo transdérmico, envelope com 7	R$92,05[PF]
	18 mg, adesivo transdérmico, envelope com 7	R$95,96[PF]
	27 mg, adesivo transdérmico, envelope com 7	R$108,37[PF]

Legenda: mg, miligramas; PF, preço de fábrica, com Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) a 18%, publicados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

*Valores atualizados em 16 de abril de 2026.

6. MÉTODOS

Essa revisão sistemática foi desenvolvida seguindo as recomendações metodológicas do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[31] e as recomendações de relato do *guideline* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).[32] O protocolo dessa revisão foi registrado prospectivamente na base de dados PROSPERO (CRD420251184090, disponível em https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420251184090).

6.1. Pergunta estruturada

Qual é a eficácia e a segurança dos canabinoides (derivados da cannabis e seus análogos sintéticos) no tratamento de pessoas com demência?

A pergunta pode ser melhor compreendida quando estruturada no formato PICOS, acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, "o*utcomes*" (desfechos) e "*study design*" (tipo de estudo), de acordo com o exposto no **Quadro 7**:

Quadro 7. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.

P (população)	Pessoas diagnosticadas com qualquer tipo de demência
I (intervenção)	Derivados da cannabis e seus análogos sintéticos em monoterapia ou associados aos cuidados usuais ou outro tratamento ativo
C (comparador(es))	● Placebo associado aos cuidados usuais; ● Cuidados usuais isoladamente; ● Qualquer tratamento ativo farmacológico ou não farmacológico.
O (desfechos – *outcomes*)	● **Desfechos primários:** 1. Função cognitiva. 2. Eventos adversos graves.

	• **Desfechos secundários:** 1. Gravidade geral da demência. 2. Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais. 3. Atividades da vida diária. 4. Agressividade ou agitação. 5. Qualidade de vida. 6. Qualquer evento adverso.
S (tipo de estudo – *study design*)	Ensaio clínico randomizado (ECR).

6.2. Critérios de elegibilidade

- **Participantes:** pessoas com qualquer tipo de demência, diagnosticadas em qualquer momento, com qualquer tipo ou gravidade de comprometimento e em uso ou não de qualquer estratégia de tratamento.
- **Intervenções:** canabinoides (derivados da cannabis e seus análogos sintéticos), em qualquer dose ou esquema de tratamento, como monoterapia ou tratamento adjuvante. A combinação da intervenção com qualquer outra co-intervenção só será considerada se a mesma co-intervenção também for administrada no grupo de comparação.
- **Comparador (es):** placebo, cuidados habituais, nenhum tratamento ou qualquer tratamento ativo, seja em monoterapia ou combinado com uma co-intervenção. A combinação só será considerada se a mesma co-intervenção também for administrada no grupo de intervenção principal.
- **Desenho de estudo:** apenas ECR foram considerados. Para ensaios clínicos cruzados (*crossover*), apenas a primeira fase do processo de intervenção seria considerada para análise.

6.3. Desfechos de interesse

Desfechos primários

1. Função cognitiva, avaliada por escalas de função cognitiva válidas, como, mas não limitadas, ao Mini Exame de Estado Mental (MMSE) e o Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog).[33]
2. Eventos adversos graves, avaliados pela frequência de participantes que experienciaram pelo menos um evento adverso grave.[34]

Desfechos secundários

1. Gravidade geral da demência: tais como, mas não se limitando à Clinical Dementia Rating Scale‑Sum of Boxes (CDR‑SOB)[35] e Alzheimer's Disease Cooperative Study‑Clinical Global Impression of Change (ADCS‑CGIC).[36]
2. Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais: avaliados por ferramentas válidas como, mas não se limitado ao Neuropsychiatric Inventory[37] (NPI) e o Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD).[38]
3. Atividades da vida diária: avaliadas por ferramentas válidas como, mas não limitadas à Blessed ADL Scale, Katz Index e a Functional Independence Measure (FIM)[39] e Alzheimer's Disease Activities of Daily Living International Scale (ADCS‑ADL).[40]
4. Agressividade ou agitação: avaliada por ferramentas válidas como, mas não se limitado ao Cohen‑Mansfield Agitation Inventory (CMAI).[41]
5. Qualidade de vida, avaliada por instrumentos ou escalas válidas como, mas não limitados à Quality of life-Alzheimer's disease (QoL-AD).[42]
6. Qualquer evento adverso: avaliados pela frequência de pessoas com pelo menos um evento adverso.

De forma a auxiliar a compreensão desta revisão, as principais ferramentas utilizadas para avaliação dos desfechos e consideradas pelos ensaios clínicos randomizados incluídos estão apresentadas no **Anexo I**. A avaliação dos desfechos não está limitada às ferramentas apresentadas no anexo, mas eles devem ter sido avaliados pelos ensaios clínicos com ferramentas ou métodos válidos para tal.

6.4. Busca por estudos

6.4.1 Busca eletrônica

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

- Cochrane Library (Cochrane Controlled Register of Trials, CENTRAL, via Wiley);
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE, via Elsevier);
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]);
- Medical Literature Analysis and Retrievel System Online (MEDLINE, via PubMed);
- PsycINFO (APA PsycNET, via American Psychological Association APA).

Fontes adicionais foram consideradas para busca de estudos relevantes:

- Bases de registros de protocolos de estudos clínicos: Clinicaltrials.gov e WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP).
- Base de literatura cinzenta: Data Archiving and Networked Services (DANS).
- Busca manual em listas de referências dos estudos relevantes.

6.4.2 Estratégias de busca

Todas as buscas foram realizadas no dia **11 de novembro de 2025**, sendo elaboradas considerando o vocabulário controlado da base, seus sinônimos e termos contidos na árvore hierárquica, além de termos livres relacionados. Não foram aplicados filtros de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As estratégias de busca para cada uma das bases de dados consideradas, bem como o número de resultados, estão apresentadas no **Anexo II**.

6.5. Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases por meio da plataforma Rayyan.[18] A primeira fase compreendeu a triagem de títulos e resumos das referências obtidas por meio das buscas. Na segunda fase, os textos completos das referências consideradas potencialmente elegíveis foram lidos para confirmar a elegibilidade. Ambas as fases foram conduzidas por dois revisores independentes. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Os estudos excluídos após a segunda fase e as razões para a exclusão foram apresentados no **Anexo III**.

6.6. Extração de dados

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

a) Informações gerais: autor, ano de publicação, delineamento do ECR, fonte de financiamento, conflitos de interesses.

b) Participantes: critérios de inclusão e exclusão, número de participantes (n), idade média, sexo, gravidade da doença.

c) Intervenção/comparador: nome, posologia (dose, método de aplicação, frequência), número de participantes dos grupos de intervenção e controle, e tempo de seguimento.

d) Desfechos: ferramenta de avaliação, estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p para cada desfecho).

6.7. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A ferramenta da Cochrane (RoB versão 1)[43] foi utilizada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos nesta RS. Dois revisores independentes conduziram esta etapa, e divergências foram resolvidas por meio de consenso após consulta a um terceiro revisor.

6.8. Unidade de análise

A unidade de análise foi o participante individual dos estudos incluídos.

6.9. Apresentação dos estudos

As características dos estudos incluídos foram descritas de forma narrativa e em quadro, como por exemplo, número de participantes, braços dos estudos, desfechos avaliados, tipo de intervenção e tempo de duração. Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos de interesse para esta revisão sistemática no **Anexo IV**.

6.10. Medidas do efeito do tratamento e análise de dados

Para variáveis dicotômicas foi utilizado risco relativo (RR) ou a razão de chances (OR, se nenhum ou poucos eventos) como medidas de estimativa de tamanho do efeito; para variáveis contínuas foi utilizada a diferença de médias (DM) ou a diferença de médias padronizada (DMP, se desfechos medidos com ferramentas diferentes). Um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi considerado.[31]

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

6.11. Investigação da heterogeneidade

Se fossem conduzidas metanálises, o teste Chi^2 seria utilizado para testar a presença de heterogeneidade estatística (inconsistência) e o I^2 seria utilizado para investigar a magnitude da inconsistência ($I^2 > 50\%$ indicando inconsistência significativa).[31]

6.12. Análises adicionais

Foram planejadas análises de subgrupo para os desfechos primários considerando:

(i) diferentes formas de administração, por exemplo, spray bucal, solução oral, cápsula, cigarro;

(ii) diferentes diagnósticos de demência, por exemplo, doença de Alzheimer, demência vascular, demência por corpos de Levy.

Esperava-se um efeito semelhante ao tratamento, mas com possível variabilidade na magnitude do efeito relacionada a cada uma das características detalhadas nos subgrupos.

Também foi planejada uma análise de sensibilidade excluindo os estudos com pelo menos um domínio classificado como risco alto ou incerto de viés das análises.[31]

Entretanto, considerando o número limitado de estudos incluídos em cada comparação, análises adicionais previstas não foram possíveis.

6.13. Investigação de viés de publicação

A avaliação do viés de publicação seria realizada por meio da inspeção visual dos gráficos em funil, caso pelo menos 10 estudos fossem agrupados em uma metanálise.[31]

6.14. Dados faltantes

Os autores dos estudos incluídos seriam contatados para obter os dados ausentes se necessário.

6.15. Avaliação da certeza da evidência

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

7. RESULTADOS

7.1. Resultados da busca

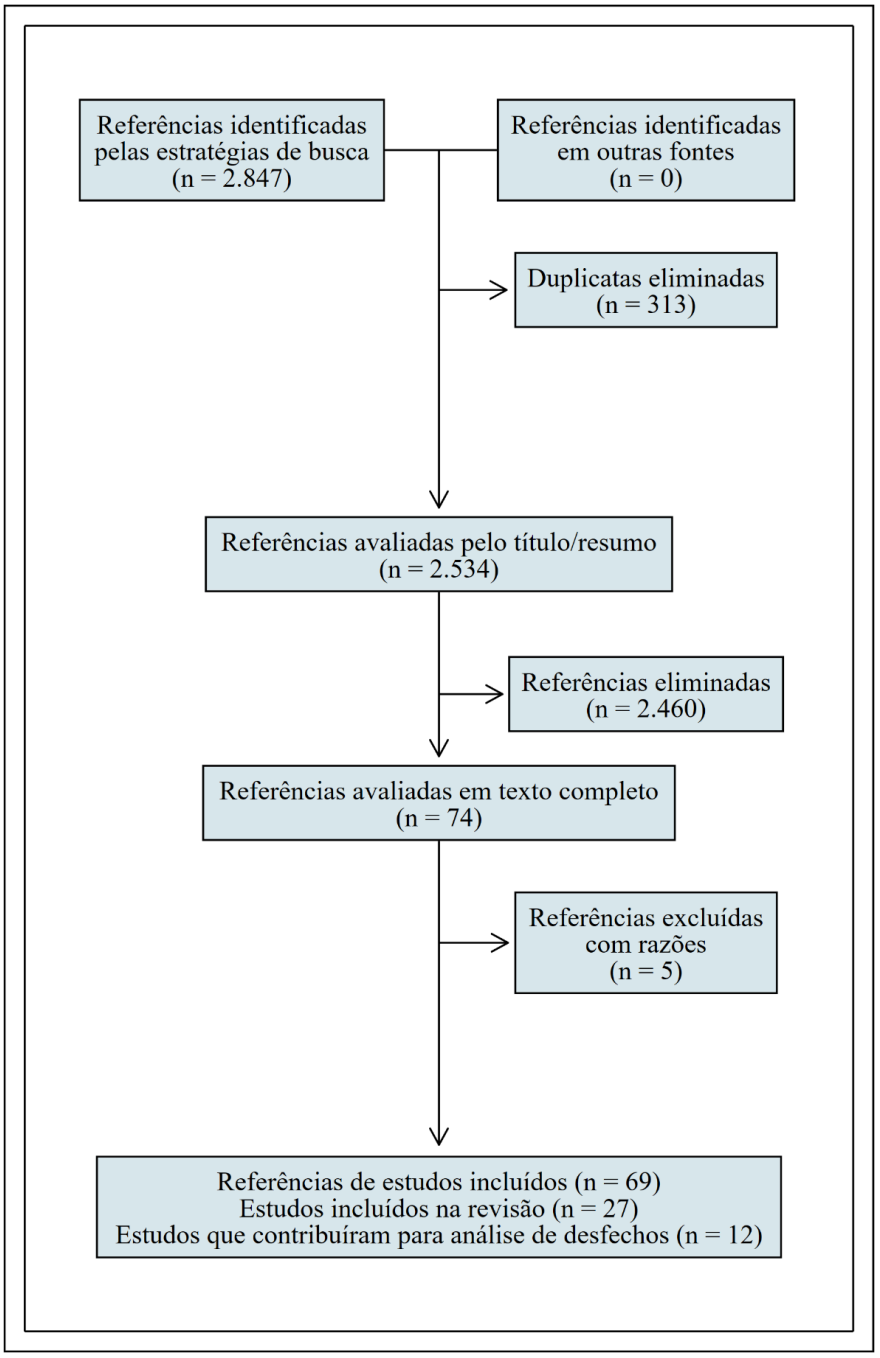
Após busca nas bases de dados, foram identificadas 2.847 referências, das quais 313 duplicatas foram excluídas. As 2.534 referências restantes foram analisadas por título e resumo, resultando na pré-seleção de 74 referências potencialmente elegíveis para serem avaliadas em texto completo. Após essa avaliação, cinco referências foram excluídas e 69 referências incluídas. A lista dos estudos excluídos, juntamente com as justificativas para exclusão, encontra-se no **Anexo III.**

Ao final, 27 ECR[44-70] (publicados em 69 referências) foram incluídos nesta revisão sistemática:

- doze ECR finalizados com resultados de desfechos disponíveis;[44-55]
- sete ECR em andamento e sem resultados (**Anexo V**);[56-62]
- quatro com *status* interrompido nas bases de registro (**Anexo VI**);[63-66]
- um com *status* finalizado no clinicaltrials.gov e sem resultados disponíveis (**Anexo VI**);[67]
- três ECR com *status* "desconhecido" (**Anexo VI**).[68-70]

Desta forma, 12 ECR contribuíram com análises dos resultados de desfechos desta revisão. A **Figura 1** apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos.

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



7.2. Características dos estudos incluídos

Os 12 ECR incluídos e com resultados apresentados foram publicados entre 1997[50] e 2025. [44-46] Quanto ao delineamento, a maioria adotou o desenho paralelo (sete ECR), enquanto cinco apresentaram desenho cruzado (*crossover)*. O tamanho das amostras variou de 11[50] a 75 participantes.[49]

Em relação ao perfil dos participantes, houve predominância de mulheres. A média de idade dos participantes variou de 73[46] a 87 anos,[47] porém essas informações não foram localizadas em três dos estudos incluídos.[45,50,52] O tempo de seguimento variou de 3[49,54] a 26 semanas,[46] sendo que um dos estudos não informou claramente a duração do acompanhamento.[50] Quanto às fontes de financiamento, observaram-se estudos apoiados por agências governamentais,[44,46,49,50,51,53,54,55] universidades[45,52] e indústria.[47,48]

Em relação ao tipo de intervenção, cinco ECR utilizaram formulações de cannabis contendo doses de CBD associadas ao THC,[44-48] dois empregaram formulações exclusivas de CBD[51,52], dois de THC isolado,[53,54] dois utilizaram dronabinol (derivado sintético)[49,50] e um utilizou a nabilona (outro derivado sintético).[55] Todos os estudos adotaram placebo como comparador.

As principais características dos ECR incluídos estão apresentadas no **Quadro 8**. Os ECR em andamento e suas características estão apresentados no **Anexo V** e os ECR sem resultados ou com *status* desconhecido estão apresentados **no Anexo VI**.

Quadro 8. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos e com resultados disponíveis (n = 12).

Estudo (Autor, ano)	Delineamento do estudo /	Registro do protocolo	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Conflitos de interesse	Fontes de financiamento
STAND trial **Alberty n, 2025**	ECR, paralelo, fase II Finalizado com resultados publicados	ISRCTN 7163562	Inglaterra Novembro de 2021 a julho de 2022	Pessoas com diagnóstico provável de doença de Alzheimer: ● Critérios do NINCDS-ADRDA ● Agitação/agressão: CMAI ≥ 45 e/ou ● NPI-NH de agitação ≥ 4 ● Residentes em instituições de longa permanência ● História de pelo menos duas semanas de problemas comportamentais ● Idade: entre 55 e 95 anos (n = 29) Idade média = 80,8 anos Sexo = 48,3% mulheres	Sativex (spray de nabiximols) Cada pulverização contém CBD 2,5 mg / THC 2,7 mg Titulação: início com uma pulverização ao dia, com aumento gradual de uma pulverização por dia por três dias até um máximo de quatro pulverizações/dia (CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg) (n = 15) Frequência: uma vez ao dia por quatro semanas, com acompanhamento até oito semanas	Placebo Spray com o mesmo aroma e cor de óleo de hortelã da intervenção Titulação: semelhante ao placebo (n = 14) Frequência: semelhante placebo	Primários ● Adesão ao tratamento ● Tolerabilidade: eventos adversos, descontinuação da medicação, medicamentos de resgate ● Segurança: amostras de sangue, sinais vitais Secundários ● Agitação / agressividade: CMAI ● Sintomas neuropsiquiátricos: NPI-NH ● Função cognitiva: MMSE ● Funcionalidade: FAST ● Fragilidade: CFS ● Qualidade de vida: QOL-AD care home ● Qualidade de vida: QUALID ● Dor: APS ● Eventos adversos	Todos os autores declararam ter recebido financiamento ou participado de conselhos de associações ou agências de saúde	Alzheimer's Research UK; No: 207711 (Inglaterra e País de Gales), SC041156 (Escócia) e Global Clinical Trials Fund.

Estudo (Autor, ano)	Delineamento do estudo /	Registro do protocolo	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Conflitos de interesse	Fontes de financiamento
							Desfechos qualitativos ● Atitudes em relação aos medicamentos à base de cannabis ● Questões/benefícios da administração por spray nesta população ● Viabilidade e aceitabilidade da utilização na população ● Fatores das atividades/procedimentos regulares dos lares de idosos que podem facilitar ou inibir a implementação eficaz do Sativex® na prática *Mensurados no início do estudo, e nas semanas 2, 4, 6 e 8*		
Bianchi, 2025 **MedCan Dem**	ECR, *crossover*, fase II/III	Não relatado	Suíça Setembro de 2023 a	Pessoas diagnosticadas com demência grave e problemas de comportamento ● CDR ≥ 3	Óleo de extrato completo de *Cannabis sativa*	Placebo Óleo de semente de cânhamo contém CBD < 0,1mg /	Primários ● Agitação: CMAI Secundários ● Dor: DPS	Os autores declararam não ter conflitos de interesses	Fonte anônima e Universidade de Geneva

Estudo (Autor, ano)	Delineamento do estudo /	Registro do protocolo	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Conflitos de interesse	Fontes de financiamento
	Resultados parciais		novembro de 2024	● NPI > 10 ● Residentes em instituições de longa permanência ● Vacina Covid-19 ● Idade: igual ou maior a 55 anos (n = 27) Idade média = não relatado Sexo = não relatado Tipos de demência = não relatado	Óleo contém CBD 22 mg / THC 11 mg Titulação: início com CBD 5 mg / THC 2,5 mg (7 gotas) 1x/dia, até 28 gotas duas vezes ao dia (máximo de 56 gotas = CBD 40 mg / THC 20 mg) (n = não informado) Frequência: 2x/dia a partir do dia 3 por oito semanas, e uma semana de *washout* seguida de mais oito semanas	THC < 0,1mg, com cor e odor semelhantes Titulação: não informado (n = não informado) Frequência: não informado	● Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais: NPI ● Rigidez: UPDRS ● Atividades diárias: escore 0-10; quanto maior, pior ● Alteração de comportamento: escore 0-10; quanto maior, pior ● Impressão da equipe: escore 1-7; quanto maior, pior ● Impressão da família: escore 1-7; quanto maior, pior ● Evolução da dosagem ● Mudança na atividade enzimática ● Concentração plasmática de THC, CBD, 11-hydroxi-tetrahidrocanabidiol e 11-nor-9-carboxi-tetrahidrocanabidiol; e dos endocanabinoides	financeiros ou não financeiros	Intervenção, placebo e tratamento pós-estudo foram fornecidos pela Cannapharm AG sem custo e sem envolvimento com o estudo

Estudo (Autor, ano)	Delineamento do estudo /	Registro do protocolo	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Conflitos de interesse	Fontes de financiamento
							anandamina e 1-arachidoniglicerol ● Qualquer evento adverso ● Eventos adversos graves *Mensurados no início do estudo, e após 4 e 8 semanas de intervenção; e ao final do estudo, e depois de 1 semana*		
Cury, 2025	ECR, paralelo, fase II Finalizado com resultados publicados	RBR-4cs7kjz	Brasil Maio de 2021 a agosto de 2022	Pessoas com diagnóstico de Doença de Alzheimer ● Critérios NINCDS-ADRDA há pelo menos 1 ano ● Idade: maiores de 60 anos (n = 29) Idade média = 73 anos Sexo = 57% mulheres	Extrato de canabinoide Óleo contém 0,35 ml de CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg em azeite de oliva extra virgem com 0,5% de acidez Titulação: início e manutenção de administração oral 0,35 ml de óleo uma vez ao dia	Placebo Óleo de azeite extra virgem com 0,5% de acidez similar em odor, sabor e aparência da intervenção Titulação: semelhante intervenção. Frequência: semelhante intervenção (n = 14)	Primários ● Função cognitiva: MMSE Secundários ● Função cognitiva: ADAS-cog ● Gravidade geral da demência: DSRS ● Depressão: CSDD ● Depressão: GDS ● Qualidade de vida: QoL-AD ● Qualidade do sono: PSQI ● Qualidade do sono: ESS	Dois autores declararam ser sócios de uma organização que tem como objetivo realizar ensaios clínicos sobre cannabis	CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brasil), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasil) e Associação Brasileira de Apoio a Cannabis Esperança

Estudo (Autor, ano)	Delineamento do estudo /	Registro do protocolo	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Conflitos de interesse	Fontes de financiamento
					Frequência: 1 vez ao dia por 26 semanas (n = 15)		● Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais: NPI-Q ● Eventos adversos: CTCAE *Mensurados no início do estudo e após 2, 4, 8, 12 e 26 semanas*		
Forester, 2017 **THC-AD trial**	ECR, paralelo, fase II Resultados parciais	NCT02792257	Estados Unidos Março de 2017 até incluir 80 participantes	Pessoas com diagnóstico de doença Alzheimer ● Critérios McKhann 2011 ● Agitação severa: critérios IPA 2015 ● Idade: entre 60 e 95 anos (n = 75) Idade média = 77,8 anos Sexo = 65,5% mulheres	Dronabinol Cápsulas de 2,5 mg de dronabinol Titulação: 2,5 mg 2x/dia na primeira semana com aumento para 5 mg 2x/dia nas semanas 2 e 3 Frequência: 2 vezes ao dia por três semanas (n = 38)	Placebo Composição: não informado Titulação: não informado Frequência: não informado (n = 37)	Primários ● Agitação: PAS ● Agitação/agressão: NPI-C subescalas Agitação/Agressão Secundários ● Sintomas comportamentais e neuropsicológicos: NPI-C ● Agitação / agressividade: CMAI ● Gravidade geral da demência: CGI-C ● Atividades da vida diária: Activities of Daily Living ● Função cognitiva: MMSE	Não relatado	National Institute on Aging, R01AG050515

Estudo (Autor, ano)	Delineamento do estudo /	Registro do protocolo	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Conflitos de interesse	Fontes de financiamento
							● Gravidade geral da demência: SIB ● Eventos adversos ● Desfechos subjetivos ● Amostras de DNA ● Amostras de soro *Mensurado no início do estudo e após 1, 2 e 3 semanas*		
Hermush, 2022	ECR, paralelo, fase II Finalizado com resultados publicados	NCT03328676	Israel Dezembro 2017 a setembro 2019	Pessoas com diagnóstico de demência ● Critérios DSM-V ● MMSE: < 26 ● Subescore de agitação agressividade ≥ 3 ● Cuidador período integral ● Idade: maior de 60 anos. (n = 64) Média idade = 79,4 anos Sexo = 60,0% mulheres Tipos de demência = não relatado	Óleo Avidekel Óleo: extração de etanol rico em CBD (~15%) e pouco THC (~0,5%) dissolvido em azeite de oliva. Óleo contém CBD 30% / THC 1% / Cannabichromene (CBC) 1% / Cannabigerol (CBG) 0,5% e Cannabidivarin (CBDV) 0,5%. Cada gota contém aproximadamente CBD 11,8 mg / THC 0,5 mg	Placebo Óleo: azeite de oliva e clorofila Gotas administradas 3 vezes ao dia Titulação: não informado (n = 22) Frequência: semelhante placebo	Primários ● Agitação: CMAI Secundários ● Sintomas comportamentais e neuropsiquiátricos: NPI ● Depressão: GDS ● Dor: PAINAD ● Impressão clínica global: CGI- S-A/A ● Função cognitiva: MMSE *Mensurado no início do estudo e após 16 semanas*	Dois autores relataram relações empregatícias com a Tikun-Olam Cannbit Pharmaceuticals Ltd. e um deles está registrado como inventor do produto investigado.	TO Pharmaceuticals LLC.

Estudo (Autor, ano)	Delineamento do estudo /	Registro do protocolo	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Conflitos de interesse	Fontes de financiamento
					Titulação: início com 3 gotas/dia por dois dias; aumento de 1 gota/dose a cada dois dias até o máximo de 21 gotas/dose (n = 42) Frequência: 3 vezes ao dia (manhã, tarde e noite) por 16 semanas				
Herrmann, 2019	ECR, *crossover*, fase II/III Finalizado com resultados publicados	NCT02351882	Canadá Setembro 2015 a dezembro 2017	Pessoas diagnosticadas com demência devido a Doença de Alzheimer ou vascular ● Critério: DSM-V ● MMSE ≤ 24 ● NPI subescala agitação ≥ 3 ● Se utilizando medicações para melhora cognitva, dose estável pelos últimos seis meses ● Se a medicação para melhora cognitiva tiver sido descontinuada,	Nabilona Cápsulas de 1 mg de nabilona (THC sintético) Titulação: início com 0,25 mg antes de dormir por 3 noites e aumentar para 0,5 mg/dia pelos próximos 4 dias (semana 1). Na semana 2, aumento de dose para 1 mg/dia. Semanas 3 e 4 dose flexível 1 a	Placebo Composição: não informado Titulação: semelhante intervenção (n = 38) Frequência: semelhante intervenção.	Primários ● Agitação: CMAI Secundários ● Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais: NPI ● Função cognitiva: MMSE ● Função cognitiva: SIB ● Função cognitiva: ADAS-Cog ● Gravidade geral da demência: ADCS - CGIC	Cinco autores declararam ter recebido financiamento da indústria ou de associações especializadas na doença de Alzheimer	Alzheimer's Drug Discovery Foundation (bolsa 1012358); Cures Within Reach, and Alzheimer Society of Canada (bolsa 15-17); e Canadian Consortium on Neurode- generation in Aging (CCNA) Team11.

Estudo (Autor, ano)	Delineamento do estudo /	Registro do protocolo	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Conflitos de interesse	Fontes de financiamento
				participar apenas 1 mês após interrupção. ● Idade: 55 anos ou mais (n = 39) Idade média = 87 anos Sexo = 23% mulheres	2 mg/dia, a depender da tolerabilidade do participante. (n = 38) Frequência: 1 vez ao dia por 6 semanas com 1 semana de *washout*		Outros desfechos ● Dor: PAINAD ● Status nutricional: MNA-SF ● Batimentos cardíacos ● Níveis de biomarcadores sanguíneos ● Pressão arterial *Mensurados no baseline e após 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 e 15 semanas*		
Pessoa, 2024	ECR, paralelo, fase II/III Resultados parciais	RBR-686kmpz	Brasil Fevereiro de 2024 até 30 participantes	Pessoas diagnosticadas com demência vascular ● NPI > 4 ● Cuidador formal ou informal ● Dose estável de psicotrópicos pelos últimos 30 dias ● Idade: 60 anos ou mais (n = 30) Idade média = não relatado	Canabidiol Óleo com 2 ml (300 mg CBD) ao dia de canabidiol Titulação: início e manutenção de administração oral 2 ml de óleo uma vez ao dia (n = 8*)	Placebo Óleo de milho, 2 ml ao dia Titulação: início e manutenção de administração oral 2 ml de óleo de milho uma vez ao dia (n = 10*) Frequência: semelhante intervenção	Primários ● Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais: NPI ● Estado mental: BPRS Secundários ● Gravidade geral da demência: CGIS ● Eventos adversos ● Função cognitiva: MMSE ● Função cognitiva: BCSB	Não relatado	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-Universidade de São Paulo (FMRP-USP) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

Estudo (Autor, ano)	Delineamento do estudo /	Registro do protocolo	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Conflitos de interesse	Fontes de financiamento
				Sexo = não relatado	Frequência: 1 vez ao dia por 4 semanas *n analisado até o momento da publicação	*n analisado até o momento da publicação	● Atividades da vida diária: Katz Index of Independence in Activities of Daily Living ● Atividades da vida diária: Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale ● Impressão do cuidador: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly ● Sobrecarga do cuidador: ZBI *Mensurados no início do estudo e após 1, 2 e 4 semanas*		
Timler, 2023	ECR, *crossover*, fase II Finalizado com resultados publicados	ACTRN126190004 64156	Austrália Janeiro de 2019 a novembro de 2021	Pessoas com diagnóstico de demência leve ● MMSE ≥ 20 ● Residentes em instituições de longa permanência ● Deambulantes ● Fluentes em inglês	Óleo de cannabis medicinal em spray (CogniCan) Cada pulverização contém CBD 1,7 mg / THC 2,5 mg Titulação: início com uma	Placebo Spray contendo óleo a base de terpeno imitando a intervenção Titulação: semelhante intervenção	● Sintomas neuropsiquiátricos: NPI-NH ● Agitação: CMAI ● Qualidade de vida: QOL-AD ● Dor: APAS ● Frequência cardíaca ● Pressão arterial ● Peso	Os autores declaram que tomaram diferentes medidas de precaução para minimizar potenciais conflitos de interesse	MGC Pharmaceuticals Ltd., Perth, Australia

Estudo (Autor, ano)	Delineamento do estudo /	Registro do protocolo	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Conflitos de interesse	Fontes de financiamento
				● Idade: 65 anos ou mais (n = 22) Idade média = 85 anos Sexo = 77% mulheres	pulverização às 14h com aumento gradual entre manhã e tarde até o máximo de 20 pulverizações/dia (50 mg de THC) (n=11) Frequência: 2 vezes ao dia por 6 semanas com 2 semanas de *washout*	(n=11) Frequência: semelhante intervenção	● Composição corporal: massa magra, óssea e gordura ● Eventos adversos ● Percepção do cuidador *Mensurado no início do estudo e nos dias 24, 42, 56, 80, 97 e 112 da intervenção*	advindos do envolvimento da empresa financiadora do estudo, como a exclusão da participação de colaboradores da empresa como pesquisadores	
Van den Elsen, 2015	ECR, *crossover*, fase II	NCT01302340	Holanda Setembro de 2011 a dezembro de 2013	Pessoas diagnosticadas com demência, podendo ser doença de Alzheimer, vascular ou mista ● Critérios NINCDS-ADRA ou NINCDS-AIREN ● NPI ≥ 10 ● CDR entre 0,5 e 3 ● Cuidador informal ● Idade: acima de 18 anos (n = 22)	THC Tabletes contém 0,75 e 1,5mg de THC Titulação: início e manutenção com 0,75 mg THC duas vezes ao dia no período A (fase 1 do *crossover*) e 1,5 mg duas vezes ao dia no período B (últimos três blocos de tratamento)	Placebo Tabletes Titulação: início e manutenção com 2 tabletes ao dia Frequência: semelhante intervenção (n = 11)	Primários ● Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais: NPI Secundários ● Agressividade/agitação: CMAI ● Fadiga do cuidador: ZBI ● Eventos adversos graves ● Eventos adversos ● Equilíbrio e marcha: Tinetti POMA e	Três autores relataram ter recebido financiamento da European Regional Development Fund, porém declaram que não houve envolvimento direto do Fundo com o desenvolvimento e análise do estudo	European Regional Development Fund e província de Guéldria

Estudo (Autor, ano)	Delineamento do estudo /	Registro do protocolo	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Conflitos de interesse	Fontes de financiamento
				Idade média = 76,4 anos Sexo = 31,8% mulheres Tipos: Alzheimer = 18 (81,8%) Mista = 3 (13,6%) Vascular = 1 (4,5%)	Frequência: duas vezes ao dia por 6 semanas e depois mais 6 semanas (n = 11)		TUG, GAIRTrite e SwayStar ● Sensação de dispersão: VAS *Mensurados no início do estudo, nos dias 3 e 10 durante os blocos de tratamento*		
Van den Elsen, 2015b	ECR, paralelo, fase II	NCT01608217 / EudraCT 2011-005289-39	Holanda Novembro de 2012 a Junho de 2014	Pessoas diagnosticadas com demência, podendo ser doença de Alzheimer, vascular ou mista ● Critérios NINCDS–ADRDA ou IRI'EN ● NPI ≥ 10 ● Agitação, agressividade ou alteração do comportamento motor há pelo menos 1 mês ● Idade: igual ou maior a 40 anos (n = 50) Idade média = 78,4 anos	THC (Namisol) Cada tablete contém 1,5 mg de THC Titulação: não houve. O participante recebeu 1 tablete de 1,5 mg de THC 3x/dia. Frequência: três vezes ao dia (manhã, tarde e noite) por três semanas. (n = 24)	Placebo Titulação: semelhante intervenção Frequência: semelhante intervenção (n = 26)	Primários ● Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais: NPI Secundários ● Dor: PACSLAC-D ● Agitação / agressão: CMAI ● Qualidade de vida: QoL-AD ● Atividades da vida diária: Barthel Index ● Memória: PAL-WMS-R ● Eventos adversos ● Dor: VRS *Mensurados no início do estudo, e semanas 2 e 3*	Três autores relataram ter recebido financiamento para a condução do estudo. Todos os outros autores declararam não ter conflitos de interesse.	European Regional Development Fund e província de Guéldria A intervenção avaliada foi fornecida pela Echo Pharmaceuticals, Weesp, Holanda.

Estudo (Autor, ano)	Delineamento do estudo /	Registro do protocolo	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Conflitos de interesse	Fontes de financiamento
				Sexo = 50,0% mulheres Tipos de demência: Alzheimer = 34 (68%) Mista = 9 (18%) Vascular = 7 (14%)					
Velayudhan, 2024	ECR, paralelo, fase II Finalizado com resultados	EudraCT 2019-002106-52	Reino Unido Maio de 2021 a março de 2022	Pessoas com possível ou provável diagnóstico de Doença de Alzheimer ● NPI ≥ 4 e pelo menos 1 item com pontuação 2 ou mais (frequência × gravidade) em um dos domínios de ansiedade, agitação, alucinações ou delírios ● Idade: 55 anos ou mais (n = 16) Idade média = 77,9 anos Sexo = 93% mulheres	CBD Cápsula oral de CBD contendo 200 mg Titulação: início com uma cápsula por dia, dia 8 aumento para duas cápsulas por dia e dia 15 aumento para até o máximo de três cápsulas por dia Frequência: uma vez ao dia por 6 semanas (n = 9)	Placebo Cápsula oral dura de placebo Titulação: semelhante intervenção Frequência: semelhante intervenção (n = 7)	Primários ● Aceitabilidade ● Adesão ao tratamento Secundários ● Eventos adversos graves ● Qualquer evento adverso *Mensurados no início do estudo e após 6 semanas*	Três autores declararam ter recebido financiamento de fundos para pesquisas sobre Parkinson e Alzheimer. Dois autores declararam ser colaboradores da empresa que forneceu a droga de forma gratuita. Dois autores declararam ter recebido honorários de diferentes empresas farmacêuticas	King's Health Partners Research & Development Challenge Funds (Project 659553/ RE14738), Psychiatry Research Trust (Project 586662/ RE15411), e Rosetrees Trust (Project 593627/ RE16047)

Estudo (Autor, ano)	Delineamento do estudo /	Registro do protocolo	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Conflitos de interesse	Fontes de financiamento
Volicer, 1997	ECR, *crossover*, fase II	Não relatado	Estados Unidos Período: não informado	Pessoas com diagnóstico provável de doença de Alzheimer, ● Recusa alimentar ● Sem sinais de engasgo (n = 11) Idade média = não relatado Sexo = não relatado	Dronabinol Composição: não informado Titulação: não informado Frequência: não informado (n = não informado)	Placebo Composição: não informado Titulação: não informado Frequência: não informado (n = não informado)	● Peso ● Ingestão calórica ● Alteração de comportamento ● Afeto negativo e afeto positivo ● Eventos adversos *Mensurados em 6 e 12 semanas*	Não relatado	Department of Veterans Affairs e UNIMED Pharmaceuticals, Inc.

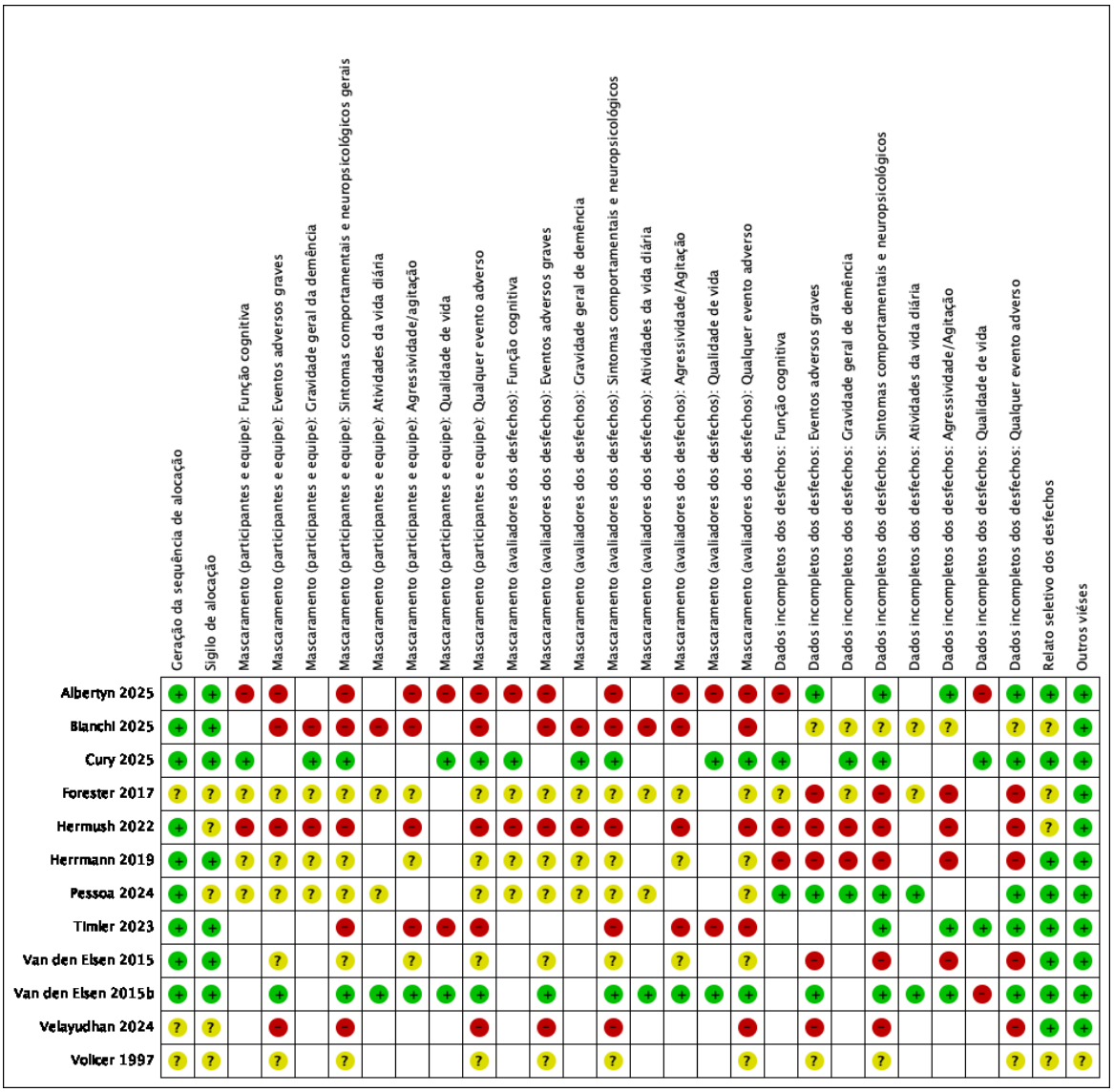
Legenda: ADAS-Cog, Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale; ADCS-CGIC, Alzheimer's Disease Cooperative Study - The Clinician Global Impression; APS, Abbey Pain Scale; BCSB, Brief Cognitive Screening Battery; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; B-VAS, Bowdle Visual Analogue Scale; CBC, Cannabichromene; CBD, canabidiol; CBDV, Cannabidivarin; CBG, Cannabigerol; CDR, Clinical Dementia Rating; CFS, Clinical Frailty Scale; CGI-C, Clinical Global Impression of Change; CGI-S, Clinical Global Impression Scale; CGI-S-A/A, Clinical Global Impression for Agitation and Aggression; CMAI, Cohen-Mansfield Agitation Inventory; CSDD, Cornell Scale for Depression in Dementia; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPS, Doloplus pain scale; DSRS, Dementia Severity Rating Scale; ECR, ensaio clínico randomizado; ESS, Epworth Sleepiness Scale; FAST, Functional Assessment Staging of Alzheimer's Disease; GDS, Geriatric Depression Scale; MMSE, Mini Mental State Examination; MNA-SF, Mini Nutritional Assessment - Short Form; NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; NPI, Neuropsychiatric Inventory; NPI-NH, Neuropsychiatric Inventory – Nursing Home; PACSLAC-D, Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate Dutch version; PAINAD, Pain Assessment in Advanced Dementia Scale; PAL-WMS-R, Paired Associates Learning test Wechsler Memory Scale Revised; PAS, Pittsburgh Agitation Scale; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; QoL-AD, Quality of Life in Alzheimer's Disease Scale; QUALID, Quality of Life in Late-Stage Dementia Scale; SIB, Severe Impairment Battery; THC, Delta-9-tetrahidrocanabinol; Tinetti-POMA, Tinetti Performance–Oriented Mobility Assessment; TUG, Timed Up and Go; UPDRS, Unified Parkinson Disease Rigidity Scale; VRS, Verbal Rating Scale; ZBI, Zarit Burden Interview.

7.3. Risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés dos ECR incluídos, analisados por desfechos, está representado na **Figura 2** e detalhado no **Anexo IV**.[43]

Para quatro estudos (um terço do total) foram localizados apenas resumos com poucas informações, por isso o julgamento para a maioria dos domínios desses estudos foi incerto.[49,50,52,55]

Figura 2. Risco de viés dos estudos incluídos.



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

7.4. Resultados dos ECR incluídos e avaliação da certeza da evidência

Não foram realizadas sínteses quantitativas (metanálise) devido à heterogeneidade dos estudos, principalmente relacionada às diferenças entre as doses, tempo de tratamento e formas de administração dos medicamentos e produtos à base de cannabis e seus derivados analisados pelos estudos incluídos.

Os resultados dos ECR incluídos estão apresentados de forma narrativa, conforme as comparações analisadas nesta revisão sistemática, e considerando os desfechos analisados pelos estudos incluídos. Os resultados dos estudos individuais, por desfecho, foram disponibilizados no **Anexo IV**.

Quatro dos cinco estudos do tipo *crossover* (ou cruzado, onde o mesmo participante testa todas as intervenções em sequência, servindo como seu próprio controle) não relataram os dados referentes apenas à primeira fase de tratamento.[45,48,50,55] O quinto estudo apresentou dados referentes à primeira fase, mas apenas para dois desfechos (sintomas comportamentais e neuropsicológicos e agitação/agressividade).[53]

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

- **CBD/THC *versus* placebo:** cinco estudos que avaliaram essa comparação foram incluídos.[44-48] Os resultados foram apresentados individualmente por dose, conforme o **Quadro 9**. Não foi possível realizar metanálise, pois os estudos utilizaram diferentes doses de administração, o que inviabilizou a comparação adequada entre os grupos.
- **CBD isolado *versus* placebo:** dois estudos que avaliaram essa comparação foram incluídos.[51,52] Os resultados foram apresentados individualmente por dose, conforme o **Quadro 10.** Não foi possível realizar metanálises, pois os estudos utilizaram diferentes doses de administração (300 mg/dia e 600 mg/dia), o que inviabilizou a comparação adequada entre os grupos.
- **THC isolado *versus* placebo:** dois estudos que avaliaram essa comparação foram incluídos.[53,54] Os resultados foram apresentados individualmente por dose, conforme o **Quadro 11.** Não foi possível realizar metanálises, pois os estudos utilizaram diferentes doses de administração (3,0 mg e 4,5 mg), o que inviabilizou a comparação adequada entre os grupos.

- **Dronabinol *versus* placebo:** dois estudos que avaliaram essa comparação foram incluídos.[49,50] Os resultados de apenas um deles foram apresentados individualmente por dose, conforme o **Quadro 12.** O segundo estudo[50] não apresentou informações sobre as doses utilizadas nem seus resultados, assim, não foi possível realizar metanálise.
- **Nabilona *versus* placebo:** apenas um estudo avaliou essa comparação. Porém, este estudo foi um do tipo *crossover* (cruzado) que apresentou apenas os dados agrupados, não foi possível extrair as informações apenas da primeira fase.[55]

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

Cinco estudos investigaram a combinação de CBD/THC em diferentes formulações e doses.[44-48]

7.4.1.1. CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg/ dia

Um estudo avaliou a dose CBD 2,5 mg / THC 2,7 mg, em spray (Sativex®) para administração oral, com dose final de CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg/ dia (4 pulverizações ao dia) para pessoas com doença de Alzheimer.[44]

Desfechos primários

Função cognitiva

A função cognitiva foi mensurada por meio da ferramenta MMSE (pontuação 0-30; quanto maior, melhor; com diferença clinicamente relevante de 2 a 3 pontos).[44] Apesar do estudo ter reportado médias e desvios-padrão para ambos os grupos, apenas um participante do estudo apresentou dados disponíveis na avaliação de seguimento, impossibilitando a estimativa da intervenção. Assim, observou-se um efeito incerto sobre a função cognitiva após oito semanas de seguimento (DM não estimado; n = 1; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-A**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Eventos adversos graves

O estudo registrou um evento adverso grave no grupo intervenção e um no grupo placebo.[44] Observou-se incerteza sobre o risco na incidência de eventos adversos graves após oito semanas de seguimento (RR 0,93; IC95% 0,06 a 13,54; 1 ECR, n = 29; certeza de evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-A**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Desfechos secundários

Gravidade geral da demência

Desfecho não avaliado.

Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais

Os sintomas foram mensurados por meio da ferramenta NPI-NH (pontuação 0-144; quanto maior a pontuação, piores os sintomas; com diferença clinicamente relevante de 2,8 a 4,0).[44] Observou-se efeito incerto sobre os sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais, com DM 13,90 após oito semanas de seguimento (DM 13,90; IC95% 0,63 a 27,17; n = 28; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-A)**. A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Atividades da vida diária

Desfecho não avaliado.

Agressividade ou agitação

A agressividade ou agitação foi mensurada por meio da ferramenta CMAI (pontuação 29-203; quanto maior, mais manifestações do comportamento; mudança entre 15 e 25 pontos considerada clinicamente relevante).[44] Observou-se efeito incerto sobre a agitação, com DM 15,00 após oito semanas de seguimento (DM 15,00; IC95% -1,89 a 31,89; n = 28; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-A)**. A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi mensurada por meio da ferramenta QoL-AD (pontuação 13-52; quanto maior, melhor a qualidade de vida; com diferença clinicamente relevante de 2 a 3 pontos).[44] Apesar do estudo ter reportado médias e desvios-padrão para ambos os grupos, apenas três participantes do estudo contribuíram com dados disponíveis na avaliação de seguimento, impossibilitando a estimativa da intervenção. Assim, observou-se um efeito incerto sobre a qualidade de vida em um período de oito semanas de seguimento (DM não estimado; n = 3; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-A**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Este mesmo estudo também utilizou a ferramenta QUALID (pontuação 11-55; quanto maior a pontuação, pior; sem definição de diferença clinicamente relevante). Para esta, observou-se um efeito incerto sobre a qualidade de vida, com DM -0,10 após oito semanas de seguimento (DM -0,10; IC95% -7,00 a 6,80; n = 28; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-A)**. A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Quaisquer eventos adversos

O estudo registrou quatro participantes com pelo menos um evento adverso no grupo intervenção e dois no grupo placebo, indicando incerteza sobre o risco, com RR 1,87 após oito semanas de seguimento (RR 1,87; IC95% 0,40 a 8,65; 1 ECR, n = 29; certeza de evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-A**). [44] A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão

7.4.1.2. CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia

Um estudo avaliou a dose CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg, em solução oral (óleo de extrato de canabinoides), com dose final de CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia (0,35 ml uma vez ao dia), também para pessoas com doença de Alzheimer.[46]

Desfechos primários

Função cognitiva

A função cognitiva foi mensurada por meio da ferramenta MMSE (pontuação 0-30; quanto maior, melhor; com diferença clinicamente relevante de 2 a 3 pontos).[46] Observou-se um efeito incerto sobre a função cognitiva após oito semanas de seguimento, com DM de 2,2 após 26 semanas de seguimento (DM 2,2; IC95% -0,17 a 4,57; n = 28; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-C**).

No mesmo estudo, a função cognitiva também foi avaliada por meio da ferramenta ADAS-Cog (pontuação 0-70; quanto maior, pior; com diferença clinicamente relevante de 3 pontos). Observou-se um efeito incerto sobre a função cognitiva por meio da ferramenta ADAS-Cog, com DM 0,90 após 26 semanas de seguimento (DM 0,90; IC95% -7,22 a 9,02; n = 28; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-C**). A certeza na evidência foi reduzida por imprecisão.

Eventos adversos graves

Desfecho não avaliado.

Desfechos secundários

Gravidade geral da demência

A gravidade foi mensurada por meio da ferramenta DSRS (pontuação 0-54; quanto maior, pior; com diferença clinicamente relevante não informada pela ferramenta). [46] Observou-se efeito incerto na gravidade geral da demência, com DM -1,20 após 26 semanas de seguimento (DM -1,20; IC95% -12,18 a 9,78; n = 28; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-C**). A certeza na evidência foi reduzida por imprecisão.

Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais

O estudo avaliou este desfecho utilizando a ferramenta NPI (pontuação 0-144; quanto maior a pontuação, piores os sintomas; com diferença clinicamente relevante de 2,8 a 4,0).[46] Observou-se efeito incerto sobre os sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais, com DM -0,80 após 26 semanas de seguimento (DM -0,80;

IC95% -12,39 a 10,79; n = 28; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-C)**. A certeza na evidência foi reduzida por imprecisão.

Atividades da vida diária

Desfecho não avaliado.

Agressividade ou agitação

Desfecho não avaliado.

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi mensurada por meio da ferramenta QoL-AD (pontuação 13-52; quanto maior, melhor a qualidade de vida; com diferença clinicamente relevante de 2 a 3 pontos).[46] Observou-se efeito incerto na qualidade de vida, com DM -0,70 após 26 semanas de seguimento (DM -0,70; IC95% -15,59 a 14,19; n = 28; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-C)**. A certeza na evidência foi reduzida por imprecisão.

Quaisquer eventos adversos

O estudo registrou que todos os participantes apresentaram pelo menos um evento adverso. [46] O CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia tem efeito incerto sobre o risco, com RR 1,00 após 26 semanas de seguimento (RR 1,00; IC95% 0,88 a 1,14; 1 ECR, n = 28; certeza de evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-C**). A certeza na evidência foi reduzida por imprecisão.

7.4.1.3. CBD 247,8 mg / THC 10,5 mg / dia

Um estudo avaliou com dose CBD 11,8 mg / THC 0,5 mg, em solução oral (óleo de *Cannabis indica* Avidekel®), com dose final de CBD 247,8 mg / THC 10,5 mg / dia (7 gotas três vezes ao dia), para pessoas com demência.[47]

Desfechos primários

Função cognitiva

A função cognitiva foi mensurada por meio da ferramenta MMSE (pontuação 0-30; quanto maior, melhor; com diferença clinicamente relevante de 2 a 3 pontos).[47] Observou-se um efeito incerto sobre a função cognitiva, com DM -3,30 após 16 semanas de seguimento (DM -3,30; IC95% -7,34 a 0,74; n = 52; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-E)**. A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Eventos adversos graves

O estudo registrou nove participantes com pelo menos um evento adverso grave no grupo intervenção e quatro no grupo placebo [47], indicando incerteza sobre o risco, com RR 1,22 após 16 semanas de seguimento (RR 1,22; IC95% 0,43 a 3,46; n = 57; 1 ECR; certeza de evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-E**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Desfechos secundários

Gravidade geral da demência

Desfecho não avaliado.

Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais

O estudo avaliou este desfecho utilizando a ferramenta NPI-NH (pontuação 0-144; quanto maior a pontuação, piores os sintomas; com diferença clinicamente relevante de 2,8 a 4,0).[47] Observou-se efeito incerto sobre os sintomas comportamentais e neuropsicológicos, com DM -9,80 após 16 semanas de seguimento (DM -9,80; IC95% -21,08 a 1,48; n = 52; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-E**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Atividades da vida diária

Desfecho não avaliado.

Agressividade ou agitação

A agressividade ou agitação foi mensurada por meio da ferramenta CMAI (pontuação 29-203; quanto maior, mais manifestações do comportamento; mudança entre 15 e 25 pontos considerada clinicamente relevante).[47] Observou-se efeito incerto sobre a agitação, com DM -12,20 após 16 semanas de seguimento (DM -12,20; IC95% -24,28 a -0,12; n = 52; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-E**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Este mesmo estudo também utilizou a ferramenta CGI (pontuação 1-7; quanto maior, mais grave o paciente; a ferramenta sugere que até a mudança de 1 ponto pode ser clinicamente relevante), para a qual também se observou efeito incerto, com DM -0,70 após 16 semanas de seguimento (DM -0,70; IC 95% -2,22 a 0,82; n = 52; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-E).** A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Qualidade de vida

Desfecho não avaliado.

Quaisquer eventos adversos

O estudo[47] registrou que 34 participantes do grupo intervenção e 18 do grupo controle relataram pelo menos um evento adverso, indicando incertezas sobre o risco, com RR 1,02 após 16 semanas (RR 1,02; IC95% 0,86 a 1,22; 1 ECR, n = 57; certeza de evidência muito baixa; **Quadro 9, Anexo VIII-E**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Os estudos que avaliaram a intervenção com doses **CBD 34,0 mg / THC 50 mg/ dia** e **CBD 40 mg / THC 20 mg** são estudos crossover e apresentaram apenas os dados agrupados, não sendo possível extrair as informações apenas da primeira fase (**Anexos VIII B e D).**

Quadro 9. CBD / THC versus placebo: resultados e avaliação da certeza da evidência.

Desfecho	Intervenção	Condição clínica	Ferramentas	Período de seguimento	n (intervenção/placebo)	Diferença de médias ou Risco Relativo (IC 95%)	Certeza da evidência
Desfechos primários							
Função cognitiva	CBD 2,5 mg / THC 2,7 mg, em spray (Sativex®) para administração oral, com dose final de CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg (4 pulverizações ao dia)	Doença de Alzheimer	MMSE	8 semanas	1/0	Não estimado	Muito baixa[a]
	CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg, em solução oral (óleo de extrato de canabinoides), com dose final de CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia (0,35 ml uma vez ao dia)	Doença de Alzheimer	MMSE	26 semanas	14/14	DM 2,2; IC95% -0,17 a 4,57	Muito baixa[b]
			ADAS-Cog			DM 0,90; IC95% -7,22 a 9,02	Muito baixa[b]
	CBD 11,8 mg / THC 0,5 mg, em solução oral (óleo de *Cannabis indica* Avidekel®), com dose final de CBD	Demência	MMSE	16 semanas	32/20	DM -3,30; IC95% -7,34 a 0,74	Muito baixa[a]

	247,8 mg / THC 10,5 mg / dia (7 gotas três vezes ao dia)						
Eventos adversos graves	CBD 2,5 mg / THC 2,7 mg, em spray (Sativex®) para administração oral, com dose final de CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg (4 pulverizações ao dia)	Doença de Alzheimer	Frequência de pessoas com pelo menos 1 evento adverso grave	8 semanas	15/14	RR 0,93; IC95% 0,06 a 13,54	Muito baixa[a]
	CBD 11,8 mg / THC 0,5 mg, em solução oral (óleo de *Cannabis indica* Avidekel®), com dose final de CBD 247,8 mg / THC 10,5 mg / dia (7 gotas três vezes ao dia)	Demência	Frequência de pessoas com pelo menos 1 evento adverso grave	16 semanas	37/20	RR 1,22; IC95% 0,43 a 3,46	Muito baixa[a]
Desfechos secundários							
Gravidade geral da demência	CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg, em solução oral (óleo de extrato de canabinoides), com dose final de CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia (0,35 ml uma vez ao dia)	Doença de Alzheimer	DSRS	26 semanas	14/14	DM -1,20; IC95% -12,18 a 9,78	Muito baixa[a]

Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	CBD 2,5 mg / THC 2,7 mg, em spray (Sativex®) para administração oral, com dose final de CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg (4 pulverizações ao dia)	Doença de Alzheimer	NPI-NH	8 semanas	15/13	DM 13,90; IC95% 0,63 a 27,17	Muito baixa[a]
	CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg, em solução oral (óleo de extrato de canabinoides), com dose final de CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia (0,35 ml uma vez ao dia)	Doença de Alzheimer	NPI	26 semanas	14/14	DM -0,80; IC95% -12,39 a 10,79	Muito baixa[b]
	CBD 11,8 mg / THC 0,5 mg, em solução oral (óleo de *Cannabis indica* Avidekel®), com dose final de CBD 247,8 mg / THC 10,5 mg / dia (7 gotas três vezes ao dia)	Demência	NPI-NH	16 semanas	32/20	DM -9,80; IC95% -21,08 a 1,48	Muito baixa[a]
Agressividade ou agitação	CBD 2,5 mg / THC 2,7 mg, em spray (Sativex®) para administração oral,	Doença de Alzheimer	CMAI	8 semanas	15/13	DM 15,00;	Muito baixa[a]

	com dose final de CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg (4 pulverizações ao dia)					IC95% -1,89 a 31,89	
	CBD 11,8 mg / THC 0,5 mg, em solução oral (óleo de *Cannabis indica* Avidekel®), com dose final de CBD 247,8 mg / THC 10,5 mg / dia (7 gotas três vezes ao dia)	Demência	CMAI	16 semanas	32/20	DM -12,20; IC95% -24,28 a -0,12	Muito baixa[a]
			CGI-S		32/20	DM -0,70; IC 95% -2,22 a 0,82	Muito baixa[a]
Qualidade de vida	CBD 2,5 mg / THC 2,7 mg, em spray (Sativex®) para administração oral, com dose final de CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg (4 pulverizações ao dia)	Doença de Alzheimer	QoL-AD	8 semanas	2/1	Não estimado	Muito baixa[a]
			QUALID	8 semanas	15/13	DM -0,10; IC 95% -7,00 a 6,80	Muito baixa[a]
	CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg, em solução oral (óleo de extrato de canabinoides), com dose final de CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia (0,35 ml uma vez ao dia)	Doença de Alzheimer	QoL-AD	26 semanas	14/14	DM -0,70; IC95% -15,59 a 14,19	Muito baixa[b]

Quaisquer eventos adversos	CBD 2,5 mg / THC 2,7 mg, em spray (Sativex®) para administração oral, com dose final de CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg (4 pulverizações ao dia)	Doença de Alzheimer	Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso	8 semanas	15/14	RR 1,87; IC 95% 0,40 a 8,65	Muito baixa[a]
	CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg, em solução oral (óleo de extrato de canabinoides), com dose final de CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia (0,35 ml uma vez ao dia)	Doença de Alzheimer	Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso	26 semanas	14/14	RR 1,00; IC 95% 0,88 a 1,14	Muito baixa[b]
	CBD 11,8 mg / THC 0,5 mg, em solução oral (óleo de *Cannabis indica* Avidekel®), com dose final de CBD 247,8 mg / THC 10,5 mg / dia (7 gotas três vezes ao dia)	Demência	Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso	16 semanas	37/20	RR 1,02; IC 95% 0,86 a 1,22	Muito baixa[a]

[a] Redução da certeza da evidência por risco de viés e imprecisão; [b] Redução da certeza da evidência por imprecisão. Legenda: ADAS-Cog, Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale; CBD, canabidiol; CGI-S, Clinical Global Impression Scale; CMAI, Cohen‑Mansfield Agitation Inventory; DM, Diferença de médias; DSRS, Dementia Severity Rating Scale; IC: Intervalo de confiança; MMSE, Mini-Exame do Estado Mental; NPI, Neuropsychiatric Inventory; NPI-NH, Neuropsychiatric Inventory - Nursing Home; QoL-AD, Quality of Life in Alzheimer's Disease Scale; QUALID, ; RR, Risco relativo; THC, Delta 9-tetrahidrocanabidiol.

7.4.2. Comparação 2: Cannabis CBD isolado versus placebo

Dois estudos que avaliaram essa comparação foram incluídos.[51,52]

7.4.2.1. CBD 300 mg/ dia

Um estudo investigou a intervenção CBD 300 mg (2 ml), em solução oral, com dose final de CBD 300 mg/ dia (2 ml), para pessoas com demência vascular.[52]

Desfechos primários

Função cognitiva

O estudo utilizou a ferramenta MMSE (pontuação 0-30; quanto maior, melhor; com diferença clinicamente relevante de 2 a 3 pontos). [52] Observou-se um efeito incerto na função cognitiva com o uso da MMSE, com DM -2,2 após quatro semanas de seguimento (DM -2,2; IC95% -7,28 a 2,88; n = 30; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 10, Anexo VIII-F**).

No mesmo estudo, também se utilizou a ferramenta BCSB (pontuação 0-100; quanto maior, melhor; com diferença clinicamente relevante não informada pela ferramenta), observou-se um efeito incerto na função cognitiva, com DM -1,26 após quatro semanas de seguimento (DM -1,26; IC95% -4,57 a 2,05; n = 30; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 10, Anexo VIII-F**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Eventos adversos graves

O estudo não relata a incidência de eventos adversos graves (**Quadro 10, Anexo VIII-F**). [52]

Desfechos secundários

Gravidade geral da demência

O estudo avaliou a gravidade utilizando a ferramenta CGI-Avaliador (pontuação 1-7; quanto maior, pior; com diferença clinicamente relevante de 1 ponto). [52] Observou-se

efeito incerto sobre a gravidade geral da demência, com DM -1,20 após quatro semanas de seguimento (DM -1,20; IC95% -2,03 a -0,37; n = 30; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 10, Anexo VIII-F)**. A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

No mesmo estudo, também foi avaliado por meio da ferramenta CGI-Paciente (pontuação 1-7; quanto maior, pior; com diferença clinicamente relevante de 1 ponto). Observou-se um efeito incerto na gravidade geral da demência, com DM -0,73 após quatro semanas de seguimento (DM -0,73; IC95% -1,64 a 0,18; n = 30; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 10, Anexo VIII-F**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais

O estudo avaliou este desfecho utilizando a ferramenta NPI (pontuação 0-144 pontos; quanto maior a pontuação, piores os sintomas; diferença clinicamente relevante entre 2,8 a 4,0 pontos).[52] Observou-se um efeito incerto nos sintomas comportamentais e neuropsicológicos, com DM -13,6 após quatro semanas de seguimento (DM -13,6; IC95% -32,98 a 5,78; n = 30; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 10, Anexo VIII-F**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Atividades da vida diária

O estudo avaliou as atividades diárias utilizando a ferramenta Indice de Katz (pontuação 0-6 pontos; quanto maior, pior [mais dependente]; diferença clinicamente relevante proposta de 1 ponto). [52] Observou-se um efeito incerto nas atividades da vida diária, com DM 1,33 após quatro semanas de seguimento (DM 1,33; IC95% -0,21 a 2,87; n = 30; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 10, Anexo VIII-F**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

O mesmo estudo também utilizou a ferramenta Lawton (pontuação 9-27; quanto maior, melhor; com diferença clinicamente relevante não informada pela ferramenta). Observou-se um efeito incerto nas atividades da vida diária, com DM 0,87 após quatro semanas de seguimento (DM 0,87; IC95% -0,36 a 2,10; n = 30; 1 ECR; certeza da

evidência muito baixa; **Quadro 10, Anexo VIII-F**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Agressividade ou agitação

Desfecho não avaliado.

Qualidade de vida

Desfecho não avaliado.

Quaisquer eventos adversos

O estudo não especifica se os eventos adversos foram reportados por paciente ou como frequência total de eventos (**Quadro 10, Anexo VIII-F**). [52]

7.4.2.2. CBD 600 mg/ dia

Um estudo avaliou a dose CBD 200 mg, em cápsula, com dose final de CBD 600 mg/ dia (3 cápsulas 1 vez ao dia), para pessoas com doença de Alzheimer. [51]

Desfechos primários

Função cognitiva

Desfecho não avaliado.

Eventos adversos graves

O estudo não relatou eventos adversos graves no grupo CBD e registrou um evento no grupo placebo,[51] indicando incerteza sobre o efeito, com RR 0,30 após seis semanas de seguimento (RR 0,30; IC95% 0,01 a 6,29; 1 ECR, n = 15; certeza de evidência muito baixa; **Quadro 10, Anexo VIII-G**). A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Desfechos secundários

Gravidade geral da demência

Desfecho não avaliado.

Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais

O estudo avaliou este desfecho utilizando a ferramenta NPI (pontuação 0-144 pontos; quanto maior a pontuação, piores os sintomas; diferença clinicamente relevante entre 2,8 a 4,0 pontos) para avaliação do desfecho.[51] Observou-se um efeito incerto sobre os sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais, com DM -19,72 após seis semanas de seguimento (DM -19,72; IC95% -65,24 a 25,80; n = 15; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 10, Anexo VIII-G)**. A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Atividades da vida diária

Desfecho não avaliado.

Agressividade ou agitação

Desfecho não avaliado.

Qualidade de vida

Desfecho não avaliado.

Quaisquer eventos adversos

O estudo relatou seis eventos no grupo CBD e 1 no placebo, indicando incerteza sobre o efeito, com RR 5,25 após seis semanas de seguimento (RR 5,25; IC95% 0,82 a 33,66; 1 ECR, n = 15; certeza de evidência muito baixa; **Quadro 10, Anexo VIII-G**). [51] A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Quadro 10. CBD versus placebo: resultados e avaliação da certeza da evidência

Desfecho	Intervenção	Condição clínica	Ferramentas	Período de seguimento	n (intervenção / placebo)	Diferença de médias ou Risco Relativo (IC 95%)	Certeza da evidência
	Desfechos primários						
Função cognitiva	CBD 300 mg (2 ml), em solução oral, com dose final de CBD 300 mg (2 ml ao dia)	Demência vascular	MMSE	4 semanas	15/15	DM -2,2; IC 95% -7,28 a 2,88	Muito baixa[a]
			BCSB	4 semanas	15/15	DM -1,26; IC 95% -4,57 a 2,05	Muito baixa[a]
Eventos adversos graves	CBD 300 mg (2 ml), em solução oral, com dose final de CBD 300 mg (2 ml ao dia)	Demência vascular	Frequência de pessoas com pelo menos 1 evento adverso grave	4 semanas	-	Não houve evento adverso grave	-
	CBD 200 mg, em cápsula, com dose final de CBD 600 mg/ dia (3 cápsulas 1 vez ao dia)	Doença de Alzheimer	Frequência de pessoas com pelo menos 1 evento adverso grave	6 semanas	8/7	RR 0,30; IC 95% 0,01 a 6,29	Muito baixa[a]

Desfechos secundários							
Gravidade geral da demência	CBD 300 mg (2 ml), em solução oral, com dose final de CBD 300 mg (2 ml ao dia)	Demência vascular	CGI-Avaliador	4 semanas	15/15	DM -1,2; IC 95% -2,03 a -0,37	Muito baixa[a]
			CGI-Paciente	4 semanas	15/15	DM -0,73; IC 95% -1,64 a 0,18	Muito baixa[a]
Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	CBD 300 mg (2 ml), em solução oral, com dose final de CBD 300 mg (2 ml ao dia)	Demência vascular	NPI	4 semanas	15/15	DM -13,6; IC 95% -32,98 a 5,78	Muito baixa[a]
	CBD 200 mg, em cápsula, com dose final de CBD 600 mg/ dia (3 cápsulas 1 vez ao dia)	Doença de Alzheimer	NPI	6 semanas	8/7	DM -19,72; IC 95% -65,24 a 25,80	Muito baixa[a]
Atividades da vida diária	CBD 300 mg (2 ml), em solução oral, com dose final de CBD 300 mg (2 ml ao dia)	Demência vascular	Katz	4 semanas	15/15	DM 1,33; IC 95% -0,21 a 2,87	Muito baixa[a]

			Lawton	4 semanas	15/15	DM 0,87; IC 95% -0,36 a 2,10	Muito baixa[a]
Quaisquer eventos adversos	CBD 300 mg (2 ml), em solução oral, com dose final de CBD 300 mg (2 ml ao dia)	Demência vascular	Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso	4 semanas	-	O estudo não especifica se os eventos adversos foram reportados por paciente ou como frequência total de eventos	-
	CBD 200 mg, em cápsula, com dose final de CBD 600 mg/ dia (3 cápsulas 1 vez ao dia)	Doença de Alzheimer	Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso	6 semanas	8/7	RR 5,25; IC 95% 0,82 a 33,66	Muito baixa[a]

[a] Redução da certeza da evidência por risco de viés e imprecisão. Legenda: BCSB: Brief Cognitive Screening Battery; CBD, canabidiol; CGI-S, Clinical Global Impression Scale; DM, Diferença de Médias; IC: Intervalo de confiança; MMSE, Mini-Exame do Estado Mental; NPI, Neuropsychiatric Inventory; RR, Risco relativo.

7.4.3. Comparação 3: Cannabis THC isolado *versus* placebo

Dois estudos que avaliaram essa comparação foram incluídos.[53,54]

7.4.3.1. THC 1,5 mg/ dia

Um estudo avaliou a dose avaliou THC 0,75 mg, em tablete, com dose final de THC 1,5 mg/ dia (dois tabletes ao dia), para pessoas com demência.[53]

Desfechos primários

Função cognitiva

Desfecho não avaliado.

Eventos adversos graves

O estudo foi do tipo crossover (cruzado) e apresentou apenas os dados agrupados, não sendo possível extrair as informações apenas da primeira fase.[53]

Desfechos secundários

Gravidade geral da demência

Desfecho não avaliado.

Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais

O estudo utilizou a ferramenta NPI (pontuação 0-144; quanto maior, mais sintomas; com diferença clinicamente relevante de 2,8 a 4,0 pontos) e observou um efeito incerto sobre os sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais, com DM 1,8, após seis semanas de seguimento (DM 1,8; IC 97,5% –2,1 a 5,8; n = 15; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 11, Anexo VIII-H**). [53] A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Atividades da vida diária

Agressividade ou agitação

A agressividade ou agitação foi avaliada com a ferramenta CMAI (pontuação 29-203; quanto maior, pior; com diferença clinicamente relevante de 15 a 25 pontos) e observou efeito incerto sobre a agressividade ou agitação, com DM -1,2 após seis semanas de seguimento (DM -1,2; IC97,5% –5,0 a 2,7; n = 6; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 11, Anexo VIII-H**). [53] A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Qualidade de vida

Desfecho não avaliado.

Quaisquer eventos adversos

O estudo foi do tipo crossover (cruzado) e apresentou apenas os dados agrupados, não sendo possível extrair as informações apenas da primeira fase.[53]

7.4.3.2. THC 4,5 mg/ dia

Um estudo avaliou a dose THC 1,5 mg, em tablete, com dose final de THC 4,5 mg/ dia (três tabletes ao dia), também para pessoas com demência.[54]

Desfechos primários

Função cognitiva

Desfecho não avaliado.

Eventos adversos graves

O estudo registrou um evento no grupo placebo, indicando incerteza sobre o efeito, com RR 0,35 após três semanas de seguimento (RR 0,35; IC95% 0,01 a 8,11; 1 ECR, n = 47;

certeza de evidência muito baixa; Quadro 10, Anexo VIII-I). A certeza na evidência foi reduzida por imprecisão. [54]

Desfechos secundários

Gravidade geral da demência

Desfecho não avaliado.

Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais

O estudo utilizou a ferramenta NPI e observou-se que os efeitos são incertos sobre os sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais, com DM 3,90 após três semanas de seguimento (DM 3,90; IC95% –4,69 a 12,49; n = 47; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 11, Anexo VIII-I**). [54] A certeza na evidência foi reduzida por imprecisão.

Atividades da vida diária

A qualidade de vida foi avaliada utilizando a ferramenta Barthel Index (pontuação 0-100; quanto maior, mais independente; com diferença clinicamente relevante não informada pela ferramenta). [54] Observou-se efeito incerto sobre as atividades de vida diária, com DM 1,30 após três semanas de seguimento (DM 1,30; IC95% –1,73 a 4,33; n = 46; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 11, Anexo VIII-I**). A certeza na evidência foi reduzida por imprecisão.

Agressividade ou agitação

A agressividade ou agitação foi avaliada utilizando a ferramenta CMAI (pontuação 29-203; quanto maior, pior; com diferença clinicamente relevante de 15 a 25 pontos) e observou efeito incerto sobre a agressividade ou agitação, com DM 2,80 após três semanas de seguimento (DM 2,80; IC95% –7,43 a 13,03; n = 47; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 11, Anexo VIII-I**). [54] A certeza na evidência foi reduzida por imprecisão.

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada utiliando a ferramenta QoL-AD (pontuação 13-52; quanto maior, melhor; diferença clinicamente relevante entre 2 e 3 pontos). Observou-se um efeito incerto sobre a qualidade de vida, com DM -1,60 após três semanas de seguimento (DM -1,60; IC95% –4,47 a 1,27; n = 43; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 11, Anexo VIII-I**). [54] A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Quaisquer eventos adversos

O estudo relatou 16 eventos no grupo THC e 14 no placebo, indicando incerteza sobre o efeito, com RR 1,24 após três semanas de seguimento (RR 1,24; IC95% 0,79 a 1,95; 1 ECR, n = 50; certeza de evidência muito baixa; **Quadro 11, Anexo VIII-I**). [54] A certeza na evidência foi reduzida por imprecisão.

Quadro 11. THC versus placebo: resultados e avaliação da certeza da evidência.

Desfecho	Intervenção	Condição clínica	Ferramentas	Período de seguimento	n (intervenção / placebo)	Diferença de médias ou Risco Relativo (IC 95%)	Certeza da evidência
Desfechos primários							
Eventos adversos graves	THC 1,5 mg, em tablete, com dose final de THC 4,5 mg/ dia (três tabletes ao dia)	**Demência**	Frequência de pessoas com pelo menos 1 evento adverso grave	3 semanas	23/24	RR 0,35 IC 95% 0,01 a 8,11	Muito baixa[a]
Desfechos secundários							
Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	THC 0,75 mg, em tablete, com dose final de THC 1,5 mg/ dia (dois tabletes ao dia)	**Demência**	NPI	6 semanas	8/7	DM 1,8; IC 97,5% -2,1 a 5,8	Muito baixa[b]
	THC 1,5 mg, em tablete, com dose final de THC 4,5 mg/ dia (três tabletes ao dia)	**Demência**	NPI	3 semanas	23/24	DM 3,90; IC 95% -4,69 a 12,49	Muito baixa[a]
Atividades da vida diária	THC 1,5 mg, em tablete, com dose final de THC 4,5 mg/ dia (três tabletes ao dia)	**Demência**	Barthel Index	3 semanas	22/24	DM 1,30; IC 95% -1,73 a 4,33	Muito baixa[a]

Agressividade ou agitação	THC 0,75 mg, em tablete, com dose final de THC 1,5 mg/ dia (dois tabletes ao dia)	**Demência**	CMAI	6 semanas	4/2	DM -1,2; IC 97,5% -5,0 a 2,7	Muito baixa[b]
	THC 1,5 mg, em tablete, com dose final de THC 4,5 mg/ dia (três tabletes ao dia)	**Demência**	CMAI	3 semanas	23/24	DM 2,80; IC 95% -7,43 a 13,03	Muito baixa[a]
Qualidade de vida	THC 1,5 mg, em tablete, com dose final de THC 4,5 mg/ dia (três tabletes ao dia)	**Demência**	QoL-AD	3 semanas	21/22	DM -1,60; IC 95% -4,47 a 1,27	Muito baixa[b]
Quaisquer eventos adversos	THC 1,5 mg, em tablete, com dose final de THC 4,5 mg/ dia (três tabletes ao dia)	**Demência**	Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso	3 semanas	24/26	RR 1,24; IC 95% 0,79 a 1,95	Muito baixa[b]

[a] Redução da certeza da evidência por imprecisão, [b] Redução da certeza da evidência por risco de viés e imprecisão. Legenda: CMAI, Cohen-Mansfield Agitation Inventory; THC, Delta-9-tetrahidrocanabinol; DM, diferença de médias; IC: Intervalo de confiança; NPI, Neuropsychiatric Inventory; QoL-AD, Quality of Life in Alzheimer's Disease Scale; RR, Risco relativo.

7.4.4. Comparação 4: Dronabinol *versus* placebo

Dois estudos que avaliaram essa comparação foram incluídos.[49,50]

7.4.4.1. Dronabinol 10 mg/ dia

Um ECR comparou o efeito do dronabinol 2,5 mg e 5 mg, em cápsula, com dose final de dronabinol 10 mg/ dia (1 cápsula duas vezes ao dia), em relação ao placebo.[49]

Desfechos primários

Função cognitiva

O estudo utilizou o MMSE como ferramenta de avaliação, mas não apresentou os dados correspondentes a esse desfecho (**Quadro 12**).[49]

Eventos adversos graves

Os efeitos do dronabinol sobre o risco de eventos adversos graves são incertos, com RR 5,13 após três semanas de seguimento (RR 5,13; IC95% 0,25 a 103,41; 1 ECR, n = 75; certeza de evidência muito baixa; **Quadro 12; Anexo VIII-J**).[49] A certeza da evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Desfechos secundários

Gravidade geral da demência

O estudo utilizou o CGI-C como ferramenta de avaliação, mas não apresentou os dados correspondentes a esse desfecho (**Quadro 12**).[49]

Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais

Observou-se efeito incerto do dronabinol utilizando a ferramenta NPI (pontuação 0-144; quanto maior, mais sintomas; com diferença clinicamente relevante de 2,8 a 4,0 pontos), sobre os sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais, com DM -1,26, após três semanas de seguimento (DM -1,26; IC95% –2,73 a 0,21; n = 75; 1 ECR; certeza da

evidência muito baixa; **Quadro 12; Anexo VIII-J**). [49] A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Atividades de vida diária

O estudo utilizou a ADL como ferramenta de avaliação, mas apresentou apenas resultados parciais para alguns desfechos, não forneceu os dados para o desfecho atividades da vida diária (**Quadro 12; Anexo VIII-J**). [49]

Agressividade ou agitação

O estudo utilizou as ferramentas PAS e CMAI. Para o desfecho avaliado pela PAS (pontuação 0-16; quanto maior, pior o comportamento; diferença clinicamente relevante de 2 pontos), observou-se um efeito incerto sobre a agressividade ou agitação, com DM -0,74, após três semanas de seguimento (DM -0,74; IC95% –1,32 a -0,15; n = 75; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 12; Anexo VIII-J**). [49] A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão. Os resultados com a ferramenta CMAI não foram apresentados.

Qualidade de vida

O desfecho não foi avaliado pelo estudo.

Quaisquer eventos adversos

Observou-se efeito incerto do dronabinol em relação aos eventos adversos, com RR 1,08 após três semanas de seguimento (RR 1,08; IC95% 0,71 a 1,63; n = 75; 1 ECR; certeza da evidência muito baixa; **Quadro 12**). [49] A certeza na evidência foi reduzida por risco de viés e imprecisão.

Quadro 12. Dronabinol (10 mg) versus placebo: resultados e avaliação da certeza da evidência.

Desfecho	Intervenção	Condição clínica	Ferramentas	Período de seguimento	n (intervenção / placebo)	Diferença de médias ou Risco Relativo (IC 95%)	Certeza da evidência
Desfechos primários							
Eventos adversos graves	Dronabinol 2,5 mg e 5 mg, em cápsula, com dose final de dronabinol 10 mg/ dia (1 cápsula duas vezes ao dia)	Doença de Alzheimer	Frequência de pessoas com pelo menos 1 evento adverso grave	3 semanas	37/38	RR 5,13; IC 95% 0,25 a 103,41	Muito baixa[a]
Desfechos secundários							
Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	Dronabinol 2,5 mg e 5 mg, em cápsula, com dose final de dronabinol 10 mg/ dia (1 cápsula duas vezes ao dia)	Doença de Alzheimer	NPI	3 semanas	37/38	DM -1,26; IC 95% -2,73 a 0,21	Muito baixa[a]
Agressividade ou agitação	Dronabinol 2,5 mg e 5 mg, em cápsula, com dose final de dronabinol 10 mg/ dia (1 cápsula duas vezes ao dia)	Doença de Alzheimer	PAS	3 semanas	37/38	DM -0,74; IC 95% -1,32 a -0,15	Muito baixa[b]

Quaisquer eventos adversos	Dronabinol 2,5 mg e 5 mg, em cápsula, com dose final de dronabinol 10 mg/ dia (1 cápsula duas vezes ao dia)	Doença de Alzheimer	Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso	3 semanas	37/38	RR 1,08; IC 95% 0,71 a 1,63	Muito baixa[a]

[a] Redução da certeza da evidência por risco de viés e imprecisão, [b] Redução da certeza da evidência por risco de viés. Legenda: THC, Delta-9-tetrahidrocanabinol; DM, diferença de médias; IC: Intervalo de confiança; NPI, Neuropsychiatric Inventory; PAS, Pittsburgh Agitation Scale; RR, Risco relativo.

7.4.5. Comparação 5: Nabilona *versus* placebo

Um ECR com desenho *crossover* comparou o efeito da nabilona 1 mg, em cápsula, com dose final de 2 mg/dia (2 cápsulas uma vez ao dia), em relação ao placebo.[55] O estudo avaliou os desfechos de função cognitiva, eventos adversos graves, gravidade geral da demência, sintomas comportamentais e neuropsicológicos, agressividade ou agitação e quaisquer eventos adversos. Entretanto, os dados referentes à primeira fase do estudo não foram apresentados, impossibilitando a síntese dos resultados (**Anexo VIII-L**).[55]

8. DISCUSSÃO

Os efeitos dos canabinoides em pessoas com demência foram avaliados por 27 ECR [44-70], sendo 12 com resultados disponibilizados e com tamanho amostral variando de 11 a 75 participantes e tempo de seguimento com duração entre de 3 a 26 semanas.

Há incertezas quanto aos efeitos do **CBD / THC**, para as doses CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg/ dia, CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia e CBD 247,8 mg / THC 10,5 mg / dia para o tratamento das demências para todos os desfechos avaliados de efetividade (função cognitiva, gravidade da demência, sintomas comportamentais e neuropsicológicos, atividades da vida diária, agressividade e agitação e qualidade de vida) e segurança (eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos), com evidência de certeza muito baixa.

Não foi possível avaliar o efeito das seguintes doses em nenhum desfecho, pois os estudos eram do tipo *crossover* (cruzado) e apresentaram apenas dados agrupados, não sendo possível extrair as informações apenas da primeira fase:

- CBD 1,7 mg / THC 2,5 mg/ dia, em spray, com dose final de CBD 34,0 mg / THC 50,0 mg/ dia [48]
- CBD 5 mg / THC 2,5 mg, em solução oral (óleo), com dose final de CBD 40 mg / THC 20 mg/ dia [45]

Quanto aos efeitos do **CBD** 300 mg/ dia (em solução oral, 2 ml ao dia)[52] há incertezas para os desfechos de efetividade (função cognitiva, gravidade geral da demência, sintomas comportamentais e neuropsicológicos, atividades da vida diária) e segurança, com certeza da evidência de muito baixa.

Quanto aos efeitos do CBD 600 mg/ dia (CBD 200 mg/cápsula, 3 cápsulas uma vez ao dia),[51] há incertezas para o desfecho sintomas comportamentais e neuropsicológicos, e para os desfechos de segurança (eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos), com evidência de certeza muito baixa.

Para **o THC** 1,5 mg/dia (THC 0,75 mg/ tablete, dois tabletes ao dia)[53] há incertezas para os desfechos sintomas comportamentais e neuropsicológicos e agressividade/agitação. Não foram reportados dados para desfechos de segurança nesse estudo. A certeza da evidência é muito baixa.

Para o THC 4,5 mg/dia (THC 1,5 mg/ tablete, três tabletes ao dia) há incertezas tanto para os desfechos de sintomas comportamentais e neuropsicológicos e atividades da vida diária, quanto para os desfechos de segurança (eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos), com evidência de certeza muito baixa.

Quanto ao **dronabinol** 10 mg/dia (dronabinol 2,5 mg e 5 mg/cápsula, uma cápsula duas vezes ao dia) foram observados efeitos incertos para os desfechos sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais e agressividade e agitação, bem como para os desfechos de segurança (eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos), com evidência de certeza muito baixa.

Por fim, em relação à **nabilona** 2 mg/dia (nabilona 1 mg/cápsula, duas cápsulas uma vez ao dia), não é possível afirmar se há ou não algum efeito, pois não foi possível extrair informações da primeira fase do estudo tipo *crossover* (cruzado), o único estudo incluído para essa intervenção.

As principais limitações metodológicas dos ECR com resultados disponíveis envolveram a falta de mascaramento dos participantes e equipe (viés de condução), falta de mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de aferição), perda de seguimento dos participantes (viés de atrito) e relato seletivo dos desfechos, principalmente para aqueles estudos que foram afetados pela falta de informação nos resumos localizados. Além das questões de limitações metodológicas, a certeza da evidência foi reduzida por imprecisão nas estimativas de tamanho de efeito e pequeno tamanho amostral.

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

Os sete ECR em andamento e os oito estudos que foram incluídos, mas ainda sem resultados disponíveis, têm potencial para contribuir com novas evidências. Entretanto, a heterogeneidade em relação às populações, intervenções e formulações pode novamente dificultar a comparação e a síntese dos resultados.

9. CONCLUSÕES

Há incertezas quanto aos efeitos do CBD/THC, do CBD isolado, do THC isolado, do dronabinol e da nabilona, independentemente da dose, para o tratamento de pessoas com demência, nos desfechos de função cognitiva, gravidade da demência, sintomas comportamentais e neuropsicológicos, atividades da vida diária, agressividade/agitação e qualidade de vida, com evidência de certeza muito baixa. De forma semelhante, em relação aos desfechos de segurança, há incertezas quanto aos efeitos desses derivados da cannabis no risco de eventos adversos graves e de quaisquer eventos adversos (evidência de certeza muito baixa).

Novos ensaios clínicos randomizados (ECR), com melhor qualidade metodológica, maior tempo de seguimento e padronização das intervenções, são necessários e poderão modificar as estimativas de efeito atualmente disponíveis sobre a efetividade e segurança dos canabinoides.

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

10. REFERÊNCIAS

1. Cumpston M, Flemyng E, Thomas J, Higgins JPT, Deeks JJ, Clarke MJ. Chapter I: Introduction [atualizado em agosto de 2023]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editores. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.5. Cochrane; 2024. Disponível em: https://training.cochrane.org/handbook. Acessado em 16 de janeiro de 2025.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
3. Health Technology Assessment Glossary. INAHTA. Disponível em: https://htaglossary.net/health+technology. Acessado em 16 de janeiro de 2025.
4. World Health Organization - WHO. Dementia: a public health priority. Geneva: World Health Organization; 2012. Disponível em:

https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/8e74cc6f-f2eb-413e-9f59-39e0eeb999d2/content. Acessado em 28 de outubro de 2025.

5. World Health Organization - WHO. Global action plan on the public health response to dementia - 2017 – 2025; 2017. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-the-public-health-response-to-dementia-2017---2025. Acessado em 28 de outubro de 2025.
6. World Health Organization - WHO. Dementia. 2025. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia. Acessado em 28 de outubro de 2025.
7. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5-TR. 5.ed., texto revisado. Porto Alegre: Artmed, 2023.
8. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. JAMA. 2019;322(16):1589-1599. doi: 10.1001/jama.2019.4782
9. Morris JC. Dementia update 2003. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2003;17(4):245-58. doi: 10.1097/00002093-200310000-00010
10. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001;56(9):1143-53. doi: 10.1212/wnl.56.9.1143
11. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
12. Carr DB, Gray S, Baty J, Morris JC. The value of informant versus individual's complaints of memory impairment in early dementia. Neurology. 2000;55(11):1724-6. doi: 10.1212/wnl.55.11.1724
13. Bosnjak Kuharic D, Markovic D, Brkovic T, Jeric Kegalj M, Rubic Z, Vuica Vukasovic A, Jeroncic A, Puljak L. Cannabinoids for the treatment of dementia.

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;9: CD012820. doi: 10.1002/14651858.CD012820.pub2

14. Brauner DJ, Muir JC, Sachs GA. Treating nondementia illnesses in patients with dementia. JAMA. 2000;283(24):3230-5. doi: 10.1001/jama.283.24.3230
15. Karlawish JH, Casarett DJ, James BD, Xie SX, Kim SY. The ability of persons with Alzheimer disease (AD) to make a decision about taking an AD treatment. Neurology. 2005;64(9):1514-9. doi: 10.1212/01.WNL.0000160000.01742.9D
16. Caramelli P, Marinho V, Laks J, Coletta MVD, Stella F, Camargos EF, Smid J, Barbosa BJAP, Schilling LP, Balthazar MLF, Frota NAF, de Souza LC, Vale FAC, Chaves MLF, Brucki SMD, Nitrini R, Durgante HB, Bertolucci PHF. Treatment of dementia: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. Dement Neuropsychol. 2022;16(3 Sup 1):88-100. doi: 10.1590/1980-5764-DN-2022-S106PT
17. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Doença de Alzheimer / Ministério da Saúde - Brasília: Ministério da Saúde, 2025.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde / Ministério da Saúde - Brasília: Ministério da Saúde, 2025.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Gestão do Cuidado Integral. Relatório nacional sobre a demência: Epidemioligia, (re)conhecimento e projeções futuras [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Gestão do Cuidado Integral. – Brasília: Ministério da Saúde, 2024.
20. Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2022(5):CD013444. doi: 10.1002/14651858.CD013444.pub2

21. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;11(11):CD012954. doi: 10.1002/14651858.CD012954.pub2
22. Häuser W, Welsch P, Radbruch L, Fisher E, Bell RF, Moore RA. Cannabis-based medicines and medical cannabis for adults with cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2023;6(6):CD014915. doi: 10.1002/14651858.CD014915.pub2
23. McLoughlin BC, Pushpa-Rajah JA, Gillies D, Rathbone J, Variend H, Kalakouti E, Kyprianou K. Cannabis and schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(10):CD004837. doi: 10.1002/14651858.CD004837.pub3
24. Szabo B, Schlicker E. Effects of cannabinoids on neurotransmission. Handb Exp Pharmacol. 2005;(168):327-65. doi: 10.1007/3-540-26573-2_11. PMID: 16596780.
25. Grundy RI. The therapeutic potential of the cannabinoids in neuroprotection. Expert Opin Investig Drugs. 2002 Oct;11(10):1365-74. doi: 10.1517/13543784.11.10.1365. PMID: 12387700.
26. Ehrhart J, Obregon D, Mori T, Hou H, Sun N, Bai Y, Klein T, Fernandez F, Tan J, Shytle RD. Stimulation of cannabinoid receptor 2 (CB2) suppresses microglial activation. J Neuroinflammation. 2005 Dec 12;2:29. doi: 10.1186/1742-2094-2-29. PMID: 16343349; PMCID: PMC1352348.
27. Riera R, Pacheco RL, Bagattini ÂM, Martimbianco ALC. Efficacy and safety of therapeutic use of cannabis derivatives and their synthetic analogs: Overview of systematic reviews. Phytother Res. 2022;36(1):5-21. doi: 10.1002/ptr.7263
28. GW Pharma. Mevatyl®. Reino Unido. Biopas Brasil Produtos Farmaceuticos Ltda - 31327287000192. 2023. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=mevatyl. Acessado em 4 de novembro de 2025.
29. Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS. Parecer técnico nº 40/GCITS/GGRAS/DIPRO/2024 cobertura: medicamentos à base de cannabis sativa e canabidiol. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/acesso-ainformacao/transparencia-institucional/pareceres-tecnicos-da-ans/2024/parecertecnico-no-40_2024_medicamentos-a-base-de-cannabis-sativa-e-canabidiol.pdf .Acessado em 07 de novembro de 2025.

30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS. Rivastigmina para o tratamento em indivíduos com doença de Parkinson e demência / Ministério da Saúde - Brasília: Ministério da Saúde, 2024.
31. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. 2023. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook.
32. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057; PMCID: PMC8005924.
33. Mohs, R. C., Rosen, W. G., Davis, K. L. (1983). The Alzheimer's Disease Assessment Scale: An instrument for assessing treatment efficacy. Psychopharmacology Bulletin, 19, 448-450.
34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Manual para notificação de suspeitas de reações adversas graves e inesperadas (susars) e monitoramento de segurança em ensaios clínicos. 2025. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/arquivos/manual_de_seguranca_24-02-25.pdf. Acessado em 31 de outubro de 2025.
35. O'Bryant SE, Waring SC, Cullum CM, Hall J, Lacritz L, Massman PJ, Lupo PJ, Reisch JS, Doody R; Texas Alzheimer's Research Consortium. Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study. Arch Neurol. 2008;65(8):1091-5. doi: 10.1001/archneur.65.8.1091
36. Schneider LS, Olin JT, Doody RS, Clark CM, Morris JC, Reisberg B, Schmitt FA, Grundman M, Thomas RG, Ferris SH. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1997;11(Sup 2):S22-32. doi: 10.1097/00002093-199700112-00004
37. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of

psychopathology in dementia. Neurology. 1994 Dec;44(12):2308-14. doi: 10.1212/wnl.44.12.2308.

38. Reisberg B, Auer SR, Monteiro IM. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. Int Psychogeriatr. 1996;8(Sup 3):301-8; discussion 351-4. doi: 10.1097/00019442-199911001-00147
39. Tanaka N, Nakatsuka M, Ishii H, Nakayama R, Hosaka R, Meguro K. Clinical utility of the functional independence measure for assessment of patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. Psychogeriatrics. 2013;13(4):199-205. doi: 10.1111/psyg.12012
40. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Disease and Associated Disorders 1997;11(Sup 2):S33-9.
41. Cohen-Mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS. A description of agitation in a nursing home. J Gerontol. 1989;44(3):M77-84. doi: 10.1093/geronj/44.3.m77
42. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Quality of life in Alzheimer's disease: patient and caregiver reports. J Mental Health Aging. 1999;5:21–32.
43. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928. Doi: 10.1136/bmj.d5928
44. **Albertyn 2025 (STAND Trial) (Estudo incluído)**

Albertyn CP, Guu TW, Chu P, Creese B, Young A, Velayudhan L, Bhattacharyya S, Jafari H, Kaur S, Kandangwa P, Carter B, Aarsland D. 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. 2025;54(6):afaf149. doi: 10.1093/ageing/afaf149

Albertyn CP, Guu T-W, Chu P, Creese B, Young AH, Velayudhan L, Bhattacharyya S, Jafari H, Kaur S, Kandangwa P, Carter B, Aarsland D. Sativex (Nabiximols) for the treatment of Agitation & Aggression in Alzheimer's Dementia in UK nursing homes (STAND): a randomised, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. medRxiv. 2024. doi: https://doi.org/10.1101/2024.12.18.24319032. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.12.18.24319032v1

Albertyn CP, Creese B, Guu T-W, Kaur S, Kandangwa P, Silva M, Aarsland D. Recruitment for dementia clinical trials in care homes: an evaluation of strategies employed in the Sativex® for the treatment of Agitation in Dementia ('STAND') Trial. medRxiv. 2025. doi: https://doi.org/10.1101/2025.06.25.25330292. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.06.25.25330292v1.full

EudraCT 2020-001056-17. A randomised feasibility trial investigating Sativex® for the treatment of the Agitation & Aggression (A/A) in Alzheimer's Dementia. 2021. King's College London. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001056-17/results

ISRCTN97163562. STAND Trial: exploring the feasibility of a cannabinoid oral spray for the treatment of behavioural symptoms in dementia in UK care homes. 2020. King's College London. Disponível em: https://www.isrctn.com/ISRCTN97163562

45. **Bianchi 2025 (Estudo incluído)**

Bianchi F, Broers B, Langlois A, Wampfler J, Curtin F, Desmeules J, Pautex S. Medical Cannabis for Behavioral Symptoms in Patients with Severe Dementia: The MedCanDem Study. Med Cannabis Cannabinoids. 2025;8(1):87. doi: 10.1159/000545294

Bianchi F, Pautex S, Wampfler J, Curtin F, Daali Y, Desmeules JA, Broers B. Medical cannabinoids for painful symptoms in patients with severe dementia: a randomized, double-blind cross-over placebo-controlled trial protocol. Front Pain Res (Lausanne). 2023;4:1108832. doi: 10.3389/fpain.2023.1108832

NCT05432206. MEDical CANnabis for Improving Symptoms During Severe DEMentia Disorders in Long-term Care Facility in Geneva (MedCanDem). 2023. Universidade de Geneva. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05432206

46. **Cury 2025 (Estudo incluído)**

Cury RM, da Silva T, Cezar-Dos-Santos F, Fakih YRC, Narvaez KAR, Gouvea MC, Espínola C, Ferreira CF, de Castro WAC, Pamplona FA, Silva EGD, Bicca MA, Nascimento FP. A randomized clinical trial of low-dose cannabis extract in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2025:13872877251389608. doi: 10.1177/13872877251389608

RBR-4cs7kjz. Clinical research with cannabinoids low doses to treat Alzheimer's disease. 2021. Universidade Federal da Integração Latino-Americana. Disponível em: https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-4cs7kjz

47. **Hermush 2022 (Estudo incluído)**

Hermush V, Ore L, Stern N, Mizrahi N, Fried M, Krivoshey M, Staghon E, Lederman VE and Bar-Lev Schleider L. Effects of rich cannabidiol oil on behavioral disturbances in patients with dementia: A placebo controlled randomized clinical trial. Front Med. 2022;9:951889. doi: 10.3389/fmed.2022.951889

Hermush V. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy and safety of avidekel oil for the treatment of patients with agitation related to dementia. Eur Geriatr Med. 2020;11:S168. doi: 10.1007/s41999-020-00428-6

Hermush V, Ore L, Bar Lev Schleider L. A phase II, randomized, double-blind, placebocontrolled trial to investigate the efficacy and safety of Avidekel oil for the treatment of patients with agitation related to dementia. J Am Geriatr Soc. 2020;68:S86. doi: 10.1111/jgs.16431

NCT03328676. The Effect of Cannabis on Dementia Related Agitation and Aggression. 2017. TO Pharmaceuticals. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03328676?term=NCT03328676&rank=1

48. **Timler 2023 (Estudo incluído)**

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. 2023;42(4):698-709. doi: 10.1111/ajag.13224

ACTRN12619000474156. Medicinal cannabis use among dementia patients. 2019. University of Notre Dame Australia. Disponível em: https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=375128&isClinicalTrial=False

Timler A, Bulsara C, Bulsara M, Vickery A, Smith J, Codde J. Use of cannabinoid-based medicine among older residential care recipients diagnosed with dementia: study protocol for a double-blind randomised crossover trial. Trials. 2020;21(1):188. doi: 10.1186/s13063-020-4085-x

49. **Forester 2017 (THC-AD) (Estudo incluído)**

Forester B, Romano C, Quayle W, Georgakas J, Rosenberg PB. Pilot trial of dronabinol adjunctive treatment of agitation in Alzheimer's disease (AD) (THC-AD). Alzheimer's Dementia. 2017;13(7):P940.

Cohen LM, Ash E, Outen JD, Vandrey R, Amjad H, Agronin M, Burhanullah MH, Walsh P, Wilkins JM, Leoutsakos JM, Nowrangi MA, Harper D, Rosenberg PB, Forester BP. Study rationale and baseline data for pilot trial of dronabinol adjunctive treatment of agitation in Alzheimer's dementia (THC-AD). Int Psychogeriatr. 2024;36(12):1245-1250. doi: 10.1017/S1041610221001150

NCT02792257. Trial of Dronabinol Adjunctive Treatment of Agitation in Alzheimer's Disease (THC-AD). 2016. Johns Hopkins University. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02792257?term=NCT02792257&rank=1

Outen J, Rosenberg P, Vandrey R, Amjad H, Burhanullah H, Agronin M, Castaneda R, Isesalaya M, Walsh P, Ash E, Cohen L, Wilkins J, Harper D, Forester B. Pilot Trial of Dronabinol Adjunctive Treatment of Agitation in Alzheimer's Disease (THC-AD). Am J Geriatr Psychiatry. 2021;29(4):S115-S117. doi: 10.1016/j.jagp.2021.01.111

Rosenberg P, Forester B, Agronin M, Kasckow J, Amjad H, Burhanullah H, Vandrey R, Outen J, Skurla M, May R, Isesalaya M. Trial of dronabinol adjunctive treatment of agitation in Alzheimer's disease (AD) (THC-AD). Am J Geriatr Psychiatry. 2020;28(4):S121-S122. doi:10.1016/j.jagp.2020.01.150

Rosenberg PB, Outen JD, Amjad H, Burhanullah H, Vandrey R, Agronin M, Castaneda R, Isesalaya M, Walsh P, Ash ET, Cohen L, Wilkins JM, Harper DG, Forester BP. Pilot trial of dronabinol adjunctive treatment of agitation in Alzheimer's disease (THC-AD). Alzheimer's Dementia. 2021;17. doi: 10.1002/alz.052594

Rosenberg PB, Outen JD, Amjad H, Burhanullah H, Vandrey R, Nowrangi MA, Schultz M, Isesalaya M, Castaneda R, Agronin M, et al. Pilot trial of Dronabinol adjunctive

treatment of agitation in Alzheimers disease (THC-AD). Alzheimer's Dementia. 2023;19. doi: 10.1002/alz.064983

50. **Volicer 1997 (Estudo incluído)**

Volicer, L, Stelly, M, Morris, J, McLaughlin, J, Volicer, BJ. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. Int J Ger Psychiatry. 1997;12(9):913‐919.

51. **Velayudhan 2024 (Estudo incluído)**

Velayudhan L, Dugonjic M, Pisani S, Harborow L, Aarsland D, Bassett P, Bhattacharyya S. Cannabidiol for behavior symptoms in Alzheimer's disease (CANBiS-AD): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int Psychogeriatr. 2024;36(12):1270-1272. doi: 10.1017/S1041610224000516

EudraCT 2019-002106-52. CANnabidiol for Behavioural Symptoms in Alzheimer's Disease. 2021. King's College London. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002106-52/results

Velayudhan L, Dugonjic M, Pisani S, Chowdary SY, Harborow L, Aarsland D, Bhattacharyya S. Cannabidiol for neuropsychiatric symptoms in Alzheimers dementia. Alzheimer's Dementia. 2023;19. doi: 10.1002/alz.067170

Velayudhan L, Dugonjic M, Pisani S, Seath P, Aarsland D, Sagnik B. Patient and caregiver views on participating in clinical trials for behavior problems with Alzheimer's disease. Alzheimer's Dementia. 2023;19. doi: 10.1002/alz.080211

52. **Pessoa 2023 (Estudo incluído)**

Pessoa RMDPP, Chagas MHN. Effects of cannabidiol on behavioral and psychological symptoms of vascular dementia: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. Eur Psychiatry. 2023;66:S78. doi: 10.1192/j.eurpsy.2023.250

Pessoa RMDPP, Martins Filho RKV, Rodrigues GR, Pontes Neto OM, Hallak JEC, Crippa JAS, Chagas MHN. Effects of cannabidiol on behavioral and psychological symptoms of vascular dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int Psychogeriatr. 2024;36:132-133. doi: 10.1017/S1041610224002588

RBR-686kmpz. Use of Cannabidiol in the treatment of psychiatric symptoms of Vascular Dementia. 2021. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Disponível em: https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-686kmpz

53. **Van den Elsen 2015 (Estudo incluído)**

van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes RJ, Feuth T, van der Marck MA, Olde Rikkert MGM. Tetrahydrocannabinol in Behavioral Disturbances in Dementia: A Crossover Randomized Controlled Trial. Am J Geriatr Psychiatry. 2015;23(12):1214-1224. doi: 10.1016/j.jagp.2015.07.011

Ahmed AI, van den Elsen GA, Colbers A, Kramers C, Burger DM, van der Marck MA, Olde Rikkert MG. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of multiple oral doses of delta-9-tetrahydrocannabinol in older persons with dementia. Psychopharmacol. 2015;232(14):2587‐2595. doi: 10.1007/s00213-015-3889-y

EUCTR2010-024577-39-NL. Two phase, repeated crossover study with dose escalation on Delta(9)-tetrahydrocannabinol (Delta-THC) in behavioral disturbances in dementia. - Delta-THC in Behavioral Disturbances in Dementia. 2011. Province of Gelderland & Overijssel. Disponível em: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010%E2%80%90024577%E2%80%9039%E2%80%90NL

NCT01302340. Delta-THC in Behavioral Disturbances in Dementia. 2011. Radboud University Medical Center. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01302340?term=NCT01302340&rank=1

van den Elsen GA, Tobben L, Ahmed AI, Verkes RJ, Kramers C, Marijnissen RM, Olde Rikkert MG, van der Marck MA. Effects of tetrahydrocannabinol on balance and gait in patients with dementia: a randomised controlled crossover trial. J Psychopharmacol. 2017;31(2):184‐191. doi: 10.1177/0269881116665357

van Den Elsen GAH, Ahmed AIA, Jan Verkes R, Kramers K, Feuth T, Olde Rikkert MGM, Van Der Marck MA. Efficacy and safety of delta-9-tetrahydrocannabinol in behavioral disturbances in dementia: a randomized controlled trial. Alzheimer's Dementia. 2015;11(7):P469‐P470.

54. **Van den Elsen 2015b (Estudo incluído)**

Van den Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ, Kramers C, Feuth T, Rosenberg PB, van der Marck MA, Olde Rikkert MG. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. Neurology. 2015;84(23):2338-46. doi: 10.1212/WNL.0000000000001675

EudraCT 2011-005289-39. Efficacy and safety of delta-9-tetrahydrocannabinol (delta-THC) in behavioural disturbances and pain in dementia. 2012. Radboud university medical center. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-005289-39

EudraCT 2011-005289-39. THC in behavioural problems and pain in dementia. 2012. Radboud university medical center. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005289-39

NCT01608217. Delta-THC in Dementia. 2012. Radboud University Medical Center. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01608217?term=NCT01608217&rank=1

Van Den Elsen GAH, Ahmed AIA, Jan Verkes R, Kramers K, Feuth T, Olde Rikkert MGM, Van Der Marck MA. Efficacy and safety of delta-9-tetrahydrocannabinol in behavioral disturbances in dementia: a randomized controlled trial. Alzheimer's Dementia. 2015;11(7):P469‐P470.

55. **Herrmann 2019 (Estudo incluído)**

Herrmann N, Ruthirakuhan M, Gallagher D, Verhoeff NPLG, Kiss A, Black SE, Lanctôt KL. Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2019;27(11):1161-1173. doi: 10.1016/j.jagp.2019.05.002

Lanctot KL, Ruthirakuhan M, Gallagher D, Sherman C, Abraham EH, Verhoeff NPLG, Iaboni A, Black SE, Andreazza AC, Kiss A, Herrmann N. Nabilone significantly improves agitation/aggression in patients with moderate-to-severe ad: preliminary results of a placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. Alzheimer's Dementia. 2018;14(7):P1385. doi: 10.1016/j.jalz.2018.06.2871

NCT02351882. Safety and Efficacy of Nabilone in Alzheimer's Disease. 2015. Sunnybrook Health Sciences Centre. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02351882?term=NCT02351882&rank=1

Ruthirakuhan M, Herrmann N, Liu C, Abraham E, Kiss A, Andreazza AC, Black SE, Lanctot KL. Designing a randomized placebo-controlled crossover trial investigating nabilone as a treatment for agitation in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease. Alzheimer's Dementia. 2016;12(7):P1014‐P1015.

Ruthirakuhan M, Herrmann N, Abraham EH, Sherman C, Verhoeff NPLG, Kiss A, Black SE, Andreazza AC, Lanctot KL. A randomized, placebo-controlled, cross-over trial investigating nabilone as a treatment for agitation in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: blinded, interim safety results. Alzheimer's Dementia. 2017;13(7):P1254.

Ruthirakuhan M, Herrmann N, Andreazza AC, Verhoeff NPLG, Gallagher D, Black SE, Lanctot KL. Investigating biomarkers of agitation in moderate-to-severe alzheimer's disease patients enrolled in a randomized controlled trial with nabilone. Alzheimer's Dementia. 2018;14(7):P1169. doi: 10.1016/j.jalz.2018.06.1609

Ruthirakuhan M, Herrmann N, Gallagher D, Verhoeff NPLG, Black SE, Lanctot KL. Cerebrocholesterol, a marker of agitation severity in patients with moderate-to-severe alzheimer's disease. Alzheimer's Dementia. 2018;14(7):P1552-P1553. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.098

Ruthirakuhan M, Herrmann N, Andreazza AC, Verhoeff NPLG, Gallagher D, Black SE, Kiss A, Lanctôt KL. 24S-hydroxycholesterol is associated with agitation severity in patients with moderate-to-severe Alzheimer’s disease: Analyses from a clinical trial with nabilone. J Alzheimer's Disease. 2019;71(1):21-31. doi: 10.3233/JAD-190202

Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Gallagher D, Andreazza AC, Kiss A, Verhoeff NPLG, Black SE, Lanctôt KL. Investigating the safety and efficacy of nabilone for the treatment of agitation in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: Study protocol for a cross-over randomized controlled trial. Contemp Clin Trials Commun. 2019;15:100385. doi: 10.1016/j.conctc.2019.100385

Ruthirakuhan M, Herrmann N, Andreazza AC, Verhoeff N, Gallagher D, Black SE, Kiss A, Lanctot KL. Agitation, Oxidative Stress, and Cytokines in Alzheimer Disease: biomarker Analyses From a Clinical Trial With Nabilone for Agitation. J Ger Psych Neurol. 2020;33(4):175‑184. doi: 10.1177/0891988719874118

56. NCT04516057. Nabilone for Agitation Blinded Intervention Trial (NAB-IT). 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04516057?term=NCT04516057&rank=1
57. NCT05644262. Life's End Benefits of cannaBidiol and tetrahYdrocannabinol (LiBBY). 2023. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05644262?term=NCT05644262&rank=1
58. NCT05742698. Nabilone for Agitation in Frontotemporal Dementia (Nabilone-FTD). 2023. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05742698?term=NCT05742698&rank=1
59. NCT05822362. CBD for Individuals at Risk for Alzheimer's Disease. 2024. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05822362?term=NCT05822362&rank=1
60. NCT06014424. Cannabidiol Medication Intervention Trial (CALM-IT). 2023. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06014424?term=NCT06014424&rank=1
61. NCT06514066. Cannabidiol's Role in Dementia Management (MyC4D). 2024. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06514066?term=NCT06514066&rank=1
62. RBR-103jtq75. Cannabis extract in the treatment of Alzheimer's Disease symptoms: a study with elderly patients. 2025. Disponível em: https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-103jtq75
63. ACTRN12621001364864. Cannabidiol: Treatment for brain changes and depression in early-stage dementia. The National Health and Medical Research Council (NHMRC) - Australia. 2021. Disponível em: https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12621001364864

Bartschi JG, Greenwood LM, Montgomery A, Dortants L, Weston-Green K, Huang XF, Pai N, Potter J, Schira MM, Croft R, Solowij N. Cannabidiol as a Treatment for Neurobiological, Behavioral, and Psychological Symptoms in Early-Stage

Dementia: A Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Protocol. Cannabis Cannabinoid Res. 2023 Apr;8(2):348-359. doi: 10.1089/can.2021.0209.

64. EudraCT 2016-004169-18. Study to evaluate the safety, tolerability and anti-inflammatory effect of three oromucosal doses of Sativex® in patients with early Alzheimer dementia. Centro de Investigación Biomédica en Red, Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) - Espanha. 2016. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004169-18/ES
65. NCT05612711. Dronabinol for Agitation in Dementia Crossover Trial. Ralph H. Johnson VA Medical Center. 2022. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05612711?term=NCT05612711&rank=1
66. NCT06217146. A Medical Cannabis Oil for Treatment of Agitation and Disruptive Behaviors in Subjects With Dementia. 2024. M. H MediCane Ltd. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06217146?term=NCT06217146&rank=1
67. NCT06570928. Use of a Cannabinoids as a Treatment Strategy for Alzheimer's Disease (DAZACANN). 2024. Universidade Federal da Integração Latino-Americana. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06570928?term=NCT06570928&rank=1
68. NCT04436081. Effects of THC-Free CBD Oil on Agitation in Patients With Alzheimer's Disease. Eastern Virginia Medical School. 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04436081?term=NCT04436081&rank=1
69. Scuteri D, Guida F, Boccella S, Luongo L, Maione S, Tonin P, Nicotera P, Bagetta G, Corasaniti MT. NAbiximols Clinical Translation To the treatment of Pain and Agitation In Severe Dementia (NACTOPAISD): Clinical trial protocol. Biomed Pharmacother. 2022 Sep;153:113488. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113488
70. Walther S, Schüpbach B, Seifritz E, Homan P, Strik W. Randomized, controlled crossover trial of dronabinol, 2.5 mg, for agitation in 2 patients with dementia. J Clin Psychopharmacol. 2011 Apr;31(2):256-8. doi: 10.1097/JCP.0b013e31820e861c

Anexo I

Anexo I. Ferramentas para mensuração dos desfechos de interesse em pessoas com demência

Ferramenta de avaliação	Descrição	Escala/mensuração	Referência
Desfecho: Função cognitiva			
Mini Exame de Estado Mental (MMSE)	É composta de duas seções, sendo: Primeira: avalia os domínios de orientação, memória e atenção. Segunda: avalia a habilidade de nomear e seguir comandos verbais e escritos, escrever uma frase espontaneamente e copiar um polígono complexo semelhante à figura de Bender-Gestalt.	Pontuação total: 0 a 30; quanto maior a pontuação, melhor a função cognitiva. Diferença clinicamente relevante proposta: 2 pontos para pacientes com doença de Alzheimer leve e 1,4 a 3 para pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave.	Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog)	É uma adaptação da ADAS, composta pelas subescalas de memória, linguagem, práxis, capacidade construtiva e orientação. Contempla 12 itens relacionados à memória, linguagem, práxis e compreensão de comandos. Pontuação: - itens 1 a 8: 0 a 5 pontos - item 9: 0 a 8 pontos - item 10: 0 a 10 pontos - item 11: 0 a 12 pontos	Pontuação total: 0 a 70; quanto maior a pontuação, pior a função cognitiva. Diferença clinicamente relevante proposta: 3 pontos para pacientes com doença de Alzheimer leve.	Mohs RC, Rosen WG, Davis KL. The Alzheimer's Disease Assessment Scale: An instrument for assessing treatment efficacy. Psychopharmacology Bulletin. 1983;19: 448-450. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 1984;141(11):1356-64. doi: 10.1176/ajp.141.11.1356.
Brief Cognitive Screening Battery (BCSB)	Escore composto por sete itens: Identificação e nomeação, Memória incidental, Memória imediata,	Pontuação total: 0 a 100; quanto maior, melhor a função cognitiva.	Nitrini R, Caramelli P, Porto CS, Charchat-Fichman H, Formigoni AP,

	Aprendizado, Período de interferência, Memória tardia e Reconhecimento. Pontuação: - Identificação e nomeação: 0 a 10 pontos - Memória incidental: 0 a 10 pontos - Memória imediata: 0 a 10 pontos - Aprendizado: 0 a 10 pontos - Período de interferência (fluência verbal e teste do desenho do relógio): subteste de fluência verbal não tendo pontuação máxima, pois é a contagem do número de animais ditos em um minuto - Memória tardia: 0 a 10 pontos - Reconhecimento: 0 a 10 pontos	Diferença clinicamente relevante não informada pela ferramenta.	Carthery-Goulart MT, Otero C, Prandini JC. Brief cognitive battery in the diagnosis of mild Alzheimer's disease in subjects with medium and high levels of education. Dement Neuropsychol. 2007;1(1):32-36. doi: 10.1590/S1980-57642008DN10100006. PMID: 29213365; PMCID: PMC5619381.
Desfecho: Gravidade geral da demência			
Clinical Dementia Rating Scale (CRD)	Avaliação global dividida em seis subescores: memória, orientação, resolução de problemas, relações sociais, atividades de casa e passatempos e cuidado pessoal). A pontuação é aplicada por uma escala de 5 pontos: 0, 0,5, 1, 2 e 3 pontos. O CDR global é derivado das pontuações em cada uma das seis categorias da seguinte forma: Memória (M) é considerada a categoria principal e todas as outras são secundárias. CDR = M se pelo menos três categorias secundárias receberem a mesma pontuação que a memória.	Pontuação total: 0 a 3; quanto maior a pontuação, pior a gravidade da demência.	Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. Neurology. 1993;43(11):2412-4. doi: 10.1212/wnl.43.11.2412-a.
Dementia Severity Rating Scale (DSRS)	Escala composta por 12 itens avaliados por um cuidador, relacionados ao comportamento do paciente na maior	Pontuação total: 0 a 54; quanto maior a pontuação, pior a gravidade geral do	Clark CM, Ewbank DC. Performance of the dementia severity rating scale: a caregiver questionnaire for rating severity in Alzheimer

	parte do tempo: memória, fala, reconhecimento de membros familiares, orientação no tempo, orientação no espaço, habilidade em tomar decisões, atividades sociais e comunitárias, atividades domésticas e responsabilidades, cuidado pessoal e limpeza, alimentação, controle urinário e intestinal e habilidade para ir de um lugar a outro. Pontuação: - Memória: 0 a 6 pontos - Fala: 0 a 6 pontos - Reconhecimento de membros familiares: 0 a 5 pontos - Orientação no tempo: 0 a 4 pontos - Orientação no espaço: 0 a 4 pontos - Habilidade em tomar decisões: 0 a 4 pontos - Atividades sociais e comunitárias: 0 a 5 pontos - Atividades domésticas e responsabilidades: 0 a 4 pontos - Cuidado pessoal e limpeza: 0 a 3 pontos - Alimentação: 0 a 3 pontos - Controle urinário e intestinal: 0 a 4 pontos - Habilidade para ir de um lugar a outro: 0 a 6 pontos	paciente, sendo: 0 a 11: Sem demência ou comprometimento questionável. 12 a 18: Comprometimento leve. 19 a 36: Comprometimento moderado. 37 a 54: Comprometimento severo. Diferença clinicamente relevante não informada pela ferramenta.	disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1996;10(1):31-9.
Clinical Dementia Rating Scale‑Sum of Boxes (CDR‑SOB)	Avaliação global derivada da CRD, dividida em seis subescores: memória, orientação, resolução de problemas, relações sociais, atividades de casa e passatempos e cuidado pessoal. A pontuação é aplicada por uma escala de 5 pontos: 0, 0,5, 1, 2 e 3 pontos. Pontuação:	Pontuação total: 0 a 18; quanto maior a pontuação, pior a gravidade da demência.	O'Bryant SE, Waring SC, Cullum CM, Hall J, Lacritz L, Massman PJ, Lupo PJ, Reisch JS, Doody R; Texas Alzheimer's Research Consortium. Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study. Arch Neurol. 2008;65(8):1091-5. doi: 10.1001/archneur.65.8.1091.

	- Memória: 0, 0,5, 1, 2 e 3 pontos - Orientação: 0, 0,5, 1, 2 e 3 pontos - Resolução de problemas: 0, 0,5, 1, 2 e 3 pontos - Relações sociais: 0, 0,5, 1, 2 e 3 pontos - Atividades de casa e passatempos: 0, 0,5, 1, 2 e 3 pontos - Cuidado pessoal: 0, 1, 2 e 3.		
Alzheimer's Disease Cooperative Study‑Clinical Global Impression of Change (ADCS‑CGIC)	Escala composta por duas partes, sendo: Primeira: avaliação inicial com informações do paciente e seu acompanhante. Segunda: formulários distintos para avaliação clínica do paciente e do acompanhante. Domínios avaliados: - Cognição: memória, linguagem, funções executivas. - Funcionamento: atividades básicas e instrumentais. - Comportamento/psiquiatria: humor, agitação, psicose, sono. - Socialização. - Nível de independência. A decisão é clínica e baseia-se em exemplos observáveis, não em soma de itens.	Pontuação total: 1 a 7; quanto maior a pontuação, pior a impressão global da mudança clínica. Diferença clinicamente relevante: a ferramenta sugere que até a mudança de 1 ponto pode ser clinicamente relevante.	Schneider LS, Olin JT, Doody RS, Clark CM, Morris JC, Reisberg B, Schmitt FA, Grundman M, Thomas RG, Ferris SH. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1997;11 Supl 2:S22-32. doi: 10.1097/00002093-199700112-00004.
Blessed Rating Scale	Avalia 28 itens agrupados em três domínios: - Mudanças no desempenho: tarefas domésticas, orientação financeira. - Mudança nos hábitos: alimentação, continência. - Mudança de personalidade, interesses e impulsos: alterações afetivas, perda de	Pontuação total: 0 a 28; quanto maior a pontuação, mais dependente o paciente.	Erkinjuntti T, Hokkanen L, Sulkava R, Palo J. The blessed dementia scale as a screening test for dementia. Int. J. Geriat. Psychiatry. 1988;3: 267-273. doi: 10.1002/gps.930030406

	interesse).		
Clinical Global Impression of Change (CGI-C)	Avaliação clínica do nível médio de gravidade do paciente nos últimos 7 dias, composta por escala de 7 pontos: - 1: normal, sem nenhum comprometimento. - 2: comprometimento mental limítrofe. - 3: comprometimento leve. - 4: comprometimento moderado. - 5: comprometimento acentuado. - 6: comprometimento grave. - 7: entre os pacientes mais gravemente enfermos.	Pontuação total: 1 a 7 pontos; quanto maior a pontuação, mais grave o paciente. Diferença clinicamente relevante proposta: a ferramenta sugere que até a mudança de 1 ponto pode ser clinicamente relevante.	Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. Psychiatry. 2007;4(7):28-37.
Team General Impression of Change (TGIC)	Escala visual que pontua a impressão do cuidador quanto à gravidade do paciente.	Pontuação total: -10 a +10; sendo -10 equivalente a maior piora possível e +10 equivalente a maior melhora possível.	Bianchi F, Pautex S, Wampfler J, Curtin F, Daali Y, Desmeules JA, Broers B. Medical cannabinoids for painful symptoms in patients with severe dementia: a randomized, double-blind cross-over placebo-controlled trial protocol. Front Pain Res (Lausanne). 2023;4:1108832. doi: 10.3389/fpain.2023.1108832
Desfecho: Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais			
Neuropsychiatric Inventory (NPI)	Avalia de 10 a 12 distúrbios neuropsiquiátricos, como delírio, alucinações, agitação, ansiedade, disforia, irritabilidade, comportamento motor aberrante, apatia, desinibição, euforia, comportamento noturno, apetite, alterações nos hábitos alimentares. As informações são fornecidas pelo cuidador do participante. Avalia gravidade e frequência dos sintomas, sendo:	Pontuação total: 0 a 144 -se todos os domínios forem avaliados; quanto maior o escore, maior pode ser a gravidade e/ou frequência dos sintomas. Diferença clinicamente relevante proposta: variação de escore de 2,77 a 3,18 para a gravidade e de 3,10 a 3,95 para	Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology. 1994;44(12):2308-14. doi: 10.1212/wnl.44.12.2308. Wang T, Xiao S, Xiao Z. Reliability and validity of the Chinese version of the

	- Gravidade: 1 = leve; 2 = moderada; 3 = grave. - Frequência: 1 = raramente, menos de uma vez por semana; 2 = às vezes, cerca de uma vez por semana; 3 = muitas vezes, várias vezes por semana; e 4 = muito frequentemente, uma vez ou mais por dia.	o desconforto nos pacientes com demência.	Neuropsychiatric Inventory. Chin Ment Health J. 2002;16(1):21-24. Kang SJ, Choi SH, Lee BH, Jeong Y, Hah YO, Han SH, et al. Caregiver-administered Neuropsychiatric Inventory (CGA-NPI): development and validation of a short form of the Neuropsychiatric Inventory. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2004;17(1):32-35.
Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD)	Avaliação de 25 sintomas agrupados em sete categorias: - Ideação delirante/paranoide. - Alucinações. - Perturbações da atividade. - Agressividade. - Humor - Distúrbios do sono, entre outros. Cada sintoma é avaliado em uma escala de 4 pontos: - 0: sintoma não apresentado. - 1: presença do sintoma. - 2: sintoma presente com componente emocional associado. - 3: sintoma presente com componentes emocional e físico associados.	Pontuação total: 0 a 75; quanto maior a pontuação, pior o sintoma.	Reisberg B, Auer SR, Monteiro IM. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. Int Psychogeriatr. 1996;8 Suppl 3:301-8; discussion 351-4. doi: 10.1097/00019442-199911001-00147. Reisberg B, Monteiro I, Torossian C, Auer S, Shulman MB, Ghimire S, Boksay I, Guillo BenArous F, Osorio R, Vengassery A, Imran S, Shaker H, Noor S, Naqvi S, Kenowsky S, Xu J. The BEHAVE-AD assessment system: a perspective, a commentary on new findings, and a historical review. Dement Geriatr Cogn Disord. 2014;38(1-2):89-146. doi: 10.1159/000357839.
Desfecho: Atividades da vida diária			
The Katz Index of Independence in Activities of Daily Living	Avalia a independência nas seguintes atividades: - Banho. - Vestir-se - Usar o toalete. - Transferências. - Continência.	Pontuação total: 0 a 6; quanto maior a pontuação, mais dependente o paciente. Diferença clinicamente relevante: 1 ponto.	Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. Gerontologist. 1970;10(1):20-30. doi: 10.1093/geront/10.1_part_1.20. PMID: 5420677. Duarte YA, de Andrade CL, Lebrão ML. O Index de Katz na avaliação da funcionalidade

	- Alimentação. Pontuação: - 0: independente nas seis funções. - 6: dependente para todas as funções.		dos idosos [Katz Index on elderly functionality evaluation]. Rev Esc Enferm USP. 2007;41(2):317-25. Portuguese. doi: 10.1590/s0080-62342007000200021.
Escala de Lawton - Avaliação das Atividades Instrumentais da Vida Diária	Avalia o desempenho do idoso em relação às atividades instrumentais a fim de verificar a sua independência funcional. É composta por nove perguntas que podem ser respondidas por: - Sem ajuda = 3 pontos - Com ajuda parcial = 2 pontos - Não consegue = 1 ponto	Pontuação total: 9 a 27; quanto maior a pontuação, mais independente o paciente. A escala pode ser interpretada da seguinte forma: - 9 pontos: totalmente dependente; - 10 a 15 pontos: dependência grave; - 16 a 20 pontos: dependência moderada; - 21 a 25 pontos: dependência leve; - 25 a 27 pontos: independente. Diferença clinicamente relevante não informada pela ferramenta.	Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist. 1969 Autumn;9(3):179-86. PMID: 5349366. Brasil. Secretaria Estadual da Saúde. Instituto Paulista de Geriatria e Gerontologia José Ermínio de Moraes. Avaliação Funcional do Idoso. 2015. Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/ipgg/guias-e-manuais/ipgg-avaliacaofuncionaldoidoso.pdf
Functional Independence Measure (FIM)	Avalia a capacidade do paciente de realizar atividades da vida diária (AVD) de forma independente. Consiste em 18 itens divididos em dois domínios principais: - 13 subescalas motoras: FIM-Motor (FIM-M). - 5 subescalas cognitivas: FIM-Cognição (FIM-C). Pontuação de 1 a 7, sendo: - 1: assistência total. - 7: independência total.	Pontuação total: 18 a 126; quanto maior a pontuação, mais independente o paciente.	Tanaka N, Nakatsuka M, Ishii H, Nakayama R, Hosaka R, Meguro K. Clinical utility of the functional independence measure for assessment of patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. Psychogeriatrics. 2013;13(4):199-205. doi: 10.1111/psyg.12012.

Alzheimer's Disease Activities of Daily Living International Scale (ADCS‑ADL)	Entrevista estruturada presencial ou não, com as respostas referidas às últimas 4 semanas. Escala com 23 itens das áreas: - Atividades da vida diária: higiene e vestir-se. - Atividades instrumentais: como preparar alimentos, usar telefone, cuidar das finanças.	Pontuação total: 0 a 78; quanto maior o escore, melhor a funcionalidade.	Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Disease Assoc Disorders. 1997;11(Supl 2):S33-9. Cintra FCMDC, Cintra MTG, Nicolato R, Bertola L, Ávila RT, Malloy-Diniz LF, Moraes EN, Bicalho MAC. Functional decline in the elderly with MCI: Cultural adaptation of the ADCS-ADL scale. Rev Assoc Med Bras. 2017;63(7):590-599. doi: 10.1590/1806-9282.63.07.590.
Activity Daily Living (ADL)	Escala em que as atividades mais incapacitantes de cada participante são escolhidas pelos profissionais envolvidos (por exemplo, vestir roupa). Cada atividade é avaliada de 0 a 10 pontos pelo profissional conforme a dificuldade apresentada pelo paciente.	Pontuação total: 0 a 10 pontos; sendo zero nenhuma dificuldade e 10 dificuldade extrema.	Bianchi F, Pautex S, Wampfler J, Curtin F, Daali Y, Desmeules JA, Broers B. Medical cannabinoids for painful symptoms in patients with severe dementia: a randomized, double-blind cross-over placebo-controlled trial protocol. Front Pain Res (Lausanne). 2023;4:1108832. doi: 10.3389/fpain.2023.1108832
Barthel Index (BI)	Escala composta por dez atividades da vida diária avaliadas de forma variada: - Alimentação: 0 a 10 pontos. - Banho: 0 a 5 pontos. - Cuidados pessoais (por exemplo, escovar dentes, pentear cabelo): 0 a 5 pontos. - Roupas (por exemplo, vestir-se sozinho): 0 a 10 pontos. - Controle intestinal: 0 a 10 pontos. - Controle urinário: 0 a 10 pontos. - Uso do toalete: 0 a 10 pontos.	Pontuação total: 0 a 100; quanto maior, mais independente o paciente para realizar suas atividades sozinho. Diferença clinicamente relevante não informada pela ferramenta.	Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. Md State Med J. 1965;14:61-5. Kim DY, Pyun SB. Prediction of functional outcome and discharge destination in patients with traumatic brain injury after post-acute rehabilitation. Int J Rehabil Res. 2019;42(3):256-262. doi: 10.1097/MRR.0000000000000353.

	- Transferência (por exemplo, cama para cadeira): 0 a 15 pontos. - Mobilidade (por exemplo, caminhada): 0 a 15 pontos. - Escadas (subir e descer degraus): 0 a 10 pontos.		
Desfecho: Agressividade ou agitação			
Cohen‑Mansfield Agitation Inventory (CMAI, Cohen‑Mansfield 1989)	Escala composta por 29 comportamentos considerados como de agitação: - Andar de um lado para o outro. - Vestir-se ou despir-se de forma inadequada. - Cuspir. - Xingar ou agressão verbal. - Pedidos constantes de atenção. - Frases ou perguntas repetitivas. - Bater. - Chutar. - Agarrar. - Empurrar. - Fazer ruídos estranhos. - Gritar. - Arranhar. - Tentar ir para um lugar diferente. - Inquietação geral. - Reclamar. - Negativismo. - Manusear objetos de forma inadequada. - Esconder objetos. - Acumular objetos. - Quebrar objetos.	Pontuação total: 29 a 203; quanto maior a pontuação, mais o participante manifesta o comportamento. Os desenvolvedores da ferramenta sugerem cuidado ao interpretá-la como uma pontuação única sem avaliar os comportamentos apresentados separadamente. Diferença clinicamente relevante proposta: a ferramenta considera uma mudança entre 15 e 25 pontos clinicamente relevante.	Cohen-Mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS. A description of agitation in a nursing home. J Gerontol. 1989;44(3):M77-84. doi: 10.1093/geronj/44.3.m77. Cohen-Mansfield J. Instruction manual for the Cohen-Mansfield agitation inventory (CMAI). Research Institute of the Hebrew Home of Greater Washington, 1991.

	- Realizar maneirismos repetitivos. - Avanços sexuais verbais. - Avanços sexuais físicos. - Quedas intencionais. - Jogar objetos. - Morder. - Comer substâncias inadequadas. - Machucar a si mesmo ou os outros. Cada comportamento é avaliado de 1 a 7, sendo: - 1: nunca realiza o comportamento. - 7: realiza o comportamento várias vezes por hora.		
Pittsburgh Agitation Scale (PAS)	Escala composta por quatro itens avaliados de 0 a 4, sendo quanto maior, pior: - Fala inapropriada. - Agitação motora. - Agressividade. - Resistência ao cuidado: banho, troca de roupa, alimentação, medicações.	Pontuação total: 0 a 16; quanto maior a pontuação, mais o participante manifesta o comportamento. Diferença clinicamente relevante proposta: 2 pontos.	Rosen J, Burgio L, Kollar M, Cain M, Allison M, Fogleman M, Michael M, Zubenko GS. The Pittsburgh Agitation Scale: A User-Friendly Instrument for Rating Agitation in Dementia Patients. Am J Geriatr Psychiatry. 1994 Winter;2(1):52-59. doi: 10.1097/00019442-199400210-00008.
Desfecho: Qualidade de vida			
Quality of life-Alzheimer's disease (QoL-AD)	Abrange os seguintes domínios de qualidade de vida: - Condição física do paciente. - Humor - Relações interpessoais - Capacidade de participar em atividades significativas - Situação financeira. - Avaliação geral de si mesmo como um todo	Pontuação total: 13 a 52; quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida. Diferença clinicamente relevante proposta: 2 a 3 pontos.	Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Quality of life in Alzheimer's disease: patient and caregiver reports. J Mental Health Aging. 1999;5:21–32.

	- Avaliação da qualidade de vida como um todo. Cada domínio é avaliado por uma escala de 1 a 4 pontos, sendo: - 1: ruim. - 2: razoável. - 3: bom. - 4: excelente.		
Quality of Life in Late-Stage Dementia Scale (QUALID)	Escala composta por 11 itens que devem ser julgados por um informante quanto à sua impressão do comportamento do paciente na última semana: - Sorriu. - Pareceu triste. - Chorou. - Apresentou expressão facial de desconforto: pareceu infeliz ou com dor, preocupado, fez caretas, franziu a testa ou inclinou o rosto para baixo. - Pareceu fisicamente desconfortável: contorceu-se, retorceu-se, mudou frequentemente de posição. - Fez afirmações ou sons que sugerem descontentamento, desconforto ou infelicidade: reclamou, gritou ou lamentou-se. - Irritabilidade ou agressivo: tornou-se bravo, empurrou, tentou machucar outras pessoas ou xingou. - Manteve o apetite. - Apreciou ser tocado ou tocar outras pessoas. - Apreciou interagir ou estar com outras pessoas. - Pareceu calmo e confortável.	Pontuação total: 11 a 55; quanto maior a pontuação, pior a qualidade de vida.	Weiner MF, Martin-Cook K, Svetlik DA, Saine K, Foster B, Fontaine C. The quality of life in latestage dementia (QUALID) scale. J Am Med Dir Assn, 2000;1:114-116.

	Cada item deve ser julgado de 1 a 5, sendo que o 1 pode significar 'sempre' ou 'nunca', a depender da pergunta; assim como o 5 pode significar 'sempre' ou 'nunca'.		

Anexo II

Anexo II. Estratégias de busca para bases de dados eletrônicas (11 de novembro de 2025).

Base de dados	Estratégia de busca
CENTRAL, via Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Cannabinoids] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Cannabidiol] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Dronabinol] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Cannabis] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Cannabaceae] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Medical Marijuana] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Cannabinol] explode all trees #8 Cannabinoid OR Cannabinoids OR Cannabidiol OR "1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-" OR Epidiolex OR Cannabinol OR "delta(9)-THC" OR "9-ene-Tetrahydrocannabinol" OR "9 ene Tetrahydrocannabinol" OR THC OR "delta(1)-Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-THC" OR "delta(9)-Tetrahydrocannabinol" OR Tetrahydrocannabinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-(+-)-Isomer" OR Marinol OR Tetrahydrocannabidiol OR Mevatyl OR "delta-9-tetrahydrocannabinol" OR Cannabis OR Cannabi OR "Hemp Plant" OR "Hemp Plants" OR Marihuana OR Marijuana OR "Cannabis indica" OR "Cannabis sativa" OR Hemp OR Hemps OR Hashish OR Hashishs OR Bhang OR Bhangs OR Ganja OR Ganjas OR Cannabaceae OR cannabidivarin OR (Medical Cannabis) OR (Medicinal Cannabis) OR (Marijuana Treatment) OR (Medicinal Marijuana) OR (Medical Cannabis) OR (Marijuana Dispensaries) OR (cannabis full-spectrum) OR (full-spectrum cannabis) OR (full spectrum cannabis) OR (Full-Spectrum Hemp Extracts) OR (Full Spectrum Hemp Extracts) OR (Full-Spectrum Hemp Extract) OR (Full Spectrum Hemp Extract) OR (Full-Spectrum Hemp Oils) OR (Full Spectrum Hemp Oils) OR (Full-Spectrum Hemp Oil) OR (Full Spectrum Hemp Oil) OR (full-spectrum cannabis plant extract) OR (full spectrum cannabis plant extract) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexanabinol OR Marinol OR Namisol OR Syndros #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR 8 #10 MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees #11 MeSH descriptor: [Frontotemporal Dementia] explode all trees #12 MeSH descriptor: [Dementia, Vascular] explode all trees #13 MeSH descriptor: [Alzheimer Disease] explode all trees #14 MeSH descriptor: [Mixed Dementias] explode all trees #15 MeSH descriptor: [Neurocognitive Disorders] explode all trees #16 MeSH descriptor: [Pick Disease of the Brain] explode all trees #17 (Dementias) OR (Amentia) OR (Amentias) OR (Senile Paranoid Dementia) OR (Dementias, Senile Paranoid) OR (Paranoid Dementia, Senile) OR (Paranoid Dementias, Senile) OR (Senile Paranoid Dementias) OR (Familial Dementia) OR (Dementia, Familial) OR (Dementias, Familial) OR (Familial Dementias) OR (Dementias, Frontotemporal) OR (Frontotemporal Dementias) OR (Frontotemporal Lobe Dementia (FLDEM)) OR (Dementia, Frontotemporal Lobe (FLDEM)) OR (Dementias, Frontotemporal Lobe (FLDEM)) OR (Frontotemporal Lobe Dementias (FLDEM)) OR (Frontotemporal Dementia with Parkinsonism) OR (Dementia, Frontotemporal, with Parkinsonism) OR (Multiple System Tauopathy with Presenile Dementia) OR (Frontotemporal Dementia, Ubiquitin-Positive) OR (Dementias, Ubiquitin-Positive Frontotemporal) OR (Dementia,

	Ubiquitin-Positive Frontotemporal) OR (Frontotemporal Dementias, Ubiquitin-Positive) OR (Frontotemporal Dementia, Ubiquitin Positive) OR (Ubiquitin-Positive Frontotemporal Dementia) OR (Ubiquitin-Positive Frontotemporal Dementias) OR (Dementia, Hereditary Dysphasic Disinhibition) OR (Dementia, Frontotemporal) OR (Frontotemporal Lobe Dementia) OR (Dementia, Frontotemporal Lobe) OR (Dementias, Frontotemporal Lobe) OR (Frontotemporal Lobe Dementias) OR (Lobe Dementia, Frontotemporal) OR (Lobe Dementias, Frontotemporal) OR (Dementia, GRN-Related Frontotemporal) OR (Dementias, GRN-Related Frontotemporal) OR (Frontotemporal Dementia, GRN-Related) OR (Frontotemporal Dementias, GRN-Related) OR (GRN Related Frontotemporal Dementia) OR (GRN-Related Frontotemporal Dementias) OR (Dementias, Vascular) OR (Vascular Dementias) OR (Vascular Dementia) OR (Arteriosclerotic Dementia) OR (Arteriosclerotic Dementias) OR (Dementia, Arteriosclerotic) OR (Dementias, Arteriosclerotic) OR (Subcortical Vascular Dementia) OR (Dementias, Subcortical Vascular) OR (Dementia, Subcortical Vascular) OR (Subcortical Vascular Dementias) OR (Vascular Dementias, Subcortical) OR (Vascular Dementia, Subcortical) OR (Vascular Dementia, Acute Onset) OR (Acute Onset Vascular Dementia) OR (Alzheimer Syndrome) OR (Alzheimer-Type Dementia (ATD)) OR (Alzheimer Type Dementia (ATD)) OR (Dementia, Alzheimer-Type (ATD)) OR (Alzheimer's Diseases) OR (Alzheimer Diseases) OR (Alzheimers Diseases) OR (Alzheimer Dementia) OR (Alzheimer Dementias) OR (Dementia, Alzheimer) OR (Alzheimer's Disease) OR (Dementia, Senile) OR (Senile Dementia) OR (Dementia, Alzheimer Type) OR (Alzheimer Type Dementia) OR (Senile Dementia, Alzheimer Type) OR (Alzheimer Type Senile Dementia) OR (Primary Senile Degenerative Dementia) OR (Alzheimer Sclerosis) OR (Sclerosis, Alzheimer) OR (Dementia, Primary Senile Degenerative) OR (Dementia, Presenile) OR (Presenile Dementia) OR (Acute Confusional Senile Dementia) OR (Senile Dementia, Acute Confusional) OR (Alzheimer Disease, Early Onset) OR (Early Onset Alzheimer Disease) OR (Presenile Alzheimer Dementia) OR (Alzheimer Disease, Late Onset) OR (Late Onset Alzheimer Disease) OR (Alzheimer's Disease, Focal Onset) OR (Focal Onset Alzheimer's Disease) OR (Familial Alzheimer Disease (FAD)) OR (Alzheimer Disease, Familial (FAD)) OR (Familial Alzheimer Diseases (FAD)) OR (Dementia, Mixed) OR (Mixed Dementia) OR (Multiple-Etiology Dementias) OR (Dementia, Multiple-Etiology) OR (Multiple-Etiology Dementia) OR (Multiple Etiology Dementias) OR (Mixed-Etiology Dementias) OR (Dementia, Mixed-Etiology) OR (Mixed-Etiology Dementia) OR (Mixed Etiology Dementias) OR (Delirium, Dementia, Amnestic, Cognitive Disorders) OR (Mental Disorders, Organic) OR (Disorders, Organic Mental) OR (Mental Disorder, Organic) OR (Organic Mental Disorder) OR (Organic Mental Disorders) OR (Mild Neurocognitive Disorder) OR (Disorder, Mild Neurocognitive) OR (Disorders, Mild Neurocognitive) OR (Mild Neurocognitive Disorders) OR (Neurocognitive Disorder, Mild) OR (Neurocognitive Disorders, Mild) OR (Brain Atrophy, Circumscribed Lobar) OR (Pick Disease) OR (Disease, Pick) OR (Picks Disease of Brain) OR (Circumscribed Lobar Atrophy of the Brain) OR (Pick's Disease) OR (Disease, Pick's) OR (Picks Disease) OR (Lobar Atrophy of the Brain) OR (Dementia with Lobar Atrophy and Neuronal Cytoplasmic Inclusions) OR (Pick Disease Of Brain) OR (Lobar Atrophy (Brain)) OR (Atrophies, Lobar (Brain)) OR (Atrophy, Lobar (Brain)) OR (Lobar Atrophies (Brain)) OR (Lobar Atrophy Of Brain) OR (dementia related to Parkinson disease) OR (dementia due to Parkinson) #18 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 #19 #9 AND #18 In CENTRAL = 145

EMBASE, via Elsevier	#1 'cannabinoid'/exp OR 'cannabinoids' OR 'cannabinoid' #2 'cannabidiol'/exp OR '2 (6 isopropenyl 3 methylcyclohex 2 en 1 yl) 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR '2 (6 isopropenyl 3 methylcyclohex 2 enyl) 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR '2 [3 methyl 6 (1 methylethenyl) 2 cyclohexen 1 yl] 5 pentyl 1, 3 benzenediol' OR '2 [3 methyl 6 (prop 1 en 2 yl) cyclohex 2 en 1 yl] 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR '2 para mentha 1, 8 dien 3 yl 5 pentylresorcinol' OR '5` methyl 4 pentyl 2` (prop 1 en 2 yl) 1`, 2`, 3`, 4` tetrahydrobiphenyl 2, 6 diol' OR 'a 1002 n5s' OR 'a1002n5s' OR 'btx 1204' OR 'btx 1308' OR 'btx 1503' OR 'btx 1702' OR 'btx 1801' OR 'btx1204' OR 'btx1308' OR 'btx1503' OR 'btx1702' OR 'btx1801' OR 'cardiolrx' OR 'epidiolex' OR 'epidyolex' OR 'gwp 42003' OR 'gwp 42003p' OR 'gwp42003' OR 'gwp42003p' OR 'nabidiolex' OR 'nantheia' OR 'oravexx' OR 'rad 011' OR 'rad011' OR 'trans cannabidiol' OR 'zygel' OR 'zyn 002' OR 'zyn002' OR cannabidiol #3 'cannabinol'/exp OR '3 pentyl 6, 6, 9 trimethyl (6h) dibenzopyran 1 ol' OR 'cannabinol' #4 'dronabinol'/exp OR '1 trans delta 9 tetrahydrocannabinol' OR '3 pentyl 6, 6, 9 trimethyl 6a, 7, 8, 10a tetrahydro 6h dibenzo [b, d] pyran 1 ol' OR '6, 6, 9 trimethyl 3 pentyl 6a, 7, 8, 10a tetrahydrobenzo [c] chromen 1 ol' OR 'adversa' OR 'bx 1' OR 'bx1' OR 'delta 1 3, 4 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta 1 tetrahydrocannabinol' OR 'delta 1 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta 1, 2 tetrahydrocannabinol' OR 'delta 9 tetrahydrocannabinol' OR 'delta 9 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 3, 4 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 cis tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 thc' OR 'delta1 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta9 tetrahydro cannabinol' OR 'delta9 tetrahydrocannabinol' OR 'delta9 trans tetrahydrocannabinol' OR 'ea 1477' OR 'ea1477' OR 'l delta 9 trans tetrahydrocannabinol' OR 'levo delta 1 tetrahydrocannabinol' OR 'levo delta 9 tetrahydrocannabinol' OR 'marinol' OR 'ppp 002' OR 'ppp002' OR 'qcd 84924' OR 'reduvo' OR 'relivar' OR 'syndros' OR 'tetrahydrocannabinol 1 ene' OR 'tetrahydrocannabinol delta1' OR 'tetrahydrocannabinol delta9' OR 'tetranabinex' OR 'trans delta 9 tetrahydrocannabinol' OR 'u1 tetrahydrocannabinol' OR 'u9 tetrahydrocannabinol' OR dronabinol #5 'cannabis'/exp OR bhang OR 'cannabis alkaloid' OR 'cannabis constituent' OR 'cannabis extract' OR 'cannabis herba' OR 'cannabis leaf' OR 'cannabis sativa extract' OR 'cannabis sativa leaf' OR 'cannabis sativa resin' OR cannador OR charas OR ganja OR ganjah OR hashish OR 'hashish oil' OR 'hemp extract' OR 'herba cannabis' OR 'indian bhang' OR 'indian ganja' OR marihuana OR marijuana OR 'mexican marihuana' OR cannabis #6 'cannabaceae'/exp OR cannabaceae #7 'cannabidivarin'/exp OR '2 (3 methyl 6 (prop 1 en 2 yl) cyclohex 2 enyl) 5 propylbenzene 1, 3 diol' OR '2 (6 isopropenyl 3 methyl 2 cyclohexen 1 yl) 5 propyl 1, 3 benzenediol' OR '2 [3 methyl 6 (1 methylethenyl) 2 cyclohexen 1 yl] 5 propyl 1, 3 benzenediol' OR 'gwp 42006' OR 'gwp42006' OR 'cannabidivarin' #8 'medical cannabis'/exp OR 'medical marihuana' OR 'medical marijuana' OR 'medicinal cannabis' OR 'medicinal marihuana' OR 'medicinal marijuana' OR 'medical cannabis' #9 'cannabis full spectrum' OR 'cannabis full-spectrum' OR 'full-spectrum cannabis' OR 'full spectrum cannabis' OR 'full-spectrum hemp extracts' OR 'full spectrum hemp extracts' OR 'full-spectrum hemp extract' OR 'full spectrum hemp extract' OR 'full-spectrum hemp oils' OR 'full spectrum hemp oils' OR 'full-spectrum hemp oil' OR 'full spectrum hemp oil' OR 'full spectrum cannabis plant extract' #10 sativex OR nabilone OR nabiximols OR dexanabinol OR marinol OR namisol OR syndros #11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #12 'amentia' OR 'demention' OR 'dementia' OR 'dementia'/exp

	#13 'frontotemporal dementia'/exp OR 'dementia, frontotemporal' OR 'frontal dementia' OR 'frontal lobe dementia' OR 'frontotemporal dementias' OR 'frontotemporal lobar degeneration' OR 'ftd (frontotemporal dementia)' OR 'ftld' OR 'pick complex' OR 'pick`s complex' OR 'frontotemporal dementia' #14 'alzheimer disease'/exp OR 'alzeimer disease' OR 'alzeimer`s disease' OR 'alzeimers disease' OR 'alzheimer dementia' OR 'alzheimer fibrillary change' OR 'alzheimer fibrillary lesion' OR 'alzheimer neurofibrillary change' OR 'alzheimer neurofibrillary degeneration' OR 'alzheimer neuron degeneration' OR 'alzheimer perusini disease' OR 'alzheimer sclerosis' OR 'alzheimer syndrome' OR 'alzheimer`s disease' OR 'alzheimers disease' OR 'cortical sclerosis, diffuse' OR 'dementia, alzheimer' OR 'diffuse cortical sclerosis' OR 'late onset alzheimer disease' OR 'alzheimer disease' #15 'mixed dementia'/exp OR 'mixed dementias' OR 'mixed-etiology dementia' OR 'multiple-etiology dementia' OR 'mixed dementia' #16 'disorders of higher cerebral function'/exp OR 'neuro-cognitive disorder' OR 'neuro-cognitive dysfunction' OR 'neuro-cognitive symptom' OR 'neuro-cognitive syndrome' OR 'neurocognitive disorder' OR 'neurocognitive disorders' OR 'neurocognitive dysfunction' OR 'neurocognitive symptom' OR 'neurocognitive syndrome' OR 'disorders of higher cerebral function' #17 'pick presenile dementia'/exp OR 'arnold pick disease' OR 'hereditary pick disease' OR 'pick dementia' OR 'pick disease' OR 'pick disease (arnold)' OR 'pick disease of the brain' OR 'pick syndrome' OR 'pick`s disease' OR 'pick presenile dementia' #18 'multiinfarct dementia'/exp OR 'dementia, multi-infarct' OR 'dementia, multiinfarct' OR 'dementia, vascular' OR 'lacunar dementia' OR 'multi-infarct dementia' OR 'multi-infarction dementia' OR 'multiinfarction dementia' OR 'vascular dementia' OR 'multiinfarct dementia' #19 'dementia related to Parkinson disease' OR 'dementia due to Parkinson' #20 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 #21 #11 AND #20 #22 ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross‐sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR

	murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))) #23 #21 AND #22 #24 #23 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
LILACS via BVSalud	#1 MH:Canabinoides OR MH:Cannabinoides OR MH:Cannabinoids OR Canabinoides OR Cannabinoides OR Cannabinoids OR Canabinoide OR Cannabinoid OR Cannabinoide OR MH:D02.455.849.090$ OR MH:Canabidiol OR MH:Cannabidiol OR Canabidiol OR Cannabidiol OR "1,3-Benzenodiol, 2- (3-metil-6- (1-metiletenil) -2-cicloexen-1-Il) -5-pentil-, (1R-trans) -" OR Epidiolex OR MH:D02.455.849.090.100$ OR MH:Cannabinol OR MH:Canabinol OR Cannabinol OR Canabinol OR MH:D02.455.849.090.110$ OR MH:Dronabinol OR Dronabinol OR "delta (9)-THC" OR Tetraidrocanabinol OR "Tetra-Hidrocanabinol" OR THC OR "9-ene-Tetrahydrocannabinol" OR "9 ene Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-THC" OR "delta(9)-Tetrahydrocannabinol" OR Tetrahydrocannabinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-(+-)-Isomer" OR Marinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6aR-cis)-Isomer" OR Tetrahidrocannabinol OR Tetrahidrocanabinol OR MH:D02.455.849.090.810$ OR MH:Cannabis OR Cannabis OR Cannabi OR Cânabe OR Cânabis OR Cânave OR "Linho-Cânhamo" OR Maconha OR (Cannabis indica) OR (Cannabis sativa indica) OR "Cânhamo-da-Índia" OR Ganja OR Haxixe OR Cânhamo OR Bangue OR (Cannabis sativa) OR (Cannabis chinensis) OR (Hemp Plant) OR (Hemp Plants) OR Marihuana OR Marijuana OR Ganjas OR Hashish OR Hashishs OR Hemp OR Hemps OR Bhang OR Bhangs OR Mariguana OR Ganga OR Hachís OR Cáñamo OR MH:B01.875.800.575.912.250.859.937.055.500$ OR MH:HP4.018.189.205$ OR MH:Cannabaceae OR Cannabaceae OR Canabidáceas OR Canabáceas OR MH:B01.875.800.575.912.250.859.937.055$ OR MH:"Maconha Medicinal" OR MH:"Marihuana Medicinal" OR MH:"Medical Marijuana" OR (Maconha Medicinal) OR (Marihuana Medicinal) OR (Medical Marijuana) OR (Medical Cannabis) OR (Medicinal Marijuana) OR (Marijuana Treatment) OR (Medicinal Cannabis) OR (Marijuana Dispensaries) OR MH:D26.528$ OR cannabidivarin OR (cannabis full spectrum) OR (cannabis full-spectrum) OR (full-spectrum cannabis) OR (full spectrum cannabis) OR (Full-Spectrum Hemp Extracts) OR (Full Spectrum Hemp Extracts) OR (Full-Spectrum Hemp Extract) OR (Full Spectrum Hemp Extract) OR (Full-Spectrum Hemp Oils) OR (Full Spectrum Hemp Oils) OR (Full-Spectrum Hemp Oil) OR (Full Spectrum Hemp Oil) OR (full-spectrum cannabis plant extract) OR (full spectrum cannabis plant extract) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexanabinol OR Marinol OR Namisol OR Syndros OR Mevatyl #2 MH:Demência OR MH:Demencia OR MH:Dementia OR (Síndrome Demencial) OR Dementia OR Amentia OR (Senile Paranoid Dementia) OR (Familial Dementia) OR MH:C10.228.140.380$ OR MH:F03.615.400$ OR MH:"Demência Frontotemporal" OR MH:"Demencia Frontotemporal" OR MH:"Frontotemporal Dementia" OR (Frontotemporal Dementia with Parkinsonism) OR (Multiple System Tauopathy with Presenile Dementia) OR (Ubiquitin-Positive Frontotemporal Dementia) OR (Frontotemporal Lobe Dementia) OR (GRN Related Frontotemporal Dementia) OR (Frontotemporal Lobe Dementia) OR (Semantic Dementia) OR

	MH:C10.228.140.380.266.299$ OR MH:C10.574.950.300.299$ OR MH:C18.452.845.800.300.299$ OR MH:F03.615.400.380.299$ OR MH:"Demência Vascular" OR MH:"Demencia Vascular" OR MH:"Dementia, Vascular" OR (Demência Arteriosclerótica) OR (Vascular Dementia) OR (Arteriosclerotic Dementia) OR (Chronic Progressive Subcortical Encephalopathy) OR (Demencia Arterioesclerótica) OR MH:C10.228.140.300.400$ OR MH:C10.228.140.300.510.800.500$ OR MH:C10.228.140.380.230$ OR MH:C10.228.140.695.500$ OR MH:C14.907.137.126.372.500$ OR MH:C14.907.253.560.350.500$ OR MH:F03.615.400.350$ OR MH:"Doença de Alzheimer" OR MH:"Enfermedad de Alzheimer" OR MH:"Alzheimer Disease" OR (Demência Tipo Alzheimer) OR (Demência de Alzheimer) OR (Doença de Alzheimer) OR (Demência Senil com Estado Confusional Agudo) OR (Demência Pré-Senil) OR (Alzheimer de Início Tardio) OR (Alzheimer Tardio) OR (Doença de Alzheimer Familiar) OR (Demência Pré-Senil Tipo Alzheimer) OR (Alzheimer Precoce) OR (Doença de Alzheimer em Estágio Inicial) OR (Doença de Alzheimer em Fase Inicial) OR (Alzheimer Disease) OR (Senile Dementia) OR (Alzheimer Type Dementia) OR (Alzheimer Type Senile Dementia) OR (Primary Senile Degenerative Dementia) OR (Alzheimer Sclerosis) OR (Alzheimer Syndrome) OR (Alzheimer Dementia) OR (Acute Confusional Senile Dementia) OR (Presenile Dementia) OR (Late Onset Alzheimer Disease) OR (Focal Onset Alzheimer's Disease) OR (Familial Alzheimer Disease) OR (Demencia Tipo Alzheimer) OR (Demencia de Alzheimer) OR (Demencia Senil Aguda Confusa) OR (Demencia Presenil de Alzheimer) OR (Enfermedad de Alzheimer en Fase Inicial) OR MH:C10.228.140.380.100$ OR MH:C10.574.945.249$ OR MH:F03.615.400.100$ OR MH:"Demências Mistas" OR MH:"Demencias Mixtas" OR MH:"Mixed Dementias" OR (Demência de Múltiplas Etiologias) OR (Demência de Etiologias Mistas) OR (Mixed Dementia) OR (Mixed Etiology Dementias) OR (Multiple Etiology Dementias) OR (Demencia de Etiología Mixta) OR (Demencia de Etiología Multiple) OR MH:C10.228.140.380.711$ OR MH:F03.615.400.756$ OR MH:"Transtornos Neurocognitivos" OR MH:"Trastornos Neurocognitivos" OR MH:"Neurocognitive Disorders" OR (Síndrome Encefálica Orgânica não Psicótica) OR (Síndrome Cerebral Orgânica não Psicótica) OR (Transtorno Neurocognitivo Leve) OR (Distúrbio Neurocognitivo Leve) OR (Neurocognitive Disorder) OR (Nonpsychotic Organic Brain Syndrome) OR (Organic Mental Disorder) OR (Mild Neurocognitive Disorder) OR (Síndrome Encefálico Orgánico no Psicótico) OR (Síndrome Cerebral Orgánico no Psicótico) OR (Trastornos Mentales Orgánicos) OR (Trastornos Organomentales) OR (Trastorno Neurocognitivo Leve) OR MH:F03.615$ OR MH:"Doença de Pick" OR MH:"Enfermedad de Pick" OR MH:"Pick Disease of the Brain" OR (Atrofia Lobar) OR (Atrofia de Lobo) OR (Doença de Pick) OR (Pick Disease) OR (Lobar Atrophy) OR (Dementia with Lobar Atrophy and Neuronal Cytoplasmic Inclusions) OR (Atrofia de Lóbulo) OR (Enfermedad de Pick) OR MH:C10.228.140.380.266.299.500$ OR MH:F03.615.400.380.299.500$ OR (dementia related to Parkinson disease) OR (dementia due to Parkinson) #1 AND #2
MEDLINE via Pubmed	#1 "Cannabis"[Mesh] OR Cannabis OR Cannabi OR (Hemp Plant) OR (Hemp Plants) OR Marihuana OR Marijuana OR (Cannabis indica) OR (Cannabis sativa) OR Hemp OR Hemps OR Hashish OR Hashishs OR Bhang OR Bhangs OR Ganja OR Ganjas #2 "Cannabinoids"[Mesh] OR Cannabinoid OR Cannabinoids #3 "Cannabidiol"[Mesh] OR Cannabidiol OR (1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-) OR Epidiolex

	#4 "Cannabinol"[Mesh] OR Cannabinol #5 "Dronabinol"[Mesh] OR "delta(9)-THC" OR "9-ene-Tetrahydrocannabinol" OR "9 ene Tetrahydrocannabinol" OR THC OR "delta(1)-Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-THC" OR "delta(9)-Tetrahydrocannabinol" OR Tetrahydrocannabinol OR Marinol OR Tetrahydrocannabidiol OR Mevatyl OR "delta-9-tetrahydrocannabinol" #6 "Cannabaceae"[Mesh] OR Cannabaceae #7 "cannabidivarin" [Supplementary Concept] OR cannabidivarin #8 "Medical Marijuana"[Mesh] OR (Medical Cannabis) OR (Medicinal Cannabis) OR (Marijuana Treatment) OR (Medicinal Marijuana) OR (Medical Cannabis) OR (Marijuana Dispensaries) #9 (cannabis full spectrum) OR (cannabis full-spectrum) OR "full-spectrum cannabis" OR "full spectrum cannabis" #10 (Full-Spectrum Hemp Extracts) OR (Full Spectrum Hemp Extracts) OR "Full-Spectrum Hemp Extract" OR "Full Spectrum Hemp Extract" OR (Full-Spectrum Hemp Oils) OR (Full Spectrum Hemp Oils) OR "Full-Spectrum Hemp Oil" OR "Full Spectrum Hemp Oil" OR (full-spectrum cannabis plant extract) OR (full spectrum cannabis plant extract) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) #11 Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexanabinol OR Marinol OR Namisol OR Syndros #12 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 #13 "Dementia"[Mesh] OR (Dementias) OR (Amentia) OR (Amentias) OR (Senile Paranoid Dementia) OR (Dementias, Senile Paranoid) OR (Paranoid Dementia, Senile) OR (Paranoid Dementias, Senile) OR (Senile Paranoid Dementias) OR (Familial Dementia) OR (Dementia, Familial) OR (Dementias, Familial) OR (Familial Dementias) #14 "Frontotemporal Dementia"[Mesh] OR (Dementias, Frontotemporal) OR (Frontotemporal Dementias) OR (Frontotemporal Lobe Dementia (FLDEM)) OR (Dementia, Frontotemporal Lobe (FLDEM)) OR (Dementias, Frontotemporal Lobe (FLDEM)) OR (Frontotemporal Lobe Dementias (FLDEM)) OR (Frontotemporal Dementia with Parkinsonism) OR (Dementia, Frontotemporal, with Parkinsonism) OR (Multiple System Tauopathy with Presenile Dementia) OR (Frontotemporal Dementia, Ubiquitin-Positive) OR (Dementias, Ubiquitin-Positive Frontotemporal) OR (Dementia, Ubiquitin-Positive Frontotemporal) OR (Frontotemporal Dementias, Ubiquitin-Positive) OR (Frontotemporal Dementia, Ubiquitin Positive) OR (Ubiquitin-Positive Frontotemporal Dementia) OR (Ubiquitin-Positive Frontotemporal Dementias) OR (Dementia, Hereditary Dysphasic Disinhibition) OR (Dementia, Frontotemporal) OR (Frontotemporal Lobe Dementia) OR (Dementia, Frontotemporal Lobe) OR (Dementias, Frontotemporal Lobe) OR (Frontotemporal Lobe Dementias) OR (Lobe Dementia, Frontotemporal) OR (Lobe Dementias, Frontotemporal) OR (Dementia, GRN-Related Frontotemporal) OR (Dementias, GRN-Related Frontotemporal) OR (Frontotemporal Dementia, GRN-Related) OR (Frontotemporal Dementias, GRN-Related) OR (GRN Related Frontotemporal Dementia) OR (GRN-Related Frontotemporal Dementias) #15 "Dementia, Vascular"[Mesh] OR (Dementias, Vascular) OR (Vascular Dementias) OR (Vascular Dementia) OR (Arteriosclerotic Dementia) OR (Arteriosclerotic Dementias) OR (Dementia, Arteriosclerotic) OR (Dementias, Arteriosclerotic) OR (Subcortical Vascular Dementia) OR (Dementias, Subcortical Vascular) OR (Dementia, Subcortical Vascular) OR (Subcortical Vascular Dementias) OR (Vascular Dementias, Subcortical) OR (Vascular Dementia, Subcortical) OR (Vascular Dementia, Acute Onset) OR (Acute Onset Vascular Dementia) #16 "Alzheimer Disease"[Mesh] OR (Alzheimer Syndrome) OR (Alzheimer-Type Dementia (ATD)) OR (Alzheimer Type Dementia (ATD))

	OR (Dementia, Alzheimer-Type (ATD)) OR (Alzheimer's Diseases) OR (Alzheimer Diseases) OR (Alzheimers Diseases) OR (Alzheimer Dementia) OR (Alzheimer Dementias) OR (Dementia, Alzheimer) OR (Alzheimer's Disease) OR (Dementia, Senile) OR (Senile Dementia) OR (Dementia, Alzheimer Type) OR (Alzheimer Type Dementia) OR (Senile Dementia, Alzheimer Type) OR (Alzheimer Type Senile Dementia) OR (Primary Senile Degenerative Dementia) OR (Alzheimer Sclerosis) OR (Sclerosis, Alzheimer) OR (Dementia, Primary Senile Degenerative) OR (Dementia, Presenile) OR (Presenile Dementia) OR (Acute Confusional Senile Dementia) OR (Senile Dementia, Acute Confusional) OR (Alzheimer Disease, Early Onset) OR (Early Onset Alzheimer Disease) OR (Presenile Alzheimer Dementia) OR (Alzheimer Disease, Late Onset) OR (Late Onset Alzheimer Disease) OR (Alzheimer's Disease, Focal Onset) OR (Focal Onset Alzheimer's Disease) OR (Familial Alzheimer Disease (FAD)) OR (Alzheimer Disease, Familial (FAD)) OR (Familial Alzheimer Diseases (FAD)) #17 "Mixed Dementias"[Mesh] OR (Dementia, Mixed) OR (Mixed Dementia) OR (Multiple-Etiology Dementias) OR (Dementia, Multiple-Etiology) OR (Multiple-Etiology Dementia) OR (Multiple Etiology Dementias) OR (Mixed-Etiology Dementias) OR (Dementia, Mixed-Etiology) OR (Mixed-Etiology Dementia) OR (Mixed Etiology Dementias) #18 "Neurocognitive Disorders"[Mesh] OR (Delirium, Dementia, Amnestic, Cognitive Disorders) OR (Mental Disorders, Organic) OR (Disorders, Organic Mental) OR (Mental Disorder, Organic) OR (Organic Mental Disorder) OR (Organic Mental Disorders) OR (Mild Neurocognitive Disorder) OR (Disorder, Mild Neurocognitive) OR (Disorders, Mild Neurocognitive) OR (Mild Neurocognitive Disorders) OR (Neurocognitive Disorder, Mild) OR (Neurocognitive Disorders, Mild) #19 "Pick Disease of the Brain"[Mesh] OR (Brain Atrophy, Circumscribed Lobar) OR (Pick Disease) OR (Disease, Pick) OR (Picks Disease of Brain) OR (Circumscribed Lobar Atrophy of the Brain) OR (Pick's Disease) OR (Disease, Pick's) OR (Picks Disease) OR (Lobar Atrophy of the Brain) OR (Dementia with Lobar Atrophy and Neuronal Cytoplasmic Inclusions) OR (Pick Disease Of Brain) OR (Lobar Atrophy (Brain)) OR (Atrophies, Lobar (Brain)) OR (Atrophy, Lobar (Brain)) OR (Lobar Atrophies (Brain)) OR (Lobar Atrophy Of Brain) #20 (Dementia related to Parkinson disease) OR (Dementia due to Parkinson) #21 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 #22 #12 AND #21 #23 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) #24 #22 AND #23
PsycINFO	#1 MeSH: Cannabinoids OR Cannabidiol OR Dronabinol OR Cannabis OR Cannabaceae OR (Medical Marijuana) OR Cannabinol #2 Any field: Cannabinoid OR Cannabinoids OR Cannabidiol OR "1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-" OR Epidiolex OR Cannabinol OR "delta(9)-THC" OR "9-ene-Tetrahydrocannabinol" OR "9 ene Tetrahydrocannabinol" OR THC OR "delta(1)-Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-THC" OR "delta(9)-Tetrahydrocannabinol" OR Tetrahydrocannabinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-(+-)-Isomer" OR Marinol OR Tetrahydrocannabidiol OR Mevatyl OR "delta-9-tetrahydrocannabinol" OR Cannabis OR Cannabi OR "Hemp Plant"

	OR "Hemp Plants" OR Marihuana OR Marijuana OR "Cannabis indica" OR "Cannabis sativa" OR Hemp OR Hemps OR Hashish OR Hashishs OR Bhang OR Bhangs OR Ganja OR Ganjas OR Cannabaceae OR cannabidivarin OR (Medical Cannabis) OR (Medicinal Cannabis) OR (Marijuana Treatment) OR (Medicinal Marijuana) OR (Medical Cannabis) OR (Marijuana Dispensaries) OR (cannabis full-spectrum) OR (full-spectrum cannabis) OR (full spectrum cannabis) OR (Full-Spectrum Hemp Extracts) OR (Full Spectrum Hemp Extracts) OR (Full-Spectrum Hemp Extract) OR (Full Spectrum Hemp Extract) OR (Full-Spectrum Hemp Oils) OR (Full Spectrum Hemp Oils) OR (Full-Spectrum Hemp Oil) OR (Full Spectrum Hemp Oil) OR (full-spectrum cannabis plant extract) OR (full spectrum cannabis plant extract) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexanabinol OR Marinol OR Namisol OR Syndros #3 #1 OR #2 #4 MeSH: Dementia OR (Frontotemporal Dementia) OR (Dementia, Vascular) OR (Alzheimer Disease) OR (Mixed Dementias) OR (Neurocognitive Disorders) OR (Pick Disease of the Brain) #5 Any field: (Dementia) OR (Dementias) OR (Amentia) OR (Amentias) OR (Senile Paranoid Dementia) OR (Senile Paranoid Dementias) OR (Familial Dementia) OR (Familial Dementias) OR (Frontotemporal Dementias) OR (Frontotemporal Dementia with Parkinsonism) OR (Multiple System Tauopathy with Presenile Dementia) OR (Ubiquitin-Positive Frontotemporal Dementia) OR (Ubiquitin-Positive Frontotemporal Dementias) OR (Frontotemporal Lobe Dementia) OR (Frontotemporal Lobe Dementias) OR (GRN Related Frontotemporal Dementia) OR (GRN-Related Frontotemporal Dementias) OR (Vascular Dementias) OR (Vascular Dementia) OR (Arteriosclerotic Dementia) OR (Arteriosclerotic Dementias) OR (Subcortical Vascular Dementia) OR (Subcortical Vascular Dementias) OR (Acute Onset Vascular Dementia) OR (Alzheimer Syndrome) OR (Alzheimer Diseases) OR (Alzheimers Diseases) OR (Alzheimer Dementia) OR (Alzheimer Dementias) OR (Senile Dementia) OR (Alzheimer Type Dementia) OR (Alzheimer Type Senile Dementia) OR (Primary Senile Degenerative Dementia) OR (Alzheimer Sclerosis) OR (Presenile Dementia) OR (Acute Confusional Senile Dementia) OR (Early Onset Alzheimer Disease) OR (Presenile Alzheimer Dementia) OR (Late Onset Alzheimer Disease) OR (Focal Onset Alzheimer's Disease) OR (Mixed Dementia) OR (Multiple Etiology Dementias) OR (Mixed Etiology Dementias) OR (Organic Mental Disorder) OR (Organic Mental Disorders) OR (Mild Neurocognitive Disorder) OR (Mild Neurocognitive Disorders) OR (Pick Disease) OR (Picks Disease of Brain) OR (Circumscribed Lobar Atrophy of the Brain) OR (Picks Disease) OR (Lobar Atrophy of the Brain) OR (Dementia with Lobar Atrophy and Neuronal Cytoplasmic Inclusions) OR (Pick Disease Of Brain) OR (Lobar Atrophy Of Brain) OR (Dementia related to Parkinson disease) OR (Dementia due to Parkinson) #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6
Bases de Registro	
Clinicaltrials.gov	Condition: Dementia OR (Frontotemporal Dementia) OR (Vascular Dementia) OR (Alzheimer Disease) OR (Mixed Dementias) OR (Neurocognitive Disorders) OR (Pick Disease of the Brain) OR (Dementia due to Parkinson Disease)

	Intervention: Cannabidiol OR Cannabinol OR Cannabinoid OR Dronabinol OR Cannabis OR Cannabaceae OR Epidiolex OR Tetrahydrocannabinol OR Marinol OR Marijuana OR "Medicinal Cannabis" OR Cannabidivarin
WHO-ICTRP	Condition: Dementia OR (Frontotemporal Dementia) OR (Vascular Dementia) OR (Alzheimer Disease) OR (Mixed Dementias) OR (Neurocognitive Disorders) OR (Pick Disease of the Brain) OR (Dementia due to Parkinson Disease) Intervention: Cannabidiol OR Cannabinol OR Cannabinoid OR Dronabinol OR Cannabis OR Cannabinoids OR Cannabaceae OR Epidiolex OR Tetrahydrocannabinol OR Marinol OR Marijuana OR Marihuana OR Hemp OR Hashish OR Bhang OR Ganja OR "Medicinal Cannabis" OR "Medical marijuana" OR Cannabidivarin OR Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexanabinol OR Namisol OR Syndros OR Mevatyl Recruitment status: ALL

Anexo III

Anexo III. Estudos excluídos após leitura de texto completo e justificativas para exclusão (n = 5).

Delineamento (estudo controlado não-randomizado, n = 1)
Alexandri F, Papadopoulou L, Tsolaki A, Papantoniou G, Athanasiadis L, Tsolaki M. The Effect of Cannabidiol 3% on Neuropsychiatric Symptoms in Dementia - Six-Month Follow-Up. Clin Gerontol. 2024;47(5):800-807. doi: 10.1080/07317115.2023.2209563
Delineamento (estudo de braço único, n = 2)
NCT04075435. Cannabidiol Solution for the Treatment of Behavioral Symptoms in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Alzheimer's Dementia (CBD). Mclean Hospital. Disponível em:https://clinicaltrials.gov/study/NCT04075435?term=NCT04075435&rank=1
NCT07091747. Use of a Product Containing the Cannabinoids CBD and THC as a Treatment Strategy for Alzheimer's Disease - Alzheimer's Disease and Cannabis Clinical Trial (DAZACANN) Open-Label Phase (DAZA OPEN). Federal University of Latin American Integration. 2025. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07091747?term=NCT07091747&rank=1
Tipo de estudo (carta ao editor, n = 1)
Letter 1998. Dronabinol in Alzheimer's disease. Harv Ment Health Lett. 1998;15(6):7.
Tipo de estudo (revisão narrativa, n = 1)
Spezzia S. Aplicabilidade terapêutica da cannabis medicinal para tratamento da doença de Alzheimer. Rev. Ciênc. Méd. 2023;32. Disponível em: https://periodicos.puc-campinas.edu.br/cienciasmedicas/article/view/5582 .

Anexo IV

Anexo IV. Dados brutos por desfecho (n = 12).

Autor, ano	Função cognitiva	Eventos adversos graves	Gravidade geral da demência	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	Atividades da vida diária	Agressividade ou agitação	Qualidade de vida	Quaisquer eventos adversos
STAN Trial Albertyn, 2025	**MMSE** Média ± DP Grupo nabiximols, n = 1 Média final (DP) = 16,0 (0,0) Grupo placebo, n = 0 Média final (DP) = 0,0 (0,0) DM = não estimado	Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave até a oitava semana Grupo nabiximols: 1/15 Grupo placebo: 1/14 RR 0,93; IC 95% 0,06 a 13,54	Não avaliado	**NPI-NH** Média ± DP Grupo nabiximols, n = 15 Média final (DP) = 32,6 (20,7) Grupo placebo, n = 13 Média final (DP) = 18,7 (15,0) DM 13,90; IC 95% 0,63 a 27,17	Não avaliado	**CMAI** Média ± DP Grupo nabiximols, n = 15 Média final (DP) = 70,5 (24,2) Grupo placebo, n = 13 Média final (DP) = 55,5 (21,4) DM 15,00; IC 95% -1,89 a 31,89	**QOL-AD com residente** Média ± DP Grupo nabiximols, n = 2 Média final (DP) = 38,0 (4,2) Grupo placebo, n = 1 Média final (DP) = 23,0 (0,0) DM = não estimado **QUALID com informante** Média ± DP Grupo nabiximols, n = 15 Média final (DP) = 28,4 (7,5) Grupo placebo, n = 13	Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso até a oitava semana Grupo nabiximols: 4/15 Grupo placebo: 2/14 RR 1,87; IC 95% 0,40 a 8,65

Autor, ano	Função cognitiva	Eventos adversos graves	Gravidade geral da demência	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	Atividades da vida diária	Agressividade ou agitação	Qualidade de vida	Quaisquer eventos adversos
							Média final (DP) = 28,5 (10,6) DM -0,10; IC 95% -7,00 a 6,80	
Bianchi, 2025 **MedCanDem**	Não avaliado	Estudo *crossover* que apresentou apenas os dados agrupados, não foi possível extrair as informações apenas da primeira fase.	**TGIC** Resultados parciais não apresentam os dados para o desfecho	**NPI** Resultados parciais não apresentam os dados para o desfecho	**Atividades diárias** Resultados parciais não apresentam os dados para o desfecho a	**CMAI** Resultados parciais não apresentam os dados para o desfecho	Não avaliado	Estudo *crossover* que apresentou apenas os dados agrupados, não foi possível extrair as informações apenas da primeira fase.
Cury, 2025	**MMSE** Média; IC de 95% Grupo cannabis, n =14 Média (IC) = 15,7; IC 95% 13,8 a 17,6 Grupo placebo, n= 14 Média (IC) = 13,5; IC 95% 11,7 a 15,3 DM 2,20; IC 95% -0,17 a 4,57	Não avaliado	**DSRS** Média; IC de 95% Grupo cannabis, n =14 Média (IC) = 25,4; IC 95% 21,5 a 29,3 Grupo placebo, n= 14 Média (IC) = 26,6; IC 95% 22,8 a 30,3 DM -1,20; IC 95% -12,18 a 9,78	**NPI** Média; IC de 95% Grupo cannabis, n =14 Média (IC) = 21,1; IC 95% 11,7 a 30,6 Grupo placebo, n= 14 Média (IC) = 21,9; IC 95% 13,3 a 30,5 DM -0,80; IC 95% -12,39 a 10,79	Não avaliado	Não avaliado	**QoL-AD** Média; IC de 95% Grupo cannabis, n =14 Média (IC) = 34,2; IC 95% 33,1 a 35,4 Grupo placebo, n= 14 Média (IC) = 34,9; IC 95% 33,8 a 36,0	Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso Grupo cannabis: 14/14 Grupo placebo: 14/14 RR 1,00; IC 95% 0,88 a 1,14

Autor, ano	Função cognitiva	Eventos adversos graves	Gravidade geral da demência	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	Atividades da vida diária	Agressividade ou agitação	Qualidade de vida	Quaisquer eventos adversos
	ADAS-Cog Grupo cannabis, n =14 Média (IC) = 35,5; IC 95% 29,0 a 41,9 Grupo placebo, n= 14 Média (IC) = 34,6; IC 95% 28,4 a 40,8 DM 0,90; IC 95% -7,22 a 9,02						DM -0,70; IC 95% -15,59 a 14,19	
Forester, 2017	**MMSE** Estudo com resultados parciais, não apresenta os dados para o desfecho avaliado.	Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso grave Grupo dronabinol: 2/37 Grupo placebo: 0/38 RR 5,13; IC 95% 0,25 a 103,41	**CGI-C** Estudo com resultados parciais, não apresenta os dados para o desfecho avaliado.	**NPI** Média (Desvio-padrão) Grupo dronabinol, n = 37 Média (DP) = 52,38 (38,21) Grupo placebo, n = 38 Média (DP) = 51,06 (46,9) DM -1,26; IC 95% -2,73 a 0,21	**Activities of Daily Living** Estudo com resultados parciais, não apresenta os dados para o desfecho avaliado.	**PAS** Média (Desvio-padrão) Grupo dronabinol, n = 37 Média (DP) = 4 (3,52) Grupo placebo, n = 38 Média (DP) = 5,13 (4,44) DM -0,74; IC 95% -1,32 a -0,15 **CMAI** Estudo com resultados parciais, não apresenta os	Não avaliado	Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso Grupo dronabinol: 21/37 Grupo placebo: 20/38 RR 1,08; IC 95% 0,71 a 1,63

Autor, ano	Função cognitiva	Eventos adversos graves	Gravidade geral da demência	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	Atividades da vida diária	Agressividade ou agitação	Qualidade de vida	Quaisquer eventos adversos
						dados para o desfecho avaliado.		
Hermush, 2022	**MMSE** Média ± DP Grupo Avidekel, n = 32 Média (DP) = 10,4 (6,8) Grupo placebo, n = 20 Média (DP) = 13,7 (7,5) DM -3,30; IC 95% -7,34 a 0,74	Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave Grupo Avidekel: 9/37 Grupo placebo: 4/20 RR 1,22; IC 95% 0,43 a 3,46	Não avaliado	**NPI-NH** Média ± DP Grupo Avidekel, n = 32 Média (DP) = 21,4 (16,9) Grupo placebo, n = 20 Média (DP) = 31,2 (22,0) DM -9,80; IC 95% -21,08 a 1,48	Não avaliado	**CMAI** Média ± DP Grupo Avidekel, n = 32 Média (DP) = 44,0 (13,2) Grupo placebo, n = 20 Média (DP) =56,2 (25,5) DM -12,20; IC 95% -24,28 a -0,12 **CGI-S** Média ± DP Grupo Avidekel, n = 32 Média (DP) = 1,3 (2,4) Grupo placebo, n = 20 Média (DP) = 2,0 (2,9) DM -0,70; IC 95% -2,22 a 0,82	Não avaliado	Frequência de participantes com pelo menos um evento adverso Grupo Avidekel: 34/37 Grupo placebo: 18/20 RR 1,02; IC 95% 0,86 a 1,22

Autor, ano	Função cognitiva	Eventos adversos graves	Gravidade geral da demência	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	Atividades da vida diária	Agressividade ou agitação	Qualidade de vida	Quaisquer eventos adversos
Herrmann, 2019	**MMSE** **SIB** **ADAS-Cog** Estudo *crossover* que apresentou apenas os dados agrupados, não foi possível extrair as informações apenas da primeira fase.	Frequência de participantes com eventos adversos	**ADCS - CGIC** Estudo *crossover* que apresentou apenas os dados agrupados, não foi possível extrair as informações apenas da primeira fase.	**NPI** Estudo *crossover* que apresentou apenas os dados agrupados, não foi possível extrair as informações apenas da primeira fase.	Não avaliado	**CMAI** Estudo *crossover* que apresentou apenas os dados agrupados, não foi possível extrair as informações apenas da primeira fase.	Não avaliado	Frequência de participantes com eventos adversos
Pessoa, 2024 **Dados tirados das tabelas do suplemento da tese.**	**MMSE** Média ± DP Grupo CBD, n = 15 Média (DP) = 12,80 (6,56) Grupo placebo, n = 15 Média (DP) = 15,0 (7,59) DM -2,20; IC 95% -7,28 a 2,88 **BCSB** Média ± DP Grupo CBD, n = 15 Média (DP) = 4,27 (5,13)	O estudo não relata a incidência de eventos adversos graves	**CGI (Avaliador)** Média ± DP Grupo CBD, n = 15 Média (DP) = 4,40 (3,62) Grupo placebo, n = 15 Média (DP) = 10,67 (3,70) DM -6,27; IC 95% -8,89 a -3,65 **CGI (Paciente)** Média ± DP Grupo CBD, n = 15 Média (DP) = 4,13 (4,02) Grupo placebo, n = 15 Média (DP) = 8,27 (4,67)	**NPI** Média ± DP Grupo CBD, n = 15 Média final (DP) = 28,40 (32,88) Grupo placebo, n = 15 Média final (DP) = 42,00 (19,64) DM -13,60; IC 95% -32,98 a 5,78	**Katz** Média ± DP Grupo CBD, n = 15 Média (DP) = 3,33 (2,35) Grupo placebo, n = 15 Média (DP) = 2,00 (1,93) DM 1,33; IC 95% -0,21 a 2,87 **Lawton** Média ± DP Grupo CBD, n = 15	Não avaliado	Não avaliado	O estudo não especifica se os eventos adversos são por paciente ou por frequência.

Autor, ano	Função cognitiva	Eventos adversos graves	Gravidade geral da demência	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	Atividades da vida diária	Agressividade ou agitação	Qualidade de vida	Quaisquer eventos adversos
	Grupo placebo, n = 15 Média (DP) = 5,53 (4,07) DM -1,26; IC 95% -4,57 a 2,05		DM -4,14; IC 95% -7,26 a -1,02		Média (DP) = 8,40 (1,35) Grupo placebo, n = 15 Média (DP) = 7,53 (2,03) DM 0,87; IC 95% -0,36 a 2,10			
Timler, 2023	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	**NPI** Estudo *crossover* que apresentou apenas os dados agrupados, não foi possível extrair as informações apenas da primeira fase.	Não avaliado	**CMAI** Estudo *crossover* que apresentou apenas os dados agrupados, não foi possível extrair as informações apenas da primeira fase.	**QOL-AD** Estudo *crossover* que apresentou apenas os dados agrupados, não foi possível extrair as informações apenas da primeira fase.	Estudo *crossover* que apresentou apenas os dados agrupados, não foi possível extrair as informações apenas da primeira fase.
Van den Elsen, 2015	Não avaliado	Estudo *crossover* que apresentou apenas os dados agrupados, não foi possível extrair as informações apenas da primeira fase.	Não avaliado	**NPI** DM; IC 97,5% Grupo THC baixa dose, n = 8 Grupo placebo, n = 7 DM 1,8; IC 97,5% -2,1 a 5,8	Não avaliado	**CMAI** DM; IC 97,5% Grupo THC baixa dose, n = 4 Grupo placebo, n = 2 DM -1,2; IC 97,5% -5,0 a 2,7	Não avaliado	Estudo *crossover* que apresentou apenas os dados agrupados, não foi possível extrair as informações apenas da primeira fase.

Autor, ano	Função cognitiva	Eventos adversos graves	Gravidade geral da demência	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	Atividades da vida diária	Agressividade ou agitação	Qualidade de vida	Quaisquer eventos adversos
Van den Elsen, 2015b	Não avaliado	Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso sério Grupo THC: 0/23 Grupo placebo: 1/24 RR 0,35; IC 95% 0,01 a 8,11	Não avaliado	**NPI** Média ± DP Grupo THC, n = 23 Média final (DP) = 27,8 (13,1) Grupo placebo, n = 24 Média final (DP) = 23,9 (16,8) DM 3,90; IC 95% -4,69 a 12,49	**Barthel Index** Média ± DP Grupo THC, n = 22 Média (DP) = 13,3 (5,0) Grupo placebo, n = 24 Média (DP) = 12,0 (5,5) DM 1,30; IC 95% -1,73 a 4,33	**CMAI** Média ± DP Grupo THC, n = 23 Média (DP) = 56,5 (17,5) Grupo placebo, n = 24 Média (DP) = 53,7 (18,3) DM 2,80; IC 95% -7,43 a 13,03	**QoL-AD** Média ± DP Grupo THC, n = 21 Média (DP) = 27,5 (4,6) Grupo placebo, n = 22 Média (DP) = 29,1 (5,0) DM -1,60; IC 95% -4,47 a 1,27	Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso Grupo THC: 16/24 Grupo placebo: 14/26 RR 1,24; IC 95% 0,79 a 1,95
Velayudhan, 2024	Não avaliado	Frequência de participantes com pelo menos 1 evento Grupo CBD: 0/8 Grupo placebo: 1/7 RR 0,30; IC 95% 0,01 a 6,29	Não avaliado	**NPI** Média ± DP da diferença do início do estudo Grupo CBD, n = 8 Diferença da média do início do estudo (DP) = − 29,86 (51,50) Grupo placebo, n = 7 Diferença da média do início do estudo (DP) = − 10,14 (38,15) DM -19,72; IC 95% -65,24 a 25,80	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Frequência de participantes com pelo menos 1 evento Grupo CBD: 6/8 Grupo placebo: 1/7 RR 5,25; IC 95% 0,82 a 33,66

Autor, ano	Função cognitiva	Eventos adversos graves	Gravidade geral da demência	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	Atividades da vida diária	Agressividade ou agitação	Qualidade de vida	Quaisquer eventos adversos
Volicer, 1997	Não avaliado	Estudo *crossover* que apresentou apenas os dados agrupados, não foi possível extrair as informações apenas da primeira fase.	Não avaliado	Estudo *crossover* que apresentou apenas os dados agrupados, não foi possível extrair as informações apenas da primeira fase.	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Estudo *crossover* que apresentou apenas os dados agrupados, não foi possível extrair as informações apenas da primeira fase.

Legenda: ADAS-Cog, Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale; ADCS-CGIC, Alzheimer's Disease Cooperative Study - The Clinician Global Impression; BCSB, Brief Cognitive Screening Battery; CGI-C, Clinical Global Impression of Change; CGI-S, Clinical Global Impression Scale; CMAI, Cohen-Mansfield Agitation Inventory; DM, Diferença de Médias; DP, Desvio-padrão; DSRS, Dementia Severity Rating Scale; MMSE, Mini Mental State Examination; NPI, Neuropsychiatric Inventory; NPI-NH, Neuropsychiatric Inventory – Nursing Home; PAS, Pittsburgh Agitation Scale; QUALID, Quality of Life in Late-Stage Dementia Scale; QoL-AD, Quality of Life in Alzheimer's Disease Scale; RR, Risco Relativo; SIB, Severe Impairment Battery; TGIC, Team general impression of change.

Anexo V

Anexo V. Características do ECR em andamento (n = 7).

Número do registro	Link de acesso	Desenho de estudo Status	Título	Data início Data prevista para término	População	Intervenção	Comparador	Desfecho primário	Fonte de financiamento
NCT04516057	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04516057?term=NCT04516057&rank=1	ECR, paralelo, fase III Recrutando	Nabilone for Agitation Blinded Intervention Trial (NAB-IT)	01/02/2021 Outubro de 2025	Pessoas acima de 55 anos, com diagnóstico de demência por doença de Alzheimer ou mista e MMSE ≤24	Nabilona até 2 mg/dia	Placebo	Agitação	Sunnybrook Health Sciences Centre
NCT05644262	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05644262?term=NCT05644262&rank=1	ECR, paralelo, fase II Ativo, não está recrutando	Life's End Benefits of cannaBidiol and tetrahYdrocannabinol (LiBBY)	18/12/2023 Dezembro de 2025	Pessoas acima de 40 anos, diagnosticadas com qualquer tipo de demência e NPI ⩾4	Combinação oral de THC + CBD até 2 ml 2x/dia	Placebo	Agitação	University of Southern California
NCT05742698	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05742698?term=NCT05742698&rank=1	ECR, *crossover*, fase II Recrutando	Nabilone for Agitation in Frontotemporal Dementia (Nabilone-FTD)	07/03/2023 Maio de 2026	Pessoas acima de 18 anos, diagnosticados com demência e CMAI ⩾39	Nabilona até 4 mg/dia	Placebo	Agitação	Simon Ducharme, MD
NCT05822362	https://clinicaltrials.gov/stud	ECR, paralelo, fase II	CBD for Individuals at Risk for	19/01/2024 Abril de 2029	Pessoas entre 55 e 85 anos,	Grupo 1: Canabidiol de espectro completo 200	Óleo de semente de cânhamo 200	Função cogniitva e biomarcadores de progressão da	University of Colorado, Denver

Número do registro	Link de acesso	Desenho de estudo Status	Título	Data início Data prevista para término	População	Intervenção	Comparador	Desfecho primário	Fonte de financiamento
	y/NCT05822362?term=NCT05822362&rank=1	Recrutando	Alzheimer's Disease		diagnosticadas com demência leve	mg/dia com menos de 0,3% de THC Grupo 2: Canabidiol de amplo espectro 200 mg/dia com 0,0% de THC	mg/dia sem canabinoides	Doença de Alzheimer	
NCT06014424	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06014424?term=NCT06014424&rank=1	ECR, paralelo, fase II Recrutando	Cannabidiol Medication Intervention Trial (CALM-IT)	27/09/2023 Dezembro de 2026	Pessoas ≥55 anos, diagnosticadas com demência possivelmente devido à doença de Alzheimer e MMSE ≤24	CBD até 800 mg/dia	Placebo	Agitação	Sunnybrook Health Sciences Centre
NCT06514066	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06514066?term=NCT06514066&rank=1	ECR, *crossover*, fase II/III Não iniciou recrutamento	Cannabidiol's Role in Dementia Management (MyC4D)	01/09/2024 Outubro de 2025	Pessoas ≥50 anos, diagnosticadas com qualquer tipo de demência	Óleo de canabidiol até 400 mg 2x/dia	Placebo	Função cognitiva, bem-estar psicológico, qualidade do sono e qualidade de vida	Hospital Pengajar Universiti Putra Malaysia
RBR-103jtq75	https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-103jtq75	ECR, paralelo, fase II Recrutando	Cannabis extract in the treatment of Alzheimer's Disease symptoms: a study with	13/09/2025 30/09/2026	*Pessoas com* ≥60 anos, com diagnóstico de doença de Alzheimer	Extrato de *Cannabis* sativa contendo CBD e THC em proporção balanceada (62,5% de CBD – 300 mg e 37,5% de THC – 180 mg)	Tratamento padrão	Agitação	Faculdade de Medicina de Jundiaí

Número do registro	Link de acesso	Desenho de estudo Status	Título	Data início Data prevista para término	População	Intervenção	Comparador	Desfecho primário	Fonte de financiamento
			elderly patients						

Legenda: CBD, canabidiol; CMAI, Cohen-Mansfield Agitation Inventory; MMSE, Mini Mental State Examination; NPI, Neuropsychiatric Inventory; THC, Delta-9-tetrahidrocanabinol.

Anexo VI

Anexo VI. Estudos incluídos, com status desconhecido ou resultados não informados (n = 8).

Delineamento do estudo / Registro do protocolo	*Status*	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Fontes de financiamento
ECR, paralelo ACTRN12621001364864	*Early stop* (interrompido antes do planejado devido a dificuldades de recrutamento)	Austrália Data registro: 08/10//2021 Data última atualização: 19/09/2023	Pessoas com diagnóstico de demência nos últimos 24 meses, com cuidador para monitoramento da medicação Estágio entre 3-5 na escala GDS Escore entre 20-26 no teste MMSE Medicação estável pelas últimas duas semanas antes do início do estudo Idade: entre 55 e 80 anos	CBD Cápsulas gelatinosa de Softisan 378 com 100 mg ou 200 mg de CBD 99,9% puro Frequência: 2 cápsulas de 100 mg ao dia (manhã e noite) pelas primeiras duas semanas. Titulação para 1 cápsula de 100 mg manhã e 1 cápsula 200 mg noite pelas próximas 10 semanas se participante não apresentar eventos adversos	Placebo Cápsulas gelatinosa de Softisan 378 apenas. Semelhante à intervenção quanto à aparência, sabor e cheiro Frequência: duas cápsulas manhã e noite por 12 semanas	*Primários* ● Mudança na estrutura cerebral ● Mudança da conectividade da matéria branca cerebral ● Função cognitiva: CFC ● Função cognitiva: FAB ● Depressão: GDRS ● Depressão: MINI-MDD ● Concentração hormonal periférica: amostra sanguínea *Secundários* ● Qualidade de vida: QOL-AD ● Ansiedade: RAID ● Sintomas comportamentais e neuropsicológicos: NPI ● Apetite: APEHQ ● Padrão alimentar: 3-DHR ● Padrão de sono: SDI ● Atividades da vida diária: BADLS	NHMRC, Austrália

Delineamento do estudo / Registro do protocolo	*Status*	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Fontes de financiamento
						• Agitação: BARS • Agressividade: RAGE • Pressão sanguínea • Batimento cardíaco • IMC • Circunferência da cintura Mensurados após 6 e 12 semanas	
ECR, paralelo EudraCT 2016-004169-18	*Prematurely ended* (interrompido antes do planejado, mas sem justificativa)	Espanha Data registro: 27/12/2016 Data última atualização: 22/02/2017	Pessoas com diagnóstico de doença de Alzheimer, de acordo com os guias do National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups. Com escore entre 3-4 da escala GDS e pontuação >20 no teste MMSE e cuidador disponível. Idade: menor ou com 85 anos	Sativex Braço 1: Sativex em spray de 100 ml Braço 2: Sativex em spray de 200 ml Braço 3: Sativex em spray de 300 ml Frequência: 1 pulverização ao dia por 26 semanas	Placebo Spray bucal Frequência: 1 pulverização ao dia por 26 semanas	*Primários* • Número de eventos adversos • Número de participantes com incidência de eventos adversos ≥ 5% • Marcadores inflamatórios *Secundários* • Atrofia cerebral • Função cognitiva: ADAS-cog. • Função cognitiva: MMSE • Função cognitiva: SDM • Função cognitiva: Word fluency test • Memória: Logical Memory	CIBERNED, Espanha

Delineamento do estudo / Registro do protocolo	*Status*	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Fontes de financiamento
						• Marcha: Trail Making Test • Atividades da vida diária: ADCS-ADL. • Sintomas comportamentais e neuropsicológicos: NPI • Impressão clínica global: CGIC • Impressão clínica global: CGIS • Qualidade de vida: EQ-5D Mensurados após 3, 6 e 7 semanas	
ECR, *crossover*, fase II NCT05612711	Retirado (interrompido precocemente, antes de recrutar o primeiro participante)	Estados Unidos Data registro: 10/11/2022 Data última atualização: 05/07/2024	Pessoas com diagnóstico de demência, com escore ≥ 5 no teste Functional Assessment Staging Test, agitação/irritabilidade ≥ 4 no escore NPI, cuidador disponível e veterano do exército americano Idade: ≥ 55 anos	Dronabinol Cápsulas 2,5 mg de dronabinol Frequência: 2,5 mg 2 x/dia por 1 semana, seguido de 5 mg 2 x/dia por 6 semanas, e após 2,5 mg 2 x/dia por 1 semana, com 3 semanas de washout	Placebo Cápsulas semelhantes Frequência: 2 cápsulas ao dia por 8 semanas	*Primários* • Agitação: CMAI • Eventos adversos *Secundários* • Sintomas neuropsiquiátricos: NPI • Estresse do cuidador: NPI-C • Agitação: ADCS‑CGIC • Função cognitiva: MMSE • Função cognitiva: ADAS-cog	Ralph H. Johnson VA Medical Center

Delineamento do estudo / Registro do protocolo	*Status*	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Fontes de financiamento
						• Função cognitiva: SIB • Status nutricional: peso do participante em kg • Dor: PAIN-AD • Pressão arterial • Batimento cardíaco • Intervalo QTc no eletrocardiograma Mensurados no baseline e após 18 semanas	
ECR, *crossover*, fase II NCT04436081	Desconhecido	Estados Unidos Data registro: 17/06/2020 Data última atualização: 16/02/2023	Pessoas com diagnóstico de doença de Alzheimer ou demência mista com Alzheimer, com pontuação entre 4-28 no teste MMSE, agitação com escore > 3 no escore NPI, dosagem estável de medicamentos no último mês antes do início do estudo, com cuidador disponível Idade: > 50 anos	CBD livre de THC Cápsulas gelatinosas de óleo com 15 mg CBD livre de THC Frequência: 15 mg 2x/dia, com titulação até 45 mg 2x/dia ou até eventos adversos por 15 semanas	Placebo Cápsulas gelatinosas de placebo semelhantes em aparência Frequência: 2 cápsulas ao dia por 15 semanas	*Primários* • Agitação: CMAI • Fardo do cuidador: ZBI • Qualidade de vida: DEMQOL-proxy • Qualidade de vida do cuidador: C-DEMQOL-proxy *Secundários* • Sintomas neuropsiquiátricos: NPI • Função cognitiva: MMSE • Qualidade do sono: Fit Bit	Eastern Virginia Medical School

Delineamento do estudo / Registro do protocolo	*Status*	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Fontes de financiamento
						Mensurados a cada 2 semanas ou 3 vezes distribuídas ao longo das 15 semanas de tratamento	
ECR, paralelo NCT06217146	Parte I (braço único) finalizada Parte II (ECR): sem informação	Israel Data registro: 22/01/2024 Data última atualização: -	Pessoas com diagnóstico de demência de acordo com o DSM-V, por pelo menos 6 meses ou de provável doença de Alzheimer de acordo com o critério clínico NINCDS-ADRDA. Com pontuação de agitação/irritabilidade ≥ 4 no escore NPI, pontuação ≤ 24 no teste MMSE e cuidador disponível Idade: ≥ 50 anos	Cannabis medicinal Óleo de cannabis medicinal MediCane Frequência: não relatado	Placebo Óleo de placebo Frequência: não relatada	*Primários* ● Agitação/agressão: CMAI	M. H MediCane Ltd.
ECR, paralelo, fase II NCT06570928 DAZACANN	Finalizado, mas sem informação	Brasil Data registro: 26/08/2024 Data última atualização: 25/05/2025	Pessoas com diagnóstico de Alzheimer há pelo menos 1 ano, com sintomas leves a moderados Idade: ≥ 60 anos	Cannabis Solução líquida com 0,2 ml de CBD 50 mg/THC 5 mg	Placebo Solução líquida semelhante	*Primário* ● Função cognitiva: MMSE *Secundários* ● Sintomas comportamentais e neuropsiquiátricos: NPI ● Depressão: GDS ● Qualidade de vida: QoL-AD ● Depressão: CSDD ● Qualidade do sono: ESS	Universidade Federal da Integração Latino-Americana

Delineamento do estudo / Registro do protocolo	*Status*	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Fontes de financiamento
						• Marcadores específicos do Alzheimer • BDNF • Marcadores inflamatórios • Eventos adversos Mensurados no baseline e após 8 e 26 semanas	
Scuteri 2022 ECR, paralelo	Desconhecido (localizado apenas protocolo)	Itália Data do registro: 16/05/2022 Data última atualização: -	Pessoas diagnosticadas com demência de acordo com o DSM-V, com pontuação ≤ 12 no MMSE, presença de agitação significativa com escore ≥ 39 pela ferramenta CMAI Idade: ≥ 65 anos	Sativex Spray oral de Sativex (nabiximols). O volume de 100 ml contém 2,7 mg THC/ 2,5 mg CBD Frequência: uma pulverização noite na primeira semana, aumentando para uma pulverização manhã e uma noite por duas semanas, e reduzindo para uma pulverização por dia na quarta semana.	Placebo Spray com excipiente adicionado de corante para semelhança Frequência: uma pulverização noite na primeira semana, uma pulverização manhã e uma noite nas semanas 2 e 3 e uma pulverização ao dia na quarta semana	*Primário* • Agitação: CMAI • Dor: I-MOBID2 *Secundários* • Qualidade de vida: DEMQOL • Eventos adversos • Impressão clínica global: CGI-C • Sintomas comportamentais e neuropsiquiátricos: NPI-NH Desfechos de eficácia mensurados após 4 semanas e de segurança semanalmente	Ministério da Saúde - Itália (NET-2016-02361805 [WP 5])

Delineamento do estudo / Registro do protocolo	*Status*	Local / período	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e *time point* de avaliação	Fontes de financiamento
Walther 2011 ECR, *crossover*	Desconhecido	Suíça Data registro: novembro de 2007 Data última atualização: novembro de 2009	Pessoas com diagnóstico de doença de Alzheimer ou demência mista de acordo com os critérios do DSM-IV e do NCDS-ADRDA	Dronabinol Cápsulas com 2,5 mg de dronabinol Frequência: ingestão de cápsula 1x/dia às 19h.	Placebo Cápsulas de placebo Frequência: ingestão de cápsula 1x/dia às 19h.	*Primário* ● Agitação noturna: actigrafia contínua do pulso *Secundários* ● Função cognitiva: MMSE ● Função cognitiva: FAST ● Sintomas comportamentais e neuropsiquiátricos: NPI Mensurados no baseline e após 2 semanas	Swiss agency for therapeutic products, Suíça

Legenda: 3-DHR, 3-Day Diet History Record; ADAS-Cog, Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive; ADCS-ADL, Alzheimer's Disease Cooperative Study Unit Activities of Daily Living; ADCS-CGIC, Alzheimer's Disease Cooperative Study‑Clinical Global Impression of Change; APEHQ, Appetite and Eating Behaviours Questionnaire; BADLS, Bristol Activities of Daily Living Scale; BARS, Brief Agitation Rating Scale; BDNF, Brain Derived Neutrophic Factor; CDB, canabidiol; CFC, Cognitive Functional Composite; CGI-C, Clinical Global Impression of Change; CGI-S, Clinical Global Impression of Severity; CIBERNED, Centro de Investigación Biomédica en Red, Enfermedades Neurodegenerativas; CMAI, Cohen-Mansfield Agitation Inventory; CSDD, Cornell Scale for Depression in Dementia; ECR, ensaio clínico randomizado; EQ-5D, European Quality of life Instrument; ESS, Epworth Sleepiness Scale; FAB, Frontal Assessment Battery; FAST, Functional Assessment Staging ; GDRS, Geriatric Depression Rating Scale; GDS, Global Deterioration Scale; IMC, Índice de massa corporal; I-MOBID2, Mobilization–Observation–Behaviour–Intensity–Dementia; MINI-MDD, Mini International Neuropsychiatric Interview for Depression; MMSE, Mini-Exame do Estado Mental; NCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders Association; NHMRC, National Health and Medical Research Council; NPI, Neuropsychiatric Inventory; PAIN-AD, Pain Assessment in Advanced AD; QoL-AD, Quality of Life in Dementia Scale; RAGE, Rating Scale for Aggressive Behaviour in the Elderly; RAID, Rating Anxiety in Dementia Scale; SDI, Sleep Disorders Inventory; SDM, Symbol Digit Modalities; SIB, Severe Impairment Battery; THC, Delta-9-tetrahidrocanabinol; ZBI, Zarit Burden Interview.

Referências dos estudos citados acima

1. ACTRN12621001364864. Cannabidiol: Treatment for brain changes and depression in early-stage dementia. The National Health and Medical Research Council (NHMRC) - Australia. 2021. Disponível em: https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12621001364864

Bartschi JG, Greenwood LM, Montgomery A, Dortants L, Weston-Green K, Huang XF, Pai N, Potter J, Schira MM, Croft R, Solowij N. Cannabidiol as a Treatment for Neurobiological, Behavioral, and Psychological Symptoms in Early-Stage Dementia: A Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Protocol. Cannabis Cannabinoid Res. 2023 Apr;8(2):348-359. doi: 10.1089/can.2021.0209.

2. EudraCT 2016-004169-18. Study to evaluate the safety, tolerability and anti-inflammatory effect of three oromucosal doses of Sativex® in patients with early Alzheimer dementia. Centro de Investigación Biomédica en Red, Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) - Espanha. 2016. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004169-18/ES
3. NCT04436081. Effects of THC-Free CBD Oil on Agitation in Patients With Alzheimer's Disease. Eastern Virginia Medical School. 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04436081?term=NCT04436081&rank=1
4. NCT05612711. Dronabinol for Agitation in Dementia Crossover Trial. Ralph H. Johnson VA Medical Center. 2022. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05612711?term=NCT05612711&rank=1
5. NCT06217146. A Medical Cannabis Oil for Treatment of Agitation and Disruptive Behaviors in Subjects With Dementia. 2024. M. H MediCane Ltd. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06217146?term=NCT06217146&rank=1
6. NCT06570928. Use of a Cannabinoids as a Treatment Strategy for Alzheimer's Disease (DAZACANN). 2024. Universidade Federal da Integração Latino-Americana. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06570928?term=NCT06570928&rank=1
7. Scuteri D, Guida F, Boccella S, Luongo L, Maione S, Tonin P, Nicotera P, Bagetta G, Corasaniti MT. NAbiximols Clinical Translation To the treatment of Pain and Agitation In Severe Dementia (NACTOPAISD): Clinical trial protocol. Biomed Pharmacother. 2022 Sep;153:113488. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113488.
8. Walther S, Schüpbach B, Seifritz E, Homan P, Strik W. Randomized, controlled crossover trial of dronabinol, 2.5 mg, for agitation in 2 patients with dementia. J Clin Psychopharmacol. 2011 Apr;31(2):256-8. doi: 10.1097/JCP.0b013e31820e861c.

Anexo VII

Anexo VII. Risco de viés dos estudos incluídos, avaliado pela ferramenta Cochrane RoB 1.0 (n=12).

Anexo VII.A. Risco de viés do estudo Albertyn, 2025.

Estudo / Domínio		**Albertyn, 2025**
Geração da sequência de alocação		**BAIXO RISCO** Citação: "*At the end of baseline assessments, participants were randomised (1:1) to receive either nabiximols sprays containing 2·7-mg THC/2·5-mg CBD or placebo sprays with the same peppermint oil flavouring/colourings. Randomisation was stratified by baseline ad severity [low: Functional Assessment Staging Tool (FAST) ≤ 5, moderate: FAST = 6, severe: FAST = 7] and sequence was generated using randomly varying block (sizes of two and four) by King's Clinical Trials Unit (KCTU) and hosted on a web-based system hosted by KCTU.*" Comentário: o método de randomização foi relatado e parece adequado.
Sigilo de alocação		**BAIXO RISCO** Citação: "*Treatment allocation was blinded to study researchers, participants, family caregivers and care home staff. Care home staff nurses administered sprays according to a standardised dosing schedule. All parties remained blinded to the treatment allocation until after the data lock and presentation of the study results.*" Comentário: o método de sigilo de alocação foi relatado e parece adequado.
Mascaramento (participantes e equipe)	Função cognitiva	**ALTO RISCO** Citação: *"Sativex (nabiximols) for the treatment of Agitation & Aggression in Alzheimer's dementia in UK nursing homes: a randomised, double-blind, placebo-controlled feasibility trial"* *"At the end of baseline assessments, participants were randomised (1:1) to receive either nabiximols sprays containing 2·7-mg THC/2·5-mg CBD or placebo sprays with the same peppermint oil flavouring/colourings."* "*Participants with issues such as side-effects, physical conditions, or non-compliance limiting dose-escalation, were checked by the study doctor and the principal investigator to confirm whether they should remain on the current dose or be withdrawn from the trial.*" Comentário: apesar de o estudo se auto-classificar como duplo-cego e tanto intervenção quanto placebo parecem semelhantes, a identificação de potenciais eventos adversos poderia afetar a quantidade de pulverizações, e o participante e a equipe responsável pela aplicação da intervenção conseguiriam identificar para qual grupo o participante foi alocado. A falta de mascaramento do participante, considerada pelo número de pulverizações, pode afetar o resultado do desfecho subjetivo, mesmo que a resposta da ferramenta seja analisada por uma equipe mascarada.
	Eventos adversos graves	**ALTO RISCO** Justificativa: a tabela 2 do material suplementar classifica os eventos adversos graves como: doenças do trato respiratório, torácicas ou mediastinais, doenças renais ou urinárias e categoria desconhecida. Eventos adversos como os respiratórios podem ser influenciados pela falta de mascaramento.
	Gravidade geral da demência	Não avaliado.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.

	Agressividade ou agitação	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Qualidade de vida	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Qualquer evento adverso	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Função cognitiva	**ALTO RISCO** Citação: *"All parties remained blinded to the treatment allocation until after the datalock and presentation of the study results."* *"The researchers either telephoned or visited care homes in-person at baseline and Weeks 2, 4, 6 and 8 and completed outcome assessments concerning safety, adherence and clinical outcomes. (...) Participants with issues such as side-effects, physical conditions or noncompliance limiting dose-escalation, were checked by the study doctor and the principal investigator to confirm whether they should remain on the current dose or be withdrawn from the trial.."* Comentário: apesar de intervenção e placebo parecem iguais, a identificação de potenciais eventos adversos que implicaria na manutenção ou aumento da dose foi realizada pelo pesquisador principal, mesma pessoa que avaliou os desfechos de eficácia. Assim, o fato de ter avaliado o participante a ponto de decidir a dose a ser seguida pode ter afetado o mascaramento do avaliador dos desfechos, mesmo que a resposta da ferramenta utilizada para avaliação seja analisada por uma equipe mascarada.
	Eventos adversos graves	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Gravidade geral da demência	Não avaliado.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Qualidade de vida	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Qualquer evento adverso	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
Dados incompletos dos desfechos	Função cognitiva	**ALTO RISCO** Citação: *"Almost no responses were collected for the QOL-AD or sMMSE at any timepoint due to multiple refusals from care home residents to conduct the assessments. At baseline, only 1 participant provided responses to the QOL-AD and sMMSE. At Weeks 4 and 8, only 3 participants had scored responses for the QOL-AD. At Weeks 4 and 8, there was only 1 participant that had scored responses for the sMMSE."* Comentário: o quadro 3 do material suplementar referente ao artigo principal relata dificuldades na avaliação dos desfechos ao longo do estudo por recusa dos participantes. Para o desfecho função cognitiva, avaliado pela ferramenta MMSE, nas semanas 4 e 8 de acompanhamento, apenas 1 de 15 participantes do grupo intervenção

		e nenhum do grupo placebo contribuíram com dados. Foram perdidos 96,5% (28) de participantes para este desfecho.
	Eventos adversos graves	**BAIXO RISCO** Citação: *"In this trial, 21% (6 of 29) of participants reported at least one nonserious AE; all were mild severity and unrelated to the study intervention."* Comentário: o artigo relata que todos os participantes foram avaliados quanto a eventos adversos até o final do estudo.
	Gravidade geral da demência	Não avaliado.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**BAIXO RISCO** Citação: *"The CMAI, NPI-NH, FAST, CFS, APS, and QUALID measures were completed at all timepoints, except where one participant in the control arm did not have available responses for any measures collected at Week 8."* Comentário: o quadro 3 do material suplementar referente ao artigo principal relata que todos os participantes foram avaliados quanto aos sintomas comportamentais na semana 4 e apenas 1 participante do grupo controle não foi avaliado por nenhuma ferramenta na semana 8. Foi perdido um paciente de 29 (3,44%) até o último tempo de seguimento.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	**BAIXO RISCO** Citação: *"The CMAI, NPI-NH, FAST, CFS, APS, and QUALID measures were completed at all timepoints, except where one participant in the control arm did not have available responses for any measures collected at Week 8."* Comentário: o quadro 3 do material suplementar referente ao artigo principal relata que todos os participantes foram avaliados quanto aos sintomas comportamentais na semana 4 e apenas 1 participante do grupo controle não foi avaliado por nenhuma ferramenta na semana 8. Foram perdidos até o último tempo de seguimento 1/29 (3,44%).
	Qualidade de vida	**ALTO RISCO** Citação: *"Almost no responses were collected for the QOL-AD or sMMSE at any timepoint due to multiple refusals from care home residents to conduct the assessments. At baseline, only 1 participant provided responses to the QOL-AD and sMMSE. At Weeks 4 and 8, only 3 participants had scored responses for the QOL-AD."* Comentário: o quadro 3 do material suplementar referente ao artigo principal relata dificuldades na avaliação dos desfechos ao longo do estudo por recusa dos participantes. Para o desfecho qualidade de vida, avaliado pela ferramenta QoL-AD, nas semanas 4 e 8 de acompanhamento, apenas 2 de 15 participantes do grupo intervenção e 1 de 14 do grupo placebo contribuíram com dados. Foram perdidos 89,6% (26) de participantes para este desfecho.
	Qualquer evento adverso	**BAIXO RISCO** Citação: *"In this trial, 21% (6 of 29) of participants reported at least one nonserious AE; all were mild severity and unrelated to the study intervention."* Comentário: o artigo relata que todos os participantes foram avaliados quanto a eventos adversos até o final do estudo.
Relato seletivo dos desfechos		**BAIXO RISCO** Justificativa: o protocolo do estudo foi localizado (ISRCTN97163562 / EudraCT 2020-001056-17) e registrado de forma prospectiva. Todos os desfechos e seus tempos de seguimento foram relatados na publicação principal (Albertyn 2025) e seu respectivo material suplementar.
Outros vieses		**BAIXO RISCO**

	Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Anexo VII.B. Risco de viés do estudo Bianchi, 2025.

Estudo / Domínio		**Bianchi, 2025**
Geração da sequência de alocação		**BAIXO RISCO** Citação: "*The statistician (FC) generates the randomization list and provides it to Cannapharm AG, who will prepare study kits and complete the list with the batch numbers.*" Comentário: o método de randomização foi relatado e parece adequado.
Sigilo de alocação		**BAIXO RISCO** Citação: "*The treatments are packed in sequentially numbered kits: each kit contains the placebo* *and the active drug in a clearly defined sequence, named periods 1 and 2, respecting the randomization list. The kits will be allocated in their numbered order to the patients*" Comentário: o método de sigilo de alocação foi relatado e parece adequado.
Mascaramento (participantes e equipe)	Função cognitiva	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	**ALTO RISCO** Citação: "*Patients, families, health professionals, and the study team will be blinded.*" *"The investigational medicinal drug will be a standardized cannabis sativa full extract from defined cannabis varieties formulated in hemp seed oil. The oil contains 11 mg THC/g and 22 mg CBD/g, THC/CBD (ratio 1:2), odor masked. The placebo will be a hemp seed oil, <0.1mg THC/g and <0.1mg CBD/g, odor masked, color adjusted."* "*The study investigators will decide the dose adjustments on daily individual evaluation. If patients refer to unpleasant symptoms or an adverse event is observed, the dosage will be evaluated, and the titration will be put on hold until stabilization. If an effect is remarked, but subsequent dosage augmentation does not produce improvements, the titration will be stopped, and the dosage will be fixed at the last time the change was observed.*" Comentário: apesar do estudo se auto-classificar como duplo-cego e tanto intervenção quanto placebo parecem semelhantes, como a identificação de potenciais eventos adversos poderia afetar a quantidade de gotas administradas, o participante e a equipe responsável pela aplicação da intervenção conseguiriam identificar para qual grupo o participante foi alocado. A falta de mascaramento do participante e equipe pode afetar o resultado dos desfechos subjetivos, mesmo que a resposta da ferramenta seja analisada por uma equipe mascarada.
	Gravidade geral da demência	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Atividades da vida diária	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Agressividade ou agitação	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.

	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Função cognitiva	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	**ALTO RISCO** Citação: *"Patients, families, health professionals, and the study team will be blinded." "The study team will not have access to the list until the end of the study, except in an emergency."* Comentário: apesar de intervenção e placebo serem semelhantes, a identificação de potenciais eventos adversos que implicaria na manutenção ou aumento da dose foi realizada pelo pesquisador principal, e a equipe que administrava as doses tinha conhecimento do número de gotas fornecido. Assim, mesmo que a resposta da ferramenta utilizada para avaliação seja analisada por uma equipe mascarada, a falta de mascaramento dos participantes e equipe pode afetar os resultados dos desfechos subjetivos.
	Gravidade geral da demência	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Atividades da vida diária	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Agressividade ou agitação	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
Dados incompletos dos desfechos	Função cognitiva	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	**RISCO INCERTO** Justificativa: trata-se de um estudo ainda não concluído, avaliado apenas por meio de resumos que apresentam resultados parciais.
	Gravidade geral da demência	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Atividades da vida diária	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.

	Agressividade ou agitação	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
Relato seletivo dos desfechos		**RISCO INCERTO** Justificativa: trata-se de um estudo ainda não concluído, avaliado apenas por meio de resumos que apresentam resultados parciais. Não há informações suficientes para identificar possíveis diferenças entre o planejamento do ECR e seu relato.
Outros vieses		**BAIXO RISCO** Justificativa: até o momento não foram identificadas outras fontes de viés.

Anexo VII.C. Risco de viés do estudo Cury, 2025.

Estudo / Domínio		**Cury, 2025**
Geração da sequência de alocação		**BAIXO RISCO** Citação: "*A third-party computer-generated table was used to carry out the block randomization (size 2; stratified by disease severity) for both treatment groups (www.sealedenvelope. com).*" Comentário: o método de randomização foi relatado e parece adequado.
Sigilo de alocação		**BAIXO RISCO** Citação: "*Information about the allocated group (placebo or cannabis) was written on cards and placed into sequentially numbered opaque sealed envelopes. Researchers unaware of the individual eligibility assessment conducted patients' randomization, code assignment, and treatment distribution. Envelopes were unsealed on data analysis day.*" Comentário: o método de sigilo de alocação foi relatado e parece adequado.
Mascaramento (participantes e equipe)	Função cognitiva	**BAIXO RISCO** Citação: *"Operators, subjects, and caregivers were all blinded to the protocol, having access only to the patient's identification code; thus, none of them were aware of the treatment alloca- tion. Patients who met the eligibility criteria were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive 0.35 ml of a THC-CBD balanced cannabinoid extract (0.350 mg of THC and 0.245 mg of CBD) or placebo, administered orally, once per day, for 26 weeks (i.e., 6 months or trial endpoint). The vehicle for both solutions was 0.5% acidity extra virgin olive oil (EVOO). Sensorial tests were performed among a different group of volunteers, before the trial, to guarantee that no odor and/or taste differences existed between solutions.*" *"In this trial, patients received the maximum daily volume of 0.35 ml (placebo or cannabis extract)."* Comentário: o método utilizado para o mascaramento dos participantes e equipe parece adequado. Ambos são semelhantes quanto ao odor, gosto e aparência e não houve titulação, todos os participantes receberam a mesma quantidade diária de intervenção ou controle.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Gravidade geral da demência	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Sintomas comportamentai	**BAIXO RISCO**

	s e neuropsicológicos gerais	Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	Não avaliado.
	Qualidade de vida	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Qualquer evento adverso	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Função cognitiva	**BAIXO RISCO** Citação: *"Operators, subjects, and caregivers were all blinded to the protocol, having access only to the patient's identification code; thus, none of them were aware of the treatment allocation"* Comentário: apesar dos desfechos serem subjetivos e autorretalados ou apresentando impressão dos cuidadores, não houve fase de titulação e intervenção e controle eram semelhantes quanto à odor, gosto e aparência, mantendo o mascaramento dos participantes e equipe e, por consequência, dos avaliadores dos desfechos.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Gravidade geral da demência	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	Não avaliado.
	Qualidade de vida	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Qualquer evento adverso	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
Dados incompletos dos desfechos	Função cognitiva	**BAIXO RISCO** Citação: *"Of these 29 patients, 14 were randomly assigned to receive placebo and 15 to receive the cannabis extract. One patient of the cannabis group abandoned the study before receiving any treatment (Figure 2)."* Comentário: tanto o texto quanto os quadros 2 e 3 apontam para a perda de um único participante, o que significa 3,45% do total de 29 participantes. Todos os desfechos apresentam a mesma quantidade de participantes contribuindo com dados.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Gravidade geral da demência	**BAIXO RISCO**

		Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Atividades da vida diária	Não avaliado
	Agressividade ou agitação	Não avaliado.
	Qualidade de vida	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Qualquer evento adverso	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
Relato seletivo dos desfechos		**BAIXO RISCO** Justificativa: o protocolo do estudo foi localizado (RBR-4cs7kjz) e registrado de forma prospectiva. Todos os desfechos e seus tempos de seguimento foram relatados na publicação principal (Cury 2025).
Outros vieses		**BAIXO RISCO** Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Anexo VII.D. Risco de viés do estudo Forester, 2017 (THC-AD).

Estudo / Domínio		**Forester, 2017 (THC-AD)**
Geração da sequência de alocação		**RISCO INCERTO** Citação: "*THC-AD is a three-week placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial of dronabinol (10 mg QD) in 80 patients with severe Agit-AD*" Comentário: apesar do estudo denominar-se como randomizado, não foi localizada informação sobre o método de randomização utilizado.
Sigilo de alocação		**RISCO INCERTO** Comentário: não foi localizada informação sobre o método empregado para manter o sigilo da alocação em nenhuma das publicações localizadas.
Mascaramento (participantes e equipe)	Função cognitiva	**RISCO INCERTO** Citação: "*THC-AD is a three-week placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial of dronabinol (10 mg QD) in 80 patients with severe Agit-AD.*" "*Capsules of dronabinol contain 2.5 mg per dose (5 mg daily) during Week 1, then increase to 5 mg per dose (10 mg daily) for Weeks 2 and 3.*" Comentário: não fica claro como intervenção e controle eram administrados, se houve diferenças com relação, por exemplo, à aparência e quem era responsável pela administração da intervenção/controle, apesar do estudo referir-se como duplo-cego.
	Eventos adversos graves	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Gravidade geral da demência	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.

	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Atividades da vida diária	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Agressividade ou agitação	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Função cognitiva	**RISCO INCERTO** Citação: *"THC-AD is a three-week placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial of dronabinol (10 mg QD) in 80 patients with severe Agit-AD."* Comentário: não fica claro quem foram os avaliadores dos desfechos nem como eles foram avaliados, apesar de apresentadas as ferramentas de avaliação.
	Eventos adversos graves	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Gravidade geral da demência	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Atividades da vida diária	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Agressividade ou agitação	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
Dados incompletos dos desfechos	Função cognitiva	**RISCO INCERTO** Justificativa: trata-se de um estudo ainda não concluído, apresentando apenas resultados parciais. Os valores para este desfecho ainda não foram apresentados.
	Eventos adversos graves	**ALTO RISCO** Justificativa: de acordo com os resultados postados no registro NCT02792257 (https://clinicaltrials.gov/study/NCT02792257?term=NCT02792257&rank=1&tab=results), 75 participantes foram randomizados, mas 63 finalizaram o estudo. Ou seja, houve perda de 16% de participantes, sendo 5 no grupo dronabinol e 7 no grupo placebo.
	Gravidade geral da demência	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.

	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Atividades da vida diária	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Agressividade ou agitação	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
Relato seletivo dos desfechos		**RISCO INCERTO** Justificativa: o protocolo do estudo foi localizado (NCT02792257) e foi cadastrado de forma prospectiva. Trata-se de um estudo ainda não concluído, avaliado por meio de resumos e dos dados postados no próprio registro que apresentam resultados parciais.
Outros vieses		**BAIXO RISCO** Justificativa: até o momento não foram identificadas outras fontes de viés.

Anexo VII.E. Risco de viés do estudo Hermush, 2022.

Estudo / Domínio		**Hermush, 2022**
Geração da sequência de alocação		**BAIXO RISCO** Citação: "*Eligible participants were randomly assigned by a computerized random-number generator system in a 2:1 ratio to receive either 'Avidekel' oil or a placebo.*" Comentário: o método de randomização foi relatado e parece adequado.
Sigilo de alocação		**RISCO INCERTO** Citação: "*The randomized list of patients was set before the trial was initiated, and the investigational product (IP) and placebo were prepared. Patients, families, and the medical teams were masked to the individual patients' treatment assignment.*" Comentário: apesar do método de randomização parecer adequado, não fica claro como e por quem o sigilo de alocação foi mantido.
Mascaramento (participantes e equipe)	Função cognitiva	**ALTO RISCO** Citação: "*Patients, families, and the medical teams were masked to the individual patients' treatment assignment. To ensure masking was maintained, "Avidekel" and placebo oils were manufactured to have an identical appearance and smell."* *"The initial dose was one oil drop in the morning, afternoon, and evening, for two days. They were instructed to increase each dose by one drop in increments of two days. The dose was titrated gradually depending on the tolerance of each patient, to a maximum dose of 21 drops per administration or until an adverse reaction occurred. The caregivers were instructed to then taper down one level to a pre-adverse reaction dose.*" Comentário: apesar de o estudo se auto-classificar como duplo-cego e tanto intervenção quanto placebo parecem semelhantes, a fase de titulação, em que o participante deve voltar à última dose tolerada se experienciar eventos adversos, pode afetar o mascaramento, dado que o número de gotas muda e ela são administradas pelo cuidador principal. A falta de mascaramento do participante e da equipe pode afetar o resultado dos desfechos subjetivos, mesmo que a resposta da ferramenta seja analisada por uma equipe mascarada.

	Eventos adversos graves	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Gravidade geral da demência	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Função cognitiva	**ALTO RISCO** Citação: "*Patients, families, and the medical teams were masked to the individual patients' treatment assignment. To ensure masking was maintained, "Avidekel" and placebo oils were manufactured to have an identical appearance and smell.*" "*At each visit, a geriatrician and a trained occupational therapist examined the patients. All study questionnaires were administered and completed on paper by the trained staff and answered by the patient's main caregiver (a family member or a hired caregiver) on every visit and recorded to an electronic Case Report Form.*" Comentário: apesar de intervenção e placebo parecem iguais, a identificação de potenciais eventos adversos que implicaria na manutenção ou aumento da dose foi realizada pelo cuidador principal, mesma pessoa que administrou as doses. Assim, o fato de ter conhecimento da quantidade de gotas administradas e de saber que isso estava relacionado com a frequência de eventos adversos pode ter afetado o mascaramento do avaliador dos desfechos, ou seja, das pessoas que responderam as ferramentas utilizadas, mesmo que a resposta da ferramenta utilizada para avaliação seja analisada por uma equipe mascarada.
	Eventos adversos graves	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Gravidade geral da demência	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Qualidade de vida	Não avaliado.

	Qualquer evento adverso	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
Dados incompletos dos desfechos	Função cognitiva	**ALTO RISCO** Justificativa: de acordo com o quadro 2 do artigo principal, 32/42 contribuíram com dados no grupo Avidekel e 20/22 no grupo placebo. Foram perdidos 18,75% (12) de participantes para os desfechos de eficácia e essa perda foi desbalanceada entre os grupos.
	Eventos adversos graves	**ALTO RISCO** Justificativa: de acordo com o quadro 3 do artigo principal, 37/42 contribuíram com dados no grupo Avidekel e 20/22 no grupo placebo. Foram perdidos 11% (7) de participantes para os desfechos de segurança, porém essa perda foi desbalanceada entre os grupos: o grupo avidekel perdeu o dobro de participantes do grupo placebo e essas perdas podem estar relacionadas a eventos adversos.
	Gravidade geral da demência	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Atividades da vida diária	Não avaliado
	Agressividade ou agitação	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
Relato seletivo dos desfechos		**RISCO INCERTO** Justificativa: o protocolo do estudo foi localizado (NCT03328676) e registrado de forma prospectiva. O desfecho primário CMAI foi e o desfecho NPI tiveram seus resultados apresentados na íntegra, porém na publicação principal, porém foi relatado apenas que as ferramentas GDS, PAINAD, CGI-S-A/A or MMSE não alcançaram significância estatística, sem apresentação dos dados numéricos.
Outros vieses		**BAIXO RISCO** Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Anexo VII.F. Risco de viés do estudo Herrmann, 2019.

Estudo / Domínio	**Herrmann, 2019**
Geração da sequência de alocação	**BAIXO RISCO** Citação: "*A block randomization code was independently computer generated by the institutional Pharmacy Department.*" Comentário: o método de randomização foi relatado e parece adequado.
Sigilo de alocação	**BAIXO RISCO**

		Citação: "*Patients, family members, nurses, clini- cians, outcome assessors, and investigators were blinded to treatment allocation and block size. Study staff were unblinded only when the final patient com- pleted all study assessments and the database was locked.*" Comentário: considerando que o método de randomização foi relatado e parece adequado, o método de sigilo de alocação também parece adequado.
Mascaramento (participantes e equipe)	Função cognitiva	**RISCO INCERTO** Citação: *"This 14- week randomized double-blind crossover trial compared nabilone to placebo (6 weeks each) with a 1-week washout between phases."* *"Participants randomized to placebo arm will undergo one-week placebo washout, followed by 6 weeks of drug mathced placebo (weeks 1-6)."* *"In the treatment phase, after the placebo run-in, participants received 0.25 mg before bedtime for three nights, then titrated up to 0.5 mg/day total for the next 4 days, and maintained this dose for week 1. In week 2, participants were titrated up to 1 mg/day. During weeks 3 and 4, participants received a flexible dose of 1−2 mg/day based on tol- erability. Tolerability was assessed by the study phy- sician based on clinical assessments and caregiver reports.*" Comentário: apesar de o estudo se auto-classificar como duplo-cego e intervenção e placebo serem semelhantes, a fase de titulação, em que o participante deve voltar à última dose tolerada se experienciar eventos adversos, pode afetar o mascaramento. Porém, não fica claro se houve um aumento no número de cápsulas administradas ou se as cápsulas mudaram de dose de acordo com a semana do estudo.
	Eventos adversos graves	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Gravidade geral da demência	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Função cognitiva	**RISCO INCERTO** Citação: *"The study physician completed the Clinician's Global Impression (CGI) at each base- line, and the Clinician's Global Impression of Change (CGIC) at subsequent visits. Vital signs (blood pres- sure, pulse rate, and weight) were obtained at each study visit to monitor safety.*" *"In the event of an intolerable adverse event potentially related to the study medication, the study physician decreased the dose by 0.5 mg increments until resolution."* Comentário: apesar de intervenção e placebo serem semelhantes, a identificação de potenciais eventos adversos que implicaria na manutenção ou redução da dose foi realizada pelo médico do estudo, mesma pessoa que avaliou os desfechos. Assim, o fato de ter conhecimento dos participantes com eventos adversos pode ter afetado o mascaramento do avaliador dos desfechos, ou seja, da pessoa que respondeu as ferramentas utilizadas, mesmo que a resposta da ferramenta utilizada para avaliação seja analisada por uma equipe mascarada.

	Eventos adversos graves	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Gravidade geral da demência	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
Dados incompletos dos desfechos	Função cognitiva	**ALTO RISCO** Citação: *"Thirty-nine institutionalized patients with moder- ate-to-severe AD were enrolled between September 2015 and December 2017. One participant discontinued during the placebo run-in (week 1) due to clinically significant delusions, and therefore 38 participants were included in the analyses. Of those, two died prior to study completion, and nine were terminated early due to a SAE (five during the nabi- lone phase, four during placebo; Fig. 1)."* Comentário: foi relatado que um dos 39 participantes randomizados desistiu durante o período de introdução do placebo, dois morreram e nove foram retirados do estudo devido a eventos adversos graves. A perda de 12 participantes de um total de 39, corresponde a 30,8% da amostra. Os números apresentados no fluxograma (figura 1) não correspondem aos apresentados no texto. Mesmo assim, o fluxograma apresenta uma perda de 6 participantes, o que corresponde a 15% da amostra total de participantes.
	Eventos adversos graves	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Gravidade geral da demência	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.

Relato seletivo dos desfechos	**BAIXO RISCO** Justificativa: o protocolo do estudo foi localizado (NCT02351882) e registrado de forma prospectiva. Todos os desfechos e seus tempos de seguimento foram relatados entre a publicação principal (Herrmann 2019) e resumos localizados.
Outros vieses	**BAIXO RISCO** Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Anexo VII.G. Risco de viés do estudo Pessoa, 2024.

Estudo / Domínio		**Pessoa, 2023**
Geração da sequência de alocação		**BAIXO RISCO** Citação: "*os indivíduos foram distribuídos de forma aleatória por um procedimento de randomização simples em uma proporção de alocação 1:1 realizado no Microsoft Excel (i.e., participantes sorteados com numeração 1 foram alocados no grupo plcabo e com numeração 2 no grupo CBD). O sorteio para alocação dos cuidadores foi realizado por um segundo pesquisador.*" Comentário: o método de randomização parece adequado.
Sigilo de alocação		**RISCO INCERTO** Justificativa: não foi localizada informação sobre o método empregado para manter o sigilo da alocação em nenhuma das publicações localizadas.
Mascaramento (participantes e equipe)	Função cognitiva	**RISCO INCERTO** Citação: *"O CBD e o placebo foram fornecidos em frascos idênticos e as de placebo continham somente óleo de milho."* Comentário: apesar de não ficar claro se intervenção e controle eram semelhantes quanto à odor, sabor e aparência, aparentemente elas eram administradas da mesma forma e não houve período de titulação da dose.
	Eventos adversos graves	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Gravidade geral da demência	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Atividades da vida diária	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Agressividade ou agitação	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Função cognitiva	**RISCO INCERTO**

		Citação: *"Todos os participantes, inicialmente, foram avaliados de maneira cega por um avaliador que aplicou as escalas de sintomas comportamentais, cognitivos e de funcionalidade. Após a primeira e segunda semanas do início do ensaio, todos os sujeitos foram reavaliados novamente. Ao final da quarta semana do início do ensaio foram realizadas as mesmas reavaliações da medida basal. As avaliações basais e finais foram realizadas no formato presencial, e as avaliações na primeira e na segunda semana foram realizadas remotamente."* Comentário: como o mascaramento dos participantes e equipe é incerto e o estudo refere os avaliadores como mascarados apenas no início do estudo, não fica claro, apesar do estudo se caracterizar como duplo-cego, se o mascaramento dos avaliadores dos desfechos foi mantido.
	Eventos adversos graves	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Gravidade geral da demência	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Atividades da vida diária	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Agressividade ou agitação	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
Dados incompletos dos desfechos	Função cognitiva	**BAIXO RISCO** Justificativa: de acordo com informações localizadas na tese, 32 participantes foram randomizados, porém 2 desistiram do estudo durante a coleta de dados, sendo um de cada grupo. Ou seja, houve uma perda de 6,25% da amostra total.
	Eventos adversos graves	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Gravidade geral da demência	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Atividades da vida diária	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
	Agressividade ou agitação	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.

	Qualquer evento adverso	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Função cognitiva.
Relato seletivo dos desfechos		**BAIXO RISCO** Justificativa: o protocolo do estudo foi localizado (RBR-686kmpz) e foi cadastrado de forma prospectiva. Aparentemente todos os desfechos planejados tiveram seus resultados apresentados na tese localizada.
Outros vieses		**BAIXO RISCO** Justificativa: até o momento não foram identificadas outras fontes de viés.

Anexo VII.H. Risco de viés do estudo Timler, 2023.

Estudo / Domínio		**Timler, 2023**
Geração da sequência de alocação		**BAIXO RISCO** Citação: "*The randomisation process for this study will be done by creating a random number list using a 1:1 ratio allo- cation to ensure an equal number of cases in both the placebo group (n = 25) and the treatment group (n = 25) using Excel software (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).*" Comentário: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
Sigilo de alocação		**BAIXO RISCO** Citação: "*The determination of participant allocation will be completed by the laboratory manager in the drug manufacturing laboratory, with each case being provided a unique identification (ID) number (1–50). The primary researcher, who is responsible for recruitment, will pro- vide the laboratory manager with the participant's name to be sequentially matched against with the next avail- able ID number.*" Comentário: o método para manutenção do sigilo de alocação foi descrito e parece adequado.
Mascaramento (participantes e equipe)	Função cognitiva	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Gravidade geral da demência	Não avaliado.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**ALTO RISCO** Citação: *"Results of a double-blind randomised crossover trial"* *"The CBM intervention-oil (medium-chain triglycer- ides base; CogniCann; MGC Pharmaceuticals Ltd.) was administered in a sealed 10-mL glass spray bottle comprising a mix of THC and CBD (3:2 ratio; 25mg/ mL THC; 17mg/mL CBD). Each press of the bottle dispensed 100µL of oil containing 2.5mg of THC and 1.7 mg of CBD. The oil was stable at room temperature (below 25°C) for 4 weeks. The placebo was administered in the same 10-mL glass bottle made of a terpene-based oil that contained esters mimicking CBM. Both products were administered by a registered nurse in the RACF with morning and afternoon tea."* *"The qualitative data were collected at the end of the second treatment cycle when the family, aged care staff and researchers were still blinded to the medication allocations"* *"The dose was titrated to increase from one spray (2.5 mg THC/1.7 mg CBD) per session to a maximum of 10 (25 mg THC/17mg CBD) over 2–3weeks. The presence of any AEs associated with the medication lead to the participant reverting to their previous best-tolerated dose. An upper limit of 50mg/day of THC was provided to those who did not experience any AEs. Once a participant reached their maximum dose (or a total of 50 mg/THC, 34 mg CBD daily), they continued to receive that dose until the*

		cessa- tion of the 6-week period. The placebo group followed a similar titration process." Comentário: apesar de o estudo se auto-classificar como duplo-cego e intervenção e placebo parecerem semelhantes, o processo de titulação da dose baseado na quantidade de pulverizações de acordo com o surgimento de eventos adversos pode ter quebrado o mascaramento, dado que os eventos normalmente relacionados aos derivados da *cannabis* são bem característicos, como tontura, confusão mental, quedas. O aumento da dose era gradual (1 pulverização adicionada a cada dois dias), mas conforme avaliação de eventos adversos do participante em conjunto com o profissional responsável, em caso de evento adverso identificado, a orientação era voltar à dose anterior mais bem tolerada.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais.
	Qualidade de vida	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais.
	Qualquer evento adverso	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Função cognitiva	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Gravidade geral da demência	Não avaliado.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**ALTO RISCO** Citação: "*Results of a double-blind randomised crossover trial"* *"The CBM intervention-oil (medium-chain triglycer- ides base; CogniCann; MGC Pharmaceuticals Ltd.) was administered in a sealed 10-mL glass spray bottle comprising a mix of THC and CBD (3:2 ratio; 25mg/ mL THC; 17mg/mL CBD). Each press of the bottle dispensed 100µL of oil containing 2.5mg of THC and 1.7 mg of CBD. The oil was stable at room temperature (below 25°C) for 4 weeks. The placebo was administered in the same 10-mL glass bottle made of a terpene-based oil that contained esters mimicking CBM. Both products were administered by a registered nurse in the RACF with morning and afternoon tea."* "*The aged-care staff, resident participants with dementia, and nominated next of kin will complete a total of four outcome measures on seven occasions throughout the study. The questionnaires take approximately 20 min to complete and will be completed three times during the first treatment arm (baseline [day 0], after maximum tol- erated dose has been reached [day 24], and the end of the treatment cycle [day 42]), three times during the second treatment arm (baseline [day 56], after maximum tolerated dose has been reached [day 80], and the end of the treatment cycle [day 97]) and once following the 2- week washout period after the second treatment arm (day 112). The questionnaires will be administered by the primary researcher.*" *"The study research nurse completed a series of question- naires on seven occasions (first treatment cycle [Day 0, Day 24 and Day 42], second treatment cycle [Day 56, Day 80 and Day 97] and the last day of final 2-week washout period [Day 112])."* Comentário: apesar de avaliados de forma adequada e com ferramentas válidas, todos os desfechos são subjetivos e as ferramentas semi-estruturadas ou auto-aplicáveis. A falta de mascaramento do participante e da equipe, considerada pelo número de pulverizações, pode afetar o resultado dos desfechos subjetivos, mesmo que a resposta da ferramenta seja analisada por uma equipe mascarada.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais.

	Qualidade de vida	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais.
	Qualquer evento adverso	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais.
Dados incompletos dos desfechos	Função cognitiva	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	Não avaliado.
	Gravidade geral da demência	Não avaliado.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**BAIXO RISCO** Citação: "*Each individual will be their own comparator/control in the N-of-1 crossover study as each participant will receive the placebo and the medicinal cannabis during one treatment cycle.*" *"Two participants withdrew before completing both treatment cycles. One woman was hospitalised for an unrelated incarcerated incisional hernia, and the family of one male withdrew consent at the start of the second treatment cycle due to observing significant behavioural changes."* Comentário: o estudo *crossover* apresentou apenas os dados agrupados, dado que seu planejamento foi que os participantes agissem como seus próprios controles e os resultados de cada etapa de avaliação foram apresentadas de forma gráfica (estimativas pontuais e intervalos de confiança para cada grupo).
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais.
	Qualidade de vida	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais.
	Qualquer evento adverso	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais.
Relato seletivo dos desfechos		**BAIXO RISCO** Justificativa: o protocolo do estudo foi localizado (ACTRN12619000474156) e registrado de forma prospectiva. Todos os desfechos e seus tempos de seguimento foram relatados na publicação principal (Timler 2023).
Outros vieses		**BAIXO RISCO** Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Anexo VII.I. Risco de viés do estudo Van den Elsen, 2015.

Estudo / Domínio	**Van den Elsen, 2015**
Geração da sequência de alocação	**BAIXO RISCO** Citação: "*Randomization was performed by the Radboudumc pharmacy according to a computer-generated randomization list.*" Comentário: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
Sigilo de alocação	**BAIXO RISCO**

		Citação: "*The allocation sequence was strictly concealed from participants, caregivers, investigators and all other personnel directly involved in the study. Treatment allocations were not made available until study completion and database lock.*" Comentário: o método para manutenção do sigilo de alocação foi descrito e parece adequado.
Mascaramento (participantes e equipe)	Função cognitiva	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	**RISCO INCERTO** Citação: *"Randomized, double-blind, placebo-controlled, repeated crossover trial, consisting of* *six treatment blocks of two weeks each."* "*Active treatment consisted of 0.75 and 1.5mg THC in tablet form (Namisol®, Echo Pharmaceuticals B.V., Weesp, the Netherlands). (...) Placebo tablets were matched to the active treatment for weight, taste, color and size. Patients' caregivers were asked to administer the tablets daily (with the exception of hospital admissions). Study medication was administered at 10 a.m. and 4 p.m., because NPS often occur later on the day, when fatigue and external signals increasingly interfere*" Comentário: apesar de o estudo se auto-classificar como duplo-cego e intervenção e placebo serem semelhantes em odor, sabor e aparência, não fica claro se participantes e equipe foram mascarados.
	Gravidade geral da demência	Não avaliado.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Eventos Adversos Graves.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Eventos Adversos Graves.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Eventos Adversos Graves.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Função cognitiva	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	**RISCO INCERTO** Citação: "*The allocation sequence was strictly concealed from participants, caregivers, investigators and all other personnel directly involved in the study*" *"An AE was defined as serious adverse event (SAE) if it was fatal or life-threatening, required (prolonged) hospitalization, or resulted in persistent or significant disability or incapacity."* *"These outcome measures were assessed by an informal caregiver, closely involved in the care for the participant. Therefore, a high burden of study participation or a failure to observe an expected treatment effect, are possible explanations for this increase."* Comentário: apesar de o estudo relatar que investigadores e pessoas relacionadas não sabiam para qual grupo os participantes foram alocados até o final do estudo, o fato de não ficar claro se participantes e equipe foram realmente mascarados, uma contaminando a outra, principalmente com relação aos desfechos subjetivos, e eventos adversos sérios serem considerados os que poderiam resultar em incapacidade persistente ou significativa, pode-se considerar que o mascaramento dos avaliadores dos desfechos também como incerto.
	Gravidade geral da demência	Não avaliado.
	Sintomas comportamentais e	**RISCO INCERTO**

	neuropsicológicos gerais	Idem ao desfecho Eventos Adversos Graves.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Eventos Adversos Graves.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Eventos Adversos Graves.
Dados incompletos dos desfechos	Função cognitiva	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	**ALTO RISCO** Justificativa: dos 22 participantes randomizados, apenas dois foram perdidos (10%) na primeira fase do *crossover*, porém não é possível saber de qual grupo eles pertenciam. Como o tamanho da amostra é pequeno, a perda de dois participantes pode afetar os resultados.
	Gravidade geral da demência	Não avaliado.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos Adversos Graves.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos Adversos Graves.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos Adversos Graves.
Relato seletivo dos desfechos		**BAIXO RISCO** Justificativa: o protocolo do estudo foi localizado (NCT01302340) e registrado de forma prospectiva. Aparentemente os desfechos do período A (fase 1 do *crossover*) foram relatados na publicação principal (Van den Elsen 2015).
Outros vieses		**BAIXO RISCO** Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Anexo VII.J. Risco de viés do estudo Van den Elsen, 2015b.

Estudo / Domínio	**Van den Elsen 2015b**
Geração da sequência de alocação	**BAIXO RISCO** Citação: "*Randomization (allocation ratio 1:1) was performed by an independent statistician using a computer-generated randomization program, of which the algorithm was stratified per center and minimized22 for NPI score, dementia severity, sex, and current opioid use.*" Comentário: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece

		adequado.
Sigilo de alocação		**BAIXO RISCO** Citação: "*Treatment allocation was strictly concealed from participants, caregivers, investigators, and all other personnel directly involved in the study and was not made available until study completion and database lock.*" Comentário: considerando que o método para geração da sequência de números randômicos foi adequado e realizado por um estatístico independente, provavelmente o método para manutenção do sigilo de alocação também pode ser julgado como adequado.
Mascaramento (participantes e equipe)	Função cognitiva	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	**BAIXO RISCO** Citação: "*Active treatment consisted of 1.5 mg THC in tablet form (Namisol, Echo Pharmaceuticals, Weesp, the Netherlands) 3 times daily for a period of 3 weeks. This daily dose was based on preliminary positive results of pre- vious trials in patients with severe AD.12,13,21 Control treatment consisted of matched placebo tablets. (...) Study medication was administered at 9 AM, 2 PM, and 8 PM by the primary caregiver or nursing home staff. Study medication was packed and distributed by the pharmacy of Radboudumc according to Good Manufacturing Practice.*" Comentário: o método de mascaramento foi apresentado e parece adequado. Não houve titulação da dose.
	Gravidade geral da demência	Não avaliado.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Atividades da vida diária	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Agressividade ou agitação	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Qualidade de vida	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Qualquer evento adverso	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Função cognitiva	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	**BAIXO RISCO** Citação: "*Efficacy assessments were scheduled after 14 6 2 treatment days (phone call) and 21 6 2 treatment days (visit). For the purpose of safety assessment and compliance, several phone calls were performed by the researchers during the intervention period (days 2, 7, and 14). Follow-up assessments by telephone were performed 2 weeks after study completion.*" Comentário: participantes e equipe foram mascarados de forma adequada, assim a possibilidade de contaminação dos desfechos foi mínima. Além disso, os desfechos foram avaliados pelos pesquisadores por telefone, sem contato direto com os participantes, mantendo o mascaramento dos avaliadores.
	Gravidade geral da demência	Não avaliado.

	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Atividades da vida diária	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Agressividade ou agitação	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Qualidade de vida	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Qualquer evento adverso	**BAIXO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
Dados incompletos dos desfechos	Função cognitiva	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	**BAIXO RISCO** Justificativa: o estudo não relata eventos adversos graves, mas relata todas as informações necessárias para a avaliação de qualquer evento adverso.
	Gravidade geral da demência	Não avaliado.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**BAIXO RISCO** Justificativa: para este desfecho foi utilizada a ferramenta NPI e foram apresentados dados de 47 participantes. 3/50 (6%) foram perdidos.
	Atividades da vida diária	**BAIXO RISCO** Justificativa: para este desfecho foi utilizada a ferramenta Barthal Index e foram apresentados dados de 46 participantes. 4/50 (8%) foram perdidos.
	Agressividade ou agitação	**BAIXO RISCO** Justificativa: para este desfecho foi utilizada a ferramenta CMAI e foram apresentados dados de 47 participantes. 3/50 (6%) foram perdidos.
	Qualidade de vida	**ALTO RISCO** Justificativa: para este desfecho foi utilizada a ferramenta QoL-AD e foram apresentados dados de 43 participantes. 7/50 (14%) foram perdidos.
	Qualquer evento adverso	**BAIXO RISCO** Justificativa: o estudo não relata eventos adversos graves, mas relata todas as informações necessárias para a avaliação de qualquer evento adverso.
Relato seletivo dos desfechos		**BAIXO RISCO** Justificativa: o protocolo do estudo foi localizado (NCT01608217) e registrado de forma prospectiva. Os desfechos planejados e seu acompanhamento foram relatados na publicação principal (Van den Elsen 2015b).
Outros vieses		**BAIXO RISCO** Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Anexo VII.K. Risco de viés do estudo Velayudhan, 2024.

Estudo / Domínio		**Velayudhan, 2024**
Geração da sequência de alocação		**RISCO INCERTO** Citação: "*We are conducting a double-blind, parallel group, placebo-controlled pragmatic randomized controlled feasibility trial*" Comentário: apesar do estudo denominar-se como randomizado, entre as publicações não foi localizada informação sobre o método de randomização utilizado.
Sigilo de alocação		**RISCO INCERTO** Justificativa: não foi localizada informação sobre o método empregado para manter o sigilo da alocação entre as publicações identificadas.
Mascaramento (participantes e equipe)	Função cognitiva	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	**ALTO RISCO** Citação: *"a randomized, double-blind, placebo-controlled trial"* *"Placebo arm patients will receive identical number of capsules over the study period."* "*Capsule, hard. Oral use*" *"Within the CBD arm, all patients will start on 200 mg/day and thereafter they will receive an increased dose of 400 mg/day from day 8 and 600mg/day from day 15. If a patient begins to experience intolerable side effects, the dose will be dropped to the last tolerated dose."* Comentário: apesar de o estudo se auto-classificar como duplo-cego e tanto intervenção quanto placebo parecem semelhantes, a fase de titulação, em que o participante deve voltar à última dose tolerada se experienciar eventos adversos, pode afetar o mascaramento, dado que o número de cápsulas muda.
	Gravidade geral da demência	Não avaliado.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Função cognitiva	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	**ALTO RISCO** Citação: "*We are conducting a double-blind, parallel group, placebo-controlled pragmatic randomized controlled feasibility trial*" Comentário: não foi localizada informação sobre quem foram os avaliadores dos desfechos, apesar do título referir-se a um estudo duplo-cego. Além disso, os desfechos são subjetivos e as ferramentas semi-estruturadas ou auto-aplicáveis. A falta de mascaramento do participante e equipe, considerada pelo número de cápsulas ingeridas, pode afetar o resultado do desfecho subjetivo, mesmo que a resposta da ferramenta seja analisada por uma equipe mascarada.
	Gravidade geral da demência	Não avaliado.

	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
Dados incompletos dos desfechos	Função cognitiva	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	**ALTO RISCO** Justificativa: aparentemente, de acordo com o fluxograma 2 participantes foram perdidos ao longo do estudo, ambos no grupo CBD (12,5%). Como o tamanho total da amostra é muito pequeno (16 participantes) e as perdas ocorreram apenas no grupo CBD, não é possível afirmar que essas perdas não tiveram impacto no resultado dos desfechos.
	Gravidade geral da demência	Não avaliado.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**ALTO RISCO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
Relato seletivo dos desfechos		**BAIXO RISCO** Justificativa: o protocolo do estudo foi localizado (EudraCT 2019-002106-52) e registrado de forma prospectiva. Os desfechos planejados e seu acompanhamento foram relatados na publicação principal (Velayudhan 2024).
Outros vieses		**BAIXO RISCO** Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

Anexo VII.L. Risco de viés do estudo Volicer, 1997.

Estudo / Domínio	**Volicer, 1997**
Geração da sequência de alocação	**RISCO INCERTO** Citação: "*A placebo controlled crossover design*"

		Comentário: apesar do estudo denominar-se como *crossover*, não foi localizada informação sobre o método de randomização utilizado.
Sigilo de alocação		**RISCO INCERTO** Justificativa: não foi localizada informação sobre o método empregado para manter o sigilo da alocação.
Mascaramento (participantes e equipe)	Função cognitiva	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	**RISCO INCERTO** Justificativa: não fica claro como a intervenção e o controle foram administradas. Nem quanto ao formato, via ou frequência de administração.
	Gravidade geral da demência	Não avaliado.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Função cognitiva	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	**RISCO INCERTO** Justificativa: não fica claro quem foram os avaliadores dos desfechos, de qual forma os desfechos foram avaliados e se os avaliadores foram mascarados.
	Gravidade geral da demência	Não avaliado.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.

Dados incompletos dos desfechos	Função cognitiva	Não avaliado.
	Eventos adversos graves	**RISCO INCERTO** Justificativa: como os desfechos foram apresentados apenas de forma narrativa e sem nenhum dado numérico, não fica claro se os resultados referem-se a todos os participantes.
	Gravidade geral da demência	Não avaliado.
	Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
	Atividades da vida diária	Não avaliado.
	Agressividade ou agitação	Não avaliado.
	Qualidade de vida	Não avaliado.
	Qualquer evento adverso	**RISCO INCERTO** Idem ao desfecho Eventos adversos graves.
Relato seletivo dos desfechos		**RISCO INCERTO** Justificativa: não foi localizado protocolo para confirmação das informações apresentadas no único resumo localizado.
Outros vieses		**RISCO INCERTO** Justificativa: não foram apresentadas informações suficientes no único resumo localizado que embasassem um julgamento de baixo risco.

Anexo VIII

Anexo VIII. GRADE de cada uma das comparações analisadas pelos estudos incluídos.

Anexo VIII-A. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências de todos os desfechos avaliados pela comparação CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg/ dia *versus* placebo.[44]

Paciente ou população: pessoas com Doença de Alzheimer **Contexto:** ambulatorial **Intervenção:** CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg/ dia (spray Sativex) **Comparação:** placebo							
	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	CBD / THC	Diferença				
Desfechos primários							
Função cognitiva Ferramenta MMSE; 0 a 30 pontos, quanto maior a pontuação, melhor a função cognitiva *Oito semanas de tratamento*	A média função cognitiva foi 0,00	-	DM não estimado	-	1 (1 ECR[44])	⨁◯◯◯ Muito Baixa[a,b]	Os efeitos do CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg/dia na função cognitiva pela ferramenta MMSE são incertos.

Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso grave *Oito semanas de tratamento*	71 em 1.000	66 em 1.000 (967 a 4)	-	RR 0,93 (0,06 a 13,54)	29 (1 ECR[44])	⨁◯◯◯ Muito Baixa[c,d]	Os efeitos do CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg/dia no risco de eventos adversos graves são incertos.
Desfechos secundários							
Gravidade geral da demência	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais Ferramenta NPI; 0 a 144 pontos, quanto maior a pontuação, piores os sintomas *Oito semanas de tratamento*	A média dos sintomas comportamentais foi 18,70	-	DM 13,90 (0,63 a 27,17)	-	28 (1 ECR[44])	⨁◯◯◯ Muito Baixa[a,e]	Os efeitos do CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg/dia nos sintomas comportamentais e neuropsicológicos pela ferramenta NPI são incertos.
Atividades da vida diária	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.

Agressividade ou agitação Ferramenta CMAI; 29 a 203 pontos, quanto maior, mais manifestações do comportamento *Oito semanas de tratamento*	A média agressividade foi 55,5	-	DM 15,00 (-1,89 a 31,89)	-	28 (1 ECR[44])	⊕◯◯◯ Muito Baixa[c,f]	Os efeitos do CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg/dia na agressividade pela ferramenta CMAI são incertos.
Qualidade de vida Ferramenta QoL-AD; 13 a 52 pontos, quanto maior, melhor a qualidade de vida *Oito semanas de tratamento*	A média qualidade de vida foi 23,00	-	DM não estimado	-	3 (1 ECR[44])	⊕◯◯◯ Muito Baixa[a,g]	Os efeitos do CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg/dia na qualidade de vida pela ferramenta QoL-AD são incertos.
Qualidade de vida Ferramenta QUALID; 11 a 55 pontos, quanto maior, pior a qualidade de vida *Oito semanas de tratamento*	A média qualidade de vida foi 28,50	-	DM -0,10 (-7,00 a 6,80)	-	28 (1 ECR[44])	⊕◯◯◯ Muito Baixa[c,h]	Os efeitos do CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg/dia na qualidade de vida pela ferramenta QUALID são incertos.

Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso *Oito semanas de tratamento*	143 em 1.000	267 em 1.000 (1.000 a 57)	-	RR 1,87 (0,40 a 8,65)	29 (1 ECR[44])	⨁◯◯◯ Muito Baixa[c,d]	Os efeitos do CBD 10,0 mg / THC 10,8 mg/dia no risco de quaisquer eventos adversos são incertos.

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

CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory; DM: diferença de médias; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; MMSE: Mini-Exame do Estado Mental; NPI: Neuropsychiatric Inventory; QoL-AD: Quality of Life in Alzheimer's Disease Scale; QUALID: Quality of Life in Late-Stage Dementia Scale; RR: risco relativo.

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

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

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

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

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

Explicações:
a. Risco de viés: alto risco de viés de condução, aferição e atrito (redução em dois níveis).
b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral**,** não foi possível estimar o efeito, pois apenas 1 participante contribuiu com dados. Importante incerteza nos resultados (redução em três níveis).
c. Risco de viés: alto risco de viés de condução e aferição (redução em dois níveis).
d. Imprecisão: pequeno tamanho amostral**,** intervalo de confiança amplo que compreende tanto nenhum efeito, como aumento importante ou redução importante dos eventos (redução em três níveis).
e. Imprecisão: pequeno tamanho amostral**,** intervalo de confiança amplo que compreende tanto melhora trivial quanto piora dos sintomas, com diferença clinicamente relevante definida como 2,77 a 3,18 no NPI (redução em três níveis).
f. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto nenhum efeito, como piora importante como melhora trivial dos sintomas, com diferença clinicamente relevante definida como 15 a 25 pontos no CMAI (redução em três níveis).
g. Imprecisão: pequeno tamanho amostral**,** não foi possível estimar o efeito, pois apenas 3 participantes contribuíram com dados. Importante incerteza nos resultados (redução em três níveis).
h. Imprecisão: pequeno tamanho amostral**,** intervalo de confiança amplo que compreende tanto aumento importante quanto redução dos sintomas (redução em três níveis).

Anexo VIII-B. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências de todos os desfechos avaliados pela comparação cannabis CBD 34,0 mg + THC 50 mg/ dia *versus* placebo.[48]

Paciente ou população: pessoas com demência leve
Contexto: ambulatorial
Intervenção: Cannabis CBD 34,0 mg / THC 50 mg/ dia (spray)
Comparação: placebo

	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	CBD / THC	Diferença				
Desfechos primários							
Função cognitiva	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.

Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso grave	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Desfechos secundários							
Gravidade geral da demência	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais Ferramenta NPI; 0 a 144 pontos, quanto maior a pontuação, piores os sintomas *Seis semanas de tratamento*	-	-	-	-	22 (1 ECR[48])	-	Estudo *crossover* e não foi identificado o resultado da primeira fase.
Atividades da vida diária	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.

Agressividade ou agitação Ferramenta CMAI; 29 a 203 pontos, quanto maior, mais manifestações do comportamento *Seis semanas de tratamento*	-	-	-	-	22 (1 ECR[48])	-	Estudo *crossover* e não foi identificado o resultado da primeira fase.
Qualidade de vida Ferramenta QoL-AD; 13 a 52 pontos, quanto maior, melhor a qualidade de vida *Seis semanas de tratamento*	-	-	-	-	22 (1 ECR[48])	-	Estudo *crossover* e não foi identificado o resultado da primeira fase.
Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso *Seis semanas de tratamento*	-	-	-	-	22 (1 ECR[48])	-	Estudo *crossover* e não foi identificado o resultado da primeira fase.

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). *CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory; DM: diferença de médias; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; NPI: Neuropsychiatric Inventory; QoL-AD: Quality of Life in Alzheimer's Disease Scale; RR: risco relativo.*
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group **Alta:** há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. **Moderada:** há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. **Baixa:** a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. **Muito baixa:** há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.
Explicações: -

Anexo VIII-C. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências de todos os desfechos avaliados pela comparação CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia *versus* placebo.[46]

Paciente ou população: pessoas com Doença de Alzheimer
Contexto: ambulatorial
Intervenção: CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia (óleo)
Comparação: placebo

	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	CBD / THC	Diferença				
Desfechos primários							

Função cognitiva Ferramenta MMSE; 0 a 30 pontos, quanto maior a pontuação, melhor a função cognitiva *Vinte e seis semanas de tratamento*	A média função cognitiva foi 13,5	-	DM 2,2 (-0,17 a 4,57)	-	28 (1 ECR[46])	⊕◯◯◯ Muito baixa[a]	O efeitos do CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia na função cognitiva pela ferramenta MMSE são incertos.
Função cognitiva Ferramenta ADAS-Cog; 0 a 70 pontos, quanto maior, pior a função cognitiva *Vinte e seis semanas de tratamento*	A média função cognitiva foi 34,6	-	DM 0,90 (-7,22 a 9,02)	-	28 (1 ECR[46])	⊕◯◯◯ Muito baixa[b]	Os efeitos do CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia na função cognitiva pela ferramenta ADAS-Cog são incertos.
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso grave *Vinte e seis semanas de tratamento*	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Desfechos secundários							

Gravidade geral da demência Ferramenta DSRS; 0 a 54 pontos, quanto maior, pior a gravidade *Vinte e seis semanas de tratamento*	A média gravidade foi 25,4	-	DM -1,20 (-12,18 a 9,78)	-	28 (1 ECR[46])	⊕◯◯◯ Muito baixa[c]	Os efeitos do CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia na gravidade geral da demência pela ferramenta DSRS são incertos.
Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais Ferramenta NPI; 0 a 144 pontos, quanto maior a pontuação, piores os sintomas *Vinte e seis semanas de tratamento*	A média sintomas comportamentais foi 21,9	-	DM –0,80 (-12,39 a 10,79)	-	28 (1 ECR[46])	⊕◯◯◯ Muito baixa[d]	Os efeitos do CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia nos sintomas comportamentais e neuropsicológicos pela ferramenta NPI são incertos.
Atividades da vida diária	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Agressividade ou agitação	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.

Qualidade de vida Ferramenta QoL-AD; 13 a 52 pontos, quanto maior, melhor a qualidade de vida *Vinte e seis semanas de tratamento*	A média qualidade de vida foi 34,9	-	DM –0,70 (-15,59 a 14,19)	-	28 (1 ECR[46])	⨁◯◯◯ Muito baixa[e]	Os efeitos do CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia na qualidade de vida pela ferramenta QoL-AD são incertos.
Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso *Vinte e seis semanas de tratamento*	1.000 em 1.000	1.000 em 1.000 (1.000 a 880)	-	RR 1,00 (0,88 a 1,14)	28 (1 ECR[46])	⨁◯◯◯ Muito baixa[f]	Os efeitos do CBD 0,245 mg / THC 0,350 mg/ dia no risco de quaisquer eventos adversos são incertos.

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

ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale; DM: diferença de médias; DSRS: Dementia Severity Rating Scale; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; MMSE: Mini-Exame do Estado Mental; NPI: Neuropsychiatric Inventory; QoL-AD: Quality of Life in Alzheimer's Disease Scale; RR: risco relativo.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group **Alta:** há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. **Moderada:** há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. **Baixa:** a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. **Muito baixa:** há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.
Explicações: **a. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como efeito trivial ou melhora importante dos sintomas, com diferença clinicamente relevante definida como 2–3 pontos no MMSE (redução em três níveis). **b. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como melhora ou piora importante dos sintomas, com diferença clinicamente relevante definida como 3 pontos no ADAS-Cog (redução em três níveis). **c. Imprecisão**: pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como melhora ou piora dos sintomas (redução em três níveis). **d. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como melhora ou piora importante dos sintomas, com diferença clinicamente relevante definida como 2,77 a 3,18 pontos no NPI (redução em três níveis). **e. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como melhora ou piora importante dos sintomas, com diferença clinicamente relevante definida como 2 a 3 pontos no QoL-AD (redução em três níveis). **f. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança muito amplo que compreende tanto não efeito, como aumento ou redução importante dos eventos (redução em três níveis).

Anexo VIII-D. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências de todos os desfechos avaliados pela comparação CBD 40 mg / THC 20 mg *versus* placebo.[45]

Paciente ou população: pessoas com demência grave Contexto: ambulatorial **Intervenção:** extrato completo de *Cannabis sativa* CBD 40 mg / THC 20 mg (óleo) **Comparação:** placebo							
	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	CBD / THC	Diferença				
Desfechos primários							

Função cognitiva	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso grave *Oito semanas de tratamento*	-	-	-	-	27 (1 ECR[45])	-	Estudo *crossover* e não foi identificado o resultado da primeira fase.
Desfechos secundários							
Gravidade geral da demência Ferramenta TGIC; -10 a +10 pontos, quanto maior, melhor o paciente *Oito semanas de tratamento*	-	-	-	-	27 (1 ECR[45])	-	Estudo com resultados parciais, não apresenta os dados para o desfecho avaliado.

Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais Ferramenta NPI; 0 a 144 pontos, quanto maior a pontuação, piores os sintomas *Oito semanas de tratamento*	-	-	-	-	27 (1 ECR[45])	-	Estudo com resultados parciais, não apresenta os dados para o desfecho avaliado.
Atividades da vida diária Ferramenta ADL; 0 a 10 pontos, quanto maior, pior a dificuldade *Oito semanas de tratamento*	-	-	-	-	27 (1 ECR[45])	-	Estudo com resultados parciais, não apresenta os dados para o desfecho avaliado.

Agressividade ou agitação Ferramenta CMAI; 29 a 203 pontos, quanto maior, mais manifestações do comportamento *Oito semanas de tratamento*	-	-	-	-	27 (1 ECR[45])	-	Estudo com resultados parciais, não apresenta os dados para o desfecho avaliado.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso	-	-	-	-	27 (1 ECR[45])	-	Estudo com resultados parciais, não apresenta os dados para o desfecho avaliado.

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

ADL: Activity Daily Living; CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory; DM: diferença de médias; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; NPI: Neuropsychiatric Inventory; RR: risco relativo; TGI: Team general impression of change.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group **Alta:** há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. **Moderada:** há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. **Baixa:** a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. **Muito baixa:** há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.
Explicações: -

Anexo VIII-E. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências de todos os desfechos avaliados pela comparação cannabis CBD 247,8 mg / THC 10,5 mg/ dia *versus* placebo.[47]

Paciente ou população: pessoas com demência
Contexto: ambulatorial
Intervenção: CBD 247,8 mg / THC 10,5 mg/ dia (óleo Avidekel®)
Comparação: placebo

	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	CBD / THC	Diferença				
Desfechos primários							
Função cognitiva Ferramenta MMSE; 0 a 30 pontos, quanto maior a pontuação, melhor a função cognitiva *16 semanas de tratamento*	Média com placebo foi 13,7	-	DM -3,30 (-7,34 a 0,74)	-	52 (1 ECR[47])	⨁◯◯◯ Muito Baixa[a,b]	Os efeitos do CBD 247,8 mg / THC 10,5 mg/ dia na função cognitiva pela ferramenta MMSE são incertos.

Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso grave *16 semanas de tratamento*	200 em 1.000	244 em 1.000 (692 a 86)	-	RR 1,22 (0,43 a 3,46)	57 (1 ECR[47])	⨁◯◯◯ Muito Baixa[a,c]	Os efeitos do CBD 247,8 mg / THC 10,5 mg/ dia no risco de eventos adversos graves são incertos.
Desfechos secundários							
Gravidade geral da demência	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais Ferramenta NPI; 0 a 144 pontos, quanto maior a pontuação, piores os sintomas *16 semanas de tratamento*	Média com placebo foi 31,2	-	DM -9,80 (-21,08 a 1,48)	-	52 (1 ECR[47])	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,d]	Os efeitos do CBD 247,8 mg / THC 10,5 mg/ dia nos sintomas comportamentais e neuropsicológicos pela ferramenta NPI são incertos.
Atividades da vida diária	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.

Agressividade ou agitação Ferramenta CMAI; 29 a 203 pontos, quanto maior, mais manifestações do comportamento *16 semanas de tratamento*	Média com placebo foi 56,2	-	DM -12,20 (-24,28 a -0,12)	-	52 (1 ECR[47])	⊕◯◯◯ Muito baixa[a,e]	Os efeitos do CBD 247,8 mg / THC 10,5 mg/ dia na agitação pela ferramenta CMAI são incertos.
Agressividade ou agitação Ferramenta CGI-S; 1 a 7 pontos, quanto maior, mais grave o paciente *16 semanas de tratamento*	Média com placebo foi 2,0	-	DM -0,70 (-2,22 a 0,82)	-	52 (1 ECR[47])	⊕◯◯◯ Muito baixa[a,f]	Os efeitos do CBD 247,8 mg / THC 10,5 mg/ dia na agitação pela ferramenta CGI-S são incertos.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso *16 semanas de tratamento*	900 em 1.000	918 em 1.000 (1.000 a 774)	-	RR 1,02 (0,86 a 1,22)	57 (1 ECR[47])	⊕◯◯◯ Muito Baixa[a,g]	Os efeitos do CBD 247,8 mg / THC 10,5 mg/ dia no risco de quaisquer eventos adversos são incertos.

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). *CGI-S: Clinical Global Impression Scale; CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory; DM: diferença de médias; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; MMSE: Mini-Exame do Estado Mental; NPI-NH: Neuropsychiatric Inventory - Nursing Home; RR: risco relativo.*
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group **Alta:** há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. **Moderada:** há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. **Baixa:** a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. **Muito baixa:** há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.
Explicações: **a. Risco de viés:** alto risco de viés de condução, aferição e atrito (redução em dois níveis). **b. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como efeito trivial ou piora dos sintomas, com diferença clinicamente relevante definida como 2–3 pontos no MMSE (redução em dois níveis). **c. Imprecisão:** intervalo de confiança compreende tanto não efeito, como grande redução ou grande aumento dos eventos (redução em dois níveis). **d. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como efeito trivial ou melhora dos sintomas, com diferença clinicamente relevante definida como 2,77 a 3,18 no NPI (redução em dois níveis). **e. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto efeito trivial como melhora dos sintomas, com diferença clinicamente relevante definida como 15 a 25 pontos no CMAI (redução em dois níveis). **f. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como efeito trivial ou melhora dos sintomas, com diferença clinicamente relevante definida como 1 ponto no CGI (redução em dois níveis). **g. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança compreende tanto não efeito, como redução ou aumento dos eventos (redução em dois níveis).

Anexo VIII-F. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências de todos os desfechos avaliados pela comparação CBD 300 mg *versus* placebo.[52]

Paciente ou população: pessoas com demência vascular **Contexto:** ambulatorial **Intervenção:** CBD 300 mg (óleo) **Comparação:** placebo

	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	CBD 300 mg	Diferença				
Desfechos primários							
Função cognitiva Ferramenta MMSE; 0 a 30 pontos, quanto maior a pontuação, melhor a função cognitiva *Quatro semanas de tratamento*	Média com placebo foi 15,0	-	DM -2,2 (-7,28 a 2,88)	-	30 (1 ECR[52])	⨁◯◯◯ Muito Baixa[a,b]	Os efeitos do CBD 300 mg/ dia na função cognitiva pela ferramenta MMSE são incertos.
Função cognitiva Ferramenta BCSB; 0 a 100 pontos, quanto maior a pontuação, melhor a função cognitiva *Quatro semanas de tratamento*	Média com placebo 5,53	-	DM -1,26 (-4,57 a 2,05)	-	30 (1 ECR[52])	⨁◯◯◯ Muito Baixa[a,c]	Os efeitos do CBD 300 mg/ dia na função cognitiva pela ferramenta BCSB pela ferramenta BCSB são incertos.
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso grave *Quatro semanas de tratamento*	-	-	-	-	30 (1 ECR[52])	-	O estudo não relata a incidência de eventos adversos graves.

Desfechos secundários							
Gravidade geral da demência Ferramenta CGI-Avaliador; 1 a 7 pontos, quanto maior, mais grave o paciente *Quatro semanas de tratamento*	Média com placebo 3,67	-	DM -1,2 (-2,03 a -0,37)	-	30 (1 ECR[52])	⊕◯◯◯ Muito baixa[a,d]	Os efeitos do CBD 300 mg/ dia na gravidade geral da demência pela ferramenta CGI-Avaliador são incertos.
Gravidade geral da demência Ferramenta CGI-Paciente; 1 a 7 pontos, quanto maior, mais grave o paciente *Quatro semanas de tratamento*	Média com placebo 3,00	-	DM -0,73 (-1,64 a 0,18)	-	30 (1 ECR[52])	⊕◯◯◯ Muito Baixa[a,e]	Os efeitos do CBD 300 mg/ dia na gravidade geral da demência pela ferramenta CGI-Paciente são incertos.

Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais Ferramenta NPI; 0 a 144 pontos, quanto maior a pontuação, piores os sintomas *Quatro semanas de tratamento*	Média com placebo 42,00	-	DM -13,6 (-32,98 a 5,78)	-	30 (1 ECR[52])	⊕◯◯◯ Muito Baixa[a,f]	Os efeitos do CBD 300 mg/ dia no sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais pela ferramenta NPI são incertos.
Atividades da vida diária Ferramenta Índice de Katz; 0 a 6 pontos, quanto maior, mais dependente *Quatro semanas de tratamento*	Média com placebo 2,00	-	DM 1,33 (-0,21 a 2,87)	-	30 (1 ECR[52])	⊕◯◯◯ Muito Baixa[a,g]	Os efeitos do CBD 300 mg/ dia nas atividades da vida diária pela ferramenta Indice de Katz são incertos.

Atividades da vida diária Ferramenta Lawton; 9 a 27 pontos, quanto maior, mais independente *Quatro semanas de tratamento*	Média com placebo 7,53	-	DM 0,87 (-0,36 a 2,10)	-	30 (1 ECR[52])	⊕◯◯◯ Muito Baixa[a,h]	Os efeitos do CBD 300 mg/ dia nas atividades da vida diária pela ferramenta Lawton são incertos.
Agressividade ou agitação	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso *Quatro semanas de tratamento*	-	-	-	-	30 (1 ECR[52])	-	O estudo não especifica se os eventos adversos são por paciente ou por frequência.

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

BCSB: Brief Cognitive Screening Battery; CGI-S: Clinical Global Impression Scale; DM: diferença de médias; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; MMSE: Mini-Exame do Estado Mental; NPI: Neuropsychiatric Inventory; RR: risco relativo.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group **Alta:** há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. **Moderada:** há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. **Baixa:** a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. **Muito baixa:** há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.
Explicações: **a. Risco de viés:** risco de viés de seleção, condução e aferição incertos (redução em um nível). **b. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como efeito ou piora dos sintomas, com diferença clinicamente relevante definida como 2–3 pontos no MMSE (redução em três níveis). **c. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como efeito trivial ou piora dos sintomas, sem diferença clinicamente relevante definida pela ferramenta BCSB (redução em três níveis). **d. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança que compreende tanto um efeito trivial como redução da gravidade dos sintomas, com diferença clinicamente relevante de 1 ponto pela ferramenta CGI (redução em três níveis). **e. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como efeito trivial ou redução dos sintomas, com diferença clinicamente relevante de 1 ponto pela ferramenta CGI (redução em três níveis). **f. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como melhora ou piora dos sintomas, com diferença clinicamente relevante de 2,77 a 3,18 pontos pela ferramenta NPI (redução em três níveis). **g. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como efeito trivial ou piora dos sintomas, com diferença clinicamente relevante de 1 ponto pela ferramenta Índice de Katz (redução em três níveis). **h. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como efeito trivial ou melhora dos sintomas, com diferença clinicamente relevante não informada pela ferramenta Lawton (redução em três níveis).

Anexo VIII-G. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências de todos os desfechos avaliados pela comparação CBD 600 mg *versus* placebo.[51]

Paciente ou população: pessoas com Doença de Alzheimer
Contexto: ambulatorial
Intervenção: CBD 600 mg (cápsula)
Comparação: placebo

	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	CBD 600 mg	Diferença				

Desfechos primários							
Função cognitiva	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso grave *Seis semanas de tratamento*	143 em 1.000	43 em 1.000 (899 a 1)	-	RR 0,30 (0,01 a 6,29)	15 (1 ECR[51])	⨁◯◯◯ Muito Baixa[a,b]	Os efeitos do CBD 600 mg no risco de eventos adversos graves são incertos.
Desfechos secundários							
Gravidade geral da demência	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais Ferramenta NPI; 0 a 144 pontos, quanto maior a pontuação, piores os sintomas *Seis semanas de tratamento*	A média dos sintomas comportamentais foi -10,14	-	DM -19,72 (-65,24 a 25,80)	-	15 (1 ECR[51])	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,c]	Os efeitos do CBD 600 mg nos sintomas comportamentais pela ferramenta NPI são incertos.

Atividades da vida diária	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Agressividade ou agitação	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso *Seis semanas de tratamento*	143 em 1.000	750 em 1.000 (1.000 a 117)	-	RR 5,25 (0,82 a 33,66)	15 (1 ECR[51])	⨁◯◯◯ Muito Baixa[a,b]	Os efeitos do CBD 600 mg no risco de quaisquer eventos adversos são incertos.

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

DM: diferença de médias; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; NPI: Neuropsychiatric Inventory; RR: risco relativo.

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

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

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

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

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

Explicações:

a. Risco de viés: risco de viés de seleção incerto e alto risco de viés de condução, aferição e atrito (redução em dois níveis).

b. Imprecisão: intervalo de confiança compreende tanto não efeito, como aumento ou redução importante dos eventos (redução em três níveis).

c. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como piora ou melhora dos sintomas, com diferença clinicamente relevante de 2,77 a 3,18 pontos pela ferramenta NPI (redução em três níveis).

Anexo VIII-H. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências de todos os desfechos avaliados pela comparação THC isolado 1,5 mg *versus* placebo.[53]

Paciente ou população: pessoas com demência **Contexto:** ambulatorial **Intervenção:** THC 1,5 mg/ dia (tablete) **Comparação:** placebo							
	Efeitos absolutos potenciais* (IC 97,5%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	THC 1,5 mg	Diferença				
Desfechos primários							
Função cognitiva	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso grave *Seis semanas de tratamento*	-	-	-	-	22 (1 ECR[53])	-	Estudo *crossover* e não foi identificado o resultado da primeira fase.
Desfechos secundários							
Gravidade geral da demência	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.

Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais Ferramenta NPI; 0 a 144 pontos, quanto maior a pontuação, piores os sintomas *Seis semanas de tratamento*	A média dos sintomas comportamentais não foi apresentada	-	DM 1,8 (-2,1 a 5,8)	-	15 (1 ECR[53])	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,b]	Os efeitos do THC 1,5 mg no risco de eventos adversos graves são incertos.
Atividades da vida diária	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Agressividade ou agitação Ferramenta CMAI; 29 a 203 pontos, quanto maior, mais manifestações do comportamento *Seis semanas de tratamento*	A média dos sintomas comportamentais não foi apresentada	-	DM -1,2 (-5,0 a 2,7)	-	6 (1 ECR[53])	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,c]	Os efeitos do THC 1,5 mg na agressividade são incertos.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.

Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso *Seis semanas de tratamento*	-	-	-	-	22 (1 ECR[53])	-	Estudo *crossover* e não foi identificado o resultado da primeira fase.

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

CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory; DM: diferença de médias; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; NPI: Neuropsychiatric Inventory; RR: risco relativo.

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

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

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

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

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

Explicações:

a. Risco de viés: risco de viés de condução e aferição incertos e alto risco de viés de atrito (redução em dois níveis).

b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança de 97,5% amplo que compreende tanto não efeito, como piora importante ou melhora trivial dos sintomas, com diferença clinicamente relevante de 2,77 a 3,18 pontos pela ferramenta NPI (redução em três níveis).

c. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança de 97,5% amplo que compreende tanto piora como melhora dos sintomas, porém que não atinge a diferença clinicamente relevante de 15 a 25 pontos pela ferramenta CMAI (redução em três níveis).

Anexo VIII-I. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências de todos os desfechos avaliados pela comparação cannabis THC isolado 4,5 mg *versus* placebo.[54]

Paciente ou população: pessoas com demência **Contexto:** ambulatorial **Intervenção:** THC 4,5 mg (tablete) **Comparação:** placebo							
	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	THC 4,5 mg	Diferença				
Desfechos primários							
Função cognitiva	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso grave *Três semanas de tratamento*	42 em 1.000	15 em 1.000 (338 a 0)	-	RR 0,35 (0,01 a 8,11)	47 (1 ECR[54])	⨁◯◯◯ Muito baixa[a]	Os efeitos do THC 4,5 mg no risco de eventos adversos graves são incertos.
Desfechos secundários							
Gravidade geral da demência	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.

Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais Ferramenta NPI; 0 a 144 pontos, quanto maior a pontuação, piores os sintomas *Três semanas de tratamento*	A média dos sintomas comportamentais foi 23,90	-	DM 3,90 (-4,69 a 12,49)	-	47 (1 ECR[54])	⨁◯◯◯ Muito baixa [b]	Os efeitos do THC 4,5 mg nos sintomas comportamentais pela ferramenta NPI são incertos.
Atividades da vida diária Ferramenta Barthel Index; 0 a 100 pontos, quanto maior, mais independente *Três semanas de tratamento*	A média das atividades diárias foi 12,0	-	DM 1,30 (-1,73 a 4,33)	-	46 (1 ECR[54])	⨁◯◯◯ Muito baixa [c]	Os efeitos do THC 4,5 mg na independência nas atividades da vida diária são incertos.

Agressividade ou agitação Ferramenta CMAI; 29 a 203 pontos, quanto maior, mais manifestações do comportamento *Três semanas de tratamento*	A média da agressividade foi 53,7	-	DM 2,80 (-7,43 a 13,03)	-	47 (1 ECR[54])	⨁◯◯◯ Muito baixa[d]	Os efeitos do THC 4,5 mg nas manifestações de agressividade pela ferramenta CMAI são incertos.
Qualidade de vida Ferramenta QoL-AD; 13 a 52 pontos, quanto maior, melhor a qualidade de vida *Três semanas de tratamento*	A média da qualidade de vida foi 29,1	-	DM -1,60 (-4,47 a 1,27)	-	43 (1 ECR[54])	⨁◯◯◯ Muito baixa[e,f]	Os efeitos do THC 4,5 mg na qualidade de vida pela ferramenta QoL-AD são incertos.
Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso *Três semanas de tratamento*	538 em 1.000	668 em 1.000 (1.000 a 425)	-	RR 1,24 (0,79 a 1,95)	50 (1 ECR[54])	⨁◯◯◯ Muito baixa[a]	Os efeitos do THC 4,5 mg no risco de quaisquer eventos adversos são incertos.

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

ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group **Alta:** há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. **Moderada:** há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. **Baixa:** a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. **Muito baixa:** há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.
Explicações: **a. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança compreende tanto não efeito, como aumento importante ou redução importante dos eventos (redução em três níveis). **b. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como piora ou melhora dos sintomas, com diferença clinicamente relevante de 2,77 a 3,18 pontos pela ferramenta NPI (redução em três níveis). **c. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança compreende tanto não efeito, como piora ou melhora dos sintomas (redução em três níveis). **d. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como piora ou melhora dos sintomas, porém que não atinge a diferença clinicamente relevante de 15 a 25 pontos pela ferramenta CMAI (redução em três níveis). **e. Risco de viés:** alto risco de viés de atrito (redução em dois níveis). **f. Imprecisão:** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como melhora ou piora importante dos sintomas, com diferença clinicamente relevante de 2 a 3 pontos pela ferramenta QoL-AD (redução em três níveis).

Anexo VIII-J. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências de todos os desfechos avaliados pela comparação dronabinol (10 mg) *versus* placebo.[49]

Paciente ou população: pessoas com Doença de Alzheimer **Contexto:** ambulatorial **Intervenção:** dronabinol 10 mg (cápsula) **Comparação:** placebo							
	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Dronabinol	Diferença				
Desfechos primários							

Função cognitiva Ferramenta MMSE; 0 a 30 pontos, quanto maior a pontuação, melhor a função cognitiva *Três semanas de tratamento*	-	-	-	-	75 (1 ECR[49])	-	Estudo com resultados parciais, não apresentou os dados para este desfecho.
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso grave *Três semanas de tratamento*	0 em 1.000	0 em 1.000	-	RR 5,13 (0,25 a 103,41)	75 (1 ECR[49])	⨁◯◯◯ Muito Baixa[a,b]	Os efeitos do dronabinol no risco de eventos adversos graves são incertos.
Desfechos secundários							
Gravidade geral da demência Ferramenta CGI-S; 1 a 7 pontos, quanto maior, mais grave o paciente *Três semanas de tratamento*	-	-	-	-	75 (1 ECR[49])	-	Estudo com resultados parciais, não apresentou os dados para este desfecho.

Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais Ferramenta NPI; 0 a 144 pontos, quanto maior a pontuação, piores os sintomas *Três semanas de tratamento*	A média dos sintomas comportamentais foi 51,06	-	DM -1,26 (-2,73 a 0,21)	-	75 (1 ECR[49])	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,c]	Os efeitos do dronabinol nos sintomas comportamentais e neuropsicológicos pela ferramenta NPI são incertos.
Atividades da vida diária Ferramenta ADL; 0 a 10 pontos; quanto maior a pontuação, piores os sintomas *Três semanas de tratamento*	-	-	-	-	75 (1 ECR[49])	-	Estudo com resultados parciais, não apresenta os dados para o desfecho avaliado.
Agressividade ou agitação Ferramenta PAS; 0 a 16 pontos, quanto maior a pontuação, piores os sintomas *Três semanas de tratamento*	A média da agressividade foi 5,13	-	DM -0,74 (-1,32 a -0,15)	-	75 (1 ECR[49])	⨁ ◯◯◯ Muito baixa[a,d]	Os efeitos do dronabinol na agressividade pela ferramanta PAS são incertos.

Agressividade ou agitação Ferramenta CMAI; 29 a 203 pontos, quanto maior, mais manifestações do comportamento *Três semanas de tratamento*	-	-	-	-	75 (1 ECR[49])	-	Estudo com resultados parciais, não apresenta os dados para o desfecho avaliado.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso	526 em 1.000	568 em 1.000 (858 a 374)	-	RR 1,08 (0,71 a 1,63)	75 (1 ECR[49])	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,e]	Os efeitos do dronabinol no risco de quaisquer eventos adversos são incertos.

***** O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).
ADL: Activity Daily Living; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; CMAI: Cohen‑Mansfield Agitation Inventory; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; NPI: Neuropsychiatric Inventory; IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group
Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito.
Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.
Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.
Muito baixa: há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações:
a. Risco de viés: risco de viés incerto de seleção, condução, aferição e relato seletivo e alto risco de viés de atrito (redução em três níveis).
b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como aumento importante ou redução importante dos eventos (redução em dois níveis).
c. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como efeito trivial, com diferença clinicamente relevante de 2,77 a 3,18 pontos pela ferramenta NPI (redução em dois níveis).
d. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança que compreende efeito trivial, mas que não alcança a diferença clinicamente relevante de 2 pontos pela ferramenta PAS (redução em dois níveis).
e. Imprecisão: pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo que compreende tanto não efeito, como aumento ou redução dos eventos (redução em dois níveis).

Anexo VIII-K. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências de todos os desfechos avaliados pela comparação dronabinol (sem dose definida) *versus* placebo.[50]

Paciente ou população: pessoas com Doença de Alzheimer
Contexto: ambulatorial
Intervenção: dronabinol
Comparação: placebo

	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Dronabinol	Diferença				
Desfechos primários							
Função cognitiva	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.

Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso grave *Seis semanas de tratamento*	-	-	-	-	11 (1 ECR[50])	-	Estudo *crossover* e não foi identificado o resultado da primeira fase.
Desfechos secundários							
Gravidade geral da demência	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais Ferramenta não apresentada *Seis semanas de tratamento*	-	-	-	-	11 (1 ECR[50])	-	Estudo *crossover* e não foi identificado o resultado da primeira fase.
Atividades da vida diária	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Agressividade ou agitação	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.

Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso *Seis semanas de tratamento*	-	-	-	-	11 (1 ECR[50])	-	Estudo *crossover* e não foi identificado os resultados da primeira fase).
* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). *ADL: Activity Daily Living; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; CMAI: Cohen‑Mansfield Agitation Inventory; ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; NPI: Neuropsychiatric Inventory; IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo.*							
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group **Alta:** há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. **Moderada:** há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. **Baixa:** a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. **Muito baixa:** há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.							
Explicações: **-**							

Anexo VIII-L. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências de todos os desfechos avaliados pela comparação nabilona (2 mg) *versus* placebo.[55]

Paciente ou população: pessoas com Doença de Alzheimer ou demência vascular **Contexto:** ambulatorial **Intervenção:** nabilona 2 mg/ dia (cápsula) **Comparação:** placebo

	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)			Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Placebo	Nabilona	Diferença				
Desfechos primários							
Função cognitiva Ferramenta MMSE; 0 a 30 pontos, quanto maior a pontuação, melhor a função cognitiva *15 semanas de tratamento* Ferramenta ADAS-Cog; 0 a 70 pontos; quanto maior a pontuação, pior a função cognitiva *15 semanas de tratamento*	-	-	-	-	39 (1 ECR[55])	-	Estudo *crossover* e não foi identificado o resultado da primeira fase.
Eventos adversos graves Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso grave	-	-	-	-	39 (1 ECR[55])	-	Estudo *crossover* e não foi identificado o resultado da primeira fase.
Desfechos secundários							

Gravidade geral da demência Ferramenta ADCS-CGIC; 1 a 7 pontos; quanto maior, pior a impressão do paciente *Três semanas de tratamento*	-	-	-	-	39 (1 ECR[55])	-	Estudo *crossover* e não foi identificado o resultado da primeira fase.
Sintomas comportamentais e neuropsicológicos gerais Ferramenta NPI; 0 a 144 pontos, quanto maior a pontuação, piores os sintomas *Três semanas de tratamento*	-	-	-	-	39 (1 ECR[55])	-	Estudo *crossover* e não foi identificado o resultado da primeira fase.
Atividades da vida diária	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Agressividade ou agitação Ferramenta CMAI; 29 a 203 pontos, quanto maior, mais manifestações do comportamento *15 semanas de tratamento*	-	-	-	-	39 (1 ECR[55])	-	Estudo *crossover* e não foi identificado o resultado da primeira fase.

Qualidade de vida	-	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Quaisquer eventos adversos Frequência de participantes com pelo menos 1 evento adverso	-	-	-	-	39 (1 ECR[55])	-	Estudo *crossover* e não foi identificado o resultado da primeira fase.
* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). *ECR: ensaio clínico randomizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo.*							
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group **Alta:** há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito. **Moderada:** há confiança moderada na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. **Baixa:** a confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. **Muito baixa:** há pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.							
Explicações: **-**							