Interference Journal
ISSN 2009-3578
DOI
A2 QUALIS SUCUPIRA 2017-2020

O USO DE CANABINOIDES NO TRATAMENTO DO ALZHEIMER

Giovana Cortez Rodolpho[1], Isabela Greggio Ferreira[1], Kelly Cristina Encides de Vasconcelos Donadai[1], Geovanna de Castro Feitosa[1], Ana Julia Rubira Mergulhão[1], Camila Petersen de Carvalho[1], Gabriella Henn Florenço Lesniewski[1], Giovanna de Oliveira Gomes[1], Lívia Ohashi Miura[1], Mariana Valenhes dos Santos[1], Júlia Monico Marinelli[1]

https://doi.org/10.36557/2009-3578.2025v11n2p6435-6457
Artigo recebido em 1 de Setembroe publicado em 1 de Novembro de 2025

REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é caracterizada por declínio cognitivo progressivo, perda de memória, dificuldades nas atividades diárias e impacto na qualidade de vida. Sua fisiopatologia envolve o acúmulo de placas β-amiloide e emaranhados neurofibrilares de proteína TAU, associados à atrofia cerebral, inflamação crônica e morte neuronal. Além dos déficits cognitivos, a DA causa sintomas neuropsiquiátricos como: ansiedade, agitação, apatia e distúrbios do sono, que agravam a sobrecarga do paciente. Os tratamentos atuais, como inibidores da colinesterase e antagonistas do glutamato, têm efeito apenas sintomático e com muitas reações adversas. Nesse cenário, os canabinoides são promissores por apresentarem ações neuroprotetoras e anti-inflamatórias, além de melhorar sintomas comportamentais, beneficiar cognição e memória, e também, podendo reduzir as placas β-amiloide. Esta Revisão Integrativa da Literatura, fundamentada na Prática Baseada em Evidências, utilizou a estratégia PICo para formular a questão sobre o uso de canabinoides em idosos com Alzheimer. A busca foi realizada nas bases SciELO, LILACS, PubMed/MEDLINE e Web of Science, com descritores DeCS e MeSH, abrangendo estudos de 2015 a 2025. A seleção seguiu o protocolo PRISMA, e os dados foram sistematizados em tabela síntese, com avaliação do nível de evidência segundo os critérios do Instituto Joanna Briggs. Observou-se que os canabinoides, especialmente o CBD, mostram potencial terapêutico na doença de Alzheimer, reduzindo agitação, ansiedade e distúrbios do sono, com bom perfil de tolerabilidade. O CBD também exerce efeitos neuroprotetores, modulando a proteína TAU e a formação das placas beta-amiloide, o estresse oxidativo e a neuroinflamação via sistema endocanabinoide. Outros canabinoides, como o dronabinol e o nabilone, também demonstraram capacidade de atenuar a agitação noturna e a resistência durante os cuidados. Contudo, a pesquisa clínica tem se direcionado para o uso de CBD isolado ou formulações combinadas de THC e CBD para otimizar a eficácia e a segurança. Apesar dos resultados promissores, a evidência clínica

permanece limitada pela escassez de ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo de larga escala, sendo necessários mais estudos.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Canabinoides; Distúrbios cognitivos; Manifestações neurocomportamentais.

The Use of Cannabinoids in the Treatment of Alzheimer's Disease

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is characterized by progressive cognitive decline, memory loss, difficulties in daily activities, and an impact on quality of life. Its pathophysiology involves the accumulation of β-amyloid plaques and neurofibrillary tangles of TAU protein, associated with brain atrophy, chronic inflammation, and neuronal death. In addition to cognitive deficits, AD causes neuropsychiatric symptoms such as anxiety, agitation, apathy, and sleep disorders, which aggravate the patient's burden. Current treatments, such as cholinesterase inhibitors and glutamate antagonists, have only symptomatic effects and many adverse reactions. In this scenario, cannabinoids emerge as promising because they have neuroprotective and anti-inflammatory actions, in addition to improving behavioral symptoms, benefiting cognition and memory, and also reducing β-amyloid plaques. This Integrative Literature Review, based on Evidence-Based Practice, used the PICo strategy to formulate the question about the use of cannabinoids in elderly people with Alzheimer's disease. The search was conducted in the SciELO, LILACS, PubMed/MEDLINE, and Web of Science databases, using DeCS and MeSH descriptors, covering studies from 2015 to 2025. The selection followed the PRISMA protocol, and the data were systematized in a summary table, with an assessment of the level of evidence according to the Joanna Briggs Institute criteria. Cannabinoids, especially CBD, have been observed to show therapeutic potential in Alzheimer's disease, reducing agitation, anxiety, and sleep disturbances, with a good tolerability profile. CBD also exerts neuroprotective effects, modulating the TAU protein and the formation of beta-amyloid plaques, oxidative stress, and neuroinflammation via the endocannabinoid system. Other cannabinoids, such as dronabinol and nabilone, have also demonstrated the ability to mitigate nocturnal agitation and resistance during care. However, clinical research has focused on the use of CBD alone or combined formulations of THC and CBD to optimize efficacy and safety. Despite promising results, clinical evidence remains limited by the lack of large-scale randomized, placebo-controlled clinical trials, and further studies are needed.

Keywords: Alzheimer's disease; Cannabinoids; Cognitive disorders; Neurobehavioral manifestations.

Instituição afiliada – UNIVERSIDADE DE MARÍLIA - UNIMAR

Autor correspondente*: Giovana Cortez Rodolpho;* *giovanacortezrodolpho@gmail.com*

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais prevalente de demência associada ao envelhecimento, sendo responsável por cerca de 70% dos casos existentes (OUTEN *et al*., 2021). A demência é caracterizada pela perda grave de habilidades cognitivas, o que não é normal no processo de envelhecimento (KARL, GARNER e CHENG, 2017). O Alzheimer é uma condição neurodegenerativa de evolução lenta e irreversível, marcado pelo declínio progressivo das funções cognitivas. Entre suas manifestações mais comuns estão a perda de memória, a dificuldade para realizar tarefas cotidianas e resolver problemas, o comprometimento das capacidades cognitivas e motoras, além da redução gradativa da atenção e da comunicação. E, por isso, com o avanço da enfermidade, a qualidade de vida do indivíduo é impactada (LESKO e MEENRAJAN, 2021).

A doença de Alzheimer é dividida em três estágios clínicos progressivos: leve, moderado e grave. No estágio leve, surgem esquecimentos relacionados à memória recente, pequenas dificuldades de aprendizado, comunicação e orientação espacial. No estágio moderado, o comprometimento da memória se torna mais evidente, com lapsos frequentes da memória de curto prazo e perda de habilidades como leitura e escrita, o que interfere nas atividades diárias, levando à maior irritabilidade e instabilidade emocional. Já no estágio grave, ocorre um comprometimento global das funções cognitivas: a capacidade de aprender e se comunicar são profundamente afetadas, há dificuldade em reconhecer pessoas próximas e perde-se progressivamente o controle sobre as funções corporais (KARL, GARNER e CHENG, 2017).

A fisiopatologia da DA está associada, de forma central, a duas alterações principais no cérebro. A primeira é o acúmulo de placas de β-amiloide no espaço entre os neurônios. Esse peptídeo resulta da quebra anormal da proteína precursora amiloide (APP) e, quando se deposita em excesso, forma agregados tóxicos que dificultam a comunicação entre as células nervosas e desencadeiam processos

inflamatórios no tecido cerebral. A segunda alteração é a modificação da proteína TAU, que, ao sofrer hiperfosforilação, perde sua função normal de estabilizar os microtúbulos (estruturas responsáveis pelo transporte de nutrientes dentro dos neurônios). Com isso, a TAU se desorganiza e dá origem aos emaranhados neurofibrilares (NFTs) no interior das células nervosas. A combinação dessas duas alterações compromete a transmissão sináptica, prejudica o funcionamento das redes neuronais e, progressivamente, leva à morte dos neurônios, resultando nos déficits cognitivos característicos da doença (TYRAKIS, AGRIDI e KOURTI, 2024).

Além dessas alterações moleculares, a Doença de Alzheimer também provoca mudanças estruturais relevantes no cérebro, como o afinamento progressivo do córtex cerebral, que compromete a linguagem, o raciocínio e a tomada de decisões. O hipocampo (região essencial para a formação e consolidação da memória) sofre intensa atrofia e a substância branca, responsável por conectar diferentes áreas do cérebro e permitir a comunicação eficiente entre elas, também apresenta alterações que prejudicam a integração das informações. Somado a isso, instala-se um quadro de neuroinflamação crônica de baixo grau que contribuem para a progressão do dano neuronal (TYRAKIS, AGRIDI e KOURTI, 2024).

Ademais, além das alterações cognitivas características, o Alzheimer também se manifesta por meio de sintomas neuropsiquiátricos (NPS), entre eles estão agitação, ansiedade, depressão, apatia, irritabilidade e alterações do sono. Essas manifestações, além de dificultarem significativamente o manejo diário da doença, estão relacionadas a uma progressão mais rápida e ampliam a sobrecarga tanto para os pacientes quanto para seus cuidadores (RUTHIRAKUHAN *et al.,* 2019).

As opções terapêuticas mais conhecidas para o tratamento do Alzheimer envolvem inibidores da colinesterase e os antagonistas do receptor de glutamato, porém essas opções oferecem um alívio sintomático, sem impacto para a progressão da doença e possuem muitos efeitos adversos, incluindo náuseas, dor de cabeça, tontura. Diante dessas limitações, a busca por novas abordagens terapêuticas eficazes e seguras é imperativa (PRASAD, 2023). Nesse contexto, os canabinoides e o sistema endocanabinoide (SEC) emergem como um campo promissor de investigação. O SEC é

formado por receptores CB1 e CB2, endocanabinoides e enzimas associadas, desempenhando funções essenciais na regulação da inflamação, resposta imunológica, neurogênese e proteção antioxidante. Na Doença de Alzheimer, a disfunção do SEC contribui para a progressão da doença. Canabinoides, especialmente o canabidiol (CBD), apresentam potencial terapêutico ao reduzir a deposição de β-amiloide, modular a neuroinflamação, proteger os neurônios e aumentar a acetilcolina, além de melhorar sintomas como agitação e ansiedade, sem efeitos psicoativos significativos (TYRAKIS, AGRIDI e KOURTI, 2024).

O tetrahidrocanabinol (THC), apesar de seu efeito psicoativo, vem sendo estudado e o uso crônico em baixas doses demonstrou benefícios para memória e cognição, possivelmente por inibir a acetilcolinesterase e prolongar a ação da acetilcolina na fenda sináptica. Pesquisas indicam que combinações de THC e CBD podem reduzir os níveis de β-amiloide e melhorar déficits de aprendizagem. Além disso, canabinoides, incluindo o dronabinol — forma sintética do THC —, têm sido relacionados à redução de sintomas comportamentais, como agitação e distúrbios do sono, em pacientes com formas avançadas da Doença de Alzheimer (OUTEN *et al*., 2021; CALABRESE e RUBIO-CASILLAS, 2018).

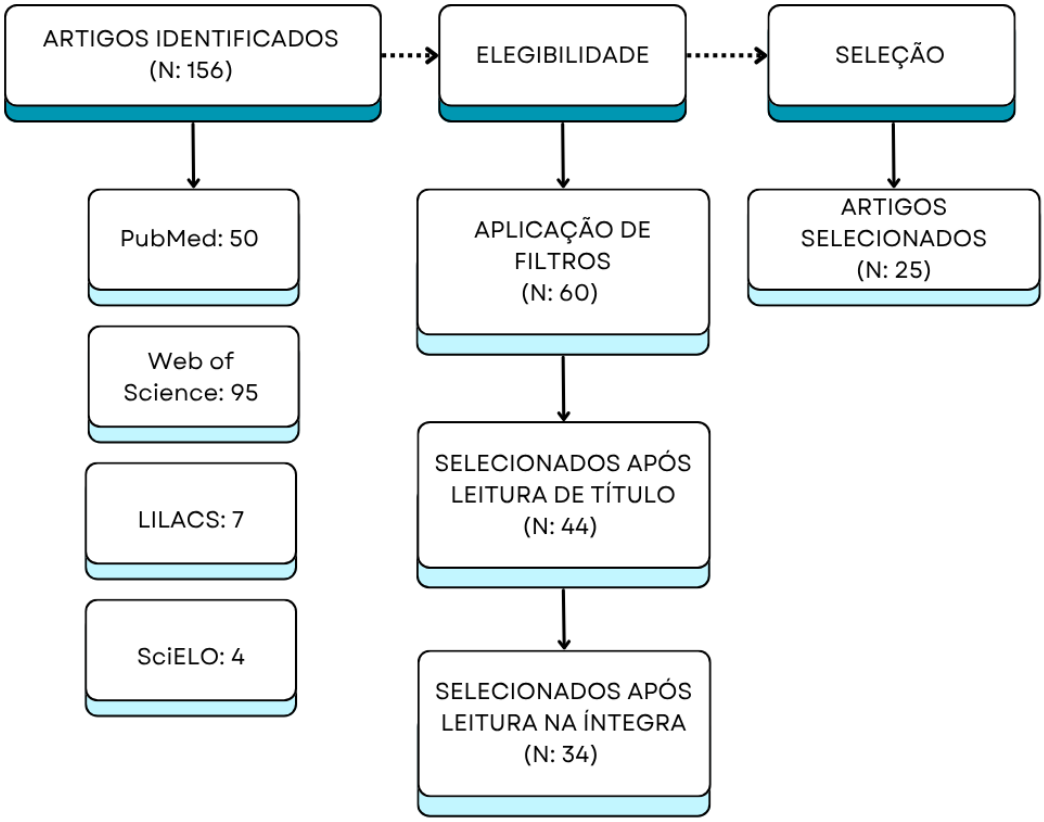
METODOLOGIA

Trata o presente de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), metodologia de ampla abordagem que permite incorporar diferentes delineamentos de pesquisa objetivando reunir, sintetizar e analisar de maneira crítica algumas produções científicas sobre um determinado assunto. Esse tipo de revisão é fundamentada nos princípios da Prática Baseada em Evidências, o que possibilita construir conhecimentos com fundamentação ampliada, útil para a prática profissional e também para a formação de políticas públicas. A elaboração da revisão seguiu etapas propostas por Ganong (1987) e Lemes *et al.* (2021), que são as apresentadas a seguir: (1) identificação do problema de pesquisa, (2) definição dos critérios de inclusão e exclusão, (3) busca nas bases de dados, (4) avaliação dos estudos, (5) análise e síntese

dos achados, e (6) apresentação dos resultados. A estratégia PICo (Stern; Jordan; McArthur, 2014) foi utilizada para construir a pergunta norteadora da revisão, sendo considerado P (idosos com doença de Alzheimer), I (uso de canabinoides), Co (melhora dos sintomas neuropsiquiátricos, cognitivos e da qualidade de vida em pacientes sob uso de medicamentos a base de canabinoides). Assim, formou-se a questão: O uso de canabinoides em idosos com a doença de Alzheimer melhora dos sintomas neuropsiquiátricos, cognitivos e a qualidade de vida? A realização da busca utilizou vocabulários controlados dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH). Foram empregados os seguintes termos e combinações com operadores booleanos: "Alzheimer Disease", "Cannabinoids", "cannabis", "dronabinol", "cannabidiol", "medical marijuana", "Cognition Disorders", "Neurobehavioral Manifestations", "behavioral symptoms", "quality of life" e "neurobehavioral manifestations". Foram combinados esses termos com o uso de operadores boolenanos (AND/OR), de forma a ampliar a sensibilidade e especificidade dos resultados. As bases de dados consultadas foram: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed/MEDLINE) e Web of Science. Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2015 e 2025, com pesquisas realizadas em humanos, sendo eles idosos com Alzheimer e que abordassem de maneira direta a relação entre o uso de medicamentos a base de canabinoides e a melhora da doença de Alzheimer e de seus sintomas neuropsiquiátricos associados. Excluíram-se estudos que focalizassem em estudos pré-clínicos ou que apresentassem uma amostra de pesquisa considerada irrelevante (menos de trinta participantes).

Após a seleção dos estudos, dois revisores independentes procederam à leitura dos títulos e resumos à luz dos critérios estabelecidos, sendo os artigos elegíveis submetidos à leitura na íntegra para confirmação de sua relevância e rigor metodológico. A triagem e a seleção obedeceram às diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), com os resultados representados por meio de um fluxograma (Moher et al., 2009).

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos incluídos nesta Revisão Integrativa



Fonte: Elaborado pelos próprios autores.

A coleta de dados foi sistematizada em uma tabela síntese contendo as seguintes informações: título do artigo e autor principal, periódico e pais de origem, língua e ano de publicação, método e nível de evidência e objetivo geral. A classificação do nível de evidência dos estudos foi realizada conforme os critérios do Instituto Joanna Briggs, distribuídos da seguinte forma: nível I para revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, nível II para estudos experimentais, nível III para estudos quase experimentais, nível IV para estudos observacionais e de coorte, nível V para estudos qualitativos e relatos de caso (Lockwood *et al.,* 2020).

RESULTADOS

A presente revisão integrativa incluiu 25 estudos que atenderam aos critérios metodológicos e temáticos previamente estabelecidos. As principais informações extraídas de cada artigo estão organizadas no Quadro 1, a seguir:

Quadro 1. Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa, segundo título do artigo e autor principal, periódico e pais de origem, língua e ano de publicação, método e nível de evidência e objetivo geral.

TÍTULO DO ARTIGO E AUTOR PRINCIPAL	PERIÓDICO E PAÍS DE ORIGEM	LÍNGUA E ANO DE PUBLICAÇÃO	MÉTODO E NÍVEL DE EVIDÊNCIA	OBJETIVOS
Cannabinoids for Agitation in Alzheimer's Disease/Outen, J. D.	The American Journal of Geriatric Psychiatry/Estados Unidos	Inglês/2021	Revisão de Literatura/Nível I	Analisar mecanismos neurobiológicos que contribuem para a agitação na DA e o potencial terapêutico dos canabinoides para regular esse sintoma.
The therapeutic potential of the phytocannabinoid cannabidiol for Alzheimer's disease/Karl, T.	Behavioural Pharmacology/Austrália	Inglês/2017	Revisão de Literatura/Nível I	Analisar o potencial terapêutico do fitocanabinoide para a DA, uma vez que o CBD possui propriedades neuroprotetoras, antioxidantes e anti-inflamatórias
Biphasic effects of THC in memory and cognition/Calabrese, E. J.	European Jourbal of Clinical Investigation/Estados Unidos	Inglês/2018	Revisão de Literatura/Nível I	Avaliar o efeito do THC sobre memória e cognição com foco nas dosagens administradas.
Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease with a Cannabis-Based Magistral Formulation: An Open-Label Prospective Cohort Study/Navarro, C. E.	Medical Cannabis and Cannabinoids/Colômbia	Inglês/2024	Coorte Prospectivo/Nível IV	Avaliar se o óleo rico em canabidiol tem ação segura e eficaz em adultos com sintomas neuropsiquiátricos, secundários à doença de Alzheimer.
Attitudes, beliefs, and changing trends of cannabidiol (CBD) oil use among caregivers of individuals with Alzheimer's disease/ Leszko, M.	Complementary Therapies in Medicine/Polônia	Inglês/2021	Estudo Observacional Transversal/Nível IV	Avalia o potencial do óleo de canabinol usado em pessoas com Alzheimer.

24S-Hydroxycholesterol Is Associated with Agitation Severity in Patients with Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease: Analyses from a Clinical Trial with Nabilone/Ruthirakuhan, M.	Journal of Alzheimer's Disease/Canadá	Inglês/2019	Ensaio Clínico/Nível I	O objetivo foi investigar a relação transversal e longitudinal entre 24S-OHC e a segurança e eficácia de nabilona para agitação em pacientes com DA.
A Comprehensive Exploration of the Multifaceted Neuroprotective Role of Cannabinoids in Alzheimer's Disease across a Decade of Research/Tyrakis, P.	International Journal os Molecular Sciences/Chipre	Inglês/2024	Revisão de Literatura/Nível I	O objetivo dessa pesquisa é identificar canabinoides naturais e sintéticos eficazes e elucidar suas ações benéficas para o tratamento da Doença de Alzheimer.
A micronutrient mixture with collagen peptides, probiotics, cannabidiol, and diet may reduce aging, and development and progression of age-related alzheimer's disease, and improve its treatment/Prasad, K. N.	Mechanisms of Ageing and Development/Estados Unidos	Inglês/2022	Revisão de Literatura/Nível I	O objetivo principal do estudo é propor que a suplementação combinada de uma mistura de micronutrientes, peptídeos de colágeno, probióticos, CBD, e modificações na dieta e estilo de vida, possa diminuir o desenvolvimento e a progressão da doença de Alzheimer (DA),
Cannabidiol and Alzheimer Disease: A Comprehensive Review and In Silico Insights Into Molecular Interactions/Mello-Hortega, J. V.	The European Journal of Neuroscience/Brasil	Inglês/2025	Revisão Narrativa/Nível I	O objetivo do estudo é reunir e analisar as evidências atuais sobre os efeitos terapêuticos do CBD na Doença de Alzheimer, avaliando seus impactos em processos neurobiológicos.

The Use of Cannabinoids in Treating Dementia/Weier, M.	Current Neurology and Neuroscience Reports/Estados Unidos	Inglês/2017	Revisão de Literatura/Nível I	Revisar e resumir as evidências atuais sobre a segurança e eficácia do uso de canabinoides para tratar sintomas comportamentais e neuropsiquiatricos da demência.
Cannabidiol as a multifaceted therapeutic agent: mitigating Alzheimer's disease pathology and enhancing cognitive function/Raich, L	BioMed Central (BMC)/Espanha	Inglês/2025	Estudo Experimental Pré-Clínico/Nível II	O principal objetivo do estudo consiste em investigar os potenciais efeitos benéficos do canabidiol na doença neurodegenerativa de Alzheimer.
Exploring the diversity of cannabis cannabinoid and non-cannabinoid compounds and their roles in Alzheimer's disease: A review/Doumar, H.	IBRO Neuroscience Reports/Amsterdã	Inglês/2024	Revisão Narrativa/Nível I	Tem o objetivo de destacar a diversidade de componentes químicos presentes na cannabis que agem nas características patológicas da Doença de Alzheimer.
Pros and Cons of Medical Cannabis use by People with Chronic Brain Disorders/Suryadevara, U.	Current Neuropharmacology/Estados Unidos	Inglês/2017	Revisão de Literatura/Nível I	O objetivo é fornecer insights sobre os potenciais efeitos benéficos e prejudiciais do uso de cannabis e desse tratamentos em pessoas com distúrbios neurológicos.
Under the umbrella of depression and Alzheimer's disease physiopathology: Can cannabinoids be a dual-pleiotropic therapy?/Fonseca, C.	Ageing Research Reviews/Portugal, Espanha e Brasil	Inglês/2023	Revisão de Literatura/Nível I	O artigo busca compreender o papel do sistema endocanabinoide no Alzheimer e analisar o potencial terapêutico dos canabinoides na modulação desse processo.

The proof is in the pudding: patient engagement in studying cannabidiol in mild cognitive impairment/Keck, A.	BMC Complementary Medicine and Therapies/Alemanha	Inglês/2025	Estudo Transversal/Nível IV	Analisar as percepções de indivíduos com comprometimento cognitivo leve em relação ao uso de canabidiol.
Uso medicinal de la Marihuana/Covarrubias-Torres, N.	Anestesia em México/México	Espanhol/2019	Revisão de Literatura/Nível I	Analisar o potencial terapêutico da Cannabis sativa e de seus derivados no tratamento de diversas doenças.
Cannabinoids for Behavioral Symptoms in Dementia: An Overview/Broers, B.	Thieme Pharmacopsychiatry, Stuttgart/Suíça	Inglês/2024	Revisão de Literatura/Nível I	Avaliar a eficácia, segurança, tipo e dose de medicamentos à base de canabinoides no tratamento dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência.
Cannabinoid as Beneficial Replacement Therapy for Psychotropics to Treat Neuropsychiatric Symptoms in Severe Alzheimer's Dementia: A Clinical Case Report/Defrancesco, M.	Frontiers in Psychiatry/Áustria	Inglês/2020	Relato de Caso/Nível V	Descrever o caso de uma paciente em estado grave de Alzheimer com sintomas neuropsiquiátricos, em que o uso de dronabinol foi utilizado como terapia de substituição para psicofármacos.
Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders: A review of pre-clinical and clinical findings/Elsaid, S.	Progress in Molecular Biology and Translational Science/Canadá	Inglês/2019	Revisão de Literatura/Nível I	Sintetizar e avaliar criticamente as evidências pré-clínicas e clínicas do CBD em transtornos neuropsiquiátricos, abrangendo farmacologia, eficácia e segurança.

Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas/Suero-Garcia,C.	Ars Pharmaceutica/Espanha	Espanhol/2015	Revisão de Literatura/Nível I	Analisar a situação atual das investigações relacionadas às substâncias canabinoides, bem como sua interação com o organismo, classificação, efeitos terapêuticos e seu uso nas doenças neurodegenerativas.
Uso terapêutico da cannabis medicinal em pessoas com doença neurológica degenerativa/Silva, R. R.	Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental/Brasil	Português/2022	Revisão de Literatura/Nível I	Identificar os benefícios terapêuticos da Cannabis medicinal no tratamento dos sintomas das doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer.
Phytocannabinoids: Pharmacological effects, biomedical applications, and worldwide prospection/Siqueira, A. L. G. de B.	Journal of Traditional and Complementary Medicine/Brasil	Inglês/2023	Revisão de Literatura/Nível I	Avaliar, a partir da literatura científica, os efeitos terapêuticos do THC e do CBD e seu potencial farmacológico.
Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño/Casadiego-Mesa, A. F.	Revista Faculdade de Medicina/Colômbia	Espanho/ 2015	Revisão de Literatura/Nível I	Analisar o funcionamento do sistema endocanabinoide e discutir os efeitos, riscos e potenciais aplicações terapêuticas dos canabinoides, especialmente os sintéticos.
Use of cannabinoid-based medicine among older residential care recipients diagnosed with dementia: study protocol for a double-blind randomised crossover Trial/Timler, A.	BMC Trials/Austrália	Inglês/2020	Protocolo de Estudo/Nível I	O estudo tem como objetivo avaliar a eficácia de uma dose purificada de canabidiol em pacientes idosos, com demência leve, avaliando se houve um controle maior dos sintomas em relação ao tratamento tradicional.

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/Ruthirakuhan, M. T.	Canadá	Inglês/2019	Protocolo de Estudo/Nível I	Investigar a segurança e a eficácia do Nabilona no tratamento da agitação em pacientes com Alzheimer moderado a grave e possíveis benefícios em dor, peso e estado nutricional.

Fonte: Elaborado pelos próprios autores

DISCUSSÃO

Potencial Terapêutico no Manejo dos Sintomas Neuropsiquiátricos (NPS)

Como dito anteriormente, a DA é uma condição neurodegenerativa progressiva que compromete a memória, cognição e comportamento, acompanhada por sintomas neuropsiquiátricos (NPS), que são quase universais em pacientes com Alzheimer e se apresentam na forma de agitação, ansiedade, depressão e irritabilidade, por exemplo. Como as farmacoterapias tradicionais para o manejo desses sintomas, incluindo antipsicóticos, antidepressivos, antiepilépticos e benzodiazepínicos, apresentam eficácia limitada e muitos efeitos colaterais, além de abordarem principalmente os sintomas em vez dos mecanismos subjacentes da doença, surge o interesse em estudar medicamentos à base de canabinoides, que indicam resultados promissores tanto para reduzir as manifestações neuropsiquiátricas relacionadas, quanto para diminuir os níveis de β-amiloide e atuar sobre as alterações cognitivas e funcionais características da doença (FONSECA *et al*., 2023; DOUMAR *et al.*, 2024; SILVA *et al.,* 2022; TIMLER *et al.,* 2020).

O Canabidiol (CBD), um fitocanabinoide não psicoativo, tem demonstrado resultados promissores no manejo dos NPS. Um estudo de coorte prospectivo analisou o uso de uma formulação à base de óleo rico em Canabidiol (CBD) no tratamento de pacientes com sintomas neuropsiquiátricos secundários à DA, utilizando uma dose diária média de 111 mg de CBD. Após um período de 12 semanas de acompanhamento, observou-se uma redução significativa na gravidade dos NPS,

avaliados por meio do instrumento NPI-Q (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire), com uma taxa de resposta clínica superior a 94,9%. Ressalta-se que a intervenção foi considerada eficaz e segura, sem registros de efeitos adversos graves. Além disso, também houve uma melhora significativa em todos os domínios avaliados pelo estudo, incluindo manifestações como agitação, sintomas depressivos, delírios, ansiedade e alterações do apetite e do sono. Esses achados reforçam o potencial terapêutico do CBD como uma alternativa promissora e bem tolerada para o manejo de sintomas comportamentais e psicológicos associados à Doença de Alzheimer (NAVARRO e PÉREZ, 2024).

Outros canabinoides, como o dronabinol (composto que contém o tetraidrocanabinol [THC] e seus derivados sintéticos), e o nabilone (composto estruturalmente semelhante ao THC), também têm sido relacionados à atenuação de determinados NPS. O dronabinol destacou-se ao diminuir a agitação durante o período noturno e ao regular melhor o ritmo circadiano. Isso faz com que o dronabinol seja considerado um candidato promissor para agitação e ansiedade em DA grave. (SURYADEVARA *et al.,* 2017; DEFRANCESCO e HOFER, 2020). Similarmente, o nabilone também foi benéfico em reduzir agitação e resistência dos pacientes durante os cuidados pessoais noturnos. Estudos abertos e não controlados sugerem que doses de THC (2,5 mg ou mais) reduzem significativamente os sintomas de delírios, agitação, agressividade, irritabilidade e apatia (CASADIEGO-MESA e LASTRA-BELLO, 2015).

É importante também considerar a natureza dose-dependente e bifásica do THC. Enquanto doses baixas (administradas cronicamente em idosos) têm um efeito ansiolítico e demonstram ser favoráveis à memória e cognição, possivelmente por inibir a acetilcolinesterase e prolongar a ação da acetilcolina na fenda sináptica, doses mais altas estão associadas a comprometimento cognitivo, agressão, paranoia e ansiedade. Em altas concentrações, o THC prejudica a memória e a cognição por meio da inibição da transmissão colinérgica no sistema límbico e córtex, e ao reduzir a captação de colina no hipocampo. Dessa forma, a definição de uma faixa terapêutica adequada é essencial, especialmente em pacientes idosos que, frequentemente, metabolizam os canabinoides mais lentamente, exigindo uma janela terapêutica mais

estreita para maximizar os benefícios e minimizar os eventos adversos. A disfunção da neurotransmissão colinérgica é uma característica marcante da DA (CALABRESE e RUBIO-CASILLAS, 2018; RUTHIRAKUHAN *et al.,* 2019; SUERO-GARCÍA, MARTÍN-BANDERAS e HOLGADO *et al.,* 2015).

Já o CBD, isoladamente, é reconhecido pelo seu potencial para reduzir a agitação e a ansiedade, e por reverter e prevenir déficits cognitivos, conforme observado em estudos pré-clínicos com roedores. Por isso, a tendência atual das pesquisas tem se afastado do uso isolado de THC em doses baixas e priorizado formulações que combinam CBD e THC, ou o uso exclusivo de CBD em doses mais elevadas, buscando otimizar os efeitos terapêuticos e minimizar os efeitos psicoativos negativos do uso isolado de THC. Formulações combinadas como óleo de CBD/THC na proporção de 30:1 demonstraram melhora clínica significativa e boa tolerabilidade em estudos abertos (OUTEN *et al.,* 2021; BROERS e BIANCHI, 2024).

Mecanismos de Ação Neuroprotetora do Sistema Endocanabinoide (ECS)

O potencial terapêutico dos canabinoides na DA está associado à modulação do Sistema Endocanabinoide, uma rede de sinalização composta por três elementos principais: os receptores canabinoides, os ligantes endógenos (endocanabinoides) e as enzimas responsáveis por sua síntese e degradação. Os receptores canabinoides CB1R e CB2R, ambos acoplados à proteína G, possuem um papel regulatório e inibidor de neurotransmissores. O CB1R predomina no Sistema Nervoso Central (SNC), especialmente no cerebelo, hipocampo e neurônios dos gânglios da base, mas também é encontrado em órgãos periféricos como fígado e coração, além de células imunes. Este receptor é responsável pelos efeitos psicotrópicos dos canabinoides e controla a liberação de GABA e glutamato. O CB2R, por sua vez, localiza-se principalmente em tecidos periféricos, em células do sistema imune (monócitos, macrófagos e linfócitos), e em menor proporção na micróglia e nos astrócitos, estando envolvido na regulação de processos inflamatórios (SURYADEVARA *et al.,* 2017; SUERO-GARCÍA, MARTÍN-BANDERAS e HOLGADO *et al.,* 2015).

Na DA, a ativação dos receptores CB1R pode favorecer a sobrevivência neuronal em períodos de excitotoxicidade característicos da demência, e têm sido consistentemente associados à melhora da função cognitiva em modelos de Alzheimer, por meio da modulação de proteínas sinápticas, estímulo de vias antiapoptóticas e efeitos antioxidantes. Já os receptores CB2R, são superexpressos em células gliais ao redor de placas senis e, por estar localizado de forma mais intensa em células de micróglia ativada, medeia a neuroinflamação crônica do Alzheimer. A neuroinflamação crônica é caracterizada pela ativação da micróglia e dos astrócitos, que liberam citocinas pró-inflamatórias (como TNF-α e IL-6) e radicais livres que causam dano celular. Estudos indicam que a ativação dos receptores CB_2R melhora o desempenho cognitivo por reduzir a deposição de Aβ, o estresse oxidativo e as respostas inflamatórias. Além disso, a ativação do CB_2R contribuiu para a redução da deposição de placas beta-amiloide e, consequentemente, para um melhor desempenho cognitivo (NAVARRO e PÉREZ, 2024; WEIER e HALL, 2017; MELLO-HORTEGA, 2025).

Nesse contexto, o canabidiol (CBD), destaca-se pelo seu complexo perfil farmacodinâmico, atuando como agonista inverso de CB_2R, limitando a migração de células imunes e a inflamação. Além disso, ao inibir a enzima FAAH, o CBD aumenta a disponibilidade da anandamida, um endocanabinoide, promovendo maior ativação de CB_1 e CB_2, contribuindo para a melhora do humor. A nível molecular, o CBD possui efeitos neuroprotetores ao reduzir a hiperfosforilação da proteína Tau, proteger contra a toxicidade induzida por Aβ, diminuir a peroxidação lipídica e o estresse oxidativo, além de preservar neurônios colinérgicos e prevenir a excitotoxicidade mediada por receptores NMDA. Também pode atenuar sintomas como ansiedade e agitação por sua ação agonista em receptores 5-HT1a, modulando a recaptação de serotonina. Adicionalmente, o CBD regula o metabolismo da glicose e do lipídeo, diminuindo a resistência cerebral à insulina, e auxiliando na regulação dos ritmos circadianos (PRASAD, 2023; RAÏCH *et al.,* 2025; ELSAID, KLOIBER e LE FOLL 2019; SIQUEIRA *et al.,* 2023).

Evidências Clínicas e Potencial Terapêutico de THC e CBD na Doença de Alzheimer

A segurança e a eficácia dos canabinoides variam significativamente de acordo com a formulação e a dose administrada. Ensaios clínicos com THC sintético (dronabinol) em doses baixas (4,5 mg/dia) por curtos períodos (três semanas) não demonstraram eficácia superior ao placebo na redução dos NPS, embora o tratamento tenha sido bem tolerado. Em contraste, estudos abertos e não controlados sugeriram que o uso de óleo de *cannabis* medicinal (MCO) ou doses mais altas de THC (2,5 mg ou mais) podem gerar benefícios significativos nos sintomas comportamentais e na qualidade do sono. (WEIER e HALL, 2017; RUTHIRAKUHAN *et al.,* 2019)

O CBD é amplamente considerado seguro e bem tolerado, não induzindo intoxicação. Entretanto, sua administração oral enfrenta o desafio da baixa biodisponibilidade (6% a 19%) devido ao extenso metabolismo de primeira passagem no fígado. A coadministração com lipídios, no entanto, pode aumentar a disponibilidade sistêmica em até três vezes. Uma preocupação relevante é o potencial para interações medicamentosas, visto que o CBD é metabolizado por várias enzimas do citocromo P450 e é um potente inibidor das enzimas CYP 2C e CYP 3A, o que é crucial em pacientes idosos que frequentemente fazem uso de múltiplos medicamentos (polifarmácia) (BROERS e BIANCHI, 2024; SIQUEIRA *et al.,* 2023; COVARRUBIAS-TORRES, 2019).

Embora os canabinoides sejam considerados potencialmente mais seguros em comparação com outras farmacoterapias para demência, eles podem ter efeitos colaterais como sedação ou alucinações. Existe a preocupação de que o uso regular de *cannabis* possa exacerbar o comprometimento cognitivo e sintomas psicóticos, como alucinações e delírios, em pessoas com demência. Em um estudo de planejamento de ensaio clínico, os pacientes expressaram preocupação com efeitos adversos como dor de cabeça, náusea, fadiga e diarreia. A diarreia persistente e a fadiga severa foram citadas pelos pacientes como os principais motivos para um potencial abandono do tratamento (KECK *et al.,* 2025; FONSECA *et al.,* 2023; DOUMAR *et al.,* 2024).

A pesquisa clínica tem se afastado do uso de THC isolado, mesmo em doses baixas, devido ao potencial efeito adverso sobre o sistema cognitivo e comportamental em altas doses. O foco tem se voltado para formulações combinadas de THC e CBD, ou o CBD exclusivo em doses mais elevadas, buscando maior segurança e eficácia. Um estudo aberto com óleo de CBD/THC (30:1) demonstrou melhora clínica significativa e boa tolerabilidade. Outro estudo, utilizando óleo de planta inteira na proporção THC/CBD de 1:2, evidenciou maior segurança e a possibilidade de reduzir o uso de outros psicotrópicos (desprescrição), o que é particularmente benéfico para pacientes polimedicados (SURYADEVARA *et al.,* 2017; BROERS e BIANCHI, 2024).

Apesar dos resultados promissores observados em estudos abertos e relatos de caso, a evidência clínica ainda é limitada, e a falta de ensaios de larga escala, bem desenhados e controlados por placebo, impede a formulação de recomendações definitivas. Ensaios clínicos randomizados em andamento, como os que investigam o uso de nabilone para agitação em DA moderada a grave ou de óleo CBM (THC/CBD) em idosos com demência, são cruciais para validar cientificamente essas alternativas. As pesquisas futuras devem focar, além da eficácia nos sintomas comportamentais, na melhora da cognição (um desfecho altamente valorizado pelos pacientes, em 87,5% dos entrevistados), na qualidade de vida, na segurança das doses e no potencial de desprescrição de outros psicotrópicos, que apresentam perfil de efeitos adversos menos aceitável e eficácia limitada (TIMLER *et al.,* 2020; COVARRUBIAS-TORRES, 2019; SILVA *et al.,* 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Alzheimer é um desafio na saúde, devido ao seu caráter neurodegenerativo progressivo, impulsionado pela deposição de placas beta-amiloide, emaranhados neurofibrilares de proteína TAU e neuroinflamação crônica. A limitação das terapias farmacológicas atuais torna a investigação de novas abordagens, como os canabinoides, uma necessidade. Os achados desta revisão reforçam o potencial terapêutico dos canabinoides, principalmente o Canabidiol (CBD), na modulação da DA

e no manejo dos sintomas neuropsiquiátricos (NPS).

Apesar dos resultados pré-clínicos promissores, a evidência clínica permanece limitada pela escassez de ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo de larga escala. Desta forma, pesquisas futuras são cruciais para validar cientificamente a segurança, a faixa terapêutica adequada e a eficácia dos canabinoides.

REFERÊNCIAS

BROERS, Barbara; BIANCHI, Federica. Cannabinoids for behavioral symptoms in dementia: An overview. *Pharmacopsychiatry*, Stuttgart, v. 57, n. 3, p. 160-168, 2024. Disponível em: https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/a-2262-7837. Acesso em: 13 set. 2025.

CALABRESE, Edward J.; RUBIO-CASILLAS, Alberto. Biphasic effects of THC in memory and cognition. *European Journal of Clinical Investigation*, [S.l.], 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1111/eci.12920. Acesso em: 10 set. 2025.

CASADIEGO-MESA, A. F.; LASTRA-BELLO, S. M. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. *Revista de la Facultad de Medicina*, Bogotá, v. 63, n. 3, p. 501-510, 2015. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112015000300018&lang=pt. Acesso em: 20 set. 2025.

COVARRUBIAS-TORRES, N. Uso medicinal de la Marihuana. *Anestesia México*, Ciudad de México, v. 31, n. 2, p. 49-58, ago. 2019. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-87712019000200049&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 21 set. 2025.

DEFRANCESCO, Michaela; HOFER, Alex. Cannabinoid as beneficial replacement therapy for psychotropics to treat neuropsychiatric symptoms in severe Alzheimer's dementia: a clinical case report. *Frontiers in Psychiatry*, [S.l.], v. 11, p. 413, 13 maio 2020. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7238747/. Acesso em: 18 set. 2025.

DOUMAR, H.; MOSTAFI, H. E.; ELHESSNI, A.; EBN TOUHAMI, M.; MESFIOUI, A. Exploring the diversity of cannabis cannabinoid and non-cannabinoid compounds and their roles in Alzheimer's disease: A review. *IBRO Neuroscience Reports*, v. 18, p. 96-119, 2024. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39866750/. Acesso em: 25 set. 2025.

ELSAID, Sonja; KLOIBER, Stefan; LE FOLL, Bernard. Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders: a review of pre-clinical and clinical findings. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, v. 167, p. 25–75, 2019. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S187711731930095X?via%3Dihub. Acesso em 20 set. 2025.

FONSECA, C. et al. Under the umbrella of depression and Alzheimer's disease physiopathology: Can cannabinoids be a dual-pleiotropic therapy? *Ageing Research Reviews*, v. 90, p. 101998, 2023. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163723001575?via%3Dihub. Acesso em: 1 out. 2025.

KARL, T.; GARNER, B.; CHENG, D. The therapeutic potential of the phytocannabinoid cannabidiol for Alzheimer's disease. *Behavioural Pharmacology*, v. 28, p. 142–160, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1097/fbp.0000000000000247. Acesso em: 13 set. 2025.

KECK, A.; SCHEUERMANN, J. S.; SCHEERBAUM, P. et al. The proof is in the pudding: patient engagement in studying cannabidiol in mild cognitive impairment. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, v. 25, art. 19, 2025. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-39844123. Acesso em: 15 set. 2025.

LESZKO, M.; MEENRAJAN, S. Attitudes, beliefs, and changing trends of cannabidiol (CBD) oil use among caregivers of individuals with Alzheimer's disease. *Complementary Therapies in Medicine*, v. 57, p. 102660, 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965229921000017?via%3Dihub. Acesso em: 13 set. 2025.

MELLO-HORTEGA, João V. et al. Cannabidiol and Alzheimer Disease: A Comprehensive Review and In Silico Insights Into Molecular Interactions. *European Journal of Neuroscience*, [S.l.], 2025. DOI: 10.1111/ejn.70229. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejn.70229. Acesso em: 9 out. 2025.

NAVARRO, Cristian E.; PÉREZ, Juan C. Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease with a Cannabis-Based Magistral Formulation: An Open-Label Prospective Cohort Study. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, [S.l.], v. 7, p. 160–170, 2024. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39474242/. Acesso em: 9 out. 2025.

OUTEN, J. D. et al. Cannabinoids for Agitation in Alzheimer's Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 29, n. 12, 2021. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8313629/. Acesso em: 6 jun. 2025.

PRASAD, K. N. A micronutrient mixture with collagen peptides, probiotics, cannabidiol, and diet may reduce aging, and development and progression of age-related Alzheimer's disease, and improve its treatment. *Mechanisms of Ageing and Development*, v. 210, p. 111757, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111757. Acesso em: 8 jun. 2025.

RAÏCH, Iu et al. Cannabidiol as a multifaceted therapeutic agent: mitigating Alzheimer's disease pathology and enhancing cognitive function. *Alzheimer's Research & Therapy*, London: BioMed Central, v. 17, n. 109, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13195-025-01756-0. Acesso em: 1 out. 2025.

RUTHIRAKUHAN, M. et al. 24S-Hydroxycholesterol is associated with agitation severity in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: analyses from a clinical trial with Nabilone. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 71, n. 1, p. 21-31, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.3233/JAD-190202. Acesso em: 15 jun. 2025.

RUTHIRAKUHAN, M. T. et al. 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. *Contemporary Clinical Trials Communications*, v. 15, p. 100385, 2019. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-31338476. Acesso em: 1 out. 2025.

SIQUEIRA, A. L. G. de B. et al. Phytocannabinoids: Pharmacological effects, biomedical applications, and worldwide prospection. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, v. 13, p. 575-587, 2023. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-38020546. Acesso em: 22 set. 2025.

SILVA, R. R. et al. Uso terapêutico da cannabis medicinal em pessoas com doença neurológica degenerativa. *Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental (Online)*, v. 14, e11492, 2022. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1398833. Acesso em: 25 set. 2025.

SUERO-GARCÍA, Carlos; MARTÍN-BANDERAS, Lucía; HOLGADO, M.ª Ángeles. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, [S.l.], v. 56, n. 2, p. 77-87, 2015. Disponível em: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942015000200002&lang=pt. Acesso em: 15 set. 2025.

SURYADEVARA, U. et al. Pros and Cons of Medical Cannabis use by People with Chronic Brain Disorders. *Current Neuropharmacology*, v. 15, n. 6, 2017. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5652027/. Acesso em: 13 set. 2025.

TIMLER, A. et al. Use of cannabinoid-based medicine among older residential care recipients diagnosed with dementia: Study protocol for a double-blind randomised crossover trial. *Trials*, v. 21, n. 1, 2020. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-32059690. Acesso em: 20 set. 2025.

TYRAKIS, Petros; AGRIDI, Christina; KOURTI, Malamati. A comprehensive exploration of the multifaceted neuroprotective role of cannabinoids in Alzheimer's disease across a decade of research. *International Journal of Molecular Sciences*, [S.l.], v. 25, n. 16, p. 8630, 7 ago. 2024. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11354546/. Acesso em: 7 set. 2025.

WEIER, M.; HALL, W. The use of cannabinoids in treating dementia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, New York: Springer, v. 17, n. 8, art. 56, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11910-017-0766-6. Acesso em: 1 out. 2025.