

EFEITOS DA CANNABIS MEDICINAL EM PACIENTES COM DEMÊNCIA, COM ÊNFASE NA DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

EFFECTS OF MEDICINAL CANNABIS IN PATIENTS WITH DEMENTIA, WITH EMPHASIS ON ALZHEIMER'S DISEASE: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

ANNA CAROLINA FERREIRA¹, BÁRBARA SILVA DE SOUZA¹, GUSTAVO HENRIQUE MARQUES MORENO^{2*}

1. Acadêmicas do curso de Fisioterapia da UMFG; 2. Professor Mestre do curso de Fisioterapia da UMFG.

* Av. Pioneiro Antônio Ruiz Saldanha, nº 730. Bloco 4, apartamento 401. Parque Industrial, Maringá-PR. CEP: 87065-290. gustavo.moreno@umfg.edu.br

Recebido em 18/7/2026. Aceito para publicação em 24/08/2026

RESUMO

A Doença de Alzheimer é a principal causa de demência em idosos e caracteriza-se pelo comprometimento cognitivo progressivo associado a sintomas neuropsiquiátricos que afetam a qualidade de vida dos pacientes e aumentam a sobrecarga dos cuidadores. Diante das limitações das abordagens farmacológicas convencionais, os canabinoides têm sido investigados como potenciais alternativas terapêuticas. Este estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas sobre os efeitos da cannabis medicinal em pacientes com demência, com ênfase na Doença de Alzheimer. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, incluindo dez estudos clínicos publicados entre 2015 e 2025. Os achados indicaram resultados promissores, porém heterogêneos, sobre os sintomas neuropsiquiátricos, com evidências mais consistentes para a redução da agitação. Outros desfechos comportamentais apresentaram resultados variáveis entre os estudos. Em relação à segurança, as formulações investigadas demonstraram, de modo geral, tolerabilidade aceitável, embora tenham sido registrados eventos adversos e diferenças conforme a intervenção utilizada. Conclui-se que os canabinoides apresentam potencial terapêutico no manejo dos sintomas neuropsiquiátricos associados às demências; entretanto, a heterogeneidade metodológica, o reduzido tamanho amostral e a limitada robustez das evidências ainda impedem recomendações definitivas para sua utilização rotineira na Doença de Alzheimer.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer; Cannabis medicinal; Canabidiol; Demência; Sistema endocanabinoide.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is the leading cause of dementia in older adults and is characterized by progressive cognitive impairment associated with neuropsychiatric symptoms that affect patients' quality of life and increase caregiver burden. Given the limitations of conventional pharmacological approaches, cannabinoids have been investigated as potential therapeutic alternatives. This study aimed to analyze the scientific evidence regarding the effects of medicinal cannabis in patients with dementia, with emphasis on Alzheimer's disease. An integrative literature review was conducted, including ten clinical studies published between 2015 and 2025. The findings indicated promising but heterogeneous effects on neuropsychiatric

symptoms, with more consistent evidence for reducing agitation. Other behavioral outcomes showed variable results across studies. Regarding safety, the investigated formulations generally demonstrated acceptable tolerability, although adverse events were reported and varied according to the intervention used. It is concluded that cannabinoids have therapeutic potential for the management of neuropsychiatric symptoms associated with dementia; however, methodological heterogeneity, small sample sizes, and the limited robustness of the available evidence still preclude definitive recommendations for their routine use in Alzheimer's disease.

KEYWORDS: Alzheimer's disease; Medicinal cannabis; Cannabidiol; Dementia; Endocannabinoid system.

1. INTRODUÇÃO

A demência representa um importante desafio de saúde pública, especialmente diante do envelhecimento populacional, sendo uma das principais causas de incapacidade e dependência entre pessoas idosas. Caracteriza-se pelo comprometimento progressivo das funções cognitivas, afetando memória, pensamento e capacidade para realização das atividades cotidianas. Entre suas diferentes causas, a Doença de Alzheimer constitui a forma mais prevalente, correspondendo a aproximadamente 60% a 70% dos casos de demência¹.

A fisiopatologia da Doença de Alzheimer envolve mecanismos complexos e inter-relacionados, destacando-se o acúmulo de β -amiloide, a formação de emaranhados neurofibrilares constituídos por proteína tau hiperfosforilada e a participação da neuroinflamação, alterações associadas à disfunção sináptica, neurodegeneração e ao comprometimento cognitivo progressivo².

Além do comprometimento cognitivo, manifestações neuropsiquiátricas como agitação, agressividade, ansiedade, irritabilidade, apatia, depressão, alterações do sono e sintomas psicóticos são frequentes durante a evolução da Doença de Alzheimer. Esses sintomas estão associados ao maior comprometimento funcional, redução da qualidade de vida, aumento da sobrecarga dos cuidadores e maior risco de institucionalização³.

O tratamento farmacológico da Doença de Alzheimer

inclui medicamentos destinados ao manejo dos sintomas cognitivos, como os inibidores da acetilcolinesterase e a memantina, antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Para manifestações neuropsiquiátricas, diferentes classes de psicofármacos podem ser empregues conforme o quadro clínico; entretanto, especialmente em idosos, sua utilização requer avaliação criteriosa devido à possibilidade de eventos adversos. Os antipsicóticos, por exemplo, apresentam benefício limitado para determinados sintomas e estão associados a riscos como quedas, eventos cerebrovasculares e aumento da mortalidade, enquanto benzodiazepínicos também demandam cautela devido ao maior risco de eventos adversos nessa população⁴.

Nesse contexto, a cannabis medicinal tem despertado interesse como potencial abordagem terapêutica. Entre seus principais fitocanabinoides destacam-se o canabidiol (CBD) e o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), que apresentam mecanismos farmacológicos distintos e podem modular componentes do sistema endocanabinoide. Esse sistema, constituído principalmente pelos receptores canabinoides CB1 e CB2, endocanabinoides e enzimas responsáveis por sua síntese e degradação, participa da regulação de processos como neurotransmissão, aprendizagem, memória, apetite e resposta neuroinflamatória, sendo investigado como potencial alvo terapêutico em doenças neurodegenerativas, incluindo a Doença de Alzheimer⁵.

O canabidiol (CBD) apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras, sem produzir os efeitos psicoativos característicos do Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), principal componente psicoativo da *Cannabis sativa*⁶. Essas características têm estimulado a investigação dos canabinoides como potenciais agentes terapêuticos em doenças neurodegenerativas, incluindo a Doença de Alzheimer, embora as evidências clínicas ainda sejam limitadas e demandem maior investigação⁶.

Estudos clínicos têm investigado diferentes formulações de canabinoides para o manejo de sintomas associados à demência. Entretanto, as evidências disponíveis permanecem limitadas, com reduzido número de ensaios clínicos, pequenas amostras, curta duração das intervenções e heterogeneidade quanto aos canabinoides e protocolos empregados, dificultando conclusões definitivas sobre eficácia e segurança⁷. Além disso, os estudos frequentemente incluem diferentes tipos de demência, embora haja predomínio de participantes com Doença de Alzheimer, aspecto que deve ser considerado na interpretação e generalização dos resultados⁷.

Assim, o presente estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas disponíveis acerca dos efeitos da cannabis medicinal em pacientes com demência, com ênfase na Doença de Alzheimer, discutindo seu potencial terapêutico no manejo dos sintomas neuropsiquiátricos, seu perfil de segurança e as limitações das evidências atualmente disponíveis.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca dos efeitos da

cannabis medicinal em pacientes com demência, com ênfase na Doença de Alzheimer. O estudo foi conduzido conforme o método de revisão integrativa proposto por Whitemore e Knafl, que compreende as etapas de identificação do problema, busca na literatura, avaliação dos dados, análise dos dados e apresentação dos resultados⁸.

A revisão foi conduzida a partir da seguinte pergunta norteadora: Quais são as evidências científicas disponíveis sobre os efeitos da cannabis medicinal no manejo dos sintomas clínicos e neuropsiquiátricos em pacientes com demência, com ênfase na Doença de Alzheimer?

A busca bibliográfica foi realizada entre os meses de maio e junho de 2026 nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os descritores em inglês Alzheimer Disease, Dementia, Medical Cannabis, Cannabidiol, Cannabis, Cannabinoids e Tetrahydrocannabinol, identificados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH). Os descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, utilizando estratégias adaptadas às especificidades de cada base de dados. A estratégia principal de busca foi: (“Alzheimer Disease” OR “Dementia”) AND (“Medical Cannabis” OR “Cannabis” OR “Cannabidiol” OR “Cannabinoids” OR “Tetrahydrocannabinol”).

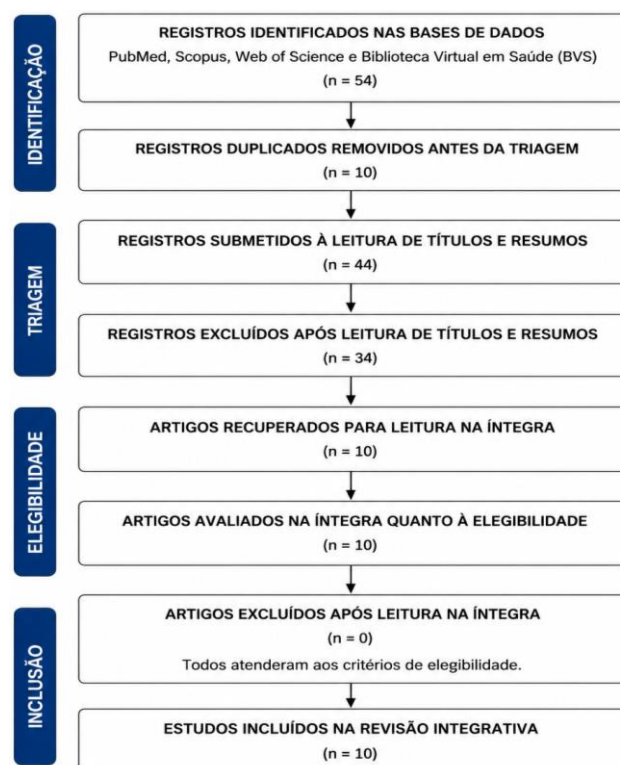


Figura 1. Fluxograma do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos sobre o uso da cannabis medicinal em pacientes com demência, com ênfase na Doença de Alzheimer (2015–2025), elaborado conforme as recomendações do PRISMA 2020. **Fonte:** Elaborado pelos autores (2026).

Foram incluídos estudos clínicos realizados em seres humanos, compreendendo ensaios clínicos randomizados, estudos prospectivos, estudos observacionais e estudos de coorte, publicados entre 2015 e 2025, disponíveis na íntegra nos idiomas português ou inglês, que investigaram o uso da cannabis medicinal ou de seus derivados em pacientes com

demência e apresentaram desfechos relacionados aos sintomas cognitivos, comportamentais ou neuropsiquiátricos, com ênfase na Doença de Alzheimer.

Foram excluídos artigos de revisão, revisões sistemáticas, metanálises, relatos de caso, cartas ao editor, estudos experimentais em animais, estudos *in vitro*, publicações duplicadas entre as bases de dados e estudos que não apresentavam resultados clínicos relacionados ao uso da cannabis medicinal em pacientes com demência.

O processo de seleção dos estudos foi realizado em quatro etapas. Inicialmente, foram identificados 54 registros nas bases de dados selecionadas. Em seguida, procedeu-se à remoção de 10 registros duplicados, permanecendo 44 publicações para a etapa de triagem por títulos e resumos. Após essa análise, 34 registros foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Os 10 artigos remanescentes foram recuperados e avaliados na íntegra, sendo todos considerados elegíveis e incluídos na revisão. A seleção dos artigos foi realizada de forma independente pelas pesquisadoras, e eventuais divergências quanto à elegibilidade foram discutidas e resolvidas por consenso.

Tabela 1. Características dos estudos clínicos incluídos na revisão integrativa.

Autor/Ano	Delineamento	Intervenção	Dose/Tempo	Principais achados	Limitações/EA
Van den Elsen <i>et al.</i> (2015) ¹⁰	ECR duplo-cego, placebo-controlado	THC oral	1,5 mg, 3x/dia; 3 sem.	Sem benefício significativo nos sintomas neuropsiquiátricos em comparação ao placebo; boa tolerabilidade.	Amostra reduzida; curta duração.
Herrmann <i>et al.</i> (2019) ¹¹	ECR duplo-cego, crossover, placebo-controlado	Nabilona (THC sintético)	1-2 mg/dia; 6 sem.	Redução significativa da agitação e melhora comportamental.	Amostra reduzida; sedação mais frequente no grupo nabilona.
Broers <i>et al.</i> (2019) ¹²	Piloto prospectivo antes-e-depois	THC/CBD oral	Até -9 mg THC + 18 mg CBD/dia; 2 meses	Redução dos sintomas neuropsiquiátricos, agitação e rigidez; redução do uso de psicotrópicos.	Amostra pequena; ausência de grupo controle.
Hermush <i>et al.</i> (2021) ¹³	ECR duplo-cego, placebo-controlado	Óleo rico em CBD	3x/dia; 16 semanas	Redução significativa da agitação e de alterações comportamentais.	Amostra reduzida; estudo unicêntrico.
Timler <i>et al.</i> (2023) ¹⁴	ECR duplo-cego, crossover, placebo-controlado	THC/CBD (proporção 3:2)	Até 50 mg THC + 34 mg CBD/dia; 18 semanas	Redução da agitação; não houve diferenças significativas em comportamento global, qualidade de vida ou dor.	Amostra pequena (n=21); maior ocorrência de EA na titulação.
Palmeri & Vadalà (2023) ¹⁵	Observacional retrospectivo	Extrato THC/CBD	2x/dia; 12 semanas	Redução da agitação, agressividade, apatia e das alterações do sono e da alimentação.	Amostra pequena; sem grupo controle.
Navarro <i>et al.</i> (2024) ¹⁶	Coorte prospectiva aberta	Óleo rico em CBD	Mediana 111 mg/dia; ≥ 3 meses	Redução significativa dos sintomas neuropsiquiátricos e da sobrecarga dos cuidadores.	Sem grupo controle; estudo unicêntrico.
Velayudhan <i>et al.</i> (2024) ¹⁷	ECR fase 2a, duplo-cego, placebo-controlado	CBD	6 semanas	Boa viabilidade, aceitabilidade, adesão e tolerabilidade; evidências clínicas preliminares.	Estudo piloto; amostra reduzida.
Cury <i>et al.</i> (2025) ¹⁸	ECR fase 2, duplo-cego, placebo-controlado	Extrato THC/CBD	0,350 mg THC + 0,245 mg CBD/dia; 26 semanas	Melhor desempenho cognitivo global (MMSE) no grupo tratado em comparação ao placebo.	Amostra reduzida; necessidade de confirmação em estudos maiores.
Pessoa <i>et al.</i> (2025) ¹⁹	ECR duplo-cego, placebo-controlado	CBD	300 mg/dia; 4 semanas	Redução significativa dos sintomas neuropsiquiátricos; sem melhora nos desfechos cognitivos ou funcionais.	Amostra reduzida; curta duração.

Nota: ECR = Ensaio Clínico Randomizado; THC = Δ9-Tetraidrocanabinol; CBD = Canabidiol; EA = Eventos Adversos; MMSE = Mini-Mental State Examination; *Publicado eletronicamente em 23 de novembro de 2025 e posteriormente incorporado ao fascículo de 2026. **Fonte:** Elaborado pelos autores (2026).

A amostra final foi constituída por 10 estudos clínicos, contemplando ensaios clínicos randomizados, estudos prospectivos e observacionais. Foram avaliadas diferentes formulações de cannabis medicinal, incluindo produtos à base de canabidiol (CBD), tetraidrocanabinol (THC),

nabilona e extratos combinados de cannabis, com investigação predominante dos efeitos sobre sintomas neuropsiquiátricos, segurança e tolerabilidade em pacientes com demência.

O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi descrito por meio de fluxograma elaborado conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020)⁹.

O reduzido número de estudos elegíveis demonstra que a literatura clínica sobre cannabis medicinal em pacientes com demência ainda permanece limitada.

Durante a elaboração deste manuscrito, foi utilizada a ferramenta de inteligência artificial generativa *ChatGPT* (*OpenAI*) como recurso auxiliar para revisão linguística, organização textual, aprimoramento da clareza da redação e padronização formal do manuscrito. A ferramenta não foi utilizada para geração, modificação ou interpretação autônoma dos dados da pesquisa, e todas as informações, citações e referências foram revisadas e validadas pelos autores, que assumem integral responsabilidade pelo conteúdo final. A utilização da inteligência artificial foi declarada em conformidade com as diretrizes de integridade científica estabelecidas pela Portaria CNPq nº 2.664, de 6 de março de 2026.

3. DESENVOLVIMENTO

Cannabis medicinal no tratamento da agitação em pacientes com Doença de Alzheimer

A agitação é um dos sintomas neuropsiquiátricos frequentemente observados na Doença de Alzheimer e pode ocorrer ao longo da evolução da doença³. Essa manifestação está associada ao aumento da sobrecarga dos cuidadores, maior risco de institucionalização e comprometimento da qualidade de vida³. Embora os antipsicóticos sejam utilizados no manejo da agitação, seus benefícios são geralmente modestos e seu emprego em pessoas idosas com demência requer cautela devido ao risco de eventos adversos, incluindo sedação, quedas, eventos cerebrovasculares e aumento da mortalidade^{3, 4}.

Entre os estudos incluídos nesta revisão, Herrmann *et al.* (2019)¹¹ demonstraram que a nabilona promoveu redução significativa da agitação em comparação ao placebo, além de melhora global dos sintomas neuropsiquiátricos e redução da sobrecarga dos cuidadores. Entretanto, a sedação foi mais frequente durante o tratamento com nabilona, reforçando a necessidade de monitoramento clínico durante sua utilização.

Resultados favoráveis também foram observados por Hermush *et al.* (2022)¹³, que avaliaram um óleo de cannabis rico em canabidiol (CBD) e com baixa concentração de tetraidrocanabinol (THC). O tratamento promoveu redução significativa da agitação em comparação ao placebo, além de melhora de alterações comportamentais, apresentando perfil de segurança considerado satisfatório¹³. De forma semelhante, Timler *et al.* (2023)¹⁴ observaram redução significativa da agitação ao final do tratamento com uma formulação contendo THC e CBD em residentes de instituições de longa permanência. Entretanto, não foram identificadas diferenças significativas entre a intervenção e

o placebo nos desfechos comportamentais globais, qualidade de vida ou dor, embora os achados qualitativos tenham sugerido maior relaxamento e melhora do sono em alguns participantes¹⁴.

Os resultados disponíveis sugerem que diferentes formulações de cannabis medicinal apresentam potencial terapêutico para o manejo da agitação em pacientes com Doença de *Alzheimer*. Entretanto, a heterogeneidade das formulações e dos delineamentos, o reduzido tamanho amostral e os períodos de acompanhamento variáveis e frequentemente reduzidos limitam a generalização dos achados, reforçando a necessidade de ensaios clínicos maiores, com maior robustez metodológica e acompanhamento em longo prazo⁷.

Efeitos sobre os sintomas neuropsiquiátricos

Além da agitação, manifestações como ansiedade, irritabilidade, agressividade, apatia e depressão são frequentes em indivíduos com demência e representam importante componente clínico da progressão da doença. Esses sintomas neuropsiquiátricos estão associados a maior comprometimento do bem-estar dos pacientes, aumento da sobrecarga dos cuidadores e maior risco de institucionalização³.

Hermush *et al.* (2022)¹³ observaram redução significativa da agitação/agressividade e dos distúrbios do sono em pacientes com demência tratados com óleo de cannabis rico em CBD, quando comparados ao placebo. Entretanto, não foi identificada diferença estatisticamente significativa no escore total do NPI-NH entre os grupos¹³. Em consonância com a necessidade de cautela na interpretação desses achados, Velayudhan *et al.* (2024)¹⁷, no estudo CANBiS-AD, demonstraram a viabilidade e aceitabilidade do uso de CBD em pacientes com Doença de *Alzheimer*, porém os resultados clínicos foram preliminares e não permitem estabelecer eficácia conclusiva sobre os sintomas comportamentais e psicológicos da demência.

Em estudo prospectivo, Navarro *et al.* (2024)¹⁶ observaram redução significativa da gravidade global dos sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com Doença de *Alzheimer* tratados com óleo rico em CBD. Após três meses de tratamento, houve redução significativa do escore de gravidade do NPI-Q, acompanhada de diminuição do sofrimento dos cuidadores, e os benefícios foram mantidos durante o seguimento¹⁶.

Em conjunto, esses resultados sugerem potencial benefício dos canabinoides no manejo de sintomas neuropsiquiátricos associados às demências, embora a magnitude e a consistência dos efeitos variem entre os estudos. A heterogeneidade das formulações, doses e delineamentos, associada ao reduzido tamanho amostral de parte das investigações, ainda limita a robustez das evidências e impede conclusões definitivas quanto à eficácia clínica⁷.

Segurança, tolerabilidade e eventos adversos

Os estudos incluídos nesta revisão indicaram, de modo geral, tolerabilidade aceitável das formulações contendo canabinoides em pacientes com demência, embora tenham sido registrados eventos adversos durante as

intervenções^{11,13,14}. A ocorrência e a intensidade desses eventos variaram conforme a formulação, a dose e as características dos participantes, reforçando a importância do monitoramento clínico durante o tratamento, especialmente em indivíduos idosos e com maior vulnerabilidade clínica^{11,13,14}.

Herrmann *et al.* (2019)¹¹ observaram maior ocorrência de sedação durante o tratamento com nabilona em comparação ao placebo, reforçando a necessidade de monitoramento desse evento adverso durante sua utilização. De forma semelhante, Hermush *et al.* (2022)¹³ observaram que o óleo de cannabis rico em CBD apresentou tolerabilidade aceitável, sem diferença significativa na ocorrência global de eventos adversos em comparação ao placebo¹³. Entretanto, a diversidade das formulações, doses, períodos de intervenção e delineamentos dos estudos limita a comparação direta dos perfis de segurança e exige cautela na interpretação conjunta dos resultados^{11,13}.

Dessa forma, a utilização de formulações à base de canabinoides requer individualização e acompanhamento clínico, especialmente em pacientes idosos, considerando a ocorrência de eventos adversos observada nos estudos^{11,13,14}. Além disso, o reduzido tamanho amostral, a duração variável e frequentemente limitada das intervenções e a heterogeneidade das formulações e doses dificultam a generalização dos resultados, reforçando a necessidade de estudos maiores e com acompanhamento prolongado para estabelecer de forma mais consistente a segurança e a tolerabilidade desses tratamentos em longo prazo⁷.

4. DISCUSSÃO

Os achados desta revisão indicam que os efeitos das formulações à base de canabinoides sobre os sintomas neuropsiquiátricos associados às demências são promissores, porém heterogêneos. Entre os desfechos investigados, a agitação apresentou resultados favoráveis em alguns ensaios clínicos, como os conduzidos por Herrmann *et al.* (2019)¹¹, Hermush *et al.* (2022)¹³ e Timler *et al.* (2023)¹⁴, entretanto, esses resultados não foram uniformes entre as diferentes formulações e populações estudadas, uma vez que Van den Elsen *et al.* (2015)¹⁰ não identificaram benefício significativo do THC sobre os sintomas neuropsiquiátricos quando comparado ao placebo. Além disso, diferenças quanto ao tipo de canabinoide, dose, duração da intervenção, delineamento e tamanho amostral dificultam a comparação direta entre os estudos e limitam a generalização dos resultados^{10,11,13,14}.

A agitação destacou-se como um dos desfechos com resultados mais consistentes entre os estudos incluídos, embora a magnitude do benefício tenha variado conforme a intervenção utilizada. Herrmann *et al.* (2019)¹¹ observaram redução significativa desse sintoma com a nabilona, enquanto Hermush *et al.* (2022)¹³ demonstraram resultados favoráveis com óleo de cannabis rico em CBD e baixa concentração de THC. Timler *et al.* (2023)¹⁴ também identificaram redução da agitação com uma formulação combinada de THC e CBD, embora outros desfechos avaliados não tenham apresentado diferenças significativas em relação ao placebo. Em contraste, Van den Elsen *et al.* (2015)¹⁰ não observaram benefício significativo com THC em baixa dose, sugerindo que diferenças na composição das

formulações, nas doses administradas e nos protocolos terapêuticos podem contribuir para a variabilidade dos resultados encontrados.

Para além da agitação, os efeitos dos canabinoides sobre outros sintomas neuropsiquiátricos também apresentaram resultados variáveis. Navarro *et al.* (2024)¹⁶ observaram redução significativa da gravidade global dos sintomas neuropsiquiátricos e do sofrimento dos cuidadores após o tratamento com óleo rico em CBD; contudo, a ausência de grupo controle limita a atribuição desses efeitos exclusivamente à intervenção. Hermush *et al.* (2022)¹³ identificaram melhora significativa em desfechos específicos, como agitação/agressividade e distúrbios do sono, mas não demonstraram diferença estatisticamente significativa no escore total do NPI-NH entre os grupos. Por sua vez, o estudo CANBiS-AD, conduzido por Velayudhan *et al.* (2024)¹⁷, apresentou resultados clínicos ainda preliminares, não permitindo estabelecer eficácia conclusiva do CBD sobre o conjunto dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência. Essa variabilidade reforça que os benefícios observados em domínios específicos não devem ser interpretados como evidência de melhora global dos sintomas neuropsiquiátricos.

A heterogeneidade das populações investigadas também deve ser considerada na interpretação dos resultados. Embora a Doença de Alzheimer tenha predominado entre os estudos incluídos, algumas investigações contemplaram outras etiologias de demência. Pessoa *et al.* (2026)¹⁹, por exemplo, avaliaram especificamente indivíduos com demência vascular e observaram redução dos sintomas comportamentais e psicológicos após o uso de CBD, sem evidência de melhora cognitiva ou funcional. Broers *et al.* (2019)¹², por sua vez, investigaram indivíduos com demência grave em um estudo piloto não controlado e observaram redução de sintomas neuropsiquiátricos e da utilização concomitante de psicotrópicos. Apesar de relevantes, esses achados devem ser interpretados considerando as diferenças entre as populações estudadas e os delineamentos empregados, não sendo possível extrapolá-los diretamente para indivíduos com Doença de Alzheimer^{12,19}.

Do ponto de vista farmacológico, a possível influência dos canabinoides sobre manifestações neuropsiquiátricas apresenta plausibilidade biológica relacionada à modulação do sistema endocanabinoide. Os receptores CB1 são amplamente expressos no sistema nervoso central e participam da regulação da neurotransmissão, enquanto os receptores CB2 estão relacionados, entre outros processos, à modulação de respostas neuroinflamatórias⁵. Entretanto, CBD e THC apresentam perfis farmacológicos distintos, e os efeitos do CBD não podem ser atribuídos exclusivamente à ativação direta dos receptores CB1 e CB2, uma vez que esse composto atua por múltiplos mecanismos e alvos moleculares^{5,6}. Assim, embora alterações do sistema endocanabinoide constituam uma hipótese biologicamente plausível para a investigação dos canabinoides na Doença de Alzheimer, os estudos clínicos incluídos nesta revisão não permitem estabelecer uma relação causal entre esses mecanismos e as alterações clínicas observadas^{5,6}.

A segurança constitui aspecto particularmente relevante na interpretação desses achados, considerando que as intervenções foram investigadas predominantemente em indivíduos idosos com demência. Embora alguns ensaios tenham demonstrado tolerabilidade aceitável, o perfil de segurança não foi uniforme entre as diferentes intervenções. Herrmann *et al.* (2019)¹¹ identificaram maior ocorrência de sedação durante o tratamento com nabilona em comparação ao placebo, enquanto Hermush *et al.* (2022)¹³ não observaram diferença significativa na ocorrência global de eventos adversos entre o óleo rico em CBD e o placebo. Timler *et al.* (2023)¹⁴ também consideraram a formulação contendo THC e CBD tolerável, embora tenham sido registrados mais eventos adversos durante o uso dos canabinoides, particularmente durante a fase de titulação. Esses resultados sugerem que a avaliação da segurança deve considerar não apenas a ocorrência de eventos adversos graves, mas também a composição da formulação, a dose utilizada e a resposta individual ao tratamento^{11,13,14}.

Os achados desta revisão encontram respaldo em sínteses anteriores da literatura. Bahji *et al.* (2020)²⁰, em revisão sistemática com metanálise, identificaram evidências preliminares de melhora dos sintomas neuropsiquiátricos associados à demência com o uso de canabinoides, incluindo resultados favoráveis para agitação, sintomas avaliados pelo *Neuropsychiatric Inventory* e alterações do sono. Entretanto, os próprios autores classificaram a qualidade global dos estudos como baixa e destacaram a reduzida robustez das evidências²⁰. Mais recentemente, Ravelli *et al.* (2026)²¹ também observaram resultados promissores, particularmente para agitação e distúrbios noturnos, mas ressaltaram a necessidade de investigações adicionais para consolidar a eficácia e a segurança dessas intervenções²¹. Em conjunto, essas revisões corroboram os resultados aqui identificados, ao mesmo tempo em que reforçam que o potencial terapêutico dos canabinoides ainda deve ser interpretado com cautela diante das limitações da evidência disponível^{20,21}.

Um aspecto que limita a interpretação conjunta dos achados é a ampla heterogeneidade das intervenções investigadas. Os estudos incluíram THC isolado¹⁰, nabilona¹¹, formulações combinadas de THC e CBD^{12,14,15,18} e preparações predominantemente ou exclusivamente compostas por CBD^{13,16,17,19}, além de apresentarem diferenças expressivas quanto às doses e à duração dos tratamentos. Também foram utilizados diferentes instrumentos e desfechos para mensurar sintomas neuropsiquiátricos, comportamento, cognição e segurança. Essa variabilidade dificulta a comparação direta entre os resultados e, sobretudo, impede determinar, com as evidências atualmente disponíveis, qual composição, dose ou duração de tratamento apresenta maior benefício clínico para pacientes com demência^{10–19}. Essa limitação também é destacada por revisões sistemáticas recentes, que apontam a heterogeneidade dos protocolos e a reduzida quantidade de estudos robustos como obstáculos à definição de recomendações terapêuticas mais consistentes^{20,21}.

Esta revisão apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A inclusão de estudos publicados apenas nos idiomas português e inglês e a delimitação temporal entre 2015 e 2025 podem ter

restringido a identificação de evidências disponíveis na literatura. Além disso, não foi realizada avaliação formal da qualidade metodológica ou do risco de viés dos estudos incluídos, o que impossibilita estimar de maneira sistemática a influência dessas características sobre a confiabilidade dos achados sintetizados. Diante dessas limitações e da heterogeneidade identificada entre os estudos, futuras investigações devem priorizar ensaios clínicos randomizados com amostras maiores, protocolos terapêuticos mais padronizados, acompanhamento prolongado e instrumentos de avaliação comparáveis, permitindo estimativas mais precisas de eficácia e segurança^{20,21}.

5. CONCLUSÃO

Os achados desta revisão integrativa indicam que as formulações à base de canabinoides apresentam potencial terapêutico para o manejo de sintomas neuropsiquiátricos associados às demências, com resultados mais consistentes para a redução da agitação. Benefícios também foram observados em outros desfechos comportamentais; entretanto, os efeitos não foram uniformes entre os estudos, variando conforme a formulação utilizada, a dose, o delineamento e as características da população investigada.

Em relação à segurança, as intervenções apresentaram, de modo geral, tolerabilidade aceitável, embora a ocorrência de eventos adversos e as diferenças entre as formulações reforcem a necessidade de acompanhamento clínico e individualização do tratamento. Os resultados disponíveis ainda não permitem estabelecer qual composição, dose ou duração de tratamento apresenta melhor relação entre eficácia e segurança.

Dessa forma, embora os canabinoides constituam uma alternativa terapêutica promissora e relevante para investigação, as evidências atualmente disponíveis não sustentam sua recomendação ampla ou rotineira para pacientes com Doença de Alzheimer. A heterogeneidade metodológica, o reduzido tamanho amostral de parte dos estudos e a ausência de evidências suficientemente robustas reforçam a necessidade de ensaios clínicos randomizados, com amostras maiores, protocolos padronizados e acompanhamento prolongado, capazes de definir com maior precisão sua eficácia, segurança e aplicabilidade clínica.

6. AGRADECIMENTOS

Agradecemos também à instituição de ensino Faculdade UMFG e aos professores que contribuíram para nossa formação acadêmica e profissional.

7. REFERÊNCIAS

- [1]. World Health Organization. Dementia. [acesso 15 ago. 2026] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
- [2]. Chen Y, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation. *J Neuroinflammation*. 2023; 20:165. doi:10.1186/s12974-023-02853-3.
- [3]. Tampi RR, Jeste DV. Dementia is more than memory

- loss: neuropsychiatric symptoms of dementia and their nonpharmacological and pharmacological management. *Am J Psychiatry*. 2022; 179(8):528-543. doi:10.1176/appi.ajp.20220508.
- [4]. Herrmann N, Wang HJ, Song BX, *et al.* Risks and benefits of current and novel drugs to treat agitation in Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2022; 21(10):1289-1301. doi:10.1080/14740338.2022.2136162.
- [5]. Cooray R, Gupta V, Suphioglu C. Current aspects of the endocannabinoid system and targeted THC and CBD phytocannabinoids as potential therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's diseases: a review. *Mol Neurobiol*. 2020; 57(11):4878-4890. doi:10.1007/s12035-020-02054-6.
- [6]. Dash R, Ali MC, Jahan I, *et al.* Cannabidiol for neurodegenerative disorders: a comprehensive review. *Front Pharmacol*. 2022; 13:989717. doi:10.3389/fphar.2022.989717.
- [7]. Bosnjak Kuharic D, Markovic D, Brkovic T, *et al.* Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 9(9):CD012820. doi:10.1002/14651858.CD012820.pub2.
- [8]. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005; 52(5):546-553. doi:10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.
- [9]. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
- [10]. Van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes RJ, *et al.* Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2015; 84(23):2338-2346. doi:10.1212/WNL.0000000000001675.
- [11]. Herrmann N, Ruthirakuhan M, Gallagher D, *et al.* 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.
- [12]. Broers B, Patà Z, Mina A, *et al.* Prescription of a THC/CBD-based medication to patients with dementia: a pilot study in Geneva. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2019;2(1):56-59. doi:10.1159/000498924.
- [13]. Hermush V, Ore L, Stern N, *et al.* Effects of rich cannabidiol oil on behavioral disturbances in patients with dementia: a placebo controlled randomized clinical trial. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9:951889. doi:10.3389/fmed.2022.951889.
- [14]. Timler A, Bulsara C, Bulsara M, *et al.* 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.
- [15]. Palmieri B, Vadalà M. Oral THC: CBD cannabis extract in main symptoms of Alzheimer disease: agitation and weight loss. *Clin Ter*. 2023; 174(1):53-60. doi:10.7417/CT.2023.2497.
- [16]. Navarro CE, Pérez JC. Treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease with a cannabis-based

- magistral formulation: an open-label prospective cohort study. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2024; 7(1):160-170. doi:10.1159/000541364.
- [17]. Velayudhan L, Dugonjic M, Pisani S, *et al.* 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.
- [18]. Cury RM, da Silva T, Cezar-Dos-Santos F, *et al.* A randomized clinical trial of low-dose cannabis extract in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2025; 108(4):1602-1613. doi:10.1177/13872877251389608.
- [19]. Pessoa RMP, Zuardi AW, Martins-Filho RKV, *et al.* Effects of cannabidiol on behavioral and psychological symptoms of vascular dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Psychopharmacol*. 2026; 40(3):380-387. doi:10.1177/02698811251390974. Epub 2025 Nov 23.
- [20]. Bahji A, Meyyappan AC, Hawken ER. Cannabinoids for the neuropsychiatric symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiatry*. 2020; 65(6):365-376. doi:10.1177/0706743719892717.
- [21]. Ravelli A, Ceolin C, Papa MV, *et al.* Can cannabinoids alleviate behavioral symptoms in older adults with dementia? A systematic review. *J Psychopharmacol*. 2026; 40(3):369-379. doi:10.1177/02698811251375895. Epub 2025 Oct 1.