

Percepção do Uso de Canabinoides no Tratamento da Ansiedade e Depressão em Pacientes com Doença de Alzheimer

Perception of Cannabinoid Use in the Treatment of Anxiety and Depression in Patients with Alzheimer's Disease

Fernando Silva Mendonça¹, Anna Tereza Pizzolante Secco¹, Maria Eduarda Almeida França¹, Maria Eduarda Fonseca Souto¹, Marcos Freitas Pinheiro de Oliveira¹, Matheus Rocha Clemente¹, Quezia Guedes de Mello Duarte¹ e Mônica Mühlbauer²

Resumo: A Doença de Alzheimer (DA) constitui a principal causa de demência em idosos, sendo frequentemente acompanhada por sintomas neuropsiquiátricos, como depressão e ansiedade, que impactam significativamente a qualidade de vida dos pacientes e familiares. Nesse contexto, o sistema endocanabinoide tem sido investigado devido a sua participação na regulação do humor, do comportamento e da resposta ao estresse, além de seu envolvimento em mecanismos de neuroproteção na DA, destacando os fitocannabinoides como potenciais moduladores desses sintomas. O presente estudo objetivou avaliar a percepção de pacientes com DA, ou de seus responsáveis legais, acerca dos possíveis efeitos do uso de fitocannabinoides sobre sintomas depressivos e ansiosos. Tratou-se de um estudo observacional transversal, quantitativo, realizado por meio de questionário online aplicado a pacientes com diagnóstico de DA em uso de canabinoides há pelo menos três meses ou a seus responsáveis legais. Foram analisadas variáveis sociodemográficas, estágio da doença, características do tratamento e sintomas neuropsiquiátricos antes e após a terapia, utilizando-se estatística descritiva para análise dos dados. Resultados demonstraram que, entre os 25 participantes avaliados, todos com idade superior a 70 anos, 64% relataram melhora dos sintomas depressivos e 72% referiram melhora da ansiedade após o uso de fitocannabinoides. Observou-se maior resposta terapêutica nos estágios iniciais da doença, além de predominância do uso de CBD e boa tolerabilidade, considerando a ausência de efeitos adversos na maioria dos casos. Os achados sugerem potencial benefício dos fitocannabinoides na modulação de sintomas neuropsi-

1 Acadêmico(a) do Curso de Medicina – Centro Universitário Souza Marques, Rio de Janeiro, Brasil.

2 Doutora em Ciências pela UFRJ, Professora de Farmacologia Clínica, Curso de Medicina, Centro Universitário Souza Marques, Rio de Janeiro, Brasil.

quiátricos associados à DA, especialmente em fases iniciais, reforçando a necessidade de estudos com maior robustez metodológica para consolidação das evidências científicas sobre o tema. **Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Canabinoides; Depressão; Ansiedade.

Abstract: Alzheimer's Disease (AD) is the leading cause of dementia among older adults and is frequently accompanied by neuropsychiatric symptoms, such as depression and anxiety, which significantly impact the quality of life of patients and their families. In this context, the endocannabinoid system has been investigated given its role in regulating mood, behavior, and stress response, as well as its involvement in neuroprotective mechanisms in Alzheimer's disease, highlighting phytocannabinoids as potential modulators of these symptoms. The present study aimed to assess the perception of patients with AD, or their legal guardians, regarding the possible effects of phytocannabinoid use on depressive and anxiety symptoms. This was a cross-sectional, observational, quantitative study conducted through an online questionnaire administered to patients diagnosed with AD who had been using cannabinoids for at least three months, or to their legal guardians. Sociodemographic variables, disease stage, treatment characteristics, and neuropsychiatric symptoms before and after therapy were analyzed, using descriptive statistics for data analysis. Results showed that, among the 25 participants evaluated, all over 70 years of age, 64% reported improvement in depressive symptoms and 72% reported improvement in anxiety after phytocannabinoid use. A greater therapeutic response was observed in the early stages of the disease, along with a predominance of CBD use and good tolerability, given the absence of adverse effects in most cases. These findings suggest a potential benefit of phytocannabinoids in modulating neuropsychiatric symptoms associated with AD, particularly in early stages, reinforcing the need for studies with greater methodological rigor to consolidate the scientific evidence on this topic. **Keywords:** Alzheimer's Disease; Cannabinoids; Depression; Anxiety.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) representa um desafio crescente para os sistemas de saúde globais, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. Além do declínio cognitivo progressivo característico da doença, até 97% dos pacientes apresentam

sintomas neuropsiquiátricos (SNP), como ansiedade e depressão [1].

Esses sintomas frequentemente coexistem e variam conforme o estágio da doença, sendo, em geral, mais evidentes nas fases iniciais, quando o paciente reconhece suas limitações e menos verbalizados nos estágios avançados [2]. A depressão

pode manifestar-se por tristeza persistente, apatia, perda de interesse em atividades previamente prazerosas, isolamento social e alterações do sono e apetite, enquanto a ansiedade está frequentemente associada à agitação, inquietação, irritabilidade e medo em situações familiares. Além de dificultarem a avaliação clínica por, muitas vezes, poderem ser confundidos com o próprio declínio cognitivo, esses sintomas comprometem significativamente a qualidade de vida dos pacientes, além de constituírem importante fator de sobrecarga para os familiares e contribuírem para a institucionalização precoce dos indivíduos acometidos [3][4].

As opções terapêuticas atualmente disponíveis para o manejo dos sintomas neuropsiquiátricos na DA são limitadas e frequentemente associadas a efeitos adversos relevantes. Assim, o sistema endocanabinoide (SEC) tem sido cada vez mais investigado como um possível alvo terapêutico [1][5]. Evidências apontam que o SEC exerce papel importante na modulação de processos como sono, apetite, memória e dor, além de atuar na regulação da transmissão sináptica e em mecanismos de neuroproteção [5][6]. Adicionalmente, estudos sugerem que sua modulação pode contribuir para a redução da deposição de β -amiloide, diminuição da fosforilação da prote-

ína Tau, atenuação do estresse oxidativo e regulação da resposta neuroinflamatória, aspectos centrais na fisiopatologia da DA [6-8].

Nesse mesmo sentido, estudos indicam que o uso de canabinoides, especialmente o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), tem sido associado à melhora dos sintomas neuropsiquiátricos, com perfil de tolerabilidade considerado favorável (BAHJI; MEYYAPPAN; HAWKEN, 2020). O CBD tem sido relacionado à redução da ansiedade, melhora do sono e diminuição da agitação, enquanto o THC pode contribuir para o manejo de sintomas como espasticidade e alterações do apetite [5]. Esses achados reforçam o potencial dos canabinoides como estratégia adjuvante no tratamento dos sintomas emocionais e comportamentais na demência.

Diante disso, a realização deste estudo se justifica pela alta frequência de sintomas como ansiedade e depressão em pacientes com doença de Alzheimer e pelo impacto significativo que essas manifestações têm na qualidade de vida tanto dos pacientes quanto de seus familiares. Apesar disso, as opções de tratamento disponíveis ainda são limitadas e, muitas vezes, associadas a efeitos adversos que dificultam sua continuidade. Nesse cenário, o uso de canabinoides tem sido cada vez mais discutido como uma alternativa

potencial, porém ainda existem lacunas importantes quanto à sua efetividade na prática clínica real, especialmente sob a perspectiva de quem vivencia diretamente o tratamento. Assim, torna-se relevante investigar a percepção de pacientes e familiares sobre as mudanças observadas após o uso dessas substâncias, contribuindo para uma compreensão mais próxima do cotidiano desses indivíduos e auxiliando no direcionamento de futuras pesquisas e decisões terapêuticas. Assim, o presente trabalho tem, então, o objetivo de avaliar a percepção de pacientes com Doença de Alzheimer, ou de seus responsáveis legais, sobre possíveis efeitos do uso de fitocanabinoides em sintomas depressivos e ansiosos.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo observacional transversal, quantitativo realizado por meio de questionário estruturado, elaborado pelos pesquisadores e aplicado de forma on-line, entre novembro de 2025 e fevereiro de 2026, a pacientes com diagnóstico de DA (CID-10 G30) em uso de canabinoides por pelo menos três meses ou a seus responsáveis legais, quando necessário.

Foram coletadas variáveis sociodemográficas, estágio da doença, características do tratamento e sintomas neuropsiquiátricos (depressão

e ansiedade) antes e após a terapia, utilizando escala Likert e estatística descritiva para análise dos dados.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 87640025.8.0000.5239; parecer 7.658.151).

Resultados

Entre 25 participantes, todos com mais de 70 anos, 17 (64%) relataram melhora da depressão e 19 (72%), da ansiedade, conforme demonstrado nos gráficos 1 e 2.

Essa percepção de redução dos sintomas foi maior nos estágios iniciais, com melhora em 100% dos casos leves, 64% nos moderados e 56% nos graves para depressão, e 100%, 71% e 67%, respectivamente, para ansiedade, sugerindo redução do efeito conforme a progressão da doença (Gráfico 3).

Houve maior proporção de melhora entre mulheres, correspondendo a 79%, sendo a amostra constituída de 14 pacientes do sexo feminino e 11 do sexo masculino.

A maioria utilizava canabinoides há mais de um ano (77%), sendo tomadas de 2-3x/dia (85%), de formulações com predominância de CBD full spectrum. Efeitos adversos não foram relatados em 69%, sugerindo boa tolerabilidade.

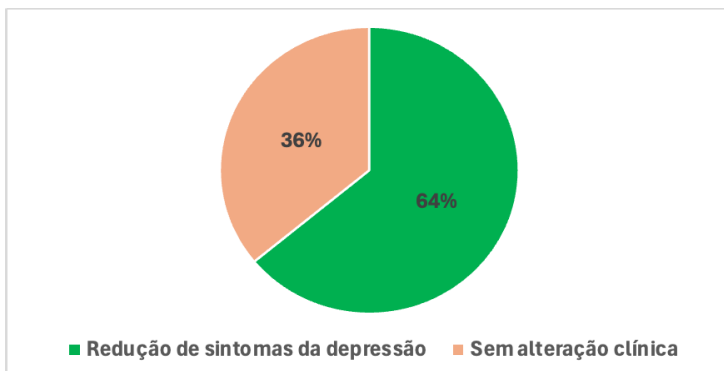


Gráfico 1: Percepção dos participantes em relação aos sintomas de depressão após o uso de canabinoides (N=25).

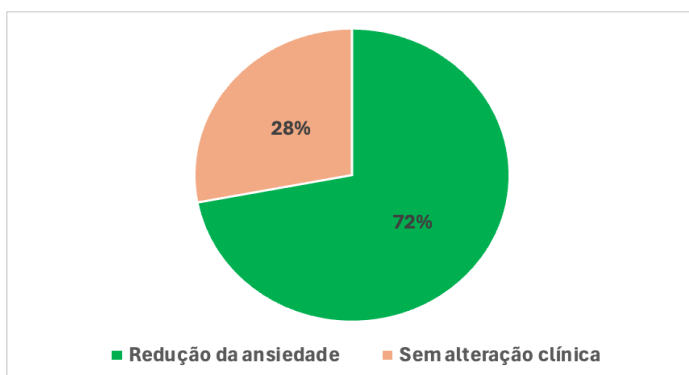


Gráfico 2: Percepção dos participantes em relação aos sintomas de ansiedade após o uso de canabinoides (N=25).

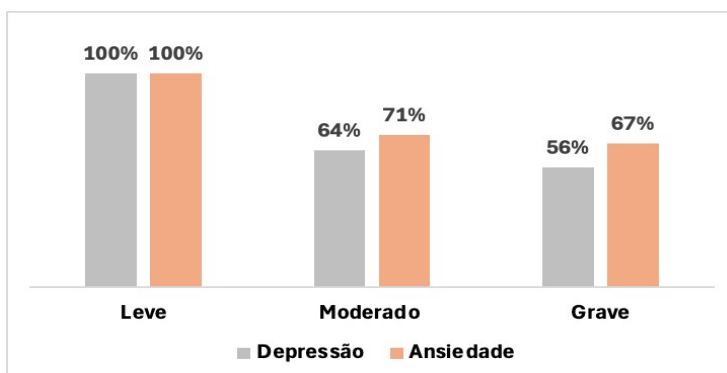


Gráfico 3: Percentual da percepção de melhora dos sintomas depressivos e ansiosos conforme o estágio da DA (N=25).

Discussão

Os resultados de percepção de melhora de sintomas neuropsiquiátricos nos pacientes encontram respaldo nos achados de Fonseca e colaboradores (2023), que destacam o papel do sistema endocanabinoide (SEC) na modulação de processos sinápticos, na plasticidade neuronal e na neurogênese, além de enfatizarem que a depressão e a DA compartilham alterações fisiopatológicas semelhantes, incluindo redução da densidade sináptica, neuroinflamação, desregulação de fatores neurotróficos e formação de peptídeos beta-amiloides. Nesse contexto, o SEC participa ativamente desses mecanismos ao modular neurotransmissores como serotonina, noradrenalina, dopamina e glutamato, o que fundamenta teoricamente o potencial terapêutico dos canabinoides no manejo de sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com DA [9].

Além disso, os achados do presente estudo demonstram uma resposta terapêutica diferencial dos canabinoides conforme a gravidade da doença de Alzheimer, com taxas de melhora significativamente superiores nos estágios iniciais da doença. A melhora observada em 100% dos casos leves para depressão e ansiedade, comparada a 55,6% e 66,7% nos casos graves, respectivamente, sugere uma relação inversa entre a

progressão da doença e a eficácia terapêutica dos canabinoides. Isso sugere uma possível janela terapêutica, na qual, intervenções mais precoces poderiam estar associadas a maior benefício clínico. Essa redução progressiva da eficácia terapêutica ao longo da evolução da doença pode ser explicada pela deterioração do próprio SEC durante a progressão da DA. O SEC sofre alterações significativas nesse quadro, incluindo modificações na expressão dos receptores canabinoides CB1 e CB2, bem como variações nos níveis dos endocanabinoides endógenos anandamida e 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Nos estágios mais avançados da doença, a perda neuronal extensa e a neurodegeneração progressiva comprometem a capacidade de resposta aos canabinoides exógenos, limitando sua eficácia terapêutica [9].

Adicionalmente, a menor magnitude de resposta observada nos estágios avançados pode refletir não apenas fatores biológicos, mas também limitações na percepção e no relato dos sintomas pelos respondentes. Nos estágios iniciais da Doença de Alzheimer, manifestações como o isolamento social podem facilitar o reconhecimento de sintomas depressivos. Contudo, com a progressão da doença, esse marcador se torna menos evidente, e outras manifestações, como apatia, redução do apetite e alterações do sono, no caso

da depressão, e irritabilidade, agitação e agressividade, na ansiedade, podem não ser reconhecidas pelos respondentes como pertencentes a esses quadros, dificultando sua identificação e adequada mensuração.

Além da gravidade da doença, o sexo dos participantes também parece influenciar a resposta terapêutica. A maior proporção de melhora observada entre mulheres no presente estudo representa um achado relevante que merece investigação adicional. Embora a literatura atual sobre canabinoides em DA não tenha identificado diferenças significativas relacionadas ao sexo na resposta terapêutica, investigações futuras poderiam considerar os efeitos do sexo tanto em estudos pré-clínicos quanto clínicos [6][10].

Quanto ao padrão de uso, observou-se que a maioria dos participantes utilizava formulações à base de canabidiol (CBD), por apresentar propriedades ansiolíticas, antidepressivas e antipsicóticas, sem os efeitos psicoativos característicos do delta-9-tetraidrocanabinol (THC), conferindo maior segurança e tolerabilidade para o uso contínuo, especialmente em populações vulneráveis, como pacientes idosos e indivíduos com doenças neurodegenerativas [11][12].

Da mesma forma o estudo de Hsu e colaboradores (2025) demons-

trou que o CBD pode contrapor os efeitos ansiogênicos do THC. O CBD em doses superiores ao THC, como no caso das formulações full spectrum com predominância de CBD, atua como um modulador alostérico negativo do receptor CB1, bloqueando e reduzindo a ativação desse receptor pelo THC. Também é capaz de atuar em receptores de serotonina 1A (5-HT1A) e interagir com receptores de canais iônicos da família vanilóide de potencial transitório (TRPV), reduzindo dessa forma, os sintomas de ansiedade [14].

Dessa forma, a predominância desse tipo de formulação observada nesta amostra provavelmente reflete tanto seu melhor perfil de segurança quanto as evidências crescentes de sua eficácia no manejo de sintomas neuropsiquiátricos, especialmente ansiedade, frequentemente associados à doença de Alzheimer. Esse perfil farmacológico mais seguro do CBD se reflete também na tolerabilidade observada na amostra: a ausência de relato de efeitos adversos por 69% dos participantes, sendo a fadiga o efeito adverso mais relatado principalmente no início da terapia. Esses achados são consistentes com Velayudhan e colaboradores (2021), que concluíram, com base em ensaios clínicos randomizados envolvendo participantes com mais de cinquenta anos de idade, que o uso de CBD isolado não aumentou a inci-

dência de efeitos adversos, enquanto formulações contendo THC apresentaram maior risco relacionado ao tratamento.

Assim, os resultados indicam uma resposta clínica favorável aos fitocanabinoides na modulação de sintomas neuropsiquiátricos na Doença de Alzheimer, com maior eficácia nos estágios iniciais, tornando-os uma possível estratégia terapêutica adjuvante, com impacto não apenas na sintomatologia, mas também na qualidade de vida dos pacientes e na sobrecarga de seus familiares e cuidadores.

Considerações finais

Os resultados deste estudo sugerem que o uso de fitocanabinoides pode estar associado à percepção de melhora dos sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com doença de Alzheimer, especialmente nos estágios iniciais da doença, sugerindo que o momento da intervenção pode ser determinante para a resposta terapêutica.

Observou-se ainda predominância do uso de formulações à base de canabidiol (CBD), acompanhada de boa tolerabilidade, evidenciada pela baixa frequência de efeitos adversos relatados.

Embora os achados reforcem o potencial terapêutico dos canabinoides como estratégia adjuvante para o manejo dos sintomas neuropsiquiátricos da doença de Alzheimer, de-

vem ser interpretados com cautela, considerando as limitações inerentes ao delineamento transversal, ao reduzido tamanho amostral e à utilização de medidas baseadas na percepção de pacientes e seus responsáveis legais, sem instrumentos clínicos padronizados para avaliação dos desfechos. Apesar dessas limitações, o estudo contribui para ampliar o conhecimento sobre a utilização de fitocanabinoides na prática clínica, ao fornecer respostas provenientes da experiência de pacientes.

Referências Bibliográficas

- [1]. Rao JS, Alejandra Tangarife M, Venegas MM, Forero B, González Tamayo LL, Escobar-Gallego JP, Rodríguez-Soacha DA, Ferreiros A, Mukunda R. The role of the endocannabinoid system in managing neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Front Psychiatry*. 2026; 16: 1709266. doi: 10.3389/fpsy.2025.1709266. PMID: 41608471; PMCID: PMC12836062.
- [2]. Botto R, Callai N, Cermelli A, Causarano L, Rainero I. Anxiety and depression in Alzheimer's disease: a systematic review of pathogenetic mechanisms and relation to cognitive decline. *Neurol Sci*. 2022 Jul;43(7):4107-4124. doi: 10.1007/s10072-022-06068-x.
- [3]. 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.
- [4]. Pan TJ, Wang HJ, Siddiqui A, Kurumala D, Ruthirakuhan M, Swardfager W, Marotta G, Lanctôt KL. Efficacy and Safety of Cannabinoids for Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Systematic Review with Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2026; 40(5): 669-685. doi: 10.1007/s40263-026-01277-w.
- [5]. Broers B, Bianchi F. Cannabinoids for Behavioral Symptoms in Dementia: An Overview. *Pharmacopsychiatry*. 2024; 57(3): 160-168. doi: 10.1055/a-2262-7837.

- [6]. Bajaj S, Jain S, Vyas P, Bawa S, Vohora D. The role of endocannabinoid pathway in the neuropathology of Alzheimer's disease: Can the inhibitors of MAGL and FAAH prove to be potential therapeutic targets against the cognitive impairment associated with Alzheimer's disease? *Brain Res Bull.* 2021; 174: 305-322. doi: 10.1016/j.brainresbull.2021.06.022.
- [7]. Kamaruzzaman MA, Romli MH, Abas R, Vidyadaran S, Hidayat Baharuldin MT, Nasaruddin ML, Thirupathirao V, Sura S, Warsito K, Mohd Nor NH, Azwaruddin MA, Alshawsh MA, Mohd Moklas MA. Regulatory role of the endocannabinoid system on glial cells toward cognitive function in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Front Pharmacol.* 2023; 14: 1053680. doi: 10.3389/fphar.2023.1053680.
- [8]. Ye M, Kim JS, Shim I. CB1 receptor activation and inhibition differentially modulate cognitive deficits and neuropathology in 3xTg-AD mice. *Biomed Pharmacother.* 2025; 193: 118818. doi: 10.1016/j.biopha.2025.118818.
- [9]. Fonseca C, Ettcheto M, Bicker J, Fernandes MJ, Falcão A, Camins A, Fortuna A. Sob a égide da depressão e da fisiopatologia da doença de Alzheimer: Os canabinóides podem ser uma terapia pleiotrópica dupla? *Envelhecimento Res Rev.* 2023; 90: 101998. doi: 10.1016/j.arr.2023.101998.
- [10]. Coles M, Steiner-Lim GZ, Karl T. Propriedades terapêuticas das estratégias de tratamento multicanabinóide para a doença de Alzheimer. *Neurosci frontal* 2022; 16: 962922. doi: 10.3389/fnins.2022.962922.
- [11]. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparian A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Canabidiol: Uma Nova Alternativa Potencial para o Tratamento de Ansiedade, Depressão e Transtornos Psicóticos. *Biomoléculas.* 2020; 10(11): 1575. doi: 10.3390/biom10111575.
- [12]. Jha SK, Nelson VK, Suryadevara PR, Panda SP, Pullaiah CP, Nuli MV, Kamal M, Imran M, Ausali S, Abomughaid MM, Srivastava R, Deka R, Pritam P, Gupta N, Shyam H, Singh IK, Pandey BW, Dewanjee S, Jha NK, Jafari SM. Canabidiol e neurodegeneração: Dos mecanismos moleculares aos benefícios clínicos. *Envelhecimento Res Rev.* 2024; 100: 102386. doi: 10.1016/j.arr.2024.102386.
- [13]. Hsu M, Shah A, Jordan A, Gold MS, Hill KP. Uso Terapêutico de Cannabis e Canabinóides: Uma Revisão. *JAMA.* 2026; 335(4): 345-359. doi:10.1001/jama.2025.19433.
- [14]. Lichenstein SD. THC, CBD, and Anxiety: A review of recent findings on the anxiolytic and anxiogenic effects of cannabis' primary cannabinoids. *Curr Addict Rep.* 2022; 9(4): 473-485. doi: 10.1007/s40429-022-00450-7.
- [15]. Velayudhan L, McGoohan K, Bhattacharyya S. Segurança e tolerabilidade de canabinóides naturais e sintéticos em adultos com mais de 50 anos: Uma revisão sistemática e meta-análise. *PloS Med.* 2021; 18(3): e1003524. doi: 10.1371/journal.pmed.1003524.