Percepção do Efeito de Canabinoides sobre a Agitação Psicomotora e Agressividade do Paciente com Doença de Alzheimer: Um Estudo Observacional

Perception of the Effect of Cannabinoids on Psychomotor Agitation and Aggressiveness in Patients with Alzheimer's Disease: An Observational Study

Marcos Freitas Pinheiro de Oliveira[1], Maria Eduarda Almeida França[1], Anna Tereza Pizzolante Secco[1], Fernando Silva Mendonça[1], Maria Eduarda Fonseca Souto[1], Matheus Rocha Clemente[1], Quezia Guedes de Mello Duarte[1] e Mônica Mühlbauer[2].

Resumo: A Doença de Alzheimer (DA) frequentemente progride com sintomas comportamentais graves, como agitação psicomotora e agressividade. As terapias farmacológicas atualmente disponíveis para o manejo desses sintomas, especialmente os antipsicóticos, apresentam eficácia limitada e riscos relevantes na população idosa com demência. Nesse contexto, os canabinoides têm sido investigados como possível estratégia terapêutica adjuvante. O presente estudo tem como objetivo avaliar a percepção de familiares e responsáveis legais de pacientes com DA quanto a possíveis alterações na agitação psicomotora e na agressividade após o uso de canabinoides. Trata-se de um estudo observacional transversal e descritivo por meio de questionário estruturado. A amostra foi composta por 25 responsáveis legais de pacientes com diagnóstico prévio de DA em uso de canabinoides há pelo menos três meses. Os resultados indicaram que 80,0% dos respondentes relataram concordância com a redução da agitação psicomotora, enquanto 60,0% referiram percepção de redução da agressividade após a introdução da terapia. Os achados sugerem potencial terapêutico dos canabinoides sobre sintomas comportamentais na DA, sendo necessários estudos clínicos com maior rigor metodológico para confirmação dos resultados.
Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Canabinoides; Agitação psicomotora; Agressividade; Sintomas comportamentais da demência; BPSD.

[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

Abstract: Alzheimer's disease (AD) frequently progresses with severe behavioral symptoms, such as psychomotor agitation and aggressiveness. Currently available pharmacological therapies for managing these symptoms, especially antipsychotics, show limited efficacy and relevant risks in the elderly population with dementia. In this context, cannabinoids have been investigated as a possible adjuvant therapeutic strategy. The present study aimed to assess the perception of family members and legal guardians of patients with AD regarding possible changes in psychomotor agitation and aggressiveness after cannabinoid use. This is a cross-sectional, descriptive observational study using a structured questionnaire. The sample consisted of 25 legal guardians of patients with a prior diagnosis of AD who had been using cannabinoids for at least three months. Results indicated that 80.0% of respondents reported agreement with a reduction in psychomotor agitation, while 60.0% reported a perceived reduction in aggressiveness after introducing the therapy. The findings suggest a therapeutic potential of cannabinoids on behavioral symptoms in AD, with clinical studies of greater methodological rigor required to confirm the results. **Keywords:** Alzheimer's Disease; Cannabinoids; Psychomotor Agitation; Aggressiveness; Behavioral Symptoms of Dementia; BPSD.

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência no mundo, representando um grave problema de saúde pública em virtude do envelhecimento populacional progressivo. Trata-se de uma encefalopatia neurodegenerativa caracterizada por acúmulo de placas de β-amiloide, hiperfosforilação da proteína Tau, perda sináptica e disfunção neuronal difusa, resultando em declínio cognitivo progressivo e alterações comportamentais [1].

Além do comprometimento da memória e das funções executivas, a DA frequentemente evolui com sintomas neuropsiquiátricos que compõem o espectro dos *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia* (BPSD). Dentre esses, a agitação psicomotora e a agressividade se destacam como manifestações de elevada prevalência e impacto clínico significativo, associadas a pior prognóstico funcional, maior sobrecarga familiar e aumento do risco de institucionalização precoce [2][3].

A fisiopatologia desses sintomas comportamentais envolve disfunção de circuitos límbicos e pré-frontais, perda de modulação colinérgica e neuroinflamação sustentada. A ativação microglial e a liberação de citocinas pró-inflamatórias estão associadas à irritabilidade, impulsividade e agitação em pacientes com demência [4][5][6]. Do ponto de vista estrutural, as alterações em regiões como o córtex pré-frontal, a

amígdala e o cíngulo anterior comprometem o controle inibitório e a regulação das respostas emocionais e comportamentais [1].

O tratamento farmacológico desses sintomas baseia-se principalmente no uso de antipsicóticos. No entanto, além de apresentarem eficácia limitada em parte dos pacientes, esses fármacos estão associados a aumento do risco de eventos cerebrovasculares, sedação excessiva e maior mortalidade em idosos com demência [7][8]. Diante das limitações das terapias disponíveis, tem crescido o interesse no uso de canabinoides como alternativa terapêutica adjuvante.

Evidências experimentais sugerem que a ativação dos receptores CB1 pode reduzir a hiperexcitabilidade neuronal e modular a liberação de neurotransmissores excitatórios, enquanto a ativação dos receptores CB2, predominantemente expressos em células da micróglia, exerce efeitos anti-inflamatórios relevantes para a modulação comportamental [5]. Estudos clínicos também apontam que o Δ9-tetra-hidrocanabinol (THC) e formulações ricas em canabidiol (CBD) podem contribuir para a redução de sintomas como agitação e irritabilidade em pacientes com demência [9][10][11].

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo avaliar a percepção de familiares e responsáveis legais de pacientes com DA quanto a possíveis alterações na agitação psicomotora e na agressividade após o início do uso de canabinoides, contribuindo para a compreensão do impacto prático dessas substâncias sobre sintomas comportamentais no cotidiano do cuidado e fornecendo subsídios para futuras investigações clínicas.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo observacional, transversal e descritivo, conduzido com responsáveis legais de pacientes com diagnóstico médico prévio de Doença de Alzheimer (CID-10: G30) em uso de canabinoides por período mínimo de três meses. Devido ao comprometimento cognitivo inerente à doença, especialmente nos estágios moderado a grave, a pesquisa adotou a metodologia de respondente *proxy*, na qual o questionário foi preenchido integralmente pelo responsável legal do paciente.

Os participantes foram recrutados por amostragem por conveniência, a partir de indicações de conhecidos e da divulgação do convite em redes sociais e canais digitais relacionados ao cuidado de pacientes com demência e ao uso terapêutico de canabinoides. A coleta de dados foi realizada entre novembro de 2025 e fevereiro de 2026, por meio de questionário estruturado desenvolvido pelos pesquisadores,

disponibilizado em plataforma digital. O instrumento incluiu dados sociodemográficos, variáveis clínicas sobre a terapia canabinoide (tempo de uso, via de administração e tipo de formulação) e itens relacionados a sintomas comportamentais, com ênfase em agitação psicomotora e agressividade, além de registro de possíveis efeitos adversos.

A percepção de mudanças comportamentais do paciente, com foco em agitação psicomotora e agressividade, foi avaliada por meio de escala ordinal do tipo Likert de quatro pontos (discordância total, discordância parcial, concordância parcial, concordância total). As respostas foram registradas automaticamente na plataforma digital e submetidas à verificação de consistência dos dados.

Foram excluídos questionários incompletos ou com inconsistências identificadas após verificação manual. Os dados válidos foram tabulados e submetidos à análise estatística descritiva, com cálculo de frequências absolutas e relativas, utilizando o *software* Microsoft Excel®. Em virtude da natureza transversal do delineamento e das limitações do tamanho amostral obtido, optou-se por não realizar análises inferenciais ou modelagem estatística, limitando-se à descrição detalhada das proporções das percepções relatadas.

Este estudo foi conduzido em estrita conformidade com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas, preconizadas pelo Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 87640025.8.0000.5239 e parecer nº 7.658.151. Todos os responsáveis legais concordaram com a participação voluntária na pesquisa mediante a leitura e o aceite do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) na plataforma digital antes de iniciarem o preenchimento do instrumento.

Resultados

Foram analisados 25 questionários válidos. Todos os pacientes tinham idade superior a 70 anos e a maioria apresentava diagnóstico em estágio moderado (56,0%; n=14) a grave da doença (36,0%; n=9), sendo identificados dois pacientes em estágio leve (8,0%; n=2).

A principal motivação relatada para o início do uso de canabinoides foi a presença de sintomas comportamentais, especialmente agitação psicomotora (28,0%; n=7) e agressividade (24,0%; n=6).

Na avaliação estruturada sobre as mudanças nos sintomas comportamentais, conduzida por meio de escala Likert de cinco pontos (discordo totalmente, discordo, não concordo nem discordo, concordo, concordo totalmente), observou-se

uma expressiva percepção de melhora por parte dos responsáveis. A grande maioria dos respondentes, 80,0% (n=20), relatou concordância parcial ou total com a redução da agitação psicomotora, enquanto 60,0% (n=15) relataram concordância quanto à redução da agressividade após a introdução da terapia com canabinoides. A distribuição completa das respostas encontra-se detalhada nos Gráficos 1 e 2.

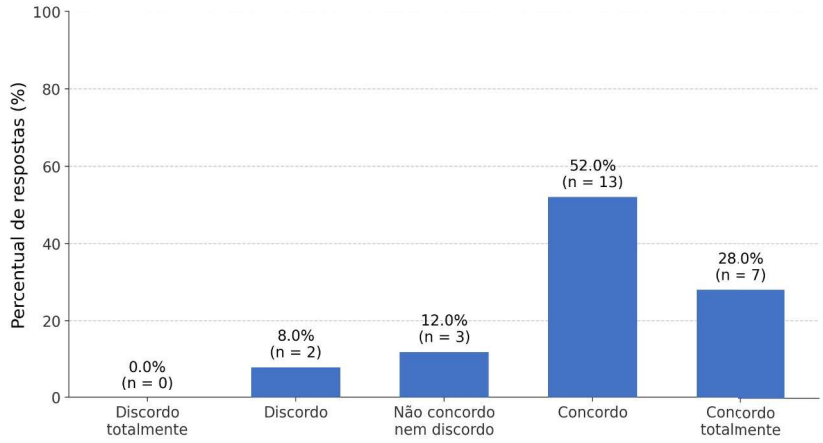


Gráfico 1: Percepção de mudanças na agitação psicomotora após o uso de canabinoides em pacientes com Doença de Alzheimer, segundo escala Likert (N=25).

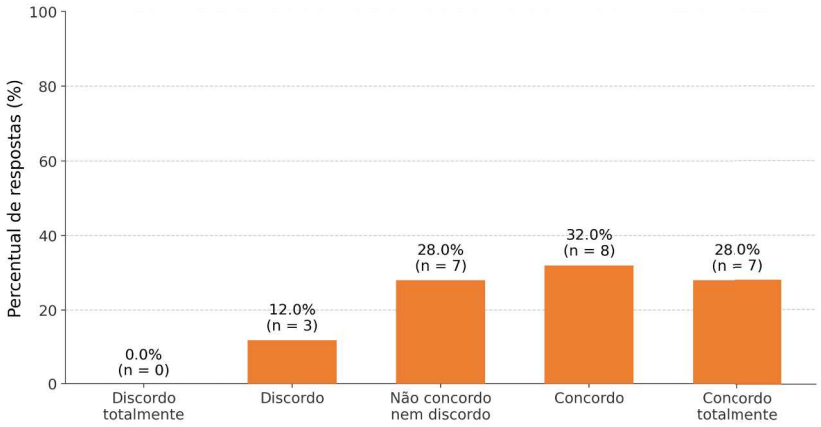


Gráfico 2: Percepção de mudanças na agressividade após o uso de canabinoides em pacientes com Doença de Alzheimer, segundo escala Likert (N = 25).

Quanto às formulações utilizadas, a maioria dos participantes fazia uso de produtos à base de canabidiol (CBD): extrato full spectrum de CBD (48,0%; n=12) e CBD isolado (24,0%; n=6), seguidos por formulações não identificadas pelo respondente (12,0%; n=3), produtos com predominância de THC (8,0%; n=2) e formulações combinadas contendo CBD, THC, CBG e CBN ou associação CBD:THC na proporção 1:1 (8,0%; n=2, uma ocorrência cada). A via de administração predominante foi oral/sublingual, por meio de óleo (92,0%; n=23), seguida de cápsulas (8,0%; n=2).

Quanto ao tempo de uso, a maioria dos participantes utilizava canabinoides há mais de um ano (80,0%; n=20), seguida de 6 a 12 meses (12,0%; n=3) e de 3 a 6 meses (8,0%; n=2). Em relação à segurança, 68,0% (n=17) dos participantes não relataram efeitos adversos, enquanto 32,0% (n=8) relataram algum efeito, com destaque para sonolência excessiva diurna (20,0%; n=5), além de relatos isolados de coceira, queda de pressão arterial e cansaço/fadiga (4,0%; n=1 cada).

Discussão

Os resultados deste estudo indicam que a maioria dos respondentes percebeu redução de agitação psicomotora e agressividade após o uso de canabinoides em pacientes com Doença de Alzheimer. A percepção de melhora foi mais expressiva para agitação psicomotora do que para agressividade. Isso pode refletir a maior facilidade de observação pelos responsáveis de mudanças relacionadas à inquietação motora, deambulação e comportamentos desorganizados, em comparação a alterações mais episódicas de agressividade.

Esses achados observados encontram respaldo em evidências clínicas previamente descritas. Ensaios com Δ9-tetrahidrocanabinol (THC) e formulações combinadas de THC e CBD (como dronabinol e nabiximols) têm relatado consistentemente a redução de agitação em pacientes com demência [9][10][12][13].

A elevada percepção de benefício comportamental alinha-se de forma coerente às características clínicas da amostra estudada. A população avaliada foi majoritariamente composta por pacientes em estágio moderado (56,0%) e grave (36,0%) da doença. É justamente nessas fases avançadas que a disfunção de circuitos inibitórios corticais e a hiperatividade glutamatérgica tendem a ser mais pronunciadas, gerando manifestações de impulsividade, irritabilidade e comportamento agressivo [1]. A modulação do sistema endocanabinoide sobre essas vias neurobiológicas desreguladas parece gerar respostas clínicas evidentes e perceptíveis no cotidiano de

cuidado nesses estágios mais avançados.

Outro fator associado aos desfechos positivos é o padrão de uso crônico identificado no estudo. A grande maioria dos participantes utilizava extrato de CBD full spectrum (48,0%) por via oral/sublingual (92,0%), em um tratamento mantido há mais de um ano (80,0%). Esse regime terapêutico prolongado está alinhado a ensaios clínicos recentes, os quais demonstram que formulações ricas em CBD aliviam a irritabilidade e a agitação com um perfil de segurança adequado no uso contínuo [11][14-16]. Desse modo, a capacidade dos canabinoides de regular a neuroinflamação e reduzir a hiperexcitabilidade neuronal [5], justifica biologicamente o benefício clínico sustentado percebido pelas famílias.

Deve-se destacar, entretanto, que se trata de uma avaliação baseada na percepção subjetiva de familiares e responsáveis legais, aferida por instrumento de concordância (escala Likert). Essa metodologia carrega consigo o risco de viés de memória. Somado a isso, a natureza transversal do estudo e a ausência de padronização estrita de formulações ou proporções entre canabinoides administrados exigem cautela. Tais limitações inviabilizam o estabelecimento de relações causais definitivas entre a intervenção e os desfechos observados [7][17], o que reforça a necessidade do uso de instrumentos clínicos padronizados em futuras investigações para confirmar esses achados observacionais.

Conclusão

O estudo demonstrou que a terapia com canabinoides está associada a uma expressiva percepção de melhora na agitação psicomotora e na agressividade em pacientes com Doença de Alzheimer, na perspectiva de seus familiares e responsáveis. Embora os dados sejam de natureza observacional, eles sinalizam o potencial clínico dessas substâncias como ferramentas adjuvantes no manejo dos sintomas comportamentais da demência (BPSD).

Para que esse benefício percebido fundamente recomendações clínicas seguras, torna-se fundamental a condução de ensaios controlados que padronizem formulações e dosagens, permitindo consolidar a eficácia e a segurança desta intervenção.

Referências

[1] Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran: patologia – bases patológicas das doenças. 10a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2021.

[2] Lanctôt KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S, Arnold SE, Ballard C, Cohen-Mansfield J, et al. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: new treatment paradigms. Alzheimers Dement (N Y). 2017;3(3):440-9.

[3] Gerlach LB, Kales HC. Managing behavioral and psychological symptoms of dementia. Psychiatr Clin North Am. 2018;41(1):127-39.

[4] Martín-Moreno AM, Reigada D, Ramírez BG, Mechoulam R, Innamorato N, Cuadrado A, et al.

Cannabidiol and other cannabinoids reduce microglial activation in vitro and in vivo: relevance to Alzheimer's disease. Mol Pharmacol. 2011;79(6):964-73.

[5] Aso E, Ferrer I. Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. Front Pharmacol. 2014;5:37.

[6] Brandão Fortes L, Faria Machado Dias de Sousa MV, Mühlbauer M. Microbiota Intestinal e Doença de Parkinson: Potencial Terapêutico da Cannabis Medicinal. ACTA MSM - Periódico Da Escola De Medicina Souza Marques. 2026;13(1): 73–81.

[7] Gerlach LB, Kales HC. Pharmacological management of neuropsychiatric symptoms of dementia. Curr Treat Options Psychiatry. 2020;7(4):489-507.

[8] Tampi RR, Tampi DJ, Balachandran S, Srinivasan S. Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risks from meta-analyses. Ther Adv Chronic Dis. 2016;7(5):229-45.

[9] van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes RJ, Kramers C, Feuth T, Rosenberg PB, et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: a randomized controlled trial. Neurology. 2015;84(23):2338-46.

[10] Walther S, Mahlberg R, Eichmann U, Kunz D. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. Psychopharmacology (Berl). 2006;185(4):524-8.

[11] Shelef A, Barak Y, Berger U, Palcacu D, Tadger S, Plopsky I, et al. Safety and efficacy of medical cannabis oil for behavioral and psychological symptoms of dementia: an open-label, add-on, pilot study. J Alzheimers Dis. 2016;51(1):15-9.

[12] Rosenberg PB, Amjad H, Burhanullah H, Nowrangi M, Vandrey R, Pierre MJ, et al. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of dronabinol for agitation in Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2026;34(2):167-79.

[13] Albertyn CP, Guu TW, Chu P, Creese B, Young A, Velayudhan L, et al. Sativex (nabiximols) for the treatment of agitation & aggression in Alzheimer's dementia in UK nursing homes: a randomised, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. Age Ageing. 2025;54(6): afaf149.

[14] Velayudhan L, Dugonjic M, Pisani S, Harborow L, Aarsland D, Bassett P, et al. Cannabidiol for behavior symptoms in Alzheimer's disease (CANBiS-AD): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int Psychogeriatr. 2024;36(12):1270-2.

[15] Pessoa RMP, Zuardi AW, Martins-Filho RKV, Rodrigues GR, Hallak JEC, Crippa JAS, 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):380-7.

[16] Oliveira MFP de, Clemente MR, França MEA, Secco ATP, Souto MEF, Pacs BM dos S, Mühlbauer M. Uso de Canabinoides e Possível Redução de Psicofármacos em Pacientes com Doença de Alzheimer: Um Estudo Observacional Exploratório. ACTA MSM - Periódico Da Escola De Medicina Souza Marques. 2026; 13(1), 98–111.

[17] Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal cannabis: history, pharmacology, and implications for the acute care setting. P T. 2017;42(3):180-8.