Alterações no Apetite e em Sintomas Gastrointestinais em Pacientes com Doença de Alzheimer em Uso de Fitocanabinoides: Um Estudo Observacional

Changes in Appetite and Gastrointestinal Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease Using Phytocannabinoids: An Observational Study

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

Resumo: A Doença de Alzheimer (DA) frequentemente cursa com sintomas gastrointestinais, perda de peso e inapetência, fatores que impactam negativamente a qualidade de vida do idoso. O sistema endocanabinoide (SEC) modula ativamente a fisiologia digestiva e o balanço energético, sugerindo um forte potencial terapêutico dos fitocanabinoides nestes desfechos. Objetivo: Descrever o perfil de uso de fitocanabinoides e avaliar possíveis alterações sobre a evolução de sintomas gastrointestinais e do apetite durante o tratamento de pacientes com DA. Métodos: Estudo observacional, transversal e quantitativo. Aplicou-se um questionário estruturado on-line a pacientes com DA em uso de fitocanabinoides há, pelo menos, três meses, cujas respostas foram fornecidas por eles mesmos ou, quando necessário, por seus familiares e responsáveis. Foram coletados dados clínicos, perfil posológico e as percepções sobre alterações no apetite, trânsito intestinal e tolerabilidade. Resultados: A amostra (N=26) concentrou-se nos estágios moderado (53,8%) e grave (34,6%) da DA. A maioria (76,9%) fazia uso contínuo da terapia há mais de um ano, sendo o extrato full spectrum a formulação predominante (46,2%). O aumento do apetite foi o achado clínico de maior impacto, relatado por 42,3% dos casos. Sobre o hábito intestinal, 65,4% da amostra geral não notou alterações; contudo, no subgrupo com disfunção gastrointestinal prévia (n=10), a taxa de melhora relatada alcançou 40,0%. A tolerabilidade foi expressiva:

[1] Acadêmico 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.

69,2% não apresentaram efeitos adversos, sendo a sonolência diurna (19,2%) a queixa mais comum. A dieta rica em fibras manteve-se inalterada em 88,5% da amostra, atuando como variável constante. Conclusão: Com base nos relatos, o uso prolongado de fitocanabinoides na DA é seguro e bem tolerado. O tratamento associou-se clinicamente à melhora do apetite e à regularização do trânsito intestinal em pacientes com disfunções prévias, independentemente de mudanças dietéticas. Ensaios clínicos longitudinais objetivos são recomendados para consolidar esses benefícios. **Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; canabinoides; Trato Gastrointestinal; apetite.

Abstract: Alzheimer's disease (AD) frequently presents with gastrointestinal symptoms, weight loss, and loss of appetite, factors that negatively impact the quality of life of older adults. The endocannabinoid system (ECS) actively modulates digestive physiology and energy balance, suggesting strong therapeutic potential of phytocannabinoids for these outcomes. Objective: To describe the pattern of phytocannabinoid use and to assess possible changes in the course of gastrointestinal symptoms and appetite during treatment of patients with AD. Methods: Observational, cross-sectional, and quantitative study. A structured online questionnaire was administered to patients with AD who had been using phytocannabinoids for at least three months, with responses provided by the patients themselves or, when necessary, by their family members and caregivers. Clinical data, dosing profile, and perceptions of changes in appetite, intestinal transit, and tolerability were collected. Results: The sample (N=26) was concentrated in the moderate (53.8%) and severe (34.6%) stages of AD. Most participants (76.9%) had been on continuous therapy for more than one year, with full spectrum extract as the predominant formulation (46.2%). Increased appetite was the clinical finding of greatest impact, reported in 42.3% of cases. Regarding bowel habits, 65.4% of the overall sample noticed no changes; however, in the subgroup with prior gastrointestinal dysfunction (n=10), the reported improvement rate reached 40.0%. Tolerability was substantial: 69.2% presented no adverse effects, with daytime somnolence (19.2%) as the most common complaint. A fiber-rich diet remained unchanged in 88.5% of the sample, acting as a constant variable. Conclusion: Based on the reports, prolonged use of phytocannabinoids in AD appears safe and well tolerated. Treatment was clinically associated with improved appetite and with regularization of intestinal transit in patients with prior dysfunction, independently of dietary changes. Longitudinal clinical trials with objective measures are recommended to consolidate these benefits. **Keywords:** Alzheimer Disease; Cannabinoids; Gastrointestinal Tract; appetite.

Introdução

Estima-se que mais de 55 milhões de pessoas vivam com demência no mundo, sendo a Doença de Alzheimer (DA) responsável pela maior parte dos casos. Embora a DA seja classicamente caracterizada pelo declínio cognitivo progressivo, ela é cada vez mais reconhecida como uma patologia sistêmica. Alterações metabólicas e no trato gastrointestinal (TGI), incluindo perda de peso, inapetência, disbiose e inflamação mediada pelo eixo intestino-cérebro, afetam drasticamente a sobrevida e aceleram a fragilidade física desses pacientes [1][2]. Nesse contexto, o sistema endocanabinoide (SEC) destaca-se como um alvo terapêutico promissor, uma vez que a estimulação de seus receptores modula ativamente não apenas o balanço energético e o apetite no sistema nervoso central, mas também a motilidade, a secreção epitelial e a homeostase imune local do TGI [3][4][5].

Como esse sistema tem ampla distribuição no organismo humano, estudos indicam que fitocanabinoides, em especial o canabidiol (CBD), exercem um efeito neuromodulatório capaz de reduzir a inflamação intestinal, restaurar a microbiota e promover um importante efeito orexígeno (estimulante do apetite) [6][7]. No entanto, levar essas descobertas para a prática geriátrica não é simples. Em estágios mais avançados da DA, disfunções gastrointestinais e deficiências nutricionais são frequentemente subdiagnosticadas, pois o progressivo declínio cognitivo limita a capacidade do paciente de verbalizar desconfortos físicos, como dor abdominal, constipação ou saciedade precoce. Por isso, o monitoramento clínico contínuo passa a depender diretamente do relato de familiares e cuidadores, que atuam como informantes substitutos essenciais na observação da aceitação alimentar e da rotina evacuatória.

Apesar do crescente interesse no uso de terapias à base de *Cannabis* para o manejo de sintomas refratários na demência, a grande maioria das evidências clínicas concentra-se quase exclusivamente no controle de desfechos neuropsiquiátricos, como agitação, agressividade e insônia [8][9][10][11]. O impacto real dessa terapia sobre a fisiologia digestiva e o estado nutricional, os quais são fatores primordiais para a prevenção da caquexia senil, permanece pouco explorado na literatura [12]. Assim, o presente trabalho tem o objetivo de descrever o perfil de uso de fitocanabinoides e avaliar a evolução de sintomas gastrointestinais e do apetite em pacientes com DA durante o tratamento.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional transversal e quantitativo,

realizado por meio de questionário estruturado, elaborado pelos pesquisadores e aplicado de forma online entre novembro de 2025 e fevereiro de 2026.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 87640025.8.0000.5239; parecer 7.658.151), tendo sido observadas as normas da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, com obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de todos os participantes ou de seus familiares/ responsáveis legais.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de DA (CID-10 G30) em uso de canabinoides há, pelo menos, três meses. Responderam ao questionário os próprios pacientes ou, em caso de declínio cognitivo limitante (comum nas fases avançadas da doença), seus responsáveis legais atuaram como informantes substitutos (proxy informants). Foram excluídos pacientes em uso concomitante recente de probióticos ou antibióticos que pudessem mascarar os achados sobre o hábito intestinal.

Foram coletados dados sociodemográficos, estágio clínico da doença e características do tratamento (formulação, via de administração, posologia e tempo de uso). Em relação aos desfechos primários, registraram-se os relatos retrospectivos sobre o apetite, a digestão e a frequência evacuatória, comparando os períodos anterior e posterior à introdução da terapia. Adicionalmente, dados sobre eventos adversos e suas durações foram coletados para a análise de tolerabilidade. Os dados foram analisados por estatística descritiva, com apresentação de frequências absolutas e relativas.

Resultados

A amostra compreendeu 26 pacientes, todos com idade igual ou superior a 70 anos, sendo 53,8% (n=14) do sexo feminino e 46,2% (n=12) do sexo masculino. No que se refere ao estágio clínico, a maior parte encontrava-se na fase moderada da doença (n=14; 53,8%), seguida pela grave (n=9; 34,6%) e pela leve (n=3; 11,5%), conforme demonstrado no Gráfico 1. As respostas ao questionário foram fornecidas pelos familiares responsáveis em 96,2% dos casos.

Quanto ao perfil de uso, 76,9% (n=20) faziam ou haviam feito uso por mais de um ano, 15,4% (n=4) entre seis e doze meses e 7,7% (n=2) entre três e seis meses. A via de administração predominante foi sublingual (92,3%; n=24). O extrato full spectrum de cannabis rico em CBD foi a formulação mais utilizada (n=12; 46,2%), seguido pelo CBD isolado (n=7; 26,9%) e por produtos com predominância de THC (n=2; 7,7%); combinações específicas, como THC+CBD e associações contendo CBG e CBN, foram relatadas

isoladamente, e três participantes (11,5%) declararam não saber informar a formulação utilizada. Em relação à posologia, a maior parte utilizava duas doses diárias (n=12; 46,2%), seguida de três doses (n=10; 38,5%) e de dose única noturna (n=4; 15,4%). Ao longo do tratamento, 57,7% (n=15) relataram ter alterado o tipo ou a formulação do canabinoide, enquanto 42,3% (n=11) mantiveram a formulação original.

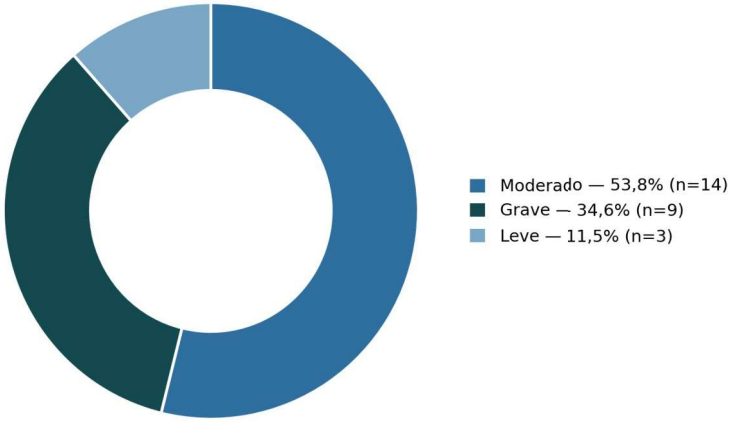


Gráfico 1: Distribuição dos participantes segundo o estágio clínico da Doença de Alzheimer (N=26).

Antes da introdução da terapia, 38,5% dos pacientes (n=10) apresentavam queixas relativas ao hábito intestinal, como constipação, diarreia e dor abdominal, sendo 30,8% (n=8) apresentando diagnóstico prévio de disfunção gastrointestinal. Após o início do uso, 65,4% (n=17) não observaram alterações na regularidade intestinal, 23,1% (n=6) relataram melhora e 7,7% (n=2) mencionaram piora (constipação), como demonstrado no Gráfico 2.

Houve deslocamento na frequência evacuatória para padrões mais regulares: os casos de evacuações inferiores a uma vez ao dia caíram de 8 para 4 pacientes, ao passo que a frequência de duas evacuações diárias aumentou de três para seis. A categoria de uma evacuação diária manteve-se relativamente estável, e a de três ou mais evacuações diárias permaneceu com um participante. Quatro respondentes (15,4%) declararam não saber informar a frequência evacuatória, em ambos os momentos (Gráfico 3).

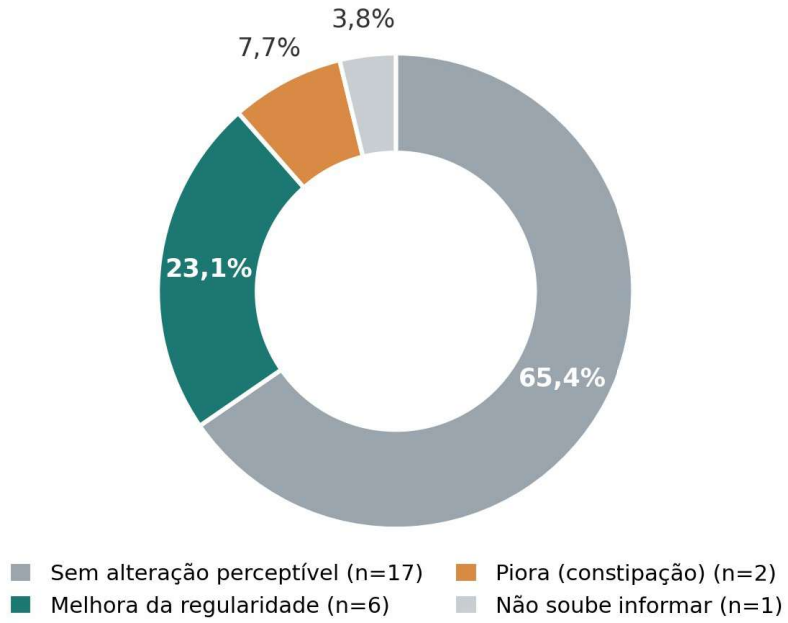


Gráfico 2: Alteração da regularidade intestinal reportada após o uso de fitocanabinoides por pacientes com doença de Alzheimer (N=26).

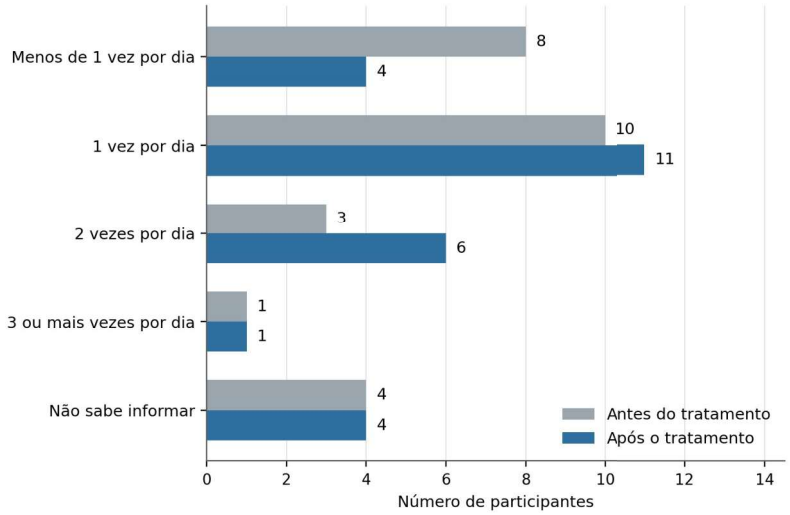


Gráfico 3: Frequência evacuatória referida pelos participantes antes e após o uso de fitocanabinoides em pacientes com doença de Alzheimer (N=26).

Cabe registrar duas inconsistências identificadas entre as respostas relativas à impressão subjetiva e as relativas à frequência evacuatória. Um participante que relatou piora da regularidade intestinal informou frequência evacuatória idêntica antes e após o tratamento, ou seja, sem alteração objetiva do padrão. De modo inverso, outro participante que declarou não ter observado alterações na regularidade reportou aumento de uma para duas evacuações diárias após o início do uso. Notavelmente, no subgrupo de pacientes com alterações prévias (n=10), a taxa de melhora reportada na regularidade foi superior (40,0%) à da amostra geral. Destaca-se que 88,5% (n=23) da amostra já mantinha um consumo diário de fibras alimentares antes do início da terapia, um hábito que permaneceu inalterado durante todo o tratamento, servindo como uma variável constante no acompanhamento.

O relato mais expressivo de melhora clínica incidiu sobre o apetite, percebido como aumentado por 42,3% (n=11) dos participantes. A melhora da digestão foi reportada por 7,7% (n=2). A melhora da digestão foi reportada por 7,7% (n=2). Efeitos negativos foram infrequentes, com piora dos sintomas gastrointestinais em 3,8% (n=1) e aumento de gases e inchaço abdominal em 3,8% (n=1), conforme apresentado no Gráfico 4.

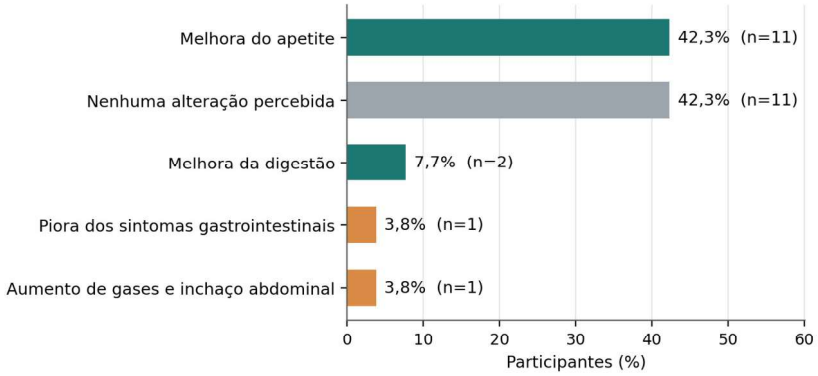


Gráfico 4: Alterações gastrointestinais relatadas pelos participantes após o uso de fitocanabinoides em pacientes com doença de Alzheimer (N=26).

Em relação à tolerabilidade, 69,2% não relataram qualquer efeito adverso. O principal efeito indesejado mencionado foi a sonolência diurna em 19,2% (n=5), sendo que 2 respondentes referiram redução da sedação após um a dois meses de uso dos fitocanabinoides.

Discussão

Os resultados do presente estudo demonstram que o uso de fitocanabinoides em idosos com doença de Alzheimer em estágios moderado e grave repercute positivamente no estado nutricional e no hábito intestinal de parte dos pacientes. O achado de maior impacto clínico desta amostra foi o aumento do apetite, relatado por 42,3% dos participantes. Na progressão da DA, a perda de peso e a inapetência são preditores diretos de declínio físico e aumento da mortalidade. Segundo Ishii e Iadecola, em 2015, essa desnutrição é frequentemente secundária à perda olfativa e à atrofia do hipotálamo, região central responsável por regular a fome e a saciedade. A melhora clínica reportada pelos familiares responsáveis alinha-se ao mecanismo biológico do SEC, uma vez que a estimulação dos receptores canabinoides atua diretamente na modulação do comportamento alimentar e no balanço energético, caracterizando um importante efeito orexígeno (estimulante do apetite) útil no combate à caquexia senil [14].

Em relação ao trato gastrointestinal, a maioria da amostra (65,4%) não observou alterações na regularidade intestinal, o que é esperado para indivíduos sem patologias digestivas de base. Contudo, é fundamental destacar que, no subgrupo de pacientes com histórico prévio de disfunções gastrointestinais, o relato da taxa de melhora alcançou 40,0%. Esse comportamento corrobora a literatura atual, que sugere que os fitocanabinoides (especialmente em formulações full spectrum ricas em CBD) exercem um efeito neuromodulatório dependente do estado basal do tecido. Ou seja, eles tendem a restaurar a homeostase e a motilidade em intestinos inflamados ou com déficit motor, mas provocam pouco ou nenhum impacto no trânsito intestinal fisiológico de pacientes saudáveis [3].

Além dos benefícios observados, o tratamento demonstrou excelente tolerabilidade. A alta adesão, evidenciada pelos 76,9% de pacientes em uso crônico há mais de um ano, e a ausência de efeitos adversos graves reforçam o perfil de segurança da terapia canabinoide na população geriátrica. De fato, 69,2% da amostra manteve-se livre de qualquer efeito adverso. O principal sintoma indesejado relatado foi a sonolência diurna (19,2%), uma resposta esperada na introdução do canabidiol que, em geral, diminui com o uso contínuo devido ao desenvolvimento de tolerância clínica [8].

Apesar dos desfechos positivos, a interpretação desses dados exige cautela devido às limitações inerentes ao desenho transversal. Como a grande maioria da amostra (88,4%) encontrava-se nos estágios

moderado e grave da DA, fases em que o paciente frequentemente perde a capacidade de verbalizar desconfortos, a coleta de dados dependeu em 96,2% dos casos do relato de familiares responsáveis atuando como informantes substitutos. Embora essa adaptação metodológica seja mandatória na pesquisa geriátrica avançada, os dados permanecem suscetíveis ao viés de memória e à subjetividade do informante. A identificação de inconsistências entre a impressão subjetiva e a contagem objetiva da frequência evacuatória demonstra a dificuldade de monitorar desfechos clínicos domiciliares sem o uso de diários estruturados ou escalas visuais validadas. Por outro lado, o fato de 88,5% da amostra ter mantido a sua ingestão habitual de fibras inalterada durante todo o período avaliado atua como um ponto forte da observação. Como a dieta permaneceu uma variável constante, a melhora na regularidade intestinal relatada fortalece a hipótese de que o benefício seja decorrente da introdução dos fitocanabinoides, ainda que um efeito sinérgico entre a dieta rica em fibras e o fármaco não possa ser descartado.

Conclusão

Com base nos relatos clínicos dos responsáveis legais, o uso prolongado de fitocanabinoides na Doença de Alzheimer demonstra ser seguro e bem tolerado. O tratamento associou-se clinicamente ao aumento do apetite em uma grande parcela da amostra e à regularização do trânsito intestinal (sobretudo naqueles com disfunções prévias), sendo esses benefícios observados de forma independente de mudanças na dieta basal dos pacientes.

Embora o delineamento observacional limite a confirmação definitiva de relações de causa e efeito, o presente estudo preenche uma lacuna importante ao investigar sintomas físicos frequentemente negligenciados na demência, mas que impactam profundamente a qualidade de vida. Dessa forma, tornam-se necessários ensaios clínicos longitudinais com ferramentas objetivas de monitoramento, como o controle de peso seriado e a Escala de Bristol, para consolidar a eficácia fisiológica dos fitocanabinoides na motilidade e na nutrição geriátrica.

Referências

[1] Ferreira PCL, Bellaver B, Povala G, Brum WS, Tissot C, Badji A, et al. Endocannabinoid system biomarkers in Alzheimer's disease. Cannabis Cannabinoid Res. 2023; 8(1): 77-9.

[2] Thu MS, Campbell BJ, Hirankarn N, Nopsopon T, Ondee T, Hall SR, Jagota A, Fothergill JL, Pongpirul K. Cannabis and cannabinoid-microbiome interactions in varied clinical contexts: A comprehensive systematic review. Biomed Pharmacother. 2025; 182: 117764.

[3] Hryhorowicz S, et al. Endocannabinoid system as a promising therapeutic target in inflammatory bowel disease - a systematic review. Front Immunol. 2021; 12: 790803.

[4] Varsha KK, Nagarkatti M, Nagarkatti P. Role of gut microbiota in cannabinoid-mediated suppression of inflammation. Adv Drug Alcohol Res. 2022; 2: 10550.

[5] Ibrahim I, Syamala S, Ayariga JA, Xu J, Robertson BK, Meenakshisundaram S, Ajayi OS. Modulatory Effect of Gut Microbiota on the Gut-Brain, Gut-Bone Axes, and the Impact of Cannabinoids. Metabolites. 2022; 12(12): 1247.

[6] Brown K, Funk K, Figueroa Barrientos A, Bailey A, Shrader S, Feng W, McClain CJ, Song ZH. The modulatory effects and therapeutic potential of cannabidiol in the gut. Cells. 2024; 13(19): 1618.

[7] Chen S, et al. Cannabidiol reshapes the gut microbiome to promote endurance exercise in mice. Exp Mol Med. 2025; 57: 489-500.

[8] Bosnjak Kuharic D, Markovic D, Brkovic T, Jeric Kegalj M, Rubic Z, Vuica Vukasovic A, et al. Cannabinoids for the treatment of dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 9: CD012820.

[9] Marques BL, Campos AC. Cannabidiol and Alzheimer's disease. Int Rev Neurobiol. 2024; 177: 121-137.

[10] Oliveira MFP de, Clemente MR, França MEA, Secco ATP, Souto MEF, Paes 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.

[11] Mendonça FS, Secco ATP, França MEA, Souto MEF, Oliveira MFP de, Clemente MR, Duarte QG de M, Mühlbauer M. Percepção do Uso de Canabinoides no Tratamento da Ansiedade e Depressão em Pacientes com Doença de Alzheimer. ACTA MSM - Periódico Da Escola De Medicina Souza Marques. 2026; 13(1), 89–97.

[12] 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.

[13] Ishii M, Iadecola C. Metabolic and non-cognitive manifestations of Alzheimer's disease: the hypothalamus as both culprit and target of pathology. Cell Metabolism. 2015; 22(5), 761-776.

[14] Iannotti FA, Di Marzo V. The gut microbiome, endocannabinoids and metabolic disorders. Journal of Endocrinology. 2021; 248(2), R83-R97.