

CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: EVIDÊNCIAS, SEGURANÇA E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

CANNABIDIOL IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE: EVIDENCE, SAFETY, AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

CANNABIDIOL EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: EVIDENCIAS, SEGURIDAD Y PERSPECTIVAS

Milena Oliveira Araújo¹
Maria Júlia Mendes Castro²
Livia Benigna Barros Rocha³
Milena Santos Santana⁴
Isac Lafaiete Santos Silva⁵
Luciana Thais Rangel Souza⁶
Evelin Santos Oliveira⁷

RESUMO: A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência progressiva em idosos, caracterizada pelo declínio cognitivo e funcional e pela ausência de cura estabelecida. Nesse contexto, o Canabidiol (CBD), fitocanabinoide da *Cannabis sativa*, tem despertado interesse científico devido aos seus potenciais efeitos neuroprotetores e moduladores sobre processos neurobiológicos. Este estudo analisou o potencial terapêutico do CBD na DA, considerando seus efeitos clínicos, segurança, limitações e perspectivas de utilização. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, nas bases PubMed, SciELO e LILACS, incluindo artigos publicados entre 2016 e 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os estudos analisados demonstraram efeitos fisiológicos e moleculares promissores, como alterações na perfusão hipocampal e modulação de mecanismos relacionados à plasticidade neuronal e ao estresse oxidativo. Entretanto, foram identificadas limitações quanto à ação citoprotetora frente à amiloide, à escassez de ensaios clínicos robustos e aos riscos associados à polifarmácia em idosos. Assim, embora apresente plausibilidade biológica e resultados pré-clínicos promissores, as evidências clínicas ainda são insuficientes para confirmar sua eficácia e segurança no tratamento da DA.

Palavras-chave: Fitocanabinoides. Transtornos Neurodegenerativos. Neuroproteção.

¹ Graduanda em Medicina pela AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna-BA.

² Graduanda em Medicina pela AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna-BA.

³ Graduanda em Medicina pela AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna-BA.

⁴ Graduanda em Medicina pela AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna-BA.

⁵ Graduando em Medicina pela AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna-BA.

⁶ Orientadora. Cirurgiã-Dentista, Mestra em Saúde da Família. Docente do Curso de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

⁷ Coorientadora. Bióloga, Doutora em Saúde Coletiva, Mestra e Doutora em Imunologia. Docente do Curso de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is the most common form of progressive dementia in older adults, characterized by cognitive and functional decline and the absence of an established cure. In this context, cannabidiol (CBD), a phytocannabinoid derived from *Cannabis sativa*, has attracted scientific interest due to its potential neuroprotective and modulatory effects on neurobiological processes. This study analyzed the therapeutic potential of CBD in AD, considering its clinical effects, safety, limitations, and therapeutic perspectives. An integrative literature review with a descriptive and qualitative approach was conducted using the PubMed, SciELO, and LILACS databases, including articles published between 2016 and 2026 in Portuguese, English, and Spanish. The studies demonstrated promising physiological and molecular effects, including changes in hippocampal perfusion and modulation of mechanisms related to neuronal plasticity and oxidative stress. However, limitations were identified regarding its cytoprotective effects against amyloid, the scarcity of robust clinical trials, and risks associated with polypharmacy in older adults. Therefore, despite its biological plausibility and promising preclinical results, current clinical evidence remains insufficient to confirm its efficacy and safety in the treatment of AD.

Keywords: Phytocannabinoids. Neurodegenerative Disorders. Neuroprotection.

RESUMEN: La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia progresiva en adultos mayores, caracterizada por el deterioro cognitivo y funcional y por la ausencia de una cura establecida. En este contexto, el cannabidiol (CBD), un fitocannabinóide derivado de *Cannabis sativa*, ha despertado interés científico debido a sus potenciales efectos neuroprotectores y moduladores sobre procesos neurobiológicos. Este estudio analizó el potencial terapéutico del CBD en la EA, considerando sus efectos clínicos, seguridad, limitaciones y perspectivas terapéuticas. Se realizó una revisión integrativa de la literatura, de carácter descriptivo y enfoque cualitativo, en las bases de datos PubMed, SciELO y LILACS, incluyendo artículos publicados entre 2016 y 2026 en portugués, inglés y español. Los estudios demostraron efectos fisiológicos y moleculares prometedores, como cambios en la perfusión hipocámpal y modulación de mecanismos relacionados con la plasticidad neuronal y el estrés oxidativo. Sin embargo, se identificaron limitaciones respecto a sus efectos citoprotectores frente al amiloide, la escasez de ensayos clínicos robustos y los riesgos asociados a la polifarmacia en adultos mayores. Por lo tanto, aunque presenta plausibilidad biológica y resultados preclínicos prometedores, la evidencia clínica actual aún es insuficiente para confirmar su eficacia y seguridad en el tratamiento de la EA.

Palabras clave: Fitocannabinoides. Trastornos neurodegenerativos. Neuroprotección.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) constitui uma doença neurodegenerativa de caráter progressivo, caracterizada pelo comprometimento gradual das funções cognitivas, especialmente da memória, linguagem, orientação e capacidade de realização das atividades cotidianas. Atualmente, é considerada a forma mais comum de demência em todo o mundo, apresentando incidência crescente com o avanço da idade. Entre indivíduos de 65 a 74 anos, estima-se uma incidência anual de aproximadamente 0,4%, o que corresponde a cerca de quatro

novos casos a cada 1.000 pessoas por ano. Sua ocorrência está associada à interação entre fatores genéticos, ambientais e relacionados ao estilo de vida, sendo o envelhecimento considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença (Caramelli *et al.*, 2022).

Embora intervenções farmacológicas e não farmacológicas possam reduzir o impacto dos sintomas e preservar temporariamente a funcionalidade, a DA permanece sem cura. Dessa forma, as abordagens terapêuticas buscam controlar manifestações clínicas, minimizar a perda funcional e favorecer a qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, com a progressão do declínio cognitivo e funcional, os benefícios dessas intervenções podem se tornar mais limitados, demandando um plano de cuidado multidisciplinar e individualizado, que contemple também as necessidades dos familiares e cuidadores. Esse cenário evidencia a necessidade de investigação contínua de novas possibilidades terapêuticas para a DA (Brucki *et al.*, 2022).

Nesse contexto, o Canabidiol (CBD), um dos principais fitocanabinoides da Cannabis sativa, tem despertado interesse científico em virtude de seu possível potencial terapêutico em doenças neurológicas. Estudos envolvendo canabinoides na DA têm investigado possíveis benefícios sobre manifestações clínicas, incluindo sintomas neuropsiquiátricos e alterações comportamentais que interferem no cuidado e na qualidade de vida dos pacientes. Contudo, é necessário considerar que as evidências disponíveis não se referem exclusivamente ao CBD isolado, uma vez que parte das investigações utiliza outros canabinoides ou associações entre diferentes compostos. Ainda assim, o interesse específico pelo CBD tem aumentado em razão de sua atuação sobre o sistema endocanabinoide e outros alvos moleculares relacionados a processos neurobiológicos e comportamentais (Navarro CE e Pérez JC, 2024).

Além dos possíveis efeitos clínicos, estudos pré-clínicos têm investigado mecanismos que poderiam contribuir para a ação terapêutica do CBD na DA. Evidências provenientes de modelos celulares e animais sugerem efeitos relacionados à redução do estresse oxidativo, à modulação da resposta inflamatória e à ativação de mecanismos antioxidantes endógenos (Hickey *et al.*, 2024). Também foram descritos possíveis efeitos neuroprotetores *in vitro* e *in vivo*, incluindo a redução de processos associados à neuroinflamação e à hiperfosforilação da proteína tau (Schwab *et al.*, 2022). Entretanto, esses achados permanecem predominantemente experimentais e não permitem, isoladamente, estabelecer a eficácia terapêutica do CBD em indivíduos com DA.

No âmbito clínico, as evidências disponíveis ainda são limitadas e heterogêneas. Embora os canabinoides apresentem potencial para atuar sobre diferentes processos envolvidos na DA,

os resultados observados em modelos experimentais ainda não foram suficientemente reproduzidos em seres humanos. Permanecem escassos os estudos conduzidos em pacientes com demência, não havendo evidências robustas provenientes de grandes ensaios clínicos randomizados, multicêntricos e duplo-cegos que sustentem o emprego rotineiro do CBD no tratamento da DA ou demonstrem sua capacidade de retardar a progressão clínica da doença.

Essa limitação também é evidenciada em revisão sistemática sobre o uso de canabinoides medicinais no tratamento de sintomas neuropsiquiátricos associados às demências, na qual foram identificados apenas 15 estudos clínicos com dados originais, sendo cinco ensaios controlados. Além do número reduzido de investigações, observaram-se diferenças quanto aos compostos utilizados, doses, duração do tratamento, manifestações clínicas avaliadas e desenhos metodológicos. Parte considerável dos estudos avaliou outros canabinoides ou associações entre tetraidrocanabinol (THC) e CBD, e não exclusivamente o CBD, dificultando a determinação de seus efeitos clínicos específicos na DA (Stella *et al.*, 2021).

Outro aspecto relevante refere-se à segurança do CBD nessa população. A DA acomete predominantemente pessoas idosas, frequentemente com comorbidades e submetidas à polifarmácia, condições que podem aumentar a possibilidade de eventos adversos e interações medicamentosas. O CBD apresenta características farmacocinéticas que devem ser consideradas na prática clínica e pode interagir com outros medicamentos, tornando necessária a avaliação criteriosa de sua segurança, tolerabilidade e possíveis repercussões do uso prolongado. Permanecem, portanto, lacunas relacionadas à dose terapêutica adequada, à duração do tratamento, às possíveis interações farmacológicas e ao perfil de segurança do CBD especificamente em pessoas com DA (Brucki *et al.*, 2021).

A investigação dessas questões torna-se particularmente relevante diante do impacto progressivo da DA sobre os indivíduos, seus familiares, cuidadores e os sistemas de saúde. O envelhecimento populacional acompanha o aumento da ocorrência de condições neurodegenerativas, enquanto a progressão das demências está associada à maior dependência funcional, morbimortalidade e demanda por cuidados, especialmente nos estágios mais avançados (Schwab *et al.*, 2022; Brucki *et al.*, 2022).

Diante disso, observa-se uma discrepância entre os resultados promissores provenientes de estudos experimentais e a limitada evidência clínica disponível sobre o uso do CBD na DA. A heterogeneidade dos estudos, o número reduzido de investigações clínicas, a utilização de diferentes formulações de canabinoides e as incertezas relacionadas à segurança e ao uso

prolongado dificultam a definição de seu papel terapêutico. Nesse sentido, torna-se relevante analisar criticamente as evidências disponíveis sobre o CBD no tratamento da DA, considerando seus efeitos clínicos, os aspectos relacionados à segurança, as limitações das evidências existentes e as perspectivas de sua utilização como estratégia terapêutica

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, desenvolvida com o propósito de reunir e sintetizar estudos relacionados ao potencial terapêutico do CBD na DA.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram utilizados descritores controlados dos vocabulários Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), associados a termos livres quando necessário. A estratégia de busca será estruturada a partir de três eixos principais: doença de Alzheimer, canabidiol e tratamento, com combinação dos termos por meio dos operadores booleanos AND e OR, respeitando as particularidades de cada base de dados.

5

Foram considerados elegíveis estudos publicados entre janeiro de 2016 e agosto de 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem diretamente o uso do CBD e seu potencial terapêutico na DA. Foram incluídos ensaios clínicos, estudos observacionais, estudos piloto, estudos prospectivos e estudos pré-clínicos realizados em modelos animais ou celulares. Foram excluídos estudos que abordassem exclusivamente outras demências ou outros canabinoides sem apresentação de resultados específicos para o CBD, publicações que não respondessem aos objetivos da revisão e estudos duplicados.

A seleção dos estudos foi realizada por dois pesquisadores independentes, em etapas sucessivas. Inicialmente, procedeu-se à análise dos títulos e resumos das publicações identificadas nas bases de dados. Em seguida, os trabalhos potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura na íntegra, considerando-se os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Em caso de discordância entre os pesquisadores quanto à elegibilidade, um terceiro avaliador foi consultado, visando à resolução das divergências e ao estabelecimento de consenso.

Após a seleção, os dados foram extraídos por meio de instrumento padronizado elaborado pelos pesquisadores e organizados em planilha do Microsoft Excel®. Foram registradas informações como autoria, ano de publicação, país, desenho do estudo, características da amostra ou modelo experimental, características da intervenção com CBD, dose e duração do tratamento, quando aplicáveis, desfechos avaliados, principais resultados, aspectos relacionados à segurança e tolerabilidade e limitações dos estudos.

Considerando a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, os achados foram organizados de acordo com a natureza das evidências, contemplando estudos pré-clínicos, realizados em modelos celulares e animais, e estudos clínicos conduzidos em seres humanos. A análise dos resultados considerou as diferenças entre esses níveis de evidência, de modo que os achados pré-clínicos foram interpretados como evidências experimentais, sem serem extrapolados diretamente para eficácia clínica em seres humanos.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por meio de instrumentos de avaliação crítica compatíveis com os diferentes delineamentos metodológicos identificados, permitindo considerar a robustez e as limitações das evidências durante a interpretação dos resultados.

Os achados foram analisados de maneira descritiva e crítica e organizados em categorias relacionadas aos objetivos da revisão, contemplando potencial terapêutico e efeitos observados, segurança e tolerabilidade, limitações das evidências disponíveis e perspectivas de utilização do CBD na DA. Os resultados foram organizados em tabela para favorecer a caracterização e a comparação dos estudos incluídos.

6

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade estabelecidos, foram incluídos 11 artigos nesta revisão. Os estudos selecionados abordaram diferentes aspectos relacionados ao potencial terapêutico do CBD na DA, contemplando efeitos clínicos e neurobiológicos, aspectos relacionados à segurança, limitações das evidências disponíveis e perspectivas de utilização terapêutica. Observou-se heterogeneidade quanto aos desenhos metodológicos e às populações investigadas, com a presença de estudos realizados em seres humanos, modelos animais e modelos celulares, aspecto que deve ser considerado na interpretação e comparação dos achados. A caracterização dos estudos incluídos, contemplando autoria e ano de publicação, objetivos, delineamentos metodológicos e principais achados, encontra-se apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa sobre o potencial terapêutico do CBD na DA. Itabuna, Bahia, Brasil

ID	Título do artigo	Autores e Ano	Objetivo	Metodologia	Principais achados
1	Prolonged Cannabidiol Treatment Effects on Hippocampal Subfield Volumes in Current Cannabis Users	Beale <i>et al.</i> (2018)	Examinar se a administração diária prolongada de CBD (200 mg/dia por 10 semanas) a usuários regulares de maconha reverte ou reduz alterações volumétricas do hipocampo e de suas subregiões.	Ensaio clínico aberto de 10 semanas com 18 usuários regulares de cannabis que consumiram 200 mg/dia de CBD oral mantendo o uso habitual. Avaliação por ressonância magnética estrutural (3T) no baseline e pós-tratamento com segmentação longitudinal automatizada.	Não houve alteração no volume hipocampal total, mas observou-se aumento significativo no volume do complexo subicular esquerdo (impulsionado pelo crescimento no presubículo e CA1 direito), correlacionando-se com níveis plasmáticos de CBD.
2	The effects of acute cannabidiol on cerebral blood flow and its relationship to memory: An arterial spin labelling magnetic resonance imaging study	Bloomfield <i>et al.</i> (2020)	Investigar os efeitos agudos do canabidiol (CBD) no fluxo sanguíneo cerebral (CBF) em regiões envolvidas no processamento da memória e avaliar sua relação com o desempenho cognitivo em humanos.	Estudo cruzado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com 15 participantes saudáveis que receberam 600 mg de CBD oral ou placebo, avaliados por ressonância magnética com marcação de spins arteriais (ASL) a 3T e testes de memória (N-back, digit span).	O CBD causou aumento significativo no fluxo sanguíneo cerebral no hipocampo. O aumento do CBF no córtex orbitofrontal correlacionou-se com menor tempo de reação na tarefa N-back, evidenciando modulação funcional cerebral direta pelo CBD.
3	Use of cannabinoid-based medicine among older residential care recipients diagnosed with dementia: study protocol for a double-blind randomised crossover trial	Timler <i>et al.</i> (2020)	Monitorar a segurança de uma dose purificada de óleo de medicamento à base de canabinoides (CBM) (3:2 THC:CBD) sobre os sintomas comportamentais, qualidade de vida e desconforto causado pela dor em idosos com demência.	Ensaio clínico cruzado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de 18 semanas (incluindo períodos de tratamento e washout), envolvendo 50 participantes em cuidados residenciais, utilizando escalas como NPI-NH, CMAI, QOL-AD e Abbey Pain Scale.	Por ser um protocolo, detalha o desenho metodológico rigoroso focado na segurança, titulação gradual da dose e avaliação mista (quantitativa e qualitativa) com cuidadores e equipe de enfermagem.
4	The Cannabinoids, CBDA and THCA, Rescue Memory Deficits and Reduce Amyloid-Beta and Tau Pathology in an Alzheimer's Disease-like Mouse Model	Kim <i>et al.</i> (2023)	Determinar se os fitocannabinoides ácidos CBDA e THCA aliviam características patológicas e cognitivas semelhantes às da doença de Alzheimer in vitro e in vivo.	Estudo experimental in vivo com camundongos submetidos à injeção hipocampal de amiloide-beta e cultura primária de neurônios corticais tratados com CBDA ou THCA, avaliando viabilidade, cálcio intracelular e proteínas por Western blot.	O tratamento com CBDA e THCA reverteu déficits de memória, diminuiu os níveis de amiloide-beta e proteína tau fosforilada (p-tau), atenuou a dishomeostase de cálcio e protegeu contra a neurotoxicidade.
5	The structurally diverse phytocannabinoids cannabichromene, cannabigerol and cannabinal significantly inhibit amyloid beta-evoked neurotoxicity and changes in cell morphology in PC12 cells	Marsh <i>et al.</i> (2023)	Caracterizar a capacidade de seis fitocannabinoides (CBC, CBG, CBN, CBDV, CBD e delta-9-THC) de interromper a agregação de beta-amiloide e proteger contra a neurotoxicidade e alterações morfológicas induzidas por A-beta em células PC12.	Avaliação da viabilidade celular pelo ensaio MTT (peroxidação lipídica e citotoxicidade), microscopia eletrônica de transmissão para agregação de A-beta e microscopia confocal com fluorescência e análise morfométrica para morfologia celular.	CBC, CBG e CBN inibiram significativamente a neurotoxicidade induzida por A-beta e protegeram contra o colapso de neuritos. CBC, CBN e CBDV inibiram a agregação amiloide, demonstrando forte potencial neuroprotetor de fitocannabinoides menores.

ID	Título do artigo	Autores e Ano	Objetivo	Metodologia	Principais achados
6	Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease with a Cannabis-Based Magistral Formulation: An Open-Label Prospective Cohort Study	Navarro CE e Pérez JC, (2024)	Avaliar se o óleo rico em canabidiol (CBD) é eficaz, seguro e bem-tolerado no tratamento de sintomas neuropsiquiátricos (NPS) secundários à doença de Alzheimer.	Coorte prospectiva aberta com 59 pacientes com Alzheimer com NPS não tratados, que receberam formulação magistral rica em CBD administrada sublingualmente com titulação semanal, acompanhados por até 24 meses.	94,9% dos pacientes alcançaram redução superior a 30% na pontuação de gravidade do NQ aos 3 meses, com diminuição marcante na sobrecarga e sofrimento dos cuidadores e excelente perfil de segurança longo prazo.
7	Cannabidiol for behavior symptoms in Alzheimer's disease (CANBIS-AD): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Velayudhan et al. (2024)	Avaliar a viabilidade e obter evidências preliminares de eficácia do canabidiol (CBD) para sintomas comportamentais e psicológicos da demência (BPSD) em pacientes com Alzheimer.	Ensaio clínico de Fase 2a, paralelo, duplo-cego e controlado por placebo. 16 participantes com Alzheimer e BPSD foram randomizados para receber cápsulas de CBD (até 600 mg/dia) ou placebo por 6 semanas.	Adesão de 100% e retenção de 94%. Houve sinais de melhora clínica nas pontuações da escala NPI (apatia, ansiedade, agitação e alucinações) no grupo CBD com perfil de segurança consistente (tonturas leves e alteração hepática transitória).
8	Sativex (nabiximols) for the treatment of Agitation & Aggression in Alzheimer's dementia in UK nursing homes: a randomised, double-blind, placebo-controlled feasibility trial	Albertyn et al. (2025)	Explorar a viabilidade e a segurança do uso de nabiximols (Sativex® - spray oromucosal de THC:CBD 1:1) como tratamento para agitação e agressividade em pacientes com demência de Alzheimer em lares de idosos.	Ensaio clínico de viabilidade randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (estudo STAND). 29 participantes com Alzheimer provável e agitação foram randomizados para receber placebo ou nabiximols por 4 semanas com titulação ascendente.	A administração por spray oromucosal demonstrou alta viabilidade e excelente tolerabilidade (o reações adversas graves e retenção de 100%), sustentando a viabilidade de um estudo confirmatório de Fase 3.
9	Molecular pathogenesis of Alzheimer's disease onset in a mouse model: effects of cannabidiol treatment	Bishara et al. (2025)	Resolver a patogênese molecular da transição do comprometimento cognitivo para o início da neuropatologia da doença de Alzheimer e determinar o impacto do tratamento dietético com canabidiol (CBD).	Administração diária de CBD via dieta (80-100 mg/kg/dia) em camundongos machos 3xTg-AD e controles selvagens dos 4,5 aos 6,5 meses de idade. Utilizou-se sequenciamento de RNA (transcriptômica), metabolômica e testes comportamentais (labirinto aquático, campo aberto).	O tratamento com CBD eliminou ou reverteu em mais de 75% a direção de expressão de mais de 1.000 biomarcadores associados ao início da DA, silenciando assinaturas patológicas metabólicas, inflamatórias e resgatando a memória espacial.
10	Efficacy of a Neuroimmune Therapy Including Pineal Methoxyindoles, Angiotensin 1-7, and Endocannabinoids in Cancer, Autoimmune, and Neurodegenerative Diseases	Lissoni et al. (2025)	Avaliar a segurança e a eficácia de um regime neuroimune compreendendo metoxindóis pineais, angiotensina 1-7 e canabidiol (CBD) em pacientes com doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) refratárias.	Estudo clínico retrospectivo e intervencionista (antes e depois) com 306 pacientes adultos com DCNT, avaliando exames clínicos, respostas tumorais, autoanticorpos, testes cognitivos e a razão linfócito-monócito (LMR).	O regime neuroimune gerou benefícios clínicos em 69% dos pacientes (210/306). Houve controle do déficit cognitivo em 67% dos casos de Alzheimer e benefícios neurológicos em 58% dos casos de Parkinson, sem toxicidade relevante.
11	A predictive machine learning model for cannabinoid effect based on image detection of reactive oxygen species in microglia	Sinclair et al. (2025)	Desenvolver uma plataforma de aprendizado de máquina preditiva baseada em imagens para avaliar o efeito do CBD na mitigação do estresse oxidativo e de espécies reativas de oxigênio (ROS) em microglia.	Estudo in vitro com células microgliais humanas HMC3 tratadas com ativadores imunes (LPS, amiloide-beta e GP120), com ou sem CBD, utilizando microscopia confocal com CellROX e redes neurais convolucionais (CNN).	O pré-tratamento com CBD atenuou significativamente os níveis de ROS induzidos pelos estímulos inflamatórios. A combinação de imagem confocal e deep learning mostrou-se altamente eficaz para avaliar propriedades neuroprotetoras.

Fonte: ARAÚJO MO, et al., 2026.

A DA é caracterizada por alterações progressivas estruturais e funcionais em diferentes regiões cerebrais, incluindo o hipocampo, estrutura diretamente relacionada à memória. Nesse contexto, alterações na perfusão cerebral têm sido investigadas como possíveis componentes envolvidos no comprometimento cognitivo observado na doença. Bloomfield *et al.* (2020) investigaram, por meio de ressonância magnética por marcação de spin arterial (ASL-MRI), o efeito de uma dose única de 600 mg de CBD oral em comparação ao placebo em voluntários saudáveis. O estudo encontrou aumento estatisticamente significativo do fluxo sanguíneo cerebral regional no hipocampo (diferença média de 15,00 mL/100 g/min, correspondente a um incremento de 12,69%; $p = 0,004$), além de aumento no córtex orbitofrontal (10,04 mL/100 g/min, incremento de 7,02%; $p = 0,019$), embora este último resultado não tenha permanecido significativo após a correção de Holm-Bonferroni.

Embora não tenham sido observadas diferenças imediatas no desempenho geral dos testes cognitivos de memória, verificou-se correlação negativa significativa entre o aumento do fluxo sanguíneo induzido pelo CBD no córtex orbitofrontal e o tempo de reação na tarefa 2-back de memória de trabalho ($r = -0,73$; $p = 0,005$). Esse resultado indica associação entre maior perfusão nessa região e menor tempo de reação, não sendo suficiente, entretanto, para estabelecer melhora cognitiva decorrente do CBD. Estudo pré-clínico também sugerem que o composto pode atuar sobre processos relacionados à neurogênese hipocampal e à plasticidade sináptica (Campos *et al.*, 2017). Entretanto, a interpretação conjunta dessas evidências requer cautela, considerando as diferenças entre modelos experimentais e estudos realizados em seres humanos. Apesar desses achados, a extrapolação dos resultados de Bloomfield *et al.* (2020) para a DA deve ser realizada com cautela, uma vez que a investigação envolveu indivíduos saudáveis, avaliou uma única dose de CBD e não analisou desfechos relacionados à progressão da demência. Assim, o estudo fornece evidências de efeitos fisiológicos agudos sobre a perfusão cerebral, mas não demonstra eficácia terapêutica do CBD na DA.

Alterações estruturais do hipocampo também têm sido investigadas em estudos sobre exposição prolongada ao CBD. Nesse sentido, Beale *et al.* (2018) avaliaram os efeitos do uso prolongado de CBD sobre sub-regiões hipocampais, incluindo presúbulo, subúbulo e CA1. Essas estruturas apresentam particular interesse no contexto das doenças neurodegenerativas por estarem entre as regiões vulneráveis a alterações estruturais relacionadas ao comprometimento cognitivo.

Os autores avaliaram participantes com histórico de uso crônico de cannabis, e não indivíduos com diagnóstico de DA, aspecto fundamental para a interpretação dos resultados. O estudo investigou o efeito do uso diário de 200 mg de CBD oral durante aproximadamente 10 semanas. Embora não tenha ocorrido alteração significativa no volume total do hipocampo, observou-se aumento de 1,58% no volume do complexo subicular esquerdo ($p = 0,017$), acompanhado de aumento de 2,83% no parasubículo esquerdo ($p = 0,035$) e tendências de aumento no presubículo esquerdo ($p = 0,058$) e no subículo esquerdo ($p = 0,066$). Em participantes com volumes hipocâmpais previamente reduzidos, foram observadas alterações no presubículo esquerdo e no subcampo CA1 direito ($p = 0,036$). Além disso, maiores concentrações plasmáticas de CBD estiveram associadas ao aumento do complexo subicular direito e do volume hipocâmpal total.

Esses achados sugerem possível influência do CBD sobre a plasticidade estrutural de determinadas sub-regiões hipocâmpais. Entretanto, não permitem afirmar que o composto exerça efeito restaurador sobre estruturas degeneradas pela DA, uma vez que a população estudada não apresentava essa condição. Assim, os resultados devem ser compreendidos como evidências indiretas que sustentam a realização de estudos específicos em indivíduos com DA, e não como demonstração de neuroproteção clínica nessa população.

10

Em modelos experimentais, também têm sido investigados os efeitos dos fitocanabinoides sobre mecanismos relacionados à toxicidade da proteína beta-amiloide ($A\beta$). Marsh *et al.* (2023) avaliaram seis fitocanabinoides --- CBD, Δ^9 -THC, CBC, CBG, CBN e CBDV --- em modelo celular neuronal PC12 exposto à $A\beta$. Os resultados demonstraram que o CBD apresentou efeito protetor modesto, com 81,78% de viabilidade celular ($p = 0,0171$), enquanto CBN, CBC e CBG apresentaram índices de viabilidade de 96,5%, 92,32% e 89,74%, respectivamente ($p < 0,0001$).

O tratamento isolado com $A\beta$ provocou alterações morfológicas caracterizadas por retração de neuritos e arredondamento celular. CBC e CBG apresentaram maior capacidade de preservar a morfologia celular e as projeções neuríticas, enquanto CBD e Δ^9 -THC não reverteram essas alterações no modelo avaliado. Os resultados são particularmente relevantes por demonstrarem que a atividade antioxidante atribuída ao CBD não necessariamente corresponde à maior atividade anti-amiloide ou neuroprotetora em todos os parâmetros investigados.

Dessa forma, os achados de Marsh *et al.* (2023) demonstram que os efeitos do CBD podem variar de acordo com o desfecho e o modelo experimental analisado. Embora apresente propriedades antioxidantes, seu efeito citoprotetor diante da toxicidade induzida por A β foi mais limitado que o observado para alguns canabinoides secundários. Além disso, por se tratar de investigação *in vitro*, esses resultados não permitem estabelecer eficácia clínica ou definir os efeitos desses compostos sobre a progressão da DA em seres humanos.

Resultados pré-clínicos mais recentes também apontam possíveis efeitos do CBD sobre alterações moleculares relacionadas à progressão da doença. Bishara *et al.* (2025) avaliaram alterações transcriptômicas e metabolômicas durante a transição do comprometimento cognitivo leve para alterações compatíveis com a DA em modelo murino triplo-transgênico (3xTg-AD) submetido ao tratamento crônico com CBD dietético, na dose de 80–100 mg/kg/dia. Foram identificados 918 marcadores genéticos com expressão alterada no sangue e no cérebro, sendo 447 downregulated e 471 upregulated. Entre eles, 240 correspondiam a biomarcadores também descritos na patologia humana, e o tratamento com CBD reduziu a significância estatística das alterações em 178 desses 240 marcadores.

O tratamento também esteve associado à modulação da expressão de genes relacionados à sinalização sináptica, plasticidade neuronal, função vascular e processos associados à fisiopatologia da doença, incluindo *Foxp2*, *Vgf*, *Peg3*, *Smad9*, *Angptl6* e *Apoe*, além de genes relacionados a canais de cálcio e potássio. Alterações metabolômicas cerebrais observadas no modelo também foram amplamente atenuadas após o tratamento. No âmbito comportamental, os animais tratados apresentaram melhora parcial em parâmetros de aprendizagem e memória espacial de curto prazo avaliados pelo Labirinto Aquático de Morris, enquanto os efeitos sobre ansiedade e funções executivas foram mais limitados.

Apesar da amplitude dos efeitos moleculares identificados, esses resultados permanecem restritos a um modelo animal e não podem ser diretamente transpostos para seres humanos. Além disso, as doses empregadas e as características farmacocinéticas do tratamento experimental dificultam sua equivalência direta com esquemas terapêuticos utilizados clinicamente. Dessa forma, o estudo amplia a compreensão sobre possíveis mecanismos associados ao CBD, mas não estabelece sua eficácia ou segurança no tratamento de pacientes com DA.

Sinclair *et al.* (2025) avaliaram, em células microgлияis humanas HMC3, a capacidade do CBD (10 μ g/mL) de mitigar o estresse oxidativo (mensurado pelo marcador fluorescente

CellROX) induzido por três ativadores imunes: lipopolissacarídeo (LPS; 100 ng/mL), peptídeo citotóxico A β 42 (100 nM) e a glicoproteína do HIV GP120 (500 pM). O pré-tratamento de 12 horas com CBD reduziu de forma estatisticamente significativa o sinal de ROS em células desafiadas por LPS (redução na densidade integrada bruta e área celular, $p < 0,001$) e por A β (redução na intensidade média, intensidade máxima e densidade integrada, $p < 0,01$). No entanto, o CBD não alterou significativamente os níveis de ROS em células tratadas com a proteína GP120. Esses achados sugerem que o efeito antioxidante observado pode variar conforme o estímulo utilizado, reforçando a necessidade de cautela na extrapolação desses resultados para a fisiopatologia da DA.

Em contexto clínico, Lissoni *et al.* (2025) avaliaram, em estudo retrospectivo, um regime terapêutico combinado constituído por canabidiol (40 mg/dia), melatonina (100 mg/dia), 5-metoxitriptamina (30 mg/dia) e angiotensina 1-7 (1,0 mg/dia). Entre os pacientes com doença de Alzheimer, os autores relataram controle do déficit cognitivo em 67% dos casos, acompanhado de aumento da razão linfócito-monócito (LMR) de $2,3 \pm 0,2$ para $3,6 \pm 0,3$ entre os indivíduos responsivos. Entretanto, por se tratar de uma intervenção composta por múltiplas substâncias e de um estudo retrospectivo, os resultados não permitem atribuir especificamente ao CBD os efeitos observados. Dessa forma, o estudo fornece evidências clínicas sobre o potencial da abordagem terapêutica combinada, mas apresenta contribuição limitada para a avaliação da eficácia do canabidiol de forma isolada na doença de Alzheimer.

Nesse contexto, Navarro CE e Pérez JC (2024), realizaram um estudo de coorte com óleo rico em CBD (proporção CBD:THC de 50:1), avaliando 59 pacientes idosos (idade média de 78,9 anos, tempo médio com DA de 6,7 anos e mediana no Escore de Deterioração Global GDS = 6) tratados por via sublingual com uma formulação de 100 mg/mL de CBD e $< 1,9$ mg/mL de THC. A duração média do acompanhamento foi de 23,2 meses, com dose diária mediana mantida em 111 mg/dia de CBD (1,49 mg/kg/dia).

Após três meses de tratamento, a mediana da pontuação de gravidade no NPI-Q reduziu de 24 para 12 pontos ($p < 0,001$). Do total de participantes, 94,9% apresentaram redução superior a 30% na gravidade dos sintomas comportamentais às 12 semanas e 54,2% apresentaram redução superior a 50%. Entre os pacientes acompanhados continuamente, o benefício clínico relatado permaneceu em 93,8% aos 24 meses. Também foram observadas reduções estatisticamente significativas nos 12 domínios avaliados pelo NPI-Q ($p < 0,001$). Em relação à segurança, apenas 1,7% dos participantes (1/59) apresentou evento adverso, caracterizado por sonolência reversível

após a suspensão, sem registro de alterações laboratoriais das funções hepática, renal ou hematológica durante 12 meses de acompanhamento.

Apesar dos resultados favoráveis, a ausência de grupo controle e o caráter aberto do estudo limitam o estabelecimento de relação causal entre a intervenção e a melhora observada. Além disso, a formulação utilizada continha pequena concentração de THC, não permitindo caracterizá-la como intervenção exclusivamente com CBD.

Velayudhan *et al.* (2024) realizaram um ensaio clínico randomizado fase 2a com CBD puro (estudo CANBIS-AD), duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou o uso de cápsulas orais de CBD puro, com dose inicial de 200 mg/dia e titulação até 600 mg/dia, durante 6 semanas em 16 pacientes com DA e sintomas neuropsiquiátricos. Foram analisados oito participantes no grupo CBD e sete no grupo placebo. Observou-se adesão de 100% e retenção de 94%. O grupo tratado com CBD apresentou maior redução média no escore total da escala NPI-C ($-29,86 \pm 51,50$) em comparação ao grupo placebo ($-10,14 \pm 38,15$), com reduções observadas nos domínios de alucinações, ansiedade, agitação, apatia/indiferença e irritabilidade/labilidade.

Em relação à segurança, foram relatados eventos adversos leves e transitórios, destacando-se tontura (63% no grupo CBD versus 0% no placebo), quedas (25% versus 43%, respectivamente) e elevações transitórias das enzimas hepáticas. Embora o delineamento randomizado, duplo-cego e controlado por placebo represente maior rigor metodológico, o reduzido tamanho amostral e o curto período de acompanhamento limitam conclusões sobre eficácia e segurança em longo prazo. Dessa forma, os achados devem ser interpretados como evidências clínicas preliminares.

A seleção da via de administração e do esquema de dosagem é fundamental para a viabilidade do tratamento em populações geriátricas frágeis, deste modo, Albertyn *et al.* (2025) fizeram um ensaio de viabilidade STAND com spray oromucosal THC:CBD (Sativex® 1:1). Eles estudaram a administração oromucosal de Sativex® (10,8 mg de THC /10 mg de CBD diários) em 29 idosos institucionalizados em ILPIs no Reino Unido com DA provável (67% a 71% em estágio grave FAST = 7), cuja alcançou 100% de retenção às 4 e 8 semanas e 100% de adesão ao tratamento, visto que a via oromucosal contorna barreiras frequentes na demência grave, como a disfagia ou a recusa de deglutição, além de evitar a metabolização de 1ª passagem, demonstrando alta viabilidade. Os escores na escala CMAI reduziram de 95,5 no baseline para 77,0 na 4ª semana no grupo nabiximols (e de 71,5 para 58,2 no grupo placebo). O tamanho de

efeito ajustado foi modesto ($d = 0,23$ na semana 4 e $d = 0,08$ na semana 8), impactado pela redução do recrutamento durante a pandemia de COVID-19.

Timler *et al.* (2020) realizaram um protocolo de ensaio crossover de 18 semanas desenhado para testar um óleo purificado com proporção 3:2 de THC:CBD (25 mg/mL de THC e 17 mg/mL de CBD) em 50 idosos institucionalizados (estudo CogniCann 3:2). Aplica o princípio "start low and go slow", iniciando com 2,5 mg de THC no 1º e 2º dia e escalando gradualmente até o limite máximo de 50 mg de THC e 34 mg de CBD diários. O protocolo destaca que o THC atua como agonista parcial CB₁ (reduzindo dor, melhorando apetite e inibindo a acetilcolinesterase de forma similar à donepezila), enquanto o CBD atua como agonista inverso CB₁ (promovendo neurogênese, vasodilatação, fluxo sanguíneo cerebral e propriedades anti-inflamatórias e ansiolíticas), modulando e mitigando os efeitos psicoativos indesejados do THC.

Quanto à robustez metodológica, observou-se maior rigor entre os estudos clínicos que adotaram estratégias de controle e redução de vieses. Nesse sentido, Velayudhan *et al.* (2024) apresentaram o delineamento clínico mais robusto entre os estudos incluídos, por se tratar de ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, embora o reduzido tamanho amostral e o curto período de acompanhamento limitem a interpretação dos resultados. Albertyn *et al.* (2025) também empregaram comparação entre grupos e acompanhamento prospectivo, porém em um estudo de viabilidade com intervenção contendo THC e CBD, restringindo sua contribuição para a avaliação do efeito isolado do CBD. Em contraste, os estudos de Navarro CE e Pérez JC (2024) e Lissoni *et al.* (2025) apresentam menor robustez para estabelecer relação causal, devido, respectivamente, ao delineamento aberto sem grupo controle e ao caráter retrospectivo associado a uma intervenção composta por múltiplas substâncias. Os estudos realizados em modelos celulares e animais apresentaram relevância para a investigação de mecanismos biológicos e efeitos pré-clínicos, mas, por sua própria natureza experimental, não permitem estabelecer eficácia clínica em seres humanos. Assim, embora alguns estudos apresentem maior rigor metodológico dentro de seus respectivos delineamentos, a evidência disponível permanece limitada pela heterogeneidade dos modelos, populações, intervenções e desfechos avaliados.

Em conjunto, os estudos analisados apontam efeitos biológicos potencialmente relevantes do CBD sobre perfusão cerebral, plasticidade hipocampal, estresse oxidativo e alterações moleculares relacionadas à neurodegeneração. Entretanto, observa-se importante

predomínio de evidências indiretas e pré-clínicas. Os estudos em seres humanos apresentados foram realizados em indivíduos sem DA, enquanto parte expressiva dos achados deriva de modelos celulares ou animais. Essa heterogeneidade limita a extrapolação dos resultados para a prática clínica e evidencia uma lacuna entre a plausibilidade biológica do CBD e a demonstração de benefício terapêutico em pacientes com DA.

Diante dos objetivos desta revisão, esses achados devem ser interpretados principalmente como evidências acerca do potencial terapêutico e das perspectivas de utilização do CBD, e não como comprovação de sua eficácia clínica. A definição de seu papel no tratamento da DA requer estudos clínicos controlados que avaliem desfechos cognitivos, comportamentais e funcionais, bem como dose, duração do tratamento, tolerabilidade, eventos adversos e interações medicamentosas, especialmente considerando a população idosa e a frequente presença de comorbidades e polifarmácia.

4 CONCLUSÃO

A presente revisão permitiu analisar o potencial terapêutico do canabidiol no tratamento da DA, considerando seus efeitos clínicos e neurobiológicos, aspectos relacionados à segurança, limitações das evidências disponíveis e perspectivas de utilização. Os estudos analisados apontaram possíveis efeitos do CBD sobre mecanismos relacionados à neuroproteção, ao estresse oxidativo, à plasticidade neuronal e à perfusão cerebral, além de resultados clínicos preliminares sobre sintomas neuropsiquiátricos associados à DA. Entretanto, esses achados apresentaram importante heterogeneidade quanto aos modelos estudados, às populações, às doses, às formulações utilizadas e aos desfechos avaliados.

No âmbito clínico, embora tenham sido observados resultados favoráveis em alguns estudos envolvendo pacientes com DA, as evidências permanecem limitadas pelo reduzido número de participantes, pelo curto período de acompanhamento de algumas investigações e pela utilização de formulações que nem sempre avaliaram o CBD de forma isolada. Quanto à segurança, os estudos incluídos indicaram, de modo geral, boa tolerabilidade, embora tenham sido relatados eventos adversos e alterações transitórias, reforçando a necessidade de atenção, especialmente diante da idade avançada, das comorbidades e da polifarmácia frequentes nessa população.

Dessa forma, as evidências disponíveis ainda não permitem estabelecer de maneira conclusiva a eficácia do CBD como tratamento da DA nem sustentar sua utilização rotineira com essa finalidade. Os achados, contudo, justificam a continuidade das investigações,

especialmente por meio de ensaios clínicos randomizados e controlados, com amostras maiores, acompanhamento prolongado e protocolos padronizados de dose e formulação, capazes de esclarecer a eficácia, a segurança e o possível papel terapêutico do CBD na DA.

REFERÊNCIAS

ALBERTYN CP, *et al.* Sativex (nabiximols) for the treatment of Agitation and Aggression in Alzheimer's dementia in UK nursing homes: a randomised, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. *Age and Ageing*, v. 54, n. 6, 2025.

BEALE C, *et al.* Prolonged cannabidiol treatment effects on hippocampal subfield volumes in current cannabis users. *Cannabis Cannabinoid Res.* v. 3, n. 1, p. 94-107, 2018.

BISHARA MA, *et al.* Molecular pathogenesis of Alzheimer's disease onset in a mouse model: effects of cannabidiol treatment. *Front Neurosci*, 19:1667585, 2025.

BLOOMFIELD MAP, *et al.* The effects of acute cannabidiol on cerebral blood flow and its relationship to memory: An arterial spin labelling magnetic resonance imaging study. *J Psychopharmacol*, v. 34, n. 9, p. 981-989, 2020.

BRUCKI SMD, *et al.* Cannabinoids in Neurology: position paper from Scientific Departments from Brazilian Academy of Neurology. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 79, n. 4, p. 354-369, 2021.

BRUCKI SMD, *et al.* Manejo das demências em fase avançada: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 16, n. 3, supl. 1, p. 101-120, 2022.

CAMPOS AC, *et al.* Plastic and neuroprotective mechanisms involved in the therapeutic effects of cannabidiol in psychiatric disorders. *Frontiers in Pharmacology*, v. 8, p. 269, 2017.

CARAMELLI P, *et al.* Tratamento da demência: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 16, n. 3, supl. 1, p. 88-100, 2022.

HICKEY JP, *et al.* Modulation of oxidative stress and neuroinflammation by cannabidiol (CBD): promising targets for the treatment of Alzheimer's disease. *Current Issues in Molecular Biology*, v. 46, n. 5, p. 4379-4402, 2024.

KIM J, *et al.* The cannabinoids, CBDA and THCA, rescue memory deficits and reduce amyloid-beta and tau pathology in an Alzheimer's disease-like mouse model. *Int J Mol Sci*, v. 24, n. 6827, 2023.

LISSONI P, *et al.* Efficacy of a neuroimmune therapy including pineal methoxyindoles, angiotensin 1-7, and endocannabinoids in cancer, autoimmune, and neurodegenerative diseases. *Clinical Interventions in Aging*, v. 20, p. 513-522, 2025.

MARSH DT, *et al.* The structurally diverse phytocannabinoids cannabichromene, cannabigerol and cannabinal significantly inhibit amyloid β -evoked neurotoxicity and changes in cell morphology in PC12 cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* v. 134, p. 293-309, 2023.

NAVARRO CE, PÉREZ JC. Treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease with a cannabis-based magistral formulation: an open-label prospective cohort study. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, v. 7, p. 160-170, 2024.

SCHWAB EDP, *et al.* Hypothesis on ontogenesis and pathophysiology of Alzheimer's disease. *Einstein (São Paulo)*, v. 20, p. 1-12, 2022.

SINCLAIR P, *et al.* A predictive machine learning model for cannabinoid effect based on image detection of reactive oxygen species in microglia. *Plos One*, v. 20, n. 3, 2025.

STELLA F, *et al.* Medical cannabinoids for treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, Porto Alegre, v. 43, n. 4, p. 243-255, 2021.

TIMLER A, *et al.* Use of cannabinoid-based medicine among older residential care recipients diagnosed with dementia: study protocol for a double-blind randomised crossover trial. *Trials*, v. 21, n. 188, 2020.

VELAYUDHAN L, *et al.* Cannabidiol for behavior symptoms in Alzheimer's disease (CANBIS-AD): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *International Psychogeriatrics*, v. 36, n. 12, 2024.