

Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura

Canabinoid as a new therapeutic option in Parkinson's and Alzheimer's diseases: a literature review

Marcelo Ferrari de Almeida Camargo Filho, Aline Puzzi Romanini, Beatriz Cavalheiro Pyrich, Erica Pedri, Giovanna Correa Fontoura, Luís Augusto Zorrer, Vitoria Diana Mateus de Almeida Gonçalves Viktor Cleto Morais Gianini, Juliane Centeno Müller

RESUMO

Os derivados canabinoides podem ser vistos como novos potenciais terapêuticos para o tratamento da doença de Parkinson e Alzheimer. Assim, esta revisão teve como objetivo descrever os efeitos terapêuticos e adversos do uso de canabidiol e de delta-9-tetrahidrocannabinol nas doenças de Parkinson e de Alzheimer. Para tanto, foi realizada uma busca na base de dados Medline no período entre 2007 e 2017. Os descritores utilizados foram (Tetrahydrocannabinol OR Cannabidiol) AND (Parkinson OR Alzheimer) AND (Treatment OR Therapeutics). Os resultados mostraram efeitos terapêuticos promissores do canabidiol e do delta-9-tetrahidrocannabinol nestas doenças, tais como redução de sintomas motores e cognitivos, e ação neuroprotetora. Estes resultados podem ser explicados, em parte, pelos efeitos antioxidante, antiinflamatório, antagonista de receptores CB1, ou pela ativação de receptores PPAR-gama produzido por estas substâncias. Além disso, poucos efeitos adversos foram descritos, como boca seca e sonolência. Nesse contexto, estes resultados evidenciam a necessidade de novas pesquisas a respeito dos efeitos terapêuticos e adversos de canabinoides com maiores doses e períodos de exposição, para quem sabe, em um futuro próximo, ser possível olhar estas substâncias como uma opção terapêutica mais eficaz e segura para estes pacientes.

Palavras-chave: terapêutica, tetraidrocanabidiol, canabidiol, tratamento, alzheimer, parkinson.

ABSTRACT

Cannabinoid derivatives can be viewed as a novel therapeutic potentials for the treatment of Parkinson's and Alzheimer's disease. Thus, this review aimed to describe the therapeutic and adverse effects of the use of cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol in Parkinson's and Alzheimer's disease. A search of the Medline database was carried out between 2007 and 2017. The descriptors used were (Tetrahydrocannabinol OR Cannabidiol) AND (Parkinson OR Alzheimer) AND (Treatment OR Therapy). The results showed promising therapeutic effects of cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol in Parkinson and Alzheimer's diseases, such as the reduction of motor and cognitive symptoms and neuroprotective action. These results may be explained, in part, by the anti-inflammatory and antioxidant effects, by CB1 receptor antagonism, or by the activation of PPAR-gamma receptors, produced by these substances. In addition, few adverse effects have been reported, such as dry mouth and drowsiness. In this context, these results highlight the need for further research on the therapeutic and adverse effects of cannabinoids with higher doses and periods of exposure, for whom, in the near future, it is possible to view these substances as a more effective and safe therapeutic option for these patients.

Keywords: therapeutics, tetrahydrocannabinol, cannabidiol, treatment, alzheimer, parkinson.

Trabalho realizado no Curso de Medicina da Faculdades Pequeno Príncipe

Endereço para correspondência: Professora de farmacologia Juliane Centeno Müller, Av. Iguazu, 333 Rebouças CEP: 80230-020, Curitiba - PR, Tel.: (41) 3310-1500, e-mail: julimuller2@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida observada no Brasil no início de 1940 ocorreu devido à redução da mortalidade. Isso resultou em um aumento de doenças crônico-degenerativas, tais como a doença de Parkinson (DP) e a doença de Alzheimer (DA).^{1,2}

A DA é definida como uma doença neurodegenerativa com perda progressiva de memória e sintomas cognitivo-comportamentais.³ É uma das causas mais comuns de demência e tem acometido cada vez mais indivíduos, tornando-se um grande problema econômico e social.⁴ Além disso, a progressão da doença é caracterizada pelo surgimento de sintomas tanto neuropsiquiátricos como não-cognitivos, impactando a vida do enfermo e de seu cuidador. Dentre os diversos sintomas, pode listar-se perda da memória, agitação psicomotora, depressão, transtornos afetivos com isolamento social, falha no reconhecimento facial, entre outros.^{3,5}

Exames anatomopatológicos *post-mortem* do córtex temporal de pacientes com DA mostraram depósitos extracelulares de proteínas beta-amiloides, que formam placas neurais. No meio intracelular, observou-se o desenvolvimento de emaranhados de neurofibrilas de proteína *tau* hiperfosforilada. Esta proteína em sua ação normal é responsável pela organização do citoesqueleto dos neurônios.⁵ Esses achados, juntamente com o processo neuroinflamatório e o aumento do estresse oxidativo presente nos tecidos neurais, estão relacionados com o surgimento e progressão da DA.^{6,7} A neuroinflamação relaciona-se com a ativação da micróglia, que fagocita os depósitos beta-amilóide liberando citocinas pró-inflamatórias (IL-1, TNF-alfa e quimiocinas). Ocorre também a liberação de glutamato e espécies reativas de oxigênio, resultando em neurotoxicidade e dano oxidativo, levando ao aumento do dano cerebral.⁸ Outro fator desencadeante é a redução da síntese de colesterol, processo que está ligado à neurodegeneração e à etiologia da DA.⁹

As atuais terapias medicamentosas para a doença de Alzheimer apresentam eficácia questionável, atuando somente no alívio de sintomas. O tratamento não impede a progressão da doença, apenas oferece benefícios limitados na função cognitiva. Além disso, estão relacionados a vários efeitos adversos.^{10,11} Entre as drogas aprovadas, os inibidores da acetilcolinesterase, como o Donepezil (Erantz®)¹² são as mais usadas, embora apresentem efeito terapêutico em no máximo 20% dos pacientes com Alzheimer. Essa classe apresenta como efeitos adversos

náusea, diarreia, vômito, perda de peso, insônia, infecção no trato urinário, entre outros.¹³ Alguns sintomas típicos comportamentais da DA são controlados com o uso de outros medicamentos de classes diversas, como antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivantes e benzodiazepínicos, aumentando o número de reações adversas e interações medicamentosas.^{14,15,16}

Já na doença de Parkinson, descrita por James Parkinson, em 1817¹⁷, mantém sua definição até os dias de hoje. Parkinson detalhou movimentos involuntários com força muscular diminuída em membros. Relatou propensão de curvatura de tronco para frente e aceleração do ritmo de caminhada, com preservação dos sentidos e do intelecto. Os principais sintomas, conhecidos como *parkinsonismo*, incluem sintomas motores e não motores.

Os sintomas motores da doença de Parkinson incluem tremor de repouso, rigidez muscular, bradicinesia e acinesia, marcha parkinsoniana e redução na expressão facial. Dentre os sintomas não motores estão a depressão, alterações cognitivas, alterações da qualidade da voz e distúrbios autonômicos.^{18,19} Grande parte desses sintomas ocorre devido à perda gradual dos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo. Com isso, regiões que necessitam de dopamina, como os gânglios da base, tornam-se atrofiadas.²⁰ Acredita-se que a bradicinesia seja resultado da ausência de dopamina no corpo estriado, que acaba provocando desequilíbrio entre as respostas inibitórias e excitatórias. Isso se traduz em maior lentidão na progressão dos movimentos, especialmente os automáticos.^{21,22} A rigidez característica da doença acaba produzindo uma expressão facial característica do paciente, chamada de hipomímia.^{21,23} O paciente também apresenta postura corporal característica em flexão - hiperlordose cervical -, causada por desordem nos sistemas vestibulares, visuais e proprioceptivos.^{21,23}

O processo de perda neuronal ainda não está totalmente esclarecido, porém há fortes indícios de que o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial apresentam papel importante na patogenia da DP.²⁴

O diagnóstico da DP é baseado na história clínica do paciente. Segundo a Sociedade Internacional de Parkinson e Desordens do Movimento (MDS), o primeiro critério é a presença de parkinsonismo - definido como bradicinesia combinado com tremor ou rigidez, ou ambos -, somado a (a) ausência absoluta de critério de exclusão de DP, (b) pelo menos dois critérios de suporte e (c) ausência de sinais de alerta.²⁵ A terapia da DP utiliza medicamentos que

aliviam os sintomas da síndrome, sendo a levodopa a droga mais prescrita. Embora este medicamento alivie os sintomas, seu uso a longo prazo está associado a efeitos adversos motores, como discinesias, e a perda da eficácia.²⁷

Os canabinoides naturais são derivados da planta *Cannabis sativa*, que possui como principais compostos ativos o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), o canabidiol (CBD) e o tetrahydrocannabivarin.²⁸ O mecanismo de ação dos canabinoides baseia-se na ativação do sistema endocanabinoide, através de receptores canabinoides, que resulta na liberação de neurotransmissores, com destaque para o glutamato.²⁹ No sistema nervoso são encontrados dois tipos de receptores canabinoides, o CB1, predominante no sistema nervoso central, e o CB2, que constitui o principal receptor nos tecidos periféricos.^{29,30}

Os receptores CB1 e CB2 fazem parte da grande família dos receptores acoplados à proteína G e possuem um agonista endógeno, cuja estrutura química é derivada do di-benzopirano: o próprio Δ^9 -THC. Existem ainda 3 outros grupos de agonistas sintéticos, que diferem em estrutura química. O segundo grupo é representado pelo composto CP 55, 940, semelhante ao Δ^9 -THC, mas sem anel pirano. O terceiro grupo é formado por aminoalquil-indol, representado pelo WIN 55,212-2. O quarto grupo sintético é derivado do ácido araquidônico.²⁹

A ligação entre o agonista e o seu receptor irá desencadear uma cascata de sinalização intracelular resultando tanto na inibição da adenilato ciclase e dos canais de cálcio dependentes de voltagem, como também na ativação dos canais de potássio e proteínas quinase ativadas por mitógenos (MAP quinases).²⁹

Os derivados canabinoides estudados já estão sendo utilizados na terapia de diversas doenças, como o glaucoma³¹, esclerose múltipla³² e câncer³³. Seus efeitos incluem redução de efeitos adversos do tratamento quimioterápico³³ e alívio sintomático dessas doenças^{31,32}. Suas ações envolvem: melhora da náusea e vômito, estimulação da fome em pacientes portadores de HIV e em tratamento por quimioterapia e analgesia³³, bem como redução da pressão intraocular³¹. Entretanto, o uso de canabinoides já foi relacionado a efeitos adversos, como sonolência, infecções do trato urinário, recaídas da esclerose múltipla e dispnéia.³⁴

As propriedades do CBD, amplamente estudadas por diversos pesquisadores, tem amparado a ciência com resultados que demonstram o amplo espectro de ação da substância em diferentes sistemas, além de seu efeito pro-

tetor em doenças neurodegenerativas, tais como o Alzheimer, o Parkinson, Huntington e outras.³⁵ Sua eficácia como agente neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante já foi estudada.^{36,37} Ademais, ESPOSITO (2005, 2011)^{38,39} demonstrou que o CBD preveniu a neurotoxicidade e a hiperfosforilação da proteína *tau*, e promoveu neurogênese no hipocampo de ratos que foram submetidos a inoculação de peptídeo humano $\alpha\beta$ no líquido cerebrospinal.^{38,39} Tais achados favorecem o uso terapêutico de CBD na terapia de DA. De maneira semelhante, o Δ^9 -THC reduziu a agitação e a atividade motora involuntária em pacientes com DA.⁴⁰

No Brasil, o uso medicinal da *Cannabis* ou de seus derivados ainda é limitado. Em 2015, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁴¹ liberou o uso medicinal de CBD após análise de diversos estudos clínicos, os quais demonstraram a possibilidade do uso terapêutico da substância. A decisão está contida na lista C1 da Portaria 344/98.⁴¹ Um ano mais tarde, a empresa discutiu a aprovação de um novo medicamento para importação, a base de CBD e Δ^9 -THC (em concentração de no máximo 30 mg de Δ^9 -THC por mililitro e 30 mg de CBD por mililitro). O produto aprovado para fase final do processo chama-se Mevatyl® - que corresponde ao Sativex® no comércio exterior. Entretanto, até o presente momento, este medicamento está liberado no Brasil apenas para o tratamento da Esclerose Múltipla.⁴²

Atualmente a lista de produtos à base de canabidiol para uso terapêutico conta com 11 produtos, disponíveis para importação mediante prescrição médica, avaliados e aprovados pela ANVISA. A lista, atualizada em 2016, está contida no anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 17/2015. É importante ressaltar que nenhum dos produtos tem registro no Brasil ou passaram por testes clínicos aprovados pela ANVISA; são apenas autorizados para importação.⁴³

Diversos estudos demonstraram resultados benéficos na terapêutica de doenças como glaucoma, manejo de efeitos adversos de quimioterapia, entre outras. Considerando que os tratamentos atuais de Parkinson e Alzheimer são limitados, devido à baixa eficácia e terapia predominantemente sintomatológica, esta revisão de literatura tem como objetivo descrever os principais efeitos terapêuticos e adversos dos derivados canabinoides utilizando estudos *in vitro* e *in vivo* relacionados com a doença de Parkinson e Doença de Alzheimer.

MÉTODO

Para a elaboração desta revisão de literatura, realizou-se busca de publicações indexadas na base de dados: PubMed/Medline (National Library of Medicine and National Institute of Health). Os descritores que delimitaram a busca foram (Tetrahydrocannabinol OR Cannabidiol) AND (Parkinson OR Alzheimer) AND (Treatment OR Therapeutics).

A questão norteadora formulada foi: Quais são os efeitos do uso de CBD e Δ^9 -THC na terapia de Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer? Os dados coletados para a pesquisa foram: país e ano da pesquisa, delineamento de pesquisa, amostra, tipo de canabinoide, dosagem do canabinoide, tempo de exposição ao canabinoide, seus métodos de avaliação e os principais resultados encontrados.

Foram excluídas as publicações realizadas há mais de 10 anos, revisões de literatura e abordagem diferente do tema proposto (endocanabinoides e derivados canabinoides sintéticos).

Para a análise dos dados, os resultados foram organizados em duas tabelas (tabela 1 e 2) abordando os dados citados acima, separadas por: Parkinson e estudos em animais e células e estudos em humanos (tabela 1) e Alzheimer e estudos em animais e células e estudos em humanos (tabela 2).

RESULTADOS

As substâncias utilizadas nos diversos estudos analisados foram o CBD e o Δ^9 -THC.

Os principais resultados, assim como as substâncias utilizadas e os métodos de avaliação de cada estudo estão descritos nas tabelas 1 e 2, em anexo.

Nas tabelas 1 e 2 estão explicitados o tipo de pesquisa, a amostra utilizada, o tipo de derivado canabinoide e a dose administrada, assim como os métodos de avaliação e os principais resultados obtidos em cada estudo referentes às doenças de Parkinson e de Alzheimer.

A análise dos dados possibilitou a divisão do estudo em efeitos terapêuticos do uso de derivados canabinoides na Doença de Alzheimer e na Doença de Parkinson. As publicações foram classificadas em categorias temáticas, possibilitando agrupar os achados de acordo com seus resultados.

PARKINSON

Estudos realizados em animais

No estudo de VAN VLIET *et al.* (2008)⁴⁴ realizado com 9 saguis (*Callitrix jacchus*), foi aplicada uma dose de 6,0 a 8,75mg/kg subcutânea de 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) num período de 10 dias até a indução e estabilização dos sintomas parkinsonianos e, após isso, receberam Δ^9 -THC em dose única oral de 4 mg/kg. Foi observado melhora de locomoção e coordenação mediante o uso desta substância.⁴⁴ Já no estudo de GARCÍA *et al.* (2011)⁴⁵, ratos *Sprague-Dawley* foram lesionados com 6-hidroxi-dopamina e com lipopolissacarídeo para indução de modelo de doença de Parkinson e após receberam 2 mg/kg/dia por 14 dias de Δ^9 -THC. Os animais foram avaliados quanto aos comportamentos de antinocicepção (teste da placa quente), locomoção (actímetro assistido por computador), além das dosagens de dopamina e glutamato (imunohistoquímica). A administração do Δ^9 -THC na dose de 2mg/kg inibiu os efeitos comportamentais induzidos por um potente agonista canabinóide (CP55.940), sugerindo que o mesmo possa atuar como antagonista CB1. Além disso foi observado neuroproteção dos neurônios dopaminérgicos nos ratos por sua ação antioxidante, e aumento dos níveis de glutamato no núcleo estriado, provavelmente pelo bloqueio do receptor CB1.⁴⁵

Estudos realizados em células

Nos estudos realizados em células que avaliaram terapias derivadas de canabinoides no tratamento da doença de Parkinson, destaca-se o artigo de CARROLL *et al.* (2012)⁴⁶ onde células humanas SH-SY5Y, derivadas de neuroblastoma, foram tratadas com neurotoxinas para simular os efeitos da DP. Neste estudo observou-se uma ação neuroprotetora, antioxidante e antiapoptótica após a administração de Δ^9 -THC. Os autores demonstraram que a infusão de neurotoxinas em cultivo celular produz um aumento na expressão de receptores CB1. Porém, quando foi infundido um agonista CB1 para bloquear estes efeitos ou mesmo um antagonista CB1 para reproduzir estes efeitos, os mesmos não tiveram êxito. Isto sugere que o efeito neuroprotetor do Δ^9 -THC pode ser mediado por outra via. Finalmente, este mesmo estudo mostrou um aumento da expressão de receptores gama ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR gama), e este efeito foi inibido quando os pesquisadores associaram um antagonista PPAR gama. Assim, esse resultado sugere a participação desta

via no efeito neuroprotetor do Δ^9 -THC.⁴⁶

Em contrapartida, NGUYEN *et al.* (2016)⁴⁷ realizaram experimentos utilizando cultivo de células do mesencéfalo de ratos OF1/SPF coletadas no décimo quarto dia de gestação. No 12º dia de incubação, diferentes concentrações de Δ^9 -THC (0,1; 1 e 10uM) foram adicionadas com glutamato 30uM, ou sem o mesmo, e mantidas posteriormente a 37 °C por 48h. Os autores demonstraram um efeito neuroprotetor e antiapoptótico do Δ^9 -THC induzidos pelo glutamato. Este efeito foi inibido pela adição de um antagonista de receptor CB1, sugerindo que esta via possa estar associada aos efeitos neuroprotetivos do Δ^9 -THC.⁴⁷

Já na análise de SANTOS *et al.* (2015)⁴⁸, no qual amostras de células PC12 com toxicidade induzida por MMP+ foram expostas a diferentes concentrações de CBD por 24 horas, e posteriormente, foram analisadas acerca da neurogênese, receptores de NGF e proteínas neurais. Os resultados revelaram que o uso de CBD aumentou a viabilidade e diferenciação celular e a expressão de proteínas axonais e sinápticas. Apesar de não ter aumentado a expressão do fator de crescimento de nervos NGF (do inglês: nerve growth factor - NGF), o CBD apresentou efeito protetor contra morte celular e perda neuronal mesmo diante dos efeitos tóxicos induzidos pela metaloproteinase de matriz, molécula ativa na DP. A pesquisa ainda sugere que o CBD apresenta efeito neurorestaurador independente do NGF, fator que pode contribuir para ação protetora contra MPP+.⁴⁸

Estudos realizados em humanos sobre a Doença de Parkinson

Em um ensaio exploratório duplo-cego, 21 pacientes diagnosticados com DP receberam 75 mg/dia ou 300 mg/dia de CBD por 6 semanas. Os pacientes que receberam a maior dose relataram melhora no bem-estar emocional e na mobilidade, embora não tenha havido melhora nos sintomas motores.⁴⁹

ZUARDI *et al.* (2008)⁵⁰, realizaram um estudo piloto aberto, no qual foram avaliados 6 pacientes (58,8 ± 14,9 anos de idade) com diagnóstico de DP (10,6 ± 3,7 anos de tempo de diagnóstico), com manifestação de psicose há pelo menos 3 meses, sem melhora com a redução dos antiparkinsonianos até o início do estudo. Como critérios de exclusão os autores usaram: diagnóstico primário de desordem psicótica ou desordens neurológicas e/ou psiquiátricas, parkinsonismo atípico, e presença de demência ou exacerbação de sintomas motores com necessidade de

aumento de doses dos antiparkinsonianos. Os pacientes selecionados foram tratados inicialmente com 150 mg/dia de CBD seguido por dose flexível (150 – 400 mg/dia) de acordo com a resposta clínica, por 4 semanas. A resposta ao tratamento proposto foi analisada através da aplicação de diferentes questionários aos participantes (Bech's version of the Brief Psychiatric Rating Scale, Parkinson Psychosis Questionnaire, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Clinical Global Impression – Improvement scale, MiniMental Status Examination, Frontal Assessment Battery). Os resultados foram comparados por meio de testes não paramétricos de Friedman e teste de Wilcoxon Signed. Os resultados mostraram melhora significativa dos sintomas psicóticos, ausência de piora na função motora e nas habilidades cognitivas, evidenciando assim um outro benefício do uso do CBD nas complicações da evolução da doença do Parkinson, tais como a psicose.⁵⁰

CHAGAS *et al.* (2014)⁵¹ avaliaram o uso de CBD para o tratamento dos transtornos de comportamento do sono REM em pacientes portadores de DP. Durante 6 semanas os pacientes receberam doses diárias de CBD (75 mg/dia ou 300 mg/dia) e, posteriormente, foram avaliados quanto aos sintomas durante o sono REM, tais como falas, gritos e gestos, além da polissonografia. A pesquisa revelou melhora imediata desses sintomas durante o uso do medicamento, reduzindo a frequência dos episódios relacionados aos distúrbios de comportamento do sono REM, os quais retornaram após interrupção de CBD.⁵¹

Um estudo retrospectivo realizado por VENDE-ROVÁ *et al.* (2004)⁵² avaliou as possíveis experiências do uso da *Cannabis* (frequência, regularidade, tempo, qual parte da planta foi usada) e os possíveis efeitos terapêuticos da substância nos sintomas motores da doença de Parkinson, como rigidez muscular e bradicinesia, além da melhora da discinesia induzidas pela levodopa, quando a mesma foi reportada. O estudo avaliou 339 pacientes com diagnóstico de DP, que faziam uso de diferentes tratamentos antiparkinsonianos, através de um questionário modificado a partir de Consroe and colleagues.⁵³ Antes da realização do questionário foi primeiramente explicado aos pacientes o significado de rigidez muscular, bradicinesia e discinesia. Em seguida os pacientes deveriam preencher o questionário respondendo os dados pessoais, os dados sobre o uso de *Cannabis*, e avaliar se houve mudança na intensidade de cada sintoma com o uso da planta de acordo com uma escala (melhora substancial, melhora intermediária, sem alterações, piora moderada, piora subs-

tancial ou não conseguiu optar). Os resultados revelaram que 25,1% faziam uso da *Cannabis* predominantemente por via oral, pelo menos uma vez ao dia, sem conhecimento prévio de como usar. Estes pacientes referiram fazer o uso por conta própria utilizando as folhas frescas ou secas da planta. Após o uso da *Cannabis* 45,9 % descreveram uma melhora moderada ou substancial dos sintomas gerais da DP, 30,6% relataram uma melhora no tremor de repouso, 44,7% relataram alívio da bradicinesia, 37,7% alívio da rigidez muscular e 14,1% na melhora da discinesia induzida por levodopa. Outra variável analisada foi a dosagem de metabólito urinário em sete pacientes que faziam uso crônico da *Cannabis* há alguns meses. Este resultado mostrou que somente os pacientes que tiveram níveis do metabólito urinário acima de 50 ng/mL reportaram através do questionário melhora na bradicinesia e/ou rigidez.⁵²

Em contrapartida, outro estudo, realizado por McSHERRY et al. (2005)⁵⁴ através de pesquisa cross-over, randomizada e duplo-cego, avaliou a segurança, a tolerabilidade e o alívio da discinesia induzida pela levodopa do extrato etanólico de *Cannabis sativa* padronizado (2,5 mg de Δ^9 -THC e 1,25 mg de canabidiol por cápsula) administrado por via oral. Cada fase do tratamento durou 4 semanas. O extrato de *Cannabis* não teve efeito em comparação com o placebo nas pontuações da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) - Parte I: atividade mental; Parte II: Atividades de vida cotidiana; Parte III: motor; Parte IV: complicações da terapia; e um escore de tremor - ou PDQ-39 (que avaliou a qualidade de vida do paciente através de parâmetros como mobilidade, atividades de vida cotidiana, emoção, estigma, apoio social, cognição, comunicação e desconforto).⁵⁴

Estudos realizados em animais sobre a Doença de Alzheimer

Um estudo experimental realizado por CHENG, D. et al. (2014)⁵⁵ utilizaram ratos transgênicos que desenvolviam perda sináptica, produção de A β e deposição de placas ao longo da vida. Estes animais foram tratados a partir de seis meses de idade com 20mg/kg de CBD durante oito semanas e submetidos à análise comportamental - pré e pós administração da substância. Os resultados evidenciaram reversão do déficit social e de reconhecimento de objetos nos animais tratados com CBD em comparação com o grupo controle, sem interferir na memória, ansiedade e medo dos animais.⁵⁵ De maneira semelhante, os mesmos

autores realizaram outro estudo⁵⁶ usando ratos transgênicos os quais foram tratados a partir de três meses de idade com 20mg/kg de CBD por 8 meses e submetidos à análises comportamentais e neuroquímicas utilizando marcadores neuroinflamatórios do tecido cortical. Os autores demonstraram através dos testes comportamentais uma possível melhora no retraimento social e no reconhecimento facial pelo tratamento a longo prazo com CBD. Além disso, os autores mostraram que estes resultados estavam relacionados com uma redução da neuroinflamação, por mecanismos ainda a serem esclarecidos.⁵⁶

ASO et al. (2014)⁵⁷ utilizaram ratos transgênicos para a DA em estudo experimental, em que administraram doses diárias de 0,75 mg/kg de Δ^9 -THC, ou 0,75 mg/kg CBD, ou combinação de 0,75 mg/kg de ambas as substâncias por 5 semanas. Esses animais passaram por análises comportamentais, e, em seguida, foram realizados testes de imunohistoquímica, ELISA, imunofluorescência e eletroforese de proteína. Nos resultados, observou-se que a combinação de Δ^9 -THC e CBD apresentou melhores efeitos do que as substâncias isoladas em reduzir a resposta inflamatória e modificar a composição da placa beta-amiloide.⁵⁷

Já em outra análise experimental de ASO et al. (2016)⁵⁸ foram utilizados ratos transgênicos cruzados com ratos com deleção do gene de receptor CB2 submetidos ao uso diário de uma combinação de solução de Δ^9 -THC e CBD com 0.75 mg/kg de cada substância, durante 5 semanas. Os animais foram submetidos a testes comportamentais e, em seguida, foram realizados testes de imunohistoquímica e ELISA. Os resultados encontrados evidenciaram que a falta do receptor CB2 contribuiu para o aumento de beta amiloide. Entretanto, a ausência do receptor não afetou a viabilidade dos ratos, nem acelerou o déficit na memória. Os resultados sugeriram que esse receptor tem pouca influência no efeito terapêutico dos derivados da *Cannabis* nos ratos em estudo, mas indicou uma relação entre os receptores CB2 e o processamento de beta-amiloide.⁵⁸

No mesmo ano, novo estudo de ASO et al. (2016)⁵⁹, realizado com ratos transgênicos analisou a resposta dos murinos ao tratamento com doses diárias de 0,75 mg/kg de Δ^9 -THC e CBD por 5 semanas. Os resultados - analisados da mesma maneira que os estudos anteriores - mostraram que a terapia é benéfica para a memória de ratos transgênicos idosos que simulam a DA em fase avançada.⁵⁹

Estudos realizados em células sobre a Doença de Alzheimer

Há relatos na literatura sobre uma relação crescente entre ATP e quantidade de cálcio intracelular: quanto mais células neuronais morrem, maior é a liberação de ATP para o líquido extracelular, que pode atuar em receptores purinérgicos na membrana de outros neurônios e células da glia aumentando o cálcio intracelular nestas células, e consequentemente, ativando-as. MARTÍN-MORENO *et al.* (2011)⁶⁰ realizaram um estudo com cultura de células da micróglia, retirada do córtex neonatal de ratos, tratadas com ATP. Estes autores observaram que ao adicionar o CBD no mesmo meio de cultura houve redução de cálcio intracelular proporcional à quantidade de CBD adicionada ao meio.⁶⁰

A análise experimental de CAO *et al.* (2014)⁶¹ foi realizada com cultura de células N2a/A β PPswe, que expressam as proteínas $\alpha\beta$ amilóide. Essas células receberam tratamento com solução de Δ^9 -THC e cafeína por 48h e analisadas por imuno-histoquímica, ELISA e Western-Blot pelos pesquisadores. Os resultados mostraram que o Δ^9 -THC age de maneira sinérgica com a cafeína na redução de complexos beta-amilóide e reduz sua agregação de maneira dose dependente.⁶¹

O estudo experimental de LIBRO *et al.* (2016)⁶² realizou duas culturas de células tronco mesenquimais: um grupo controle e outro grupo de células que recebeu um pré tratamento com CBD, 5 μ M por 24 horas. Os resultados foram avaliados através de imuno-histoquímica. No grupo pré tratado com CBD foi possível observar um “*downregulation*” de genes relacionados à doença de Alzheimer, como o gene GSK3beta, que apresenta papel central na patogênese DA.⁶²

No estudo observacional descritivo realizado por SCUDERI C., STEARDO L., ESPOSITO G. (2013)⁶³, foi utilizado CBD em concentração de 10^{-9} a 10^{-6} M em 24 horas em uma cultura de células neuronais SHSY5Y e posterior observação em imunofluorescência. Os resultados revelaram que o CBD foi capaz de ativar seletivamente PPAR-g, a qual promove a ubiquitinação de APP e, consequentemente, reduziu a concentração de corpos beta amilóide. Esses resultados demonstrados foram dose-dependentes. Dessa forma, o estudo conclui que o CBD aumenta a sobrevivência neuronal, diminuindo taxa de apoptose.⁶³

Estudos realizados em humanos sobre a Doença de Alzheimer

AHMED *et al.* (2014)⁶⁴ estudou a tolerância e a segurança do Δ^9 -THC em idosos saudáveis. Os pacientes foram submetidos a doses de Namisol® (produto que contém Δ^9 -THC em tabletes, registrado na Holanda), que variaram de 3 a 6,5 mg em 4 ocasiões, intercaladas por duas semanas de *washout*. O autor avaliou a segurança e farmacocinética da droga por análise laboratorial hematológica e química, e uso de escalas de performance visual e cognitiva (*Visual analog scales e Test for Attentional Performance*). A pesquisa demonstrou boa segurança e tolerância ao uso de THC, sendo que os efeitos adversos, como sonolência e boca seca, foram observados com maior frequência em pacientes que usaram a maior dose (6,5 mg).⁶⁴

De maneira semelhante, VAN DEN ELSEN *et al.* (2015)^{65,65} investigaram, em dois estudos randomizados duplo-cego, a tolerância do Δ^9 -THC em pacientes com demência e o efeito da substância nos sintomas psiquiátricos associados à doença. Em um dos estudos, os pacientes receberam Δ^9 -THC em doses de 0,75 mg duas vezes ao dia por 6 semanas, seguidas por 1,5 mg duas vezes ao dia por mais 6 semanas. Já no outro, foram aplicadas doses de 1,5 mg três vezes ao dia por 3 semanas. A avaliação dos resultados foi baseada em sinais vitais, efeitos adversos relatados e aplicação da escala de avaliação de sintomas neuropsiquiátricos (*Neuropsychiatric Inventory - NPI*), tanto aos pacientes, como aos seus cuidadores. Embora não tenham sido relatados melhora ou piora dos sintomas pesquisados, o Δ^9 -THC demonstrou um bom padrão de segurança e boa tolerabilidade, pois os efeitos adversos analisados (classificados como leves a moderados) através de perguntas abertas e observações clínicas foram similares aos relatados no grupo que recebeu placebo.^{65,66}

No ano seguinte, VAN DEN ELSEN *et al.* (2016)⁶⁷ realizaram mais um estudo clínico, no qual foi avaliado os benefícios do Δ^9 -THC em sintomas motores estáveis associados à demência. A dose utilizada foi de 1,5 mg de Δ^9 -THC (Namisol®) duas vezes ao dia por 3 dias consecutivos intercalados por 4 dias de intervalo. Duas horas após a aplicação da substância ou do placebo foi avaliado quantitativamente a marcha, o efeito no equilíbrio (balanço) estático (em pé) e em movimento (durante a marcha), além da realização, ou não, de tarefas simultâneas como fechar os olhos e/ou tarefa cognitiva (ex.: aritmética). O equilíbrio durante a postura em pé e na marcha foram avaliados através de um acelerômetro e a análise quantitativa

da marcha foi realizada utilizando uma passarela eletrônica. As reações adversas foram questionadas aos pacientes e seus cuidadores em todas as visitas de estudo usando questões abertas e observações clínicas. Os autores observaram que o Δ^9 -THC alterou o equilíbrio estático (em pé) por aumentar significativamente a oscilação (balanço) com os olhos fechados, mas não com os olhos abertos. Em relação a avaliação quantitativa da marcha, pode-se observar que durante a caminhada de velocidade preferida, o Δ^9 -THC aumentou o comprimento da passada e a oscilação do tronco. Apesar disso, não foram relatadas quedas ou outros efeitos adversos diferentes dos já observados em outros estudos. Dessa forma, o Δ^9 -THC na dose especificada (3 mg/dia) tem efeitos benignos na mobilidade e foi bem tolerado pelos pacientes.⁶⁷

CONCLUSÃO

O envelhecimento da população brasileira é uma realidade que contribui para o aumento da incidência de doenças crônico-degenerativas, tais como a doença de Alzheimer e de Parkinson. As limitações terapêuticas que encontramos atualmente para minimizar os sintomas e retardar a progressão destas doenças, evidencia a necessidade de pesquisa e desenvolvimento de novas opções de tratamento para o Alzheimer e para o Parkinson.

A presente revisão de literatura destaca os possíveis benefícios do uso de Δ^9 -THC e CBD para a DP e DA. Foi observado, a nível celular, ação neuroprotetora, antioxidante, antiapoptótica, e aumento da diferenciação celular e da expressão de proteínas axonais e sinápticas, além de apresentar efeito neurorestaurador independente do NGF, que pode contribuir para ação protetora contra MPP+. Em animais, houve relato de restituição de déficits social e do reconhecimento de objetos, e modificação na composição das placas beta-amiloides. Já em humanos, observou melhora no bem-estar emocional, mobilidade, sintomas psicóticos e no sono REM, sem haver relato de mais efeitos adversos no uso dessas substâncias, comparado ao placebo.

Os resultados dos estudos trazidos nesta revisão mostram um possível potencial de aplicabilidade terapêutica dos derivados da *Cannabis* em pacientes acometidos com DP e DA. Porém exalta-se a necessidade de novas pesquisas com acompanhamento a longo prazo dos pacientes, bem como para avaliar os efeitos e a segurança do uso dessas substâncias em doses maiores.

LISTA DE SIGLAS

- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- APP – Proteína precursora de amiloide
- ATP – Adenosina trifosfato
- CB1 – Receptor canabinoide tipo 1
- CB2 – Receptor canabinoide tipo 2
- CBD – Canabidiol
- CP 55, 940 – 5 (1,1 Dimethylheptyl)-2-[5hydroxy-2-(3-hydroxypropyl) ciclohexyl] phenol
- DA – Doença de Alzheimer
- Δ^9 -THC – delta 9 tetrahidrocanabinol
- DP – Doença de Parkinson
- HIV – Vírus da imunodeficiência humana
- IL 1 – Interleucina 1
- MAP quinases – Proteínas quinases ativadas por mitógenos
- MMP+ – 1 metil 4 fenilpiridino
- MPTP – 1 metil-1,2,3,6 – tetrahidropiridina
- NGF – Fator de crescimento neural
- PC12 – Linhagem celular derivada de um feocromocitoma da medula suprarrenal de rato
- PPAR gama – Receptor gama ativados por proliferador de peroxissoma
- SH-ST5Y – Linhagem de células de neuroblastoma humano
- Sono REM – Sono com Movimento Rápido dos Olhos
- TNF alfa – Fator de necrose tumoral alfa
- WIN 55, 212-2 – 5 methyl – 3 (morpholin-4ylmethyl)2-3 – dihydro [1,4] oxazino[2,3,4 – hij]indole

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Prata Pedro Reginaldo. A transição epidemiológica no Brasil. Cad. Saúde Pública [Internet]. Abril/ Junho, 1992 [citado 12 de Novembro de 2018]; 8 (2): 168-175. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1992000200008&lng=en.%20http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1992000200008
2. OMRAN A. The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. *Milbank Q.* 2005 dezembro; 83(4):731-757.
3. Chung J, Cummings J. Neurobehavioral and Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's Disease. *Neurol Clin.* 2000 novembro; 18(4):829-846.
4. Dong H, Zhang L, Liu W, Tian Y. Label-Free Electrochemical Biosensor for Monitoring of Chloride Ion in an Animal Model of Alzheimer's Disease. *ACS Chem Neurosci.* 2016 dezembro 6; 8(2):339-346.
5. Itagaki S, McGeer P, Akiyama H, Zhu S, Selkoe D. Relationship of microglia and astrocytes to amyloid deposits of Alzheimer disease. *J Neuroimmunol.* 1989 outubro; 24(3):173-182.
6. Ferrer I. Defining Alzheimer as a common age-related neurodegenerative process not inevitably leading to dementia. *Progr Neurobiol.* 2012 abril; 97(1):38-51.
7. Selkoe D. Preventing Alzheimer's Disease. *Science.* 2012 setembro; 337(6101):1488-1492.
8. Streit WJ. Microglia and Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci Res.* 2004 julho; 77(1):1-8.
9. Papassotiropoulos A, Lütjohann D, Bagli M, et al. Plasma 24S-hydroxycholesterol: a peripheral indicator of neuronal degeneration and potential state marker for Alzheimer's disease. *NeuroReport.* 2000 junho 01; 11(9):1959-1962.
10. Watt G, Karl T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol.* 2017 fevereiro 03; 8(20):1-7.
11. Massoud F, Léger GC. Pharmacological Treatment of Alzheimer Disease. *Can J Psychiatry.* 2011 outubro; 56(10):579-588.
12. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol.* 2010 julho; 9(7):702-716.
13. Kadoszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt H, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ.* 2005 agosto; 331(7512):321-327.

14. Wetzels RB, Zuidema SU, de Jonghe JF, Verhey FR, Koopmans RT. Prescribing pattern of psychotropic drugs in nursing home residents with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2011 outubro; 23(08):1249-1259.
15. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2010 maio; 22(03):346-372.
16. Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, et al. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2009 maio; 5(5):245-255.
17. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002 maio 01; 14(2):223-236.
18. Dias A, Limongi J. Tratamento dos distúrbios da voz na doença de Parkinson: o método Lee Silverman. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61(1):61-66.
19. Takahashi A. Autonomic Nervous System Disorders in Parkinson's Disease. *Eur Neurol*. 1991; 31(1):41-47.
20. Galvan A, Wichmann T. Pathophysiology of Parkinsonism. *Clin Neurophysiol*. 2008 julho; 119(7):1459-1474.
21. Nitrini R, Nitrini R, Bacheschi L. A neurologia que todo o medico deve saber. 2ª edição. São Paulo (SP): Atheneu; 2005.
22. Meneses M, Teive H. Doença de Parkinson. 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara; 1996. 189p.
23. Swinburn K, Morley R. Parkinson's disease management: Pack of 10 participant information packs. 1st ed. London: Wiley-Blackwell; 2018.60p
24. Gröger A, Kolb R, Schäfer R, Klose U. Dopamine Reduction in the Substantia Nigra of Parkinson's Disease Patients Confirmed by In Vivo Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging. *PLoS One*. 2014 janeiro 08; 9(1): 1-6.
25. Postuma R, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow C, Oertel W et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;30(12):1591-1601.
26. Reis T. Doença de Parkinson pacientes, familiares e cuidadores. 1ª edição. Porto Alegre (RS): Pallotti; 2004. 368p.
27. Obeso JA, Rodriguez-Oroz M, Marin C, et al. The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: Importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. *Neurology*. 2004 janeiro 13; 62(Issue 1, Supplement 1): S17-S30.
28. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J. Am. Chem. Soc*. 1964 abril; 86(8):1646-1647.
29. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther*. 1997; 74(2):129-180.
30. Pertwee RG. Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. *Addict Biol*. 2008 junho; 13(2):147-159.
31. Järvinen T, Pate DW, Laine K. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacol Ther*. 2002 agosto; 95(2):203-220.
32. Baker D, Pryce G, Croxford JL, et al. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J*. 2001 fevereiro; 15(2):300-302.
33. Walker JM, Huang SM. Cannabinoid analgesia. *Pharmacol Ther*. 2002 agosto; 95(2):127-135.
34. Wang T, Collet J, Shapiro S, Ware M. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ*. 2008 junho 17; 178(13):1669-1678.
35. Iuvone T, Esposito G, De Filippis D, Scuderi C, Steardo L. Cannabidiol: A Promising Drug for Neurodegenerative Disorders? *CNS Neurosci Ther*. 2009;15(1):65-75.
36. Krishnan S, Cairns R, Howard R. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2009 abril 15; (2): 1-21.
37. Martin-Moreno A, Reigada D, Ramirez B, et al. Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo: Relevance to Alzheimer's Disease. *Mol Pharmacol*. 2011 junho; 79(6): 964-973.
38. Esposito G, Scuderi C, Valenza M, et al. Cannabidiol Reduces A β -Induced Neuroinflammation and Promotes Hippocampal Neurogenesis through PPAR γ Involvement. *PLoS One*. 2011 dezembro 05; 6(12): 2866-2868.
39. Esposito G, De Filippis D, Carnuccio R, Izzo AA, Iuvone T. The marijuana component cannabidiol inhibits β -amyloid-induced tau protein hyperphosphorylation through Wnt/ β -catenin pathway rescue in PC12 cells. *J Mol Med*. 2006 março; 84(3):253-258.
40. Walther S, Mahlberg R, Eichmann U, Kunz D. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Psychopharmacology*. 2006 maio; 185(4): 524-528.
41. Brasil (ANVISA). Canabidiol [Internet]. ANVISA-AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA. 2018 [citado 6 novembro 2018]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>
42. Brasil (ANVISA). Nova regra permite medicamento com canabidiol e THC [Internet]. ANVISA-AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA. 2018 [citado 6 novembro 2018]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>
43. Brasil (ANVISA). Canabidiol: Atualizada lista de produtos com canabidiol importados [Internet]. ANVISA-AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA. 2018 [citado 6 novembro 2018]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>
44. van Vliet SA, Vanwersch RA, Jongasma MJ, Olivier B, Philippens IH. Therapeutic effects of Δ 9-THC and modafinil in a marmoset Parkinson model. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 maio; 18(5):383-389.
45. García C, Palomo-Garo C, García-Arencibia M, et al. Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid Δ 9-THCV in animal models of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol*. 2011 agosto; 163(7):1495-1506.
46. Carroll CB, Zeissler ML, Hanemann CO, Zajicek JP. Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) exerts a direct neuroprotective effect in a human cell culture model of Parkinson's disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2012 outubro; 38(6):535-547.
47. Nguyen C, Krewenka C, Radad K, et al. THC (Δ 9-Tetrahydrocannabinol) Exerts Neuroprotective Effect in Glutamate-affected Murine Primary Mesencephalic Cultures Through Restoring Mitochondrial Membrane Potential and Anti-apoptosis Involving CB1Receptor-dependent Mechanism. *Phytother Res*. 2016 dezembro; 30(12):2044-2052.
48. Santos NAG, Martins NM, Sisti FM, et al. The neuroprotection of cannabidiol against MPP + -induced toxicity in PC12 cells involves trkA receptors, upregulation of axonal and synaptic proteins, neuritogenesis, and might be relevant to Parkinson's disease. *Toxicology in Vitro*. 2015 dezembro 25; 30(1):231-240.
49. Chagas MH, Zuardi AW, Tumas V, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2014 novembro; 28(11):1088-1098.
50. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol*. 2009 novembro; 23(8):979-983.
51. Chagas MH, Eckeli AL, Zuardi AW, et al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *J Clin Pharm Ther*. 2014 outubro; 39(5):564-566.
52. Venderová K, Růžička E, Voříšek V, Višňovský P. Survey on cannabis use in Parkinson's disease: Subjective improvement of motor symptoms. *Mov Disord*. 2004 setembro; 19(9):1102-1106.
53. Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. Perceived effects of cannabis smoking on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1997;38:44-48
54. McSherry JW. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: A randomized double-blind crossover study. *Neurology*. 2005 março 22; 64(6):1100-1100.
55. Cheng D, Spiro AS, Jenner AM, Garner B, Karl T. Long-Term Cannabidiol Treatment Prevents the Development of Social Recognition Memory Deficits in Alzheimer's Disease Transgenic Mice. *J Alzheimers Dis*. 2014; 42(4):1383-1396.
56. Cheng D, Low JK, Logge W, Garner B, Karl T. Chronic cannabidiol treatment improves social and object recognition in double transgenic APPswe/PS1 Δ E9 mice. *Psychopharmacology*. 2014 agosto; 231(15):3009-3017.
57. Aso E, Sánchez-Pla A, Vegas-Lozano E, Maldonado R, Ferrer I. Cannabis-Based Medicine Reduces Multiple Pathological Processes in A β PP/PS1 Mice. *J Alzheimers Dis*. 2015 ;43(3):977-991.
58. Aso E, Andrés-Benito P, Ferrer I. Delineating the Efficacy of a Cannabis-Based Medicine at Advanced Stages of Dementia in a Murine Model. *J Alzheimers Dis*. 2016 outubro 4; 54(3):903-912.
59. Aso E, Andrés-Benito P, Carmona M, Maldonado R, Ferrer I. Cannabinoid Receptor 2 Participates in Amyloid- β Processing in a Mouse Model of Alzheimer's Disease but Plays a Minor Role in the Therapeutic Properties of a Cannabis-Based Medicine. *J Alzheimers Dis*. 2016; 51(2):489-500.
60. Martin-Moreno A, Reigada D, Ramirez BG, et al. Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo: Relevance to Alzheimer's Disease. *Mol Pharmacol*. 2011 junho; 79(6):964-973.
61. Cao C, Li Y, Liu H, et al. The Potential Therapeutic Effects of THC on Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(3):973-984.
62. Libro R, Diomedea F, Scionti D, et al. Cannabidiol Modulates the Expression of Alzheimer's Disease-Related Genes in Mesenchymal Stem Cells. *Int J Mol Sci*. 2017 janeiro; 18(1):26.
63. Scuderi C, Steardo L, Esposito G. Cannabidiol Promotes Amyloid Precursor Protein Ubiquitination and Reduction of Beta Amyloid Expression in SHSY5YAPP+Cells Through PPAR γ Involvement. *Phytother Res*. 2014 julho; 28(7):1007-1013.
64. Ahmed AI, van den Elsen GA, Colbers A, et al. Safety and pharmacokinetics of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy older subjects: A randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 setembro;

- 24(9):1475-1482.
65. van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes RJ, et al. Tetrahydrocannabinol in Behavioral Disturbances in Dementia: A Crossover Randomized Controlled Trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 dezembro; 23(12):1214-1224.
66. van den Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ, et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2015 junho 9; 84(23):2338-2346.
67. van den Elsen GA, Tobben L, Ahmed AI, et al. Effects of tetrahydrocannabinol on balance and gait in patients with dementia: A randomised controlled crossover trial. *J Psychopharmacol*. 2017 fevereiro; 31(2):184-191.

Tabela 1: Estudos sobre o uso de derivados canabinoides na doença de Parkinson

Autor	País, ano	Delineamento de pesquisa	Amostra	Canabinoide utilizado, dosagem e tempo de exposição	Método de avaliação	Principais efeitos e resultados
VAN VLIET, S. A. M. et al. (42)	Holanda, 2007	Estudo experimental.	9 saguis (MPTP) modelos para doença de Parkinson, que receberam dose de modafinil por 10 dias antes de iniciar a dose de THC.	Δ^9 -THC, 4mg/kg, em dose única.	Avaliação dos sintomas com uma escala de avaliação comportamental (locomoção e coordenação mão-olho).	Δ^9 -THC melhorou as atividades de locomoção e coordenação, mas não induziu efeitos secundários, podendo complementar terapias existentes para doença de Parkinson.
GARCÍA, C. et al. (44)	Espanha, 2011	Estudo experimental.	Ratos machos (Sprague-Dawley) lesionados com 6-hidroxidopamina e ratos lesionados com lipopolisacarídeos, para produzir modelo de doença de Parkinson.	Δ^9 -THC, 2 mg/kg/dia por 14 dias.	Avaliação comportamental (Actimetro assistido por computador, teste do prato quente), determinação da concentração de glutamato e dopamina (dissecação e análise imuno-histoquímica).	A administração de Δ^9 -THCV tende a aumentar os níveis de glutamato no núcleo estriado, e é possível que esse efeito cause o bloqueio do receptor CB1 localizado nos terminais glutamatérgicos do sistema cortico-estriado. Os estudos indicam que o tratamento com Δ^9 -THCV é neuroprotetor nos estudos com ratos devido mais ao seu efeito antioxidante do que à sua habilidade em ativar receptores CB2.
CARROLL, C. B. et al. (45)	Reino unido, 2012	Estudo experimental com cultura de células.	Cultura de células humanas SH-SY5Y derivada de neuroblastoma, tratada e exposta a toxinas que simulam efeitos de doença de Parkinson.	Δ^9 -THC, CBD e outros canabinoides sintéticos, em dose não especificada, por 48h.	Avaliação de efeitos na morte celular, viabilidade, apoptose e estresse oxidativo.	Foi verificado aumento da expressão dos receptores CB-1 frente a ação das toxinas, além de verificado, também, uma ação protetora do THC que não foi associado com os receptores CB-1, mas sim com os receptores gama ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR gama), demonstrando uma proteção neurológica.
NGUYEN, C. H. et al. (46)	Áustria, 2016	Estudo experimental com cultura de células.	Culturas de células mesencefálicas de ratos OF1/SPF, coletadas no 14º dia de gestação.	Δ^9 -THC, 0,1, 1, e 10 μ M, adicionadas, ou não, com glutamato 30 μ M, mantidas posteriormente a 37°C por 48h.	Avaliação dos efeitos do THC sobre os efeitos neurotóxicos do glutamato através de imuno-histoquímica e Ensaio de Resazurina.	THC protegeu os neurônios dopaminérgicos e outros tipos celulares dos efeitos neurotóxicos induzidos por glutamato. Ainda, o THC neutralizou a despolarização da membrana mitocondrial e a apoptose induzidas pelo glutamato. Um antagonista de CB1 (SR141716A) bloqueou o efeito protetor do THC na cultura celular. Foi concluído que o THC tem efeitos anti-apoptóticos, e restaura o potencial de membrana mitocondrial por mecanismo dependente de receptor CB1, demonstrando que a substância canabinoide é benéfica nos processos de degeneração celular como o Parkinson, pois retarda a morte neuronal.

SANTOS, N. A. G. et al. (47)	Brasil, 2015	Estudo experimental com cultura de células.	Células PC12 com toxicidade induzida por MPP+.	CBD, 1mM/100 µM MPP+; CBD (1, 5, 10, 25 e 50 µM); e 1mM/100 µMMPP++CBD (1, 5 e 10 µM), por 24h.	Avaliação da neurogênese, receptores NGF e proteínas neurais.	O CBD aumentou a viabilidade e diferenciação celular, e a expressão de proteínas axonais e sinápticas. CBD não aumentou a expressão de NGF (<i>nerve growth factor</i>) mas impediu sua redução induzida por MPP+. Em células que não possuem o receptor de NGF (trkA), o efeito do CBD não foi observado, o que permite supor o envolvimento desse receptor na indução da neurogênese. O estudo sugere que o CBD tem efeito neurorestaurador independente do NGF, que pode contribuir para neuroproteção contra o MPP+, neurotoxina relevante na doença de Parkinson.
CHAGAS, M. H. N. et al. (48)	Brasil, 2014	Ensaio exploratório duplo-cego.	21 pacientes diagnosticados com DP acompanhados por neurologistas, psiquiatras e neuropsicólogos por 24 meses.	CBD, 75mg/dia ou 300mg/dia em dose diária por 6 semanas.	Avaliação de sintomas com auxílio de questionários (UPDRS e PDQ 39), escalas de avaliação para efeitos colaterais de canabidiol (UKU) e, como testes complementares, dosagem de BDNF (Fator Neutrótico Derivado do Cérebro) e H1-MRS (Espectroscopia de Prótons).	O estudo foi conclusivo em relação as melhoras de qualidade de vida em pacientes com DP tratados com CBD 300mg/dia em comparação com os pacientes que fizeram uso de placebo. Foram encontradas diferenças significativas na melhora do bem estar emocional nos pacientes que usaram a maior dose de CBD diária (300mg/dia). Em relação aos testes da UPDRS, o resultado não foi satisfatório. Conclui-se que, apesar de não terem apresentado melhora nos sintomas motores, os pacientes que fizeram uso de CBD tiveram melhora na qualidade de vida. Apesar das teorias neuroprotetoras do CBD, não foi possível mensurar nos exames de BDNF e H1-MRS, provavelmente pelo curto período de teste (6 semanas) e pela ampla variedade individual dos níveis de BDNF.
ZUARDI, A. et al (49)	Brasil, 2009	Estudo piloto aberto.	6 pacientes com diagnóstico de Parkinson e psicose por pelo menos 3 meses, tratados com L-dopa (há pelo menos 7 dias, com dose estabilizada de L-dopa).	CBD, 150 mg/dia seguida por dose progressivas semanais (150mg/dia, 250mg/dia, 325mg/dia e 400 mg/dia), conforme a resposta clínica, por 4 semanas.	Avaliação dos sintomas pela Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) e Parkinson Psychosis Questionnaire (PPQ), e avaliações secundárias através da <i>Unified Parkinson Disease Rating Scale</i> (UPDRS), <i>Clinical Global Impression - Improvement Scale</i> (CGI-I), <i>Minimal Status Examination</i> (MMSE) e <i>Frontal Assessment Battery</i> (FAB).	Melhoria significativa na pontuação das escalas BPRS e PPQ após tratamento com CBD, o qual não piorou a função motora e diminuiu a pontuação total na escala UPDRS; não houve decréscimo na função cognitiva com base no MMSE. Não foram observados efeitos colaterais durante o tratamento, indicando que o CBD pode ser eficaz, seguro e bem tolerado para tratar a psicose na doença de Parkinson.
CHAGAS, M. H. N. et al. (50)	Brasil, 2014	Estudos de casos isolados.	4 pacientes isolados com doença de Parkinson e com transtorno de comportamento do sono REM (perda da atonia muscular durante o sono REM).	CBD, 75mg/dia ou 300mg/dia em dose diária por 6 semanas.	Avaliação de sintomas (fala, gritos, empurrões, gestos, chutes) e polissonografia.	Os quatro pacientes obtiveram melhora imediata e persistente, reduzindo a frequência de episódios relacionados ao transtorno do comportamento do sono REM, os quais retornaram após a interrupção da administração de CBD.

CAROLL et. al.	Reino Unido, 2004	Estudo cruzado, randomizado, controlado por placebo.	19 pacientes com doença de Parkinson idiopática em uso de antiparkinsonianos e discinesia induzida pela medicação, conforme escala UPDRS.	Extrato oral da <i>Cannabis</i> , com dose estimada em 0.25 mg/kg/dia de THC, divididas em duas vezes ao dia, por 4 semanas de intervenção, seguidas de 2 semanas de intervalo e após mais 4 semanas de intervenção.	Avaliação de escalas relacionadas aos sintomas da doença: <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> (UPDRS), <i>Rush scale</i> , <i>Bain scale</i> , <i>Tablet Arm Drawing Task</i> , <i>Dyskinesia Activities of Daily Living</i> (ADL) <i>scale</i> , <i>the PDQ-39</i> , <i>on-off diaries</i>	A substância foi bem tolerada, sem ações pró ou antiparkinsonianas e seu uso não demonstrou evidências de melhora ou tratamento efetivo para a discinesia induzida pela levodopa, segundo os escores avaliados.
VENDEROVÁ et al (2004)	República Checa, 2004	Retrospectivo.	339 pacientes que faziam uso de <i>Cannabis</i> para responder o questionário + 7 pacientes em uso de <i>Cannabis</i> para análise de urina.	Uso pessoal de <i>Cannabis</i> .	Questionários, enviados por e-mail, sobre possíveis experiências com <i>Cannabis</i> , no qual avaliavam o padrão de uso (frequência, regularidade, tempo, qual parte da planta) e os possíveis efeitos da substância nos sintomas motores da doença de Parkinson ou discinesias induzidas pela levodopa e sua relação com uso da planta + urina analisada quantitativamente para substâncias relacionadas à <i>Cannabis</i> .	25% dos pacientes faziam uso de <i>Cannabis</i> - sendo que todos, exceto um, utilizavam a planta de forma oral, ingerindo folhas frescas ou secas, associadas com alguma refeição, estritamente por informações coletadas na mídia, não prescritas por médicos e nunca de forma recreativa. Desses, quase metade descreveram algum benefício após o uso da droga, - o que ocorreu em média, 1,7 mês após o início do uso - a qual aliviou, forma leve a moderada os sintomas em geral, sendo relatados melhora no tremor essencial, alívio da bradicinesia, alívio da rigidez muscular e melhora na discinesias induzidas pela levodopa. Uma pequena porcentagem de pacientes (4,7%) referiu piora dos sintomas.

Tabela 2: Estudos sobre o uso de derivados canabinoides na doença de Alzheimer

Autor	País, ano	Tipo de estudo	Amostra	Canabinoide utilizado, dosagem e tempo de exposição	Método de avaliação	Principais efeitos e resultados
MARTÍN-MORENO, A. M. et al. (51)	Espanha, 2011	Estudo experimental com cultura de células.	Cultura de células de micrógliã de ratos em um modelo de DA, células micróglias BV-2 e N13.	CBD, 20mg/kg, em dose diária por uma semana, seguida de doses 3x por semana por 2 semanas.	Avaliação do aprendizado espacial no labirinto de aguda de Morris.	CBD é capaz de modular a função microglial in vitro e induzir efeitos benéficos in vivo em um modelo de DA. Seus mecanismos incluem a inibição de geração de óxido nítrico, promoção da migração de células da micrógliã e prevenção do dano cognitivo nos animais.
CHENG, D. et al. (52)	Austrália, 2014	Estudo experimental.	Ratos transgênicos (A-beta-PPSwE/ PS1-delta-E9).	CBD, 10mg/kg, em dose diária por 8 semanas. Ratos com 2 meses e meio.	Fenótipo comportamental, teste de preferência social (SPT), teste de condicionamento de medo.	Os animais foram isolados durante uma hora e permitidos, posteriormente, para explorar 5 câmaras diferentes, sendo duas fechadas e 3 abertas, nas quais um outro rato diferente ficaria em uma câmara. Os ratos puderam explorar essas câmaras por 5 minutos. Todos os ratos tratados, nesse teste, preferiram ficar nas câmaras com o outro rato, passando mais tempo lá do que nas câmaras vazias, demonstrando, assim, um efeito benéfico do uso de CBD sobre o reconhecimento social.

CAO, C. et al. (53)	Estados Unidos, 2014	Estudo experimental com cultura de células.	Células N2a/A β PPswe.	Δ^9 -THC, em 100 ml de solução (THC, cafeína e melatonina) por 48h.	Imuno-histoquímica.	Com esse estudo, demonstrou-se que a terapia com THC tem efeito anti- β A e sua ação aumenta com o tempo de tratamento. Observou-se que a dose de THC necessária para reduzir a concentração de β -amiloides é menor do que a dose necessária de cafeína, estando bem abaixo da dose tóxica. Além da redução da quantidade total de proteínas β -amiloides, também notou-se que o THC atua reduzindo a propriedade de agregação dessas proteínas. Isso pode ser devido à forças de interação intermoleculares.
ASO, E.; ANDRÉS-BENITO, P.; FERRER, I. (56)	Espanha, 2016	Estudo experimental.	Ratos A β PP/PS1.	Δ^9 -THC e CBD, 0.75 mg/kg de cada substancia, por 5 semanas.	Análise de memória (teste de reconhecimento de dois objetos) e análise imuno-histoquímica, ELISA e imunofluorescência de B-amilóide.	Demonstrou-se que, quando administrados o Δ^9 -THC e CBD em estado precoce de demência, há benefícios para a memória. No entanto, esse efeito não foi percebido em ratos de 12 meses tipo selvagem com perda de memória. Conclui-se que os cérebros de ratos jovens respondem diferentemente ao tratamento quando comparados aos ratos de 12 meses. O tratamento crônico com Δ^9 -THC e CBD não demonstrou mudança significativa nos depósitos de proteínas β -amiloides, nos ratos A β PP/PS1, ao contrário do que foi percebido em ratos nos estágios iniciais da doença.
LIBRO, R. et al. (54)	Itália, 2016	Estudo experimental com cultura de células.	Células estaminais mesenquimais.	CBD, 5 mg por 24h.	Avaliação imuno-histoquímica de genes relacionados a DA.	CBD levou à downregulation de genes ligados à AD, incluindo genes que codificam as cinases responsáveis pela fosforilação de tau e para as secretases envolvidas na geração de A β . Paralelamente, a análise de imunocitoquímica mostrou que CBD inibiu a expressão de GSK3 β , um gene de papel central na patogênese de AD, promovendo sinalização PI3K / Akt. Foi sugerido que os GMSCs sejam pré-condicionados com CBD possuem um perfil molecular que pode ser mais benéfico para o tratamento de AD.
CHENG, D. et al. (61)	Austrália, 2014	Estudo experimental.	Ratos A β PPswe / PS1 Δ E9.	CBD, 20 mg/kg em dose diária por 8 semanas.	Análise de comportamentos sociais (teste de preferência social, tarefa de reconhecimento de objetos novos e condicionamento de medo) e ansiedade (labirinto elevado).	O estudo fornece a primeira evidência do potencial terapêutico de CBD em um modelo de ratos transgênico para AD. O tratamento crônico da CBD reverteu os déficits sociais e reconhecimento de objetos, sem afetar o medo associado, comportamento de memória ou ansiedade. Assim, a CBD pode ter potencial terapêutico como tratamento para pacientes com AD.

SCUDERI, C.; STEARDO, L.; ESPOSITO, G. (63)	Itália, 2013	Estudo observacional descritivo.	Células SH-SY5Y.	CBD, 10-9-10- 6M, em dose única. Resultados observados após 24h.	Avaliar a modulação de APP (proteína precursora do b-amiloide) e envolvimento com PPAR-g (receptores nucleares que funcionam como fatores de transcrição) através de imunofluorescência.	CBD é capaz de reduzir a expressão de APP e, conseqüentemente, de beta-amiloide. Tal atividade é resultado da ativação seletiva de PPAR-g (ativação de PPAR-g resulta na diminuição da expressão de APP). Como conseqüência da diminuição de APP e redução de beta-amiloide, CBD promove aumento da sobrevivência de neurônios diminuindo sua taxa apoptótica. Aumento da regulação ou agonismo de PPAR-g promove ubiquitinação da APP.
ASO, E. et al. (57)	Espanha, 2015	Estudo experimental.	Ratos transgênicos (A-beta-PP/PS1) cruzados com ratos knockout de receptor CB2.	Δ^9 -THC BDS e CBD BDS, 0.75mg/kg de cada substancia, por 5 semanas.	Avaliação da função cognitiva (através de teste de reconhecimento de dois objetos, teste de Teste de prevenção ativa) e avaliação do beta- amiloide (ímuno-histoquímica, ELISA, imunofluorescência em rotulagem dupla).	A falta do receptor CB2 aumenta a deposição cortical de beta- amiloide e aumenta os níveis de beta-amiloide solúvel. Entretanto, a ausência do receptor não afeta a viabilidade dos ratos, nem acelera o déficit na memória, não modifica a hiperfosforilação da proteína tau e não atenua o efeito cognitivo positivo induzido pela medicina baseada na <i>Cannabis</i> . Os resultados sugerem que o receptor CB2 tem pouca influência no efeito terapêutico por derivados da <i>Cannabis</i> nos ratos em estudo, mas indica uma relação entre os receptores CB2 e o processamento de beta- amiloide.
ASO, E. et al. (55)	Espanha, 2014		Ratos transgênicos (A-beta-PP/PS1).	Δ^9 -THC, 0.75mg/ kg ou CBD 0.75mg/ kg ou Δ^9 -THC+CBD, 0.75 mg/kg, por 5 semanas.	Avaliação da função cognitiva (através de teste de reconhecimento de dois objetos, teste de Teste de prevenção ativa) e avaliação do beta- amiloide (ímuno-histoquímica, ELISA, imunofluorescência em rotulagem dupla), RNA microarray, PCR quantitativa e eletroforese em gel.	Foi observado uma redução na astroglíose, microglíose e moléculas anti-inflamatórias nos ratos tratados; esses resultados foram mais importantes no uso de THC+CBD do que o uso de substancias isoladas. Também foi observado as proteínas redox thioredoxin 2 e a proteínas de sinalização Wnt16 como substratos significativos para os efeitos induzidos por THC + CBD. Os resultados permitem concluir que a combinação de THC+CBD exibem efeitos terapêuticos melhores do que cada canabinoide isolado. Com isso, os autores apoiam o desenvolvimento de medicamentos à base de <i>Cannabis</i> para terapia da doença de Alzheimer.
VAN DEN ELSEN, G. A. H. et al. (58)	Holanda, 2015	Ensaio de crossover repetido randomizado, duplo- cego, controlado por placebo e repetido.	20 pacientes diagnosticados com DA que sofriam de sintomas neuropsiquiátricos cl clinicamente relevantes.	Δ^9 -THC, 0,75 mg 2x ao dia por 6 semanas, seguida de 1,5 mg 2x ao dia por outras 6 semanas; administrados durante 3 dias consecutivos intercalados por 4 dias de intervalo.	Avaliação sintomática através da Neuropsychiatric Inventory Scale (NPI).	Não foi registrado efeito do THC comparado com placebo na escala de NPI, ou seja, não alterou (reduziu ou aumentou) os sintomas neuropsiquiátricos. Além disso, ocorreram efeitos adversos similares entre THC e placebo. Apesar disso, o tratamento demonstrou boa tolerância para o uso de THC em pacientes com demência.

AHMED, A. I. A. et al. (62)	Holanda, 2014	Estudo de fase 1, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e cruzado.	12 pacientes acima de 65 anos, saudáveis, excluindo aqueles com risco elevado de quedas, uso regular de <i>Cannabis</i> , história de sensibilidade a <i>Cannabis</i> , história de abuso de álcool e drogas e severas comorbidades.	Δ^9 -THC (Namisol), 3 mg, 5mg ou 6,5 mg, em dose oral diária por 4 dias de intervenção intercaladas por 2 semanas.	Análise da segurança e farmacocinética de drogas embasadas no THC, através de análise laboratorial hematológica e química, <i>Visual analog scales</i> , e <i>Test for Attentional Performance</i> .	O THC foi seguro e bem tolerado, sendo que os efeitos adversos mais frequentes foram sonolência (27%) e boca seca (11%) - mais acentuadas nos pacientes que receberam a dose maior (6,5mg) comparado as demais doses e placebo. Além disso, houve uma variação na concentração plasmática do THC. Os efeitos farmacocinéticos do THC foram menores se comparado aos efeitos previamente descritos.
VAN DEN ELSEN, G. A. et al. (60)	Holanda, 2016	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego e cruzado	18 pacientes com diagnóstico provável de demência do tipo Alzheimer, vascular ou mista, clinicamente relevante, e sintomas neuropsiquiátricos estáveis	Δ^9 -THC, 1,5mg 2x ao dia por 3 dias seguidos de um intervalo de 4 dias sem medicação.	Avaliação do efeito do THC na mobilidade de pacientes com demência, através de testes <i>SwayStar</i> e <i>GAITRite</i> de olhos fechados e abertos, andar em velocidade preferida com e sem tarefa cognitiva associada. Os efeitos foram avaliados em duas horas após a administração do THC, em 2 dias durante a semana de intervenção	THC aumentou significativamente a oscilação(balanço) durante o repouso com olhos fechados, mas não com olhos abertos. Ademais, aumentou o comprimento do passo e a oscilação (balanço) do tronco durante a marcha em velocidade preferida. Não ocorreram quedas após a administração do THC e não foram observadas diferenças no número e tipo de efeitos adversos. Concluiu que 3mg diárias de THC tem efeito adversos benignos quanto à mobilidade e foi bem tolerado nos pacientes com demência.
VAN DEN ELSEN, G. A. H. et al. (59)	Holanda, 2015	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	50 pacientes diagnosticados com doença de Alzheimer, demência vascular ou demência mista de acordo com critérios diagnósticos que apresentam sintomas neuropsiquiátricos clinicamente relevantes (agitação, agressão, comportamento motor errôneo) por pelo menos mês.	Δ^9 -THC, 1,5mg 3x ao dia por 3 semanas.	Avaliação de sintomas neuropsiquiátricos através da escala de <i>Neuropsychiatric Inventory</i> no início do tratamento e após 14 e 21 dias. Avaliação de agitação (<i>Cohen-Mansfield Agitation Inventory</i>) e qualidade de vida (<i>Quality of life-Alzheimer's Disease</i>) e atividades de vida diária (<i>Barthel Index</i>).	Uso de 4,5mg diárias de THC demonstrou não ter benefício nos sintomas neuropsiquiátricos. Não houve melhora significativa na pontuação de agitação, qualidade de vida e atividade de vida diária. Entretanto, não foram observados efeitos nos sinais vitais, peso e episódios de memória, o que demonstra que o THC foi bem tolerado, permitindo o estudo com doses mais elevadas.