

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA
MÉDICA

EVIDÊNCIA DOS CANABINOIDES NO MANEJO DA
DEMÊNCIA: UMA REVISÃO NARRATIVA

Autor: Alex Minoru Nakamura

Orientadora: Prof^a. Dra. Luciana Lilian Louzada Martini.

Brasília - DF

2022

ALEX MINORU NAKAMURA

**EVIDÊNCIA DOS CANABINOIDES NO MANEJO DA DEMÊNCIA: UMA REVISÃO
NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital Universitário de Brasília (HUB), como requisito parcial para obtenção de título de Especialista em Clínica Médica.

Orientadora: Prof^a. Dra. Luciana Lilian Louzada Martini.

Brasília

2022

Cutter NAKAMURA, Alex Minoru

Evidência Dos Canabinoides No Manejo Da Demência: Uma Revisão Narrativa. Alex Minoru Nakamura. Brasília: Programa de Residência Médica do Hospital Universitário de Brasília, 2022.

15 páginas

Nota de monografia:

1. Canabinoides. 2. Demência. 3. Sintomas Neuropsiquiátricos. I. Martini, Luciana Lilian Louzada, orient. II. Evidência Dos Canabinoides No Manejo Da Demência: Uma Revisão Narrativa.

Demência



UnB | HUB



Trabalho de conclusão de curso de autoria de Alex Minoru Nakamura, intitulada EVIDÊNCIA DOS CANABINOIDES NO MANEJO DA DEMÊNCIA: UMA REVISÃO NARRATIVA, apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista em Clínica Médica do Hospital Universitário de Brasília, em 21 de fevereiro de 2022, defendida e aprovada pela banca examinadora abaixo assinada:

Prof. Dra. Luciana Lilian Louzada Martini

Orientadora

Programa de Residência em Clínica Médica - HUB

Membro da Banca

Programa de Residência em Clínica Médica - HUB

Membro da Banca

Programa de Residência em Clínica Médica - HUB

Brasília

2022

Dedico esse trabalho a Deus, que nos deu a vida e permitiu todas as conquistas e permite que eu continue sonhando; aos meus pais, que são inspiração e que se esforçam muito para permitir que eu possa ser tudo aquilo que sonhei e sonho; aos meus irmãos, que sempre estão comigo; a minha companheira, que me apoia e ajuda em cada desafio e que divide os sentimentos vividos em cada dia; aos meus amigos, que sabem dos objetivos que possuo e estão ao meu lado sempre apoiando; aos colegas de residência, que tornaram esses dois anos mais leves e divertidos; aos meus professores da residência e da graduação por todo conhecimento, paciência e ensinamentos; e aos pacientes, que permitem o aprendizado e nos confiam a nobreza do ato de cuidar. Minha eterna gratidão a vocês.

RESUMO

NAKAMURA, Alex Minoru. **Evidência Dos Canabinoides No Manejo Da Demência:** uma revisão narrativa. 2022.15 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Residência Médica em Clínica Médica) – Hospital Universitário de Brasília, Brasília, 2022.

Objetivo: Avaliar quais evidências existem sobre o uso de canabinoides no manejo da demência. **Discussão:** Os canabinoides atuam através dos endocanabinoides que agem nos receptores CB1 e CB2, que interferem na cognição e na neuroproteção, respectivamente. Os canabinoides têm sido utilizados na demência buscando benefícios na cognição, apetite, sintomas neuropsiquiátricos e saúde do cuidador. Os estudos têm mostrado resultados positivos, mas a maioria dos ensaios observacionais e ensaios clínicos randomizados não teve diferença estatisticamente significativa, pois eram heterogêneos, tinham número pequeno de pacientes, curta duração, grupos placebo não padronizados e tipo e dose de canabinoides não foram padronizados. **Conclusão:** Os canabinoides apresentam possível benefício na demência e nos sintomas neuropsiquiátricos, especialmente para pacientes com sintomas neuropsiquiátricos refratários, porém, ainda não há fortes evidências de que eles possam ser eficazes e indicados com segurança no manejo da demência. Necessitam-se de ensaios clínicos multicêntricos, randomizados e controlados, com doses padronizadas de canabinoides, amostras maiores e tempo maior de intervenção.

Palavras-chave

Cannabis, canabinoides, demência, doença de Alzheimer, sintomas neuropsiquiátricos.

SUMMARY

Objective: To assess what evidence exists on the use of cannabinoids in the management of dementia. **Discussion:** Cannabinoids act through endocannabinoids that act on CB1 and CB2 receptors, which interfere with cognition and neuroprotection, respectively. Cannabinoids have been used in dementia seeking benefits in cognition, appetite, neuropsychiatric symptoms and caregiver health, studies have shown positive results, but most observational trials and randomized clinical trials had no statistically significant difference, as they were heterogeneous, had small numbers of patients, short duration, non-standardized placebo groups, and type and dose of cannabinoids were not standardized. **Conclusion:** Cannabinoids have possible benefit in dementia and neuropsychiatric symptoms, especially for patients with refractory neuropsychiatric symptoms, however, there is still no strong evidence that they can be effective and safely indicated in the management of dementia. Multicenter, randomized and controlled clinical trials are required, with standardized doses of cannabinoids, larger samples and longer intervention times.

Key words

Cannabis, cannabinoids, dementia, Alzheimer's disease, neuropsychiatric symptoms.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. METODOLOGIA.....	01
3. RESULTADOS.....	01
4. DISCUSSÃO.....	02
5. CONCLUSÃO.....	06
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	07

INTRODUÇÃO

A demência ou transtorno cognitivo maior, segundo DSM-V, se caracteriza por declínio cognitivo envolvendo a memória, prejuízo na funcionalidade e um ou mais domínios cognitivos, como aprendizagem, linguagem, função executiva, atenção complexa, cognição social e perceptomotora.

As formas mais comuns de demência em idosos são a doença de Alzheimer (DA), acomete 60 a 80% dos casos, demência vascular (DV), demência com corpos de Lewy (DCL), demência na doença de Parkinson (DDP) e demência frontotemporal (DFT). Sendo que, à medida que a população envelhece, a incidência de demência está aumentando em todo o mundo, com previsão de que haja 131 milhões de pessoas com demência em 2050 (WHO, 2013).

Os impactos para indivíduos e cuidadores, além de encargo financeiro para o sistema de saúde (Standfield, 2018), revelam a necessidade de identificar intervenções terapêuticas eficazes, já que o tratamento farmacológico para a demência é limitado e consiste em controle dos sintomas, como agitação, agressividade, psicose e distúrbios do ritmo circadiano.

Os canabinoides estão sob investigação para o manejo da demência, com foco em controle de sintomas neuropsiquiátricos, ganho de peso, tolerância, segurança, efeitos neuroprotetores e antiinflamatórios. Estudos indicaram que os pacientes têm respostas positivas em relação à cannabis medicinal (Banwell, 2016; Gazibara, 2017). Os canabinoides exercem seu efeito agindo em dois receptores canabinoides específicos, CB1 e CB2, no sistema canabinoide endógeno (Howlett, 2002; Matsuda, 1990).

Esta revisão busca mostrar quais evidências existem acerca do uso de canabinoides no manejo da demência.

METODOLOGIA

Bases de dados: PubMed e Cochrane Library.

Termos de busca: (cannabis[Title/Abstract] OR cannabinoid[Title/Abstract] OR endocannabinoid[Title/Abstract] OR cannabidiol[Title/Abstract] OR THC[Title/Abstract] OR CBD[Title/Abstract] OR dronabinol[Title/Abstract] OR delta-9-tetrahydrocannabinol[Title/Abstract] OR marijuana[Title/Abstract] OR marihuana[Title/Abstract] OR hashish[Title/Abstract]) AND (dementia[Title/Abstract] OR Alzheimer's disease[Title/Abstract])

Filtros: Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), revisões sistemáticas e metanálises; últimos 10 anos; idiomas inglês, português e espanhol; e estudos gratuitos disponíveis na íntegra.

RESULTADOS

Foram encontrados 18 estudos no total: 17 no PubMed e 1 na Cochrane Library. Foram excluídos 6 estudos, pois o resumo não apresentava informações que condiziam com o

objetivo da revisão; e 1 estudo foi excluído por ser duplicata. Ao final, 11 estudos foram analisados: 7 revisões sistemáticas, 3 ECR e 1 metanálise.

DISCUSSÃO

Estudos com canabinoides ainda possuem número pequeno de pacientes, apresentam muita heterogeneidade, duração curta, são pouco robustos e não possuem doses e drogas padronizadas, porém mostram respostas promissoras, especialmente para pacientes com sintomas refratários.

Mecanismo de ação dos Canabinoides

A cannabis tem sido amplamente explorada em doenças demenciais, particularmente DA (Scott et al, 2019). Existem três classes gerais de canabinoides, incluindo canabinoides à base da planta de cannabis (*Cannabis sativa*), canabinoides endógenos (produzidos em corpos de humanos e animais) e canabinoides sintéticos (produzidos em laboratório) (Cochrane, 2021). O composto psicoativo delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o composto não psicoativo canabidiol (CBD) foram os primeiros canabinoides identificados (Cochrane, 2021). Os endocanabinoides exercem suas ações principalmente atuando nos receptores canabinoides CB1 e CB2 (Cochrane, 2021).

Os receptores CB1 (CB1R) são encontrados principalmente no sistema nervoso central (SNC) e periférico, atuam na inibição da liberação contínua de diferentes neurotransmissores. A ativação de CB1 interfere na cognição e na memória, age no controle da função motora e induz sinais de analgesia. Os CB1R regulam processos, como a produção excessiva de glutamato e o estresse oxidativo, que pode danificar os neurônios e levar à neurodegeneração. No sistema nervoso periférico, o CB1 atua no balanço energético e no metabolismo. (Cochrane, 2021).

Os receptores CB2 (CB2R) modulam a migração de células imunes e a liberação de citocinas, estão envolvidas na neuroproteção, por meio da redução da neuroinflamação. No SNC, localizam-se principalmente na micróglia e em alguns neurônios, agem na facilitação da sobrevivência neuronal (Cochrane, 2021). Dronabinol é um agonista parcial tanto em CB1 como em CB2 (Bahji et al, 2019). Estudos pré-clínicos de DA, explorando os efeitos dos canabinoides nos receptores pró-cognitivos CB1 e antiinflamatórios CB2 no sistema endocanabinoide, indicam que os canabinoides podem reduzir a excitotoxicidade e a formação de placas amiloides e a fosforilação da tau, que são as características neuropatológicas da DA (Scott et al, 2019). Também exercem efeitos psicotrópicos através da interação com outros receptores e neurotransmissores, como acetilcolina, dopamina, serotonina, ácido -aminobutírico, glutamato, norepinefrina, prostaglandinas e peptídeos opioides.

O THC reduz a agregação de beta-peptídeo amiloide induzida pela acetilcolinesterase, já que inibe competitivamente a enzima acetilcolinesterase (AChE), ação semelhante à de medicamentos como a donepezila (Cochrane, 2021).

Evidências na cognição

Evidências pré-clínicas sugerem que os principais constituintes da cannabis (por exemplo, THC e canabidiol) podem ser neuroprotetores no envelhecimento normal e patológico, principalmente na DA. Estudos in vivo e in vitro demonstraram que baixas doses crônicas de THC revertem a disfunção cognitiva relacionada à idade em camundongos velhos, por meio de neurogênese hipocampal e prevenção de processos neurodegenerativos e neuroinflamatórios em modelos animais de DA. No entanto, faltam evidências clínicas dos benefícios neuroprotetores dos canabinoides em idosos e na demência. Além disso, os efeitos agudos da cannabis na memória, velocidade de processamento e função executiva podem ser prejudiciais para idosos que já podem ter experimentado algum grau de comprometimento nessas habilidades com o envelhecimento normal (Scott et al, 2019).

Estudos demonstraram que o uso prolongado e de doses mais altas de canabinoides, de forma recreativa ou medicinal, pode estar associado a déficit leve na memória verbal, mas não gera um declínio cognitivo acelerado. Evidências sugerem que déficit cognitivo associado ao uso de cannabis recreativa pode não ser considerado para usuários de cannabis medicinal, já que há diferenças na quantidade de THC e de outras substâncias (Scott et al, 2019).

Estudo com a nabilona mostrou pequeno efeito positivo na cognição através do Mini-exame do Estado Mental Padronizado. Entretanto, outros estudos mostraram piora cognitiva (Herrman et al, 2019). Além disso, a cognição pode piorar quando o canabinoide é combinado com outros medicamentos prescritos, como benzodiazepínicos. (Wilkinson et al, 2016)

Canabinoides têm sido investigados como agentes neuroprotetores da doença de Parkinson (DP), pois alterações no sistema endocanabinoide podem estar implicadas na patogênese da DP. No entanto, os estudos mostraram resultados com pouca ou nenhuma alteração significativa na cognição da DP (Scott et al, 2019).

Portanto, as revisões sistemáticas lidas mostraram pouca ou nenhuma evidência com significância estatística na melhora ou manutenção da cognição.

Evidências no ganho de peso

Na DA, a perda de peso é comum e está associada ao rápido declínio cognitivo (Herrman et al, 2019). O efeito agonista no CB1 tem sido associado ao aumento da alimentação, desejo por comida, prazer alimentar e deposição de energia e gordura nos tecidos adiposos.

Ensaio clínico mostrou que pacientes em uso de dronabinol tiveram maior ganho de peso, quando comparados ao placebo (Hoch et al, 2019). A espessura de dobras cutâneas também aumentou. No entanto, não houve mudança significativa na ingestão calórica, albumina plasmática nem contagem de linfócitos (Wilkinson et al, 2016).

A nabilona demonstrou melhora significativa no estado nutricional do paciente, porém não houve diferença no peso ou IMC. Esse resultado pode estar relacionado a duração do estudo, uma vez que estudos relatando melhora no peso e/ou IMC tiveram duração de 3 meses ou mais. Além disso, os pacientes do estudo com a nabilona tinham IMC maior no início do estudo, em comparação com os pacientes incluídos em estudos anteriores de intervenção nutricional com canabinoides, que não viram diferenças significativas (Herrman et al, 2019).

Logo, as revisões sistemáticas e os ECR avaliados mostraram pouca ou nenhuma evidência com significância estatística na melhora do peso.

Evidências nos sintomas neuropsiquiátricos

Os sintomas neuropsiquiátricos (SNP) pertencem à história natural da demência, com estimativas de prevalência que variam de 35 a 95%, de acordo com a gravidade da deterioração clínica (Stella et al, 2021). São exemplos de SNP: depressão, ansiedade, agitação, agressividade, perambulação, alterações do sono e do ritmo circadiano, psicose e transtornos alimentares. Podem provocar alteração do comportamento grave e incapacitante, que impacta criticamente o bem-estar dos pacientes e cuidadores.

Uma série de intervenções farmacológicas e não farmacológicas são usadas no manejo de SNP, entretanto há falta de eficácia, segurança e viabilidade. Os antipsicóticos são amplamente utilizados para tratar os SNP, mas têm eficácia modesta e estão associados a efeitos adversos graves, como por exemplo, o aumento do risco de eventos cerebrovasculares e morte. Desta forma, surge a necessidade da investigação de tratamentos mais seguros e eficazes para a demência e seus sintomas associados (Cochrane, 2021).

Em um estudo retrospectivo, pacientes internados com demência mostraram melhorias estatisticamente significativas da agitação, agressividade, cuidados no leito, vocalização e porcentagem de refeições consumidas após 7 dias de tratamento com dronabinol em comparação com o pré-tratamento. Também houve redução na atividade motora noturna e melhora no ritmo circadiano. (Wilkinson et al, 2016).

Houve evidências consistentes da eficácia do dronabinol, THC e nabilona na redução do SNP, que superou o placebo em todas as medidas de resultados de eficácia consideradas. Foram elas: Cohen Mansfield Agitation Inventory (CMAI), Neuropsychiatric Inventory Index (NPI), NPI-Agitation (NPI-A) e atividade motora noturna. Porém, não se pode extrapolar essa eficácia na DA para outros tipos de demência, pois o número de indivíduos na metanálise foi pequeno. Além disso, pode haver diferenças potenciais de eficácia entre cannabis inteira, THC e canabinoides sintéticos (Bahji et al, 2019).

Em contrapartida, outro estudo com THC oral (4,5 mg diário) não mostrou benefício para o tratamento de SNPs, mas foi bem tolerado, o que permite novos estudos para avaliar se doses mais altas seriam eficientes. (Cochrane, 2021)

Na revisão sistemática de Hillen e colaboradores, 2019, a qualidade dos estudos observacionais foi limitada, visto que os pacientes utilizavam outros medicamentos concomitante aos canabinoides, o que dificulta saber se canabinoides eram o único fator que contribuiu para a melhora de SNP da demência. Dois estudos não mostraram melhora significativa no NPI e três mostraram melhora significativa na pontuação geral do NPI.

A revisão sistemática da Cochrane, 2021, demonstrou que pode haver uma diferença muito pequena nos sintomas comportamentais e psicológicos gerais de demência em favor dos canabinoides.

Uma redução da raiva, ansiedade e tristeza, foi detectada durante o tratamento com dronabinol. Na doença de Alzheimer, por sua vez, os resultados foram inconsistentes para a melhora de alguns SNP, como humor e agitação (Hoch et al, 2019).

Estudo com nabilona mostrou diferença significativa no SNP. Quando comparado a nabilona com antipsicóticos atípicos, Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina (ISRSN) e outros antidepressivos sedativos (trazodona ou mirtazapina), a primeira mostrou diferença significativa maior do que as outras drogas. Também demonstrou melhorias na agitação e SNP em comparação com outros canabinoides, como THC e dronabinol. Isto pode ser devido a diferenças nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas (Herrman et al, 2019).

Nabilona melhorou a discinesia da Doença de Parkinson, porém o canabidiol não mostrou diferença estatisticamente significativa (Lim et al, 2017).

Em resumo, as revisões sistemáticas e ECR mostraram pouca ou nenhuma evidência com significância estatística que revelasse melhora ou piora nos SNP quando comparado os canabinoides com placebo.

Evidências na saúde do cuidador

O cuidador é parte importante na história do paciente com demência e a saúde do cuidador está relacionada com número de internação de indivíduos com demência em instituições de longa permanência para idosos (ILPI), na qualidade do cuidado ao paciente e velocidade do declínio cognitivo e funcional do mesmo.

Na revisão sistemática de Hillen e colaboradores., dois ECRs avaliaram formalmente a sobrecarga do cuidador usando a Zarit Burden Interview e a Caregiver Clinical Global Impression of Change (CCGIC) sem diferenças significativas relatadas. Contudo, uma série de casos relatada pelas famílias considerou o tratamento eficaz e com redução da carga emocional. A nabilona também mostrou melhora na angústia do cuidador (Herrman et al, 2019). Ademais, houve pequena melhora nas pontuações da sobrecarga de cuidador. (Cochrane 2021).

Em síntese, as revisões sistemáticas mostraram pouca ou nenhuma evidência com significância estatística que mostrasse que ocorreu melhora na saúde do cuidador.

Eventos adversos e complicações

Há falta de ensaios clínicos com poder adequado mostrando eficácia e segurança dos canabinoides em idosos, embora pequenos estudos tenham sugerido um perfil de segurança aceitável em pacientes geriátricos saudáveis e com demência (Wilkinson et al, 2016).

O perfil de segurança apresentado foi favorável, pois a maioria dos eventos adversos relatados foi leve. O efeito adverso medicamentoso mais comum foi a sonolência (Hillen et al, 2019) e a sedação (Herrman et al, 2019). A sedação melhorou após redução da dose de nabilona e não houve aumento de quedas ou eventos adversos graves (Herrman et al, 2019).

Alterações na pressão arterial, equilíbrio e infecções foram relatadas em vários estudos e merecem uma vigilância mais aprofundada, pois esses efeitos podem ter desfechos graves em uma população de idade avançada e frágil. A segurança a longo prazo não foi estabelecida nos estudos devido aos tempos de exposição curtos. (Hillen et al, 2019).

Dosagem mais alta de dronabinol (40 mg/dia) produziu taquicardia sinusal sustentada acompanhada de ansiedade e pânico, necessitando de redução da dose para 30 mg. Doses de

20 e 30 mg de dronabinol produziram aumentos significativos na frequência cardíaca começando 1 h após a administração do medicamento, que durou aproximadamente 2 h. Enquanto doses de 5 e 10 mg produziram efeitos semelhantes ao placebo (Hoch et al, 2019).

O THC foi bem tolerado, conforme avaliado pelo monitoramento de eventos adversos, sinais vitais e mobilidade (Hoch et al, 2019; Ahmed et al, 2015). Eventos adversos relacionados ao THC, incluíram tontura, fadiga e agitação, todos transitórios e de gravidade menor (Wilkinson et al, 2016).

Enfim, as revisões sistemáticas e ECR mostraram pouca ou nenhuma evidência com significância estatística para mostrar que houve mais, menos ou os mesmos efeitos adversos entre usuários de canabinoides e placebo.

Tolerância, dependência, síndrome de abstinência

A tolerância aos efeitos analgésicos, hipotérmicos e hipomotores de agonistas CB1R ocorre em poucos dias e é proporcional a dose e duração do uso (Wilkinson et al, 2016).

Estima-se que 9% das pessoas que fazem uso recreacional de cannabis desenvolvam dependência. Os riscos de dependência diminuem ao longo de um período de 10 anos. No entanto, as pessoas que usam cannabis pelo menos 5 vezes por ano provavelmente continuarão com o mesmo nível de uso por pelo menos 10 anos (Wilkinson et al, 2016).

A síndrome de abstinência foi relatada em pacientes que utilizaram cronicamente a medicação e descontinuaram abruptamente. A maioria dos sintomas aparece dentro de 01 dia após a abstinência, atinge o pico em 2-3 dias e desaparece em 1-3 semanas. Pode se manifestar como raiva, agressão, mudança de apetite, perda de peso, irritabilidade, ansiedade, inquietude, sono alterado, sonhos estranhos e desconforto físico (Wilkinson et al, 2016).

Além disso, os médicos precisam estar cientes de que as interações potenciais entre a cannabis e outras drogas e o significado clínico dessas interações não são bem estudados. (Wilkinson et al, 2016).

CONCLUSÃO

Os estudos mostram que os canabinoides possuem ação no sistema endocanabinoide e que podem estar relacionados a diversas ações no sistema nervoso central e periférico com o potencial de agir na demência e em seus sintomas relacionados. Contudo, há pouca ou nenhuma evidência estatística nos estudos que abordaram cognição, sintomas neuropsiquiátricos, ganho de peso e saúde do cuidador. Os ensaios clínicos são muito heterogêneos, com poucos participantes, curta duração, avaliam diferentes tipos de canabinoides e as doses não são padronizadas. Além disso, é necessário esclarecer o perfil de segurança e efetividade dos canabinoides usados isoladamente e com outros fármacos. Portanto, há poucos ensaios clínicos randomizados e as evidências disponíveis são inconclusivas e insuficientes para comprovar a eficácia dos canabinoides no manejo da demência. Necessitam-se de ensaios clínicos multicêntricos, randomizados e controlados, com doses padronizadas de canabinoides, amostras maiores e tempo maior de intervenção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- World Health Organization (WHO). Alzheimer Disease and Other Dementias. www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_11Alzheimer.pdf
- 2- Standfield LB, Comans T, ScuKham P. A simulation of dementia epidemiology and resource use in Australia. *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 2018;42(3):291-5. [DOI: 10.1111/1753-6405.12700]
- 3- Banwell E, Pavisian B, Lee L, Feinstein A. Attitudes to cannabis and patterns of use among Canadians with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016;10:123-6.
- 4- Gazibara T, Prpic M, Maric G, Pekmezovic T, Kiscic-Tepavcevic D. Medical cannabis in Serbia: the survey of knowledge and attitudes in an urban adult population. *Journal of Psychoactive Drugs* 2017;49(3):217-24.
- 5- Howlett AC, Barth F, Bonner T, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews* 2002;54:161–202
- 6- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner T. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990;346:561-4.
- 7- Bosnjak KD, Markovic D, Brkovic T, Jeric KM, Rubic Z, Vuica VA, Jeroncic A, Puljak L. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 9. Art. No.: CD012820. DOI: 10.1002/14651858.CD012820.pub2.
- 8- Scott EP, Brennan E, Benitez A. A Systematic Review of the Neurocognitive Effects of Cannabis Use in Older Adults. *Curr Addict Rep.* 2019 Dec;6(4):443-455. doi: 10.1007/s40429-019-00285-9. Epub 2019 Oct 22. PMID: 32477850; PMCID: PMC7259587.
- 9- Krishnan S, Cairns R, Howard R. Cannabinoids for the treatment of dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009 Apr(2):CD007204. DOI: 10.1002/14651858.cd007204.pub2. PMID: 19370677; PMCID: PMC7197039.
- 10- Bahji A, Meyyappan AC, Hawken ER. Cannabinoids for the Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry.* 2020 Jun;65(6):365-376. doi: 10.1177/0706743719892717. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31835954; PMCID: PMC7265608.
- 11- Herrmann N, Ruthirakuhan M, Gallagher D, Verhoeff NPLG, Kiss A, Black SE, Lanctôt KL. Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2019 Nov;27(11):1161-1173. doi: 10.1016/j.jagp.2019.05.002. Epub 2019 May 8. PMID: 31182351.
- 12- Wilkinson ST, Radhakrishnan R, D'Souza DC. A Systematic Review of the Evidence for Medical Marijuana in Psychiatric Indications. *J Clin Psychiatry.* 2016 Aug;77(8):1050-64. doi: 10.4088/JCP.15r10036. PMID: 27561138.
- 13- Hoch E, Niemann D, von Keller R, Schneider M, Friemel CM, Preuss UW, Hasan A, Pogarell O. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 Feb;269(1):87-105. doi: 10.1007/s00406-019-00984-4. Epub 2019 Jan 31. Erratum in: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 Apr 5;: PMID: 30706168; PMCID: PMC6595000.

- 14- Stella F, Valiengo LCL, Paula VJR, Lima CAM, Forlenza OV. Medical cannabinoids for treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother.* 2021 Oct-Dec;43(4):243-255. doi: 10.47626/2237-6089-2021-0288. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34374269.
- 15- Hillen JB, Soulsby N, Alderman C, Caughey GE. Safety and effectiveness of cannabinoids for the treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf.* 2019 May 15;10:2042098619846993. doi: 10.1177/2042098619846993. PMID: 31205674; PMCID: PMC6535742.
- 16- Lim K, See YM, Lee J. A Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2017 Nov 30;15(4):301-312. doi: 10.9758/cpn.2017.15.4.301. PMID: 29073741; PMCID: PMC5678490.
- 17- Ahmed AI, van den Elsen GA, Colbers A, Kramers C, Burger DM, van der Marck MA, Olde Rikkert MG. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of multiple oral doses of delta-9-tetrahydrocannabinol in older persons with dementia. *Psychopharmacology (Berl).* 2015 Jul;232(14):2587-95. doi: 10.1007/s00213-015-3889-y. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25752889; PMCID: PMC4480847.
- 18- van den Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ, Kramers C, Feuth T, Rosenberg PB, van der Marck MA, Olde Rikkert MG. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology.* 2015 Jun 9;84(23):2338-46. doi: 10.1212/WNL.0000000000001675. Epub 2015 May 13. PMID: 25972490; PMCID: PMC4464746.