

## O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE PARKINSON.

### USE OF CANNABIDIOL IN THE TREATMENT OF PARKINSON DISEASE.

João Pedro Silvério Diniz <sup>(1)</sup>, Vitor André de Souza <sup>(2)</sup>

#### **Resumo**

A doença de Parkinson (DP) é um transtorno neurodegenerativo crônico causado pela degradação de uma pequena parte do cérebro chamada substância nigra, caracterizado por sintomas motores (bradicinesia, tremores, rigidez), sendo mais comum em pessoas acima de 60 anos. Os tratamentos farmacológicos disponíveis não são eficazes para uma parcela significativa dos pacientes. Pesquisas recentes sugerem que o canabidiol (CBD), substância obtida da planta *Cannabis sativa* poderia ser eficaz no tratamento de alguns sintomas. A maioria dos estudos básicos mostraram um efeito positivo do CBD em comportamentos e alterações bioquímicas relacionadas à DP, sugerem que estes Canabinóides podem reduzir sintomas motores (tremores) e não motores (transtornos psicóticos, do humor e do sono, por exemplo). Além disso, são substâncias bem toleradas e com poucos efeitos adversos significativos. Sendo assim este artigo visa demonstrar que o uso do CBD vem mostrando resultados promissores, podendo se tornar uma alternativa viável no tratamento da DP, melhorando eventualmente a qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chaves:** Parkinson. Canabidiol. Tratamentos. Doença. Pesquisas. Sintomas. estudos, queixas

#### **Abstract**

Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disorder caused by the degradation of a small part of the brain called substantia nigra, characterized by motor symptoms (bradykinesia, tremors, stiffness),  
revistaonline@unifia.edu.br

being more common in people over 60 years. The pharmacological treatments available are not effective for a significant portion of patients. Recent research suggests that cannabidiol (CBD), substance obtained from the *Cannabis sativa* plant could be effective in treating some symptoms. Most basic studies have shown a positive effect of CBD on behaviors and biochemical changes, suggesting that these cannabinoids can reduce motor symptoms (tremor) and non-motor symptoms (psychotic, mood and sleep disorders, for example). In addition, they are well-tolerated substances with few significant adverse effects. Therefore, this article aims to demonstrate that the use of CBD has shown promising results, and can become a viable alternative in the treatment of PD, eventually improving the life quality of patients.

**Keywords:** Parkinson. Cannabidiol. Treatments. Disease. Researches. Symptoms.

## Introdução

A *Canabis sativa* é uma planta milenar que possui propriedades psicotrópicas, além de apresentar grande potencial terapêutico, é utilizada no tratamento de diversas doenças a mais de 3000 anos por várias populações ao redor do mundo. Na planta, estão presentes substâncias como o canabidiol (CBD) e o tetraidrocanabinol  $\Delta$ 9-THC (Delta-9-THC), sendo o último seu principal componente psicoativo. Além disso, temos o  $\Delta$  8-THC (Delta-8-THC) que é considerado menos psicotrópico que o  $\Delta$ 9-THC (PALHARES, 2019).

Estudos recentes sugerem que esses canabinóides podem possuir um grande valor terapêutico no tratamento de diversas doenças. Sendo uma delas a doença de Parkinson, que ainda não possui um tratamento efetivo para todos os pacientes, uma vez que estes tratamentos, possuem efeitos adversos a longo prazo, além de perderem sua eficácia, surgindo assim, a necessidade de encontrar tratamentos e terapias alternativas (HONÓRIO et al, 2006).

Há apenas alguns anos atrás surgiram os primeiros estudos tentando relacionar o uso do CBD na doença de Parkinson, com a tentativa de criar uma nova forma de combate a doença, de maneira mais eficaz e barata.

A Doença Parkinson (DP) é uma doença degenerativa que acomete a região do cérebro denominada de substância nigra, levando a destruição das células produtoras de dopamina e criando uma falta de correntes nervosas no corpo, o que provoca tremores nas extremidades das mãos, lentidão de movimentos, revistaonline@unifia.edu.br

rigidez muscular e desequilíbrio, além disso, estudos demonstram que outras partes do cérebro podem ser atingidas gerando alterações na fala, mudanças cognitivas, perda de memória, dificuldade para engolir, depressão e distúrbios de sono, podem estar associados ao início da doença (PETERNELLA, MARCON, 2009).

## **Metodologia**

Este estudo é definido como uma revisão bibliográfica, do tipo exploratória. Conforme reportado por Gil, trata-se de uma pesquisa elaborada com base em material já publicado, tendo como objetivo analisar resultados e posicionamentos diversos em relação a um determinado assunto (GIL, 2008).

O estudo foi baseado em pesquisa bibliográfica através de artigos e publicações científicas de referência na área, permitindo a realização de uma breve avaliação acerca do uso do CBD no tratamento de doenças degenerativas, com ênfase na DP. A coleta foi realizada nas bases eletrônicas Google Acadêmico, Scielo (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (NCBI - National Center for Biotechnology Information). A triagem inicial foi realizada mediante leitura dos resumos dos artigos. Conforme avaliação, os artigos de interesse foram selecionados e analisados de forma a se extrair o conteúdo de interesse para essa revisão. Os descritores utilizados foram: “doença de Parkinson”; “canabidiol e doença de Parkinson”; “efeito terapêutico da cannabis sativa”, “tratamento mal de Parkinson”, tanto em língua portuguesa como inglesa. O período analisado foi de 2002 a 2020.

## **Desenvolvimento**

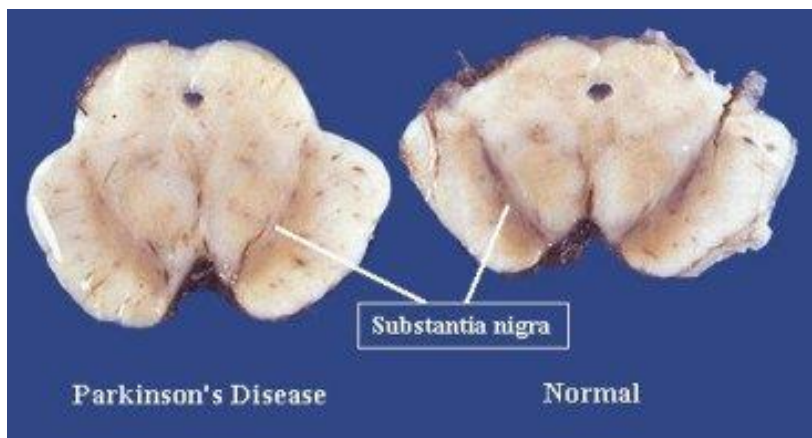
### **Doença de Parkinson: Aspectos Gerais**

A doença de Parkinson (DP), descrita por James Parkinson em 1817, é uma doença neurológica, de distribuição universal, que atinge todos os grupos étnicos e classes socioeconômicas. De acordo com a Portaria nº228 disponibilizada pelo Ministério da Saúde (MS), estima-se uma prevalência de 100 a 200 casos por 100.000 habitantes. Observa-se ainda que sua incidência e prevalência tendem a aumentar com a idade (TANNER et al., 1996).

Em termos patológicos, a DP é uma doença degenerativa, caracterizada por alterações motoras decorrentes, sobretudo, da morte de neurônios dopaminérgicos da *substância nigra* (**Figura 1**). Estes passam a apresentar inclusões intracitoplasmáticas, conhecidas como corpúsculos de Lewy. As principais manifestações motoras da DP incluem tremor de repouso, bradicinesia, rigidez, roda dentada e anormalidades posturais (Paulson, Stern, 1996). Outros sintomas não motores são descritos, tais como alterações do olfato, distúrbios do sono, hipotensão postural, constipação, mudanças emocionais, depressão, ansiedade, sintomas psicóticos, prejuízos cognitivos, demência etc. (LEES et al., 2009). Acredita-se que tais sintomas estão relacionados ao fato de a doença não estar restrita a *substância nigra*, uma vez que alterações são ainda observadas em outros núcleos do tronco cerebral, córtex cerebral e neurônios periféricos, como do plexo mioentérico (BRAAK et al, 2003).

O diagnóstico da DP é realizado a partir da detecção e avaliação dos sintomas citados, enquanto a progressão da doença é consideravelmente variável entre os (PETERNELLA, MARCON, 2009). De forma geral, os pacientes que manifestam os sintomas motores no início da doença são mais favorecidos no prognóstico, enquanto àqueles que adquirem a doença em idade avançada, possuem uma rápida progressão acelerada, atrelada à ocorrência de alterações cognitivas (AZEVEDO, CARDOSO, 2009). Apesar do mal de Parkinson ser comumente associado à terceira idade, cerca de 10% dos pacientes manifestam sintomas antes dos 50 anos, sendo este quadro conhecido como *Parkinson de início precoce*. Nestes casos, observa-se que a doença evolui mais lentamente e, em função da idade dos indivíduos acometidos, estes apresentam melhor resposta aos tratamentos (FONOFF, 2009).

**Figura 1** – Seções do mesencéfalo mostrando *substância nigra* de um cérebro com doença de Parkinson (esquerda) e cérebro não afetado (direita). Observa-se evidente perda de células pigmentadas da substância negra no cérebro acometido pela DP.



**Fonte:** NEUROLLOS. Imagem cortesia da *University of Utah, Health Sciences Library*.

Por ser um tipo de doença progressiva, o Parkinson acarreta a incapacidade severa após cerca de 10 a 15 anos. O MS estima que sejam gastos cerca de 11 bilhões de dólares por ano com a compra de medicamentos antiparkinsonianos e, além disso, o custo do tratamento para pacientes na fase avançada pode ser até 4 vezes mais caro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

### **Tratamentos Disponíveis**

Na década de 60, após os primeiros estudos que identificaram os efeitos da DP no cérebro, correlacionando as alterações patológicas e bioquímicas nos pacientes, foi criado o primeiro tratamento bem sucedido, o que abriu caminho para novas descobertas. O medicamento em questão era o Levodopa (L-DOPA), responsável pelo maior avanço terapêutico observado até então. O L-DOPA podia ser administrado em qualquer estágio da doença, sendo eficiente, principalmente, no controle da rigidez e da lentidão dos movimentos (FONOFF E, 2019).

Apesar de sua eficácia comprovada, o L-DOPA apresentava problemas quando aplicado por um longo período (FERRAZ H, 2002). Efeitos adversos foram relatados, uma vez

o medicamento perde eficácia a medida em que é utilizado, fazendo com que os sintomas surjam antes mesmo do aumento da próxima dose. Observa-se ainda que o uso contínuo e prolongado do L-DOPA gera outras complicações, tais como movimentos involuntários e mudanças de comportamento (CARDOSO F. 1995). Estudos realizados por um período de 10 anos sugerem que os efeitos da medicação podem desaparecer totalmente com o decorrer do tempo, de forma que os pacientes acabam manifestando as mesmas complicações motoras daqueles que não iniciaram o tratamento nos primeiros estágios da DP (MINISTERIO DA SAÚDE, 2010).

Além do L-DOPA existem outros tipos de medicamentos disponíveis, tais como: *os agonistas de dopamina*, que ao se ligarem aos receptores de dopamina, estimulam sua ação; *os anticolinérgicos*, usados pra relaxar os músculos na tentativa de evitar os tremores, e *inibidores de MAO-B* (Monoamina Oxidase-b), que bloqueiam a enzima responsável por metabolizar a dopamina, fazendo com que o receptor a mantenha por mais tempo. No entanto, esses medicamentos possuem o mesmo problema relatado para o L-DOPA, visto que, com o passar o tempo, serão necessárias doses mais altas e em maior frequência para contenção dos sintomas (CARDOSO F. 1995).

### **Canabidiol e Mal de Parkinson**

Devida à ineficiência das medicações tradicionais, quando administradas a longo prazo, juntamente aos efeitos adversos relatados, novos tratamentos têm ganhado espaço, dentre eles, destaca-se o tratamento com o canabidiol ((FONOFF E.,2009).

A *Cannabis sativa*, planta que possui o canabidiol, foi inicialmente utilizada como tratamento de doenças em 2.700 a.C. Na China, a planta já era utilizada para tratar dores ou doenças como a malária, epilepsia, tuberculose, entre outras. Por outro lado, em países como a Índia, por volta de 1000 a.C, começou a ser utilizada como tratamento para ansiedade, manias e histerias. Porém, no início do século XX, por volta da década de 1930, principalmente nos Estados Unidos, o uso da *Cannabis sativa* passou a ser discriminado e associado a preconceitos raciais, principalmente por ser comumente utilizada por minorias.

O uso da planta passou a ser visto de maneira preconceituosa, especialmente pela elite, o que

levou à redução no seu uso e a dificuldades nos desenvolvimentos de novos estudos sobre suas propriedades terapêuticas (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PACIENTES DE CANNABIS MEDICINAL., 2019).

Somente na década de 1960, o professor da universidade Hebraica de Jerusalém, Raphael Mechoulam, foi capaz de isolar os componentes da planta, descobrindo assim, o canabidiol. Foi demonstrado que este não possuía propriedades psicoativas, ou seja, não alterava a atividade psíquica ou comportamental do indivíduo. Mais tarde, em 1981, o grupo do Prof. Dr. Elisaldo Carlini publicou um estudo que apontou os possíveis efeitos benéficos do uso do CBD para controle de crises de convulsão. Por fim, a partir dos anos 2000, a ciência começou a apresentar estudos mais precisos a respeito dos canabinóides, com resultados positivos e novas pesquisas se iniciaram, visando avaliar seu uso para outros tipos de doenças (CRIPPA et al., 2010).

Em 2014 grupos de pacientes portadores de doenças graves como Parkinson, Alzheimer e Tourette começam a se organizar e formar movimentos para conscientização a respeito do uso do CBD no tratamento de doenças. Em 2015, a ANVISA liberou o uso restrito para alguns pacientes, permitindo também a importação de remédios contendo THC e CBD. Somente em 2017 a OMS passou a recomendar que o canabidiol não deveria ser catalogado como droga, alegando seu valor terapêutico e que não existiria riscos de dependência, como ocorre com opioides, por exemplo. Neste sentido, novas pesquisas começaram a serem feitas nesta área (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PACIENTES DE CANNABIS MEDICINAL, 2019).

### **Mecanismo de ação do canabidiol no tratamento da DP**

O canabidiol tem se mostrado eficiente e não aparenta ter todos os efeitos colaterais negativos dos medicamentos até então utilizados (BARBOSA, 2020).

Uma descoberta foi realizada em 1988 por Allyn Howlett e William Devane, onde foi constatada a existência de receptores celulares para a substância no organismo de ratos e posteriormente no homem, surgindo então a teoria que existiriam outros canabinóides endógenos (endocanabinóides), posteriormente descobertos em 1990 e denominados

Anandamida (N-aracdonoil etanolamina) e 2-AG (2-aracdonoil glicerol) ambos agonistas (GODOY-MATOS, et al, 2006).

O resultado final da interação com o receptor canabinóide depende do tipo de célula, ligante e de outras moléculas que podem competir pelos sítios de ligação deste receptor. Existem vários tipos de agonistas para os receptores canabinóides, e estes podem ser classificados de acordo com dois fatores: a potência de interação com o receptor canabinóide (esta potência determina a dose efetiva do fármaco) e, a eficácia, que determina a extensão máxima do sinal que estes fármacos transmitem às células (GODOY-MATOS et al., 2006).

Os receptores canabinóides CB1 e CB2 são bastante similares, mas não tão similares quanto outros membros de muitas famílias de receptores. As diferenças entre esses canabinóides indicam que deveriam existir substâncias terapêuticas que atuariam somente sobre um ou outro receptor e, assim, ativariam ou bloqueariam o receptor canabinóide apropriado (LOUISE, 2020).

Apesar das diferenças entre os receptores canabinóides CB1 e CB2, a maioria dos compostos canabinóides interage de forma similar na presença de ambos os receptores (FILHO, et al, 2020).

Sendo assim, iniciou-se a busca por compostos que se ligassem a apenas um ou outro receptor canabinóide específico, para que se pudesse isolar os efeitos, utilizando apenas a parte desejada, isso se tornou uma forma viável para descobrir novos tratamentos a partir destes receptores, com a intenção de obter efeitos medicinais específicos (FILHO, et al, 2020).

Tanto drogas agonistas como antagonistas do receptor CB1 possuem uma eficiência contra os sintomas motores da DP. Estudos em animais demonstram que o CBD possui uma série de efeitos que podem ser utilizados no tratamento, sendo estes efeitos, anti-inflamatórios, anti-excitotóxicos, antioxidantes, antipsicóticos e sedativos (SANTOS et al, 2019) já um estudo realizado em dezembro de 2017 com 40 pessoas em Israel, apresentou para os pacientes uma diminuição das quedas, diminuição das dores, melhora dos movimentos e do sono (BALASH et al, 2017).

Estes estudos demonstraram o potencial do CBD para o tratamento de Parkinson, porém, apesar de promissores, resultados conclusivos não foram obtidos, pois ainda resta



saber algumas características da ação destes canabinóides no corpo humano, sendo que a maioria das pesquisas contam com uma pequena porcentagem de pessoas (ZUARDI et al., 2008) e algumas ainda estão sendo realizadas em animais.

Hoje no Brasil o tratamento de cannabis e seus derivados são limitados. Em 2015 a ANVISA liberou o uso medicinal de CBD por terem demonstrado possibilidade de uso terapêutico. Para se conseguir um produto à base de CBD hoje é necessária uma prescrição médica que seja avaliada e aprovada pela ANVISA para que possa ser importada para nosso país. Com a licença é possível importar por um período de 2 anos. As etapas são: consulta médica e prescrição, cadastramento do paciente, análise do pedido e autorização para importação por parte do órgão regulador, aquisição e importação do produto e pôr fim a fiscalização e liberação na importação (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PACIENTES DE CANNABIS MEDICINAL., 2019).

Em busca de facilitar o acesso a importação e conscientizar a população a respeito dos benefícios do uso do CBD surgem associações de pacientes como a Associação Brasileira para Cannabis, ABRACE Esperança, Associação Brasileira de Apoio Cannabis e a Associação Brasileira de Pacientes de Cannabis Medicinal, que já conta com mais de 120 pacientes associados, em 17 estados do Brasil (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PACIENTES DE CANNABIS MEDICINAL, 2019).

## Conclusão

Resultados de estudos recentes demonstram que o uso do canabidiol no tratamento da doença de Parkinson é promissor, porém o número de pesquisas nesta área ainda é limitado e está em desenvolvimento, restando ainda serem comprovadas todas as possibilidades do uso destes Canabinóides.

Não se sabe ao certo todos os efeitos do CBD ou como o ele produz seus efeitos contra a doença de Parkinson, entretanto apesar de não haver evidências suficientes que comprovem seu uso no tratamento, os resultados encontrados até agora mostram que tanto o uso da maconha *in natura* quanto os Canabinóides isolados são bem aceitos e realmente possuem certas propriedades terapêuticas, tanto contra os sintomas motores (tremores e

rigidez muscular), mas também contra os sintomas não motores (sono, ansiedade e psicose). Portanto, com a realização de novos estudos poderemos entender melhor o funcionamento dos mecanismos responsáveis pelos efeitos dos Canabinóides, para que possamos desenvolver um tratamento mais abrangente e eficiente.

Como biomédicos, o nosso dever é conscientizar e realizar a divulgação científica a respeito do uso do CBD como uma forma de tratamento, podendo também fazer parte das equipes de pesquisa, agregando novos conhecimentos e desenvolvendo novas formas de combater a doença de Parkinson (DP), visando sempre o bem estar e a qualidade de vida dos pacientes.

### Referências Bibliográficas

1. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PACIENTES DE CANNABIS MEDICINAL. **Conheça a História da Cannabis Medicinal**. 2019. Disponível em: < <https://amame.org.br/historia-da-cannabis-medicinal/>> Acesso em: 06 out. 2020.
2. AZEVEDO L. L., CARDOSO F., Ação da levodopa e sua influência na voz e na fala de indivíduos com doença de Parkinson. **Rev. Soc. Bras. Fonoaudiol.**; 14(1):136-41., 2009.
3. BARBOSA, G., **Cannabis Medicinal no Tratamento do Mal de Parkinson**, 2020. Disponível em: <https://hempmedsbr.com/cannabis-medicinal-no-tratamento-do-mal-de-parkinson/>. Acesso em: 30 set. 2020.
4. BRAAK, H., et al., Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiol Aging**, 2003. 24(2): p. 197.
5. CARDOSO F., Tratamento da Doença de Parkinson. **Arq Neuropsiquiatr**. 1995, 53

6. CRIPPA J., A., S., ZUARDI A., W., HALLAK J., E., C. Uso Terapêutico dos Canabinóides em Psiquiatria. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. São Paulo., vol.32., no1., mai. 2010
7. DODEL, R.C., et al., **Costs of drug treatment in Parkinson's disease**. *Mov Disord*, 1998. 13(2): p. 249-54.
8. FERRAZ, Henrique Ballalai. Doença de Parkinson, **RBM, rev. bras. med.** 2002. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-315318>. Acesso em 07 de out. 2020.
9. FILHO M., F., A., C., ROMANINI A., P., PYRICH, B., C., **Canabinóides Como Uma Nova Opção Terapêutica nas Doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura**, mar. 2019. Disponível em: <Http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1010037/revista552-v21-artigo3.pdf>. Acesso em: 25 set. 2020.
10. FONOFF E., **LEVODOPA, A MEDICAÇÃO QUE REVOLUCIONOU O TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON.**,2019., Disponível em: <https://www.erichfonoff.com.br/blog/levodopa-a-medicacao-que-revolucionou-o-tratamento-de-parkinson/#:~:text=Levodopa%2C%20medica%C3%A7%C3%A3o%20que%20revolucionou%20o%20tratamento%20da%20doen%C3%A7a%20de%20Parkinson,-Por%20Erich%20Fonoff&text=Na%20doen%C3%A7a%20de%20Parkinson%2C%20ocorre,os%20movimentos%20e%20a%20coordena%C3%A7%C3%A3o>. Acesso em: 10 out. 2020.
11. GODOY-MATOS A., et al. O Sistema Endocanabinóide: Novo Paradigma no Tratamento da Síndrome Metabólica., **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.**, São Paulo., vol.50., no.2., abr. 2006.
12. HONORIO K., M., ARROIO A., DA SILVA A., B., F., **Aspectos Terapêuticos de Compostos da Planta Cannabis sativa: Therapeutical aspects of compounds of the plant Cannabis sativa.**, Disponível em: <Https://www.scielo.br/>, [S. 1.], p. 1 8, 8 dez. 2005. Acesso em: 10 out. 2020.

13. LEES, A.J., J. HARDY, T. REVESZ, **Parkinson's disease**. *Lancet*, 2009. 373(9680): p. 2055-66. 5.
14. LOUISE J., **CANABINÓIDES NA DOENÇA DE PRKINSON**.,2018., Disponível em: <<https://cientistasfeministas.wordpress.com/2018/05/09/canabinoides-na-doenca-de-parkinson/>> Acesso em: 05 out. 2020.
15. MENDONÇA D. et al. **A Doença de Parkinson**. Disponível em: <https://joanafc9.wixsite.com/ouniversodeparkinson/o-que--a-doena>. Acesso em: 26 nov. 2020.
16. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Parkinson**.2010. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0228\\_10\\_05\\_2010\\_rep.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0228_10_05_2010_rep.html). Acesso em 06 out. 2020.
17. PALHARES G. L., **O Uso Medicinal Do Canabidiol E Seu Papel No Tratamento De Doenças**., 2019. Disponível em: <https://portalhospitaisbrasil.com.br/artigo-o-uso-medicinal-do-canabidiol-e-seu-papel-no-tratamento-de-doencas/>. Acesso em: 05 out 2020.
18. PAULSON, H., M. STERN, **Clinical manifestations of Parkinson's disease, in Movement Disorders: Neurologic principles and Practice**, K.W. Watts RL, Editor. 1996, McGraw-Hill: New York p. 183-200.
19. PETERNELLA F. M. N., MACON S. S., **Descobrimos a Doença de Parkinson: Impacto Para o Parkinsoniano e Seu Familiar**., *Revista Brasileira de Enfermagem*., Brasília., vol.62., no.1., Jan/Fev.2009.

20. SANTOS R., G., HALLAK J., E., C., CRIPPA J., A., S., O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Parkinson e suas comorbidades. **Revista Med.**, São Paulo. Jan/Fev.2019.
21. TANNER, C., J. HUBBLE, P. CHAN, **Epidemiology and genetics of Parkinson's disease, in Movement Disorders: Neurologic principles and Practice**, K.W. Watts RL, Editor. 1996, McGraw-Hill: New York p. 137-152
22. ZUARDI A., W., et tal. Cannabidiol for the Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease. **Journal of Psychopharmacology.**, Epub., set. 2008.