



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

ROMILDO JÚNIOR DE OLIVEIRA PEREIRA

**USO TERAPÊUTICO DA CANNABIS COM ÊNFASE EM PACIENTES COM
PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

CUITÉ – PB

2021

ROMILDO JÚNIOR DE OLIVEIRA PEREIRA

**USO TERAPÊUTICO DA CANNABIS COM ÊNFASE EM PACIENTES COM
PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Francinalva Dantas de Medeiros

CUITÉ- PB

2021

P436u Pereira, Romildo Júnior de Oliveira.

Uso terapêutico da Cannabis com ênfase em pacientes com parkinson: uma revisão bibliográfica. / Romildo Júnior de Oliveira Pereira. - Cuité, 2021.

41 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2021.

"Orientação: Profa. Dra. Francinalva Dantas de Medeiros".

Referências.

1. Maconha. 2. Cannabis. 3. Cannabis Sativa. 4. Cannabis medicinal. 5. Parkinson - tratamento. 6. Tetraidrocanabidiol. 7. Canabidiol. 8. Canabidiol - Parkinson. I. Medeiros, Francinalva Dantas de. II. Título.

CDU 633.8(043)

ROMILDO JÚNIOR DE OLIVEIRA PEREIRA

**USO TERAPÊUTICO DA CANNABIS COM ÊNFASE EM PACIENTES COM
PARKINSON: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: **24 /05/ 2021**

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Francinalva Dantas de Medeiros
(Orientadora) – UFCG

Prof. Dr. José Justino Filho
(Examinador externo) – UFCG

Prof. Dr. Renner de Souza Leite
(Examinador interno) – UFCG

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao criador do universo, por me manter de pé nos momentos de dificuldade e nas inúmeras vezes que ele me deu forças para não desistir, tenho plena convicção que você está comigo na alegria e nas adversidades.

Agradeço a meus pais Francys Oliveira e Atualpa Freire, que sempre estiveram ao meu lado para me apoiar, me fortalecer, me alegrar, mesmo muitas vezes eu não merecer, vocês sempre estavam ali para me manter de pé, vocês são exemplo de dedicação, alegria e fé, eu amo vocês.

A meus avós Otávio Oliveira e Dulcilia Oliveira *in memoriam*, que foram exemplo de honestidade, amor e abrigo para toda família, fico imaginando o quanto vocês estariam felizes pela minha vitória.

A minha irmã Rayssa Mayara, por ser sempre minha parceira, amiga, porto seguro, você e seus filhos me ensinam sobre a vida e sobre o amor a todo tempo, eu te amo minha irmã.

A minha irmã Rebecka Oliveira, você é uma menina incrível, me dava forças sem nem perceber, seu humor bobo, ríspido e sarcástico sempre me aliviou, te amo muito minha eterna bebê.

A minha tia materna Inácia Maria, pela dedicação, ajuda, abrigo, carinho, você é uma mulher de uma força e garra que é exemplo para toda família, amo você.

A minha prima Laura Isabel, por toda ajuda, conversas, filosofias de vida, você é uma guerreira e é daquelas pessoas que toda a família recorre para tudo, te amo.

A minha esposa Samara Patrício, por ser minha companheira por boa parte dessa jornada, você é a pessoa que sonhei para mim, sou muito feliz em ter você em minha vida, estivemos juntos na alegria e na tristeza em muitos momentos nessa jornada, espero que a vida nos sorria e alcancemos nossos sonhos juntos, te amo muito, essa vitória é nossa.

Ao meu filho Ravi, mesmo com pouco tempo de vida me ensina todos os dias sobre o amor e o verdadeiro sentido da vida, papai te ama.

Aos meus sogros Cláudio Magela e Severina Marques por toda ajuda, abrigo e paciência, vocês estão em meu coração.

Aos meus grandes amigos da universidade para a vida, Pedro Ivo, Tiago Barreto, Arthur Pablo, Rômulo Pinto, Douglas Andrade, Haddlley Carvalho, Aline Pacheco, Brena Panike, Drizia Skarlet, Laila Ferreira, onde juntos formávamos a “A Base” por muito tempo vocês

foram realmente minha base, de alegria, estudo, diversão, união e pesquisas aplicadas, vocês estão em meu coração e quero levar vocês para toda vida.

A todos os amigos e colegas que fiz durante a universidade, obrigado por todo apoio, estudos, compartilhamento de ideias, amor e diversão.

Aos todos meus amigos de infância em especial Ítalo Matheus por toda parceria durante a vida, você é o irmão que a vida me deu, sou eternamente grato a você por toda amizade, ajuda e diversão.

A Prof^a Francinalva Dantas pela dedicação e orientação sempre que necessária; pelos ensinamentos transmitidos, pela paciência com minhas dificuldades e prontidão sempre que precisei, obrigada por ser minha orientadora.

A todo corpo docente e funcionários do CES que verdadeiramente contribuíram com minha formação e pelo farmacêutico que me tornei.

A todas as pessoas que diretamente ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho. Minha eterna gratidão.

Voando sem instrumentos

Ao sabor do vento

Se depender de mim, eu vou até o fim!

RESUMO

A *Cannabis Sativa* é uma planta com o nome popular no Brasil de maconha, e mais conhecida devido aos seus efeitos psicoativos, apesar disso levar a percepções distorcidas e equivocadas, gerando uma aversão a Cannabis, que possui grande potencial medicinal. Sua potencialidade farmacológica está ligada aos metabólitos secundários presente na planta, cuja principal atenção está voltada para os canabinoides. Estudos evidenciam a eficácia terapêutica dos compostos tetraidrocanabidiol (THC) e canabidiol (CBD), bem como o efeito comitiva dos demais produtos naturais presentes na espécie, para o tratamento de várias enfermidades. Auxiliado pelo conhecimento de que os mesmos agem no sistema endocanabinoide, sendo este um modulador sináptico importante envolvido no comportamento motor, cognição e emocional. Dentre os esses usos terapêuticos, destacamos a aplicação nas principais adversidades causadas pelo Parkinson. Sendo assim, este trabalho objetivou investigar e analisar criticamente as contribuições dos estudos científicos sobre *Cannabis Sativa*, bem como evidenciar cientificamente a eficácia e caracterização da Cannabis frente a doença de Parkinson. A pesquisa foi realizada utilizando as bases de dados, Periódicos Capes, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Science Direct*, *PubMed*, banco de dados da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), foram encontrados 14 artigos relacionados a eficácia da *Cannabis Sativa* no tratamento para o Parkinson. Os estudos evidenciam a eficácia terapêutica pela atuação dos fitocanabinóides nas alterações motoras, sintomas não motores e grande potencial de neuroproteção. Portanto a *Cannabis sativa* é uma excelente terapia para o tratamento da doença de Parkinson, uma vez que a terapia usual a longo prazo é limitada, pois os efeitos benéficos tendem a diminuir com a progressão da doença, e os pacientes costumam apresentar instabilidade motora e problemas relacionados ao medicamento.

Palavras-chave: *Cannabis Sativa*, tetraidrocanabidiol, canabidiol, Parkinson.

ABSTRACT

Cannabis Sativa is a plant with the popular name in Brazil for marijuana, and best known due to its psychoactive effects, despite this leading to distorted and misperceptions, generating an aversion to Cannabis, which has great medicinal potential. Its pharmacological potential is linked to the secondary metabolites present in the plant, whose main attention is turned to cannabinoids. Studies show the therapeutic efficacy of the compounds tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), as well as the entourage effect of the other natural products present in the species, for the treatment of various diseases. Aided by the knowledge that they act in the endocannabinoid system, this being an important synaptic modulator involved in motor, cognitive and emotional behavior. Among these therapeutic uses, we highlight the application in the main adversities caused by Parkinson's. Therefore, this work aimed to investigate and critically analyze the contributions of scientific studies on Cannabis Sativa, as well as to scientifically demonstrate the efficacy and characterization of Cannabis against Parkinson's disease. The research was carried out using the databases, Capes Periodicals, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Science Direct, PubMed, database of the Federal University of Pernambuco (UFPE), 14 articles were found related to the effectiveness of Cannabis Sativa in the treatment for Parkinson's. Studies show therapeutic efficacy due to the role of phytocannabinoids in motor changes, non-motor symptoms and great potential for neuroprotection. Therefore, Cannabis sativa is an excellent therapy for the treatment of Parkinson's disease, since the usual long-term therapy is limited, as the beneficial effects tend to decrease with the progression of the disease, and patients usually present with motor instability and drug-related problems.

Keywords: *Cannabis Sativa*, tetrahydrocannabinol, cannabidiol, Parkinson's.

LISTA DE FIGURAS E QUADRO

Figura 1: <i>Cannabis Sativa L.</i> spp	15
Quadro 1: Classe dos compostos encontrados em <i>Cannabis sativa</i>	17
Figura 2: Estruturas químicas	18

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AEA	Anandamida
CB1	Receptor Canabinóide tipo 1
CB2	Receptor Canabinóide tipo 2
CBD	Canabidiol
DP	Doença de Parkinson
LD	L-DOPA
MAO-B	Monoaminaoxidase B
PNPIC	Política Nacional de práticas Integrativas e Complementares
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
SISAB	Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica
SUS	Sistema Único de Saúde
THC	Tetraidrocabinol

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVO	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3. METODOLOGIA.....	14
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
4.1 <i>Cannabis sativa</i> L. SPP.	15
4.2 FITOCONSTITUINTES DA CANNABIS	16
4.3 RECEPTORES CANABINÓIDES	19
4.4 DOENÇA DE PARKINSON (DP)	22
4.5 TERAPIA USUAL PARA DOENÇA DE PARKINSON.....	23
4.6 CANNABIS NO TRATAMENTO DO PARKINSON	24
4.6.1 Mercado de Cannabis no Brasil	24
4.6.2 Comparativo entre terapias usuais e antagonistas dos receptores endocanabinoides.....	25
4.6.3 Comprovação da eficácia	26
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
6. REFERÊNCIAS	31

1. INTRODUÇÃO

Desde os tempos mais antigos da história da humanidade, houve a procura na natureza de artifícios para suprir suas necessidades básicas e para manter-se vivo, seja para alimentação, bem-estar ou recuperação mediante alguma doença. Com o transcorrer dos tempos, os ensinamentos sobre plantas medicinais foram passados de uma geração à outra, o que levou a um enraizamento do uso de fitoterápicos em nossa sociedade. A Fitoterapia trata-se do uso de plantas ou partes dela, seja na sua forma natural ou como formulações, com propósito de se obter o tratamento ou cura de alguma enfermidade (FERREIRA et al., 2020).

Plantas medicinais são espécies vegetais com atividade terapêutica, comprovada por meio do conhecimento popular tradicional, através de estudos etnofarmacológicos, ou investigação química e clínica (FERREIRA et al., 2020). O Brasil é um país de maior variedade biológica de plantas, sua biodiversidade é uma das mais ricas do mundo, com inúmeras espécies vegetais com potencial medicinal (BASTOS; LOPES, 2010). Em 2006 foi aprovada e a implementação de políticas públicas importantes na valorização dessas plantas medicinais e inclusão delas no Sistema único de Saúde (SUS): A política Nacional de plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e a Política Nacional de práticas Integrativas e Complementares (PNPIC). A vista disso essas políticas públicas visam garantir acesso seguro e racional de fitoterápicos e plantas medicinais, promovendo o uso sustentável e preservação da biodiversidade, desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional além de valorizar os saberes populares e tradicionais. Segundo dados de 2017 do sistema de informação em saúde para a Atenção Básica (SISAB), a fitoterapia e as plantas medicinais estendem-se em 1.108 (19,89%) municípios brasileiros e 80% da população mundial faz uso de algum tipo de planta medicinal (BRASIL, 2006; MINISTERIO DA SAUDE, 2021).

Como exemplo de planta medicinal com relevante importância biológica temos o gênero *Cannabis* popularmente conhecida como marijuana, cânhamo ou maconha, originária da Ásia e pertencente à família Cannabaceae, cujas espécies mais conhecidas são a *Cannabis sativa* e *Cannabis indica* (RAYMUNDO, SOUZA, 2007; MATOS et al., 2017). O gênero *Cannabis* é utilizado pela humanidade a milênios, com diferentes finalidades, desde recreativa, alimentar, até medicinal (SILVA et al, 2018).

Carneiro, 2018 destaca que as aplicações clínicas da *Cannabis* são vastas, e que inclui o alívio sintomático da dor, enjoos, espasticidade, distúrbios do movimento e glaucoma. Também

foi evidenciado que canabinoides ajudam a defender o organismo contra variados tipos de tumores malignos. MONTEIRO, 2014 relata que os pacientes com esclerose múltipla ou dor neurogênica não tratável tiveram benefícios dos canabinoides, que inclui a diminuição da ansiedade, da depressão, bem como dos espasmos musculares e da dor.

A cannabis possui propriedades medicinais com grande potencial, tanto no tratamento como também podendo ser utilizado de forma sinérgica na terapêutica de doenças patológicas crônicas (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2018). Sendo uma delas a doença de Parkinson (DP), uma das doenças neurodegenerativas que mais acometem a população idosa no mundo, cerca de 2,5%. O tratamento da DP é realizado com objetivo de controlar e retardar a progressão dos sintomas, proporcionando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, 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 (CAMARGOS et al., 2004; WIRDEFELDT et.al, 2011; BERTOLDI; SILVA; FAGANELLO-NAVEGA, 2013).

Logo os canabinóides são uma alternativa promissora no tratamento do Parkinson fornecendo uma proteção contra a degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos da região nigro-estriatal (GONTIJO et.al, 2016). Sendo assim, esse trabalho tem a finalidade de realizar uma revisão da literatura sobre a eficácia e segurança do uso da espécie Cannabis para o tratamento do Parkinson.

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

- Realizar revisão da literatura com relação a eficácia da Cannabis para o tratamento de pacientes portadores da doença de Parkinson.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar as contribuições dos estudos científicos publicados nas principais bases de dados;
- analisar os estudos selecionados frente aos usos tradicionais, evidência científica de eficácia e caracterização da Cannabis, com relação a origem da pesquisa, aspectos metodológicos, aspectos éticos e periódico de publicação;
- comparar os principais estudos obtidos;
- analisar criticamente esses trabalhos, em relação a sua contribuição como uma base de dados de conhecimento.

3. METODOLOGIA

O trabalho foi desenvolvido através do método da revisão da literatura, que tem como propósito reunir e resumir todas as informações científicas sobre o tema pesquisado, ou seja, permite buscar, avaliar e sintetizar as evidências disponíveis, contribuindo assim para o conhecimento da temática

Para a construção da revisão foi levado em consideração às seguintes etapas: definição do problema e os objetivos da pesquisa; estabelecer os critérios de inclusão e exclusão das publicações; avaliação dos estudos; apresentação e interpretação os resultados (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Para a seleção dos artigos científicos, foram utilizadas as bases de dados: Periódicos Capes, Pubmed, SciELO, reservatório de dados da UFPE e Google acadêmico, utilizando os seguintes descritores: Cannabis, Parkinson e Canabidiol. Desse modo, os artigos selecionados apresentaram as informações necessárias sobre o tema.

Os critérios de inclusão adotados para selecionar os artigos foram: pesquisas que relatem a Cannabis, pesquisas dos últimos 20 anos, artigos disponíveis como o texto completo, dissertações, portarias e resoluções, disponíveis *online*, na íntegra e publicada em periódicos nacionais e internacionais, nos idiomas de português, inglês e espanhol. Como critérios de exclusão foram utilizados os seguintes itens: com acesso mediante pagamento, e que nas bases de dados pesquisada os resumos não se apresentam na íntegra.

Durante a seleção dos artigos da pesquisa, foi realizada a leitura dos títulos de cada um deles e seus respectivos resumos, a fim de examinar a relação do estudo com a questão norteadora levantada para a investigação. Para a análise foi feita uma leitura detalhada dos artigos, a fim de verificar a aderência do objetivo deste estudo, e, por conseguinte os artigos organizados de acordo com os objetivos.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 *Cannabis sativa* L. SPP.

A *Cannabis sativa* é uma planta popularmente conhecida como maconha, e mais conhecida devido aos seus efeitos psicoativos, mas com grande potencial medicinal. Pertence à família *Cannabaceae*, originária da Ásia Central e com fácil adaptação e bom desenvolvimento em regiões tropicais, logo seria propício o seu cultivo no clima brasileiro. É caracterizada por folhas de coloração verde claras de bordas serrilhadas (Figura 1) que exala um odor característico e marcante (MOURA et.al, 2017). É uma planta dioica, com flores unissexuais com pelos granulosos, em que na flor masculina abriga-se a semente e nas flores fêmeas encontram-se glândulas de resina conhecidas como haxixe que compreende uma quantidade significativa de canabinóides. Na *C. sativa* nota-se uma menor concentração dessa resina comparada as outras espécies, conseqüentemente verifica-se menores efeitos psicoativos, menos sonolência e mais euforia (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006; ZUARDI, 2008; PERNONCINI; OLIVEIRA, 2018).

Figura 1: *Cannabis sativa* L. spp.



Fonte: https://cdn1.benzinga.com/files/imagecache/1024x768xUP/images/story/2012/herb-2915337_1920_4.jpg

Nas plantas masculinas é possível observar um porte maior, ramos mais estreitos e folhas mais longas com ponta semelhante a uma lanceta, normalmente só realiza a polinização uma única vez, seu crescimento varia de 1 a 5 metros o que está diretamente relacionado as condições de cultivo o que diverge das plantas fêmeas que atingem uma menor altura, e suas flores aparecem resumidas em espigas de glomérulos contraídas, com maior quantidade de compostos psicoativos, variando de 10 a 20% , no qual este também irá variar de acordo com plantio, em que o cultivo em regiões quentes de solo fértil e úmido, apresentará uma maior concentração da resina, na qual encontra-se os compostos canabinoides (COSTA, 1970; CLARKE; WATSON,2002; RAYMUNDO, SOUZA, 2007 PERNONCINI & OLIVEIRA, 2014).

4.2 FITOCONSTITUINTES DA CANNABIS

A potencialidade farmacológica da *C. sativa* está ligada aos metabólitos secundários presente na planta. Os seus produtos naturais isolados apresentam um esqueleto terpenofenólico, denominados canabinóides o que a torna a Cannabis complexa por apresentar diversas classes de substâncias, com mais de 750 substâncias químicas identificadas na planta e mais de 100 compostos identificados na sua resina. As principais classes de metabolitos encontrados na planta são os monoterpenos, sesquiterpenos, flavonoides, esteroides, compostos nitrogenados, tendo a atenção maior voltada aos canabinóides, no quadro 1 é possível observar algumas das principais classes de compostos químicos presente na Cannabis (ROBSON,2014; HONÓRIO; ARROIO, 2006; RIBEIRO, 2014; RADWAN, 2015).

Os terpenos são os compostos químicos constitutivos do óleo essencial das plantas e responsáveis pelo aroma característico da cannabis, mas também exibem efeitos terapêuticos únicos que podem contribuir significativamente para os efeitos dos extratos à base de Cannabis, são bastante potentes e afetam tanto comportamento animal como humano quando inalados no ambiente, já os sesquiterpenos, em destaque o óxido de cariofileno, está associado ao odor característico da planta, os monoterpenoides juntamente com sesquiterpenoides são os principais responsáveis pelas características organolépticas das variedades de Cannabis (HILLIG, 2004; RUSSO, 2011; BORILLE,2016)

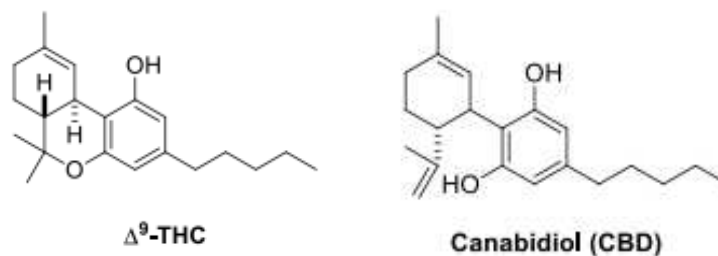
Quadro 1: Classe dos compostos encontrados em *Cannabis sativa*

Classe	Número de compostos encontrados nas plantas	Classe	Número de compostos encontrados nas plantas
<i>Canabinóides</i>	61	<i>Cetonas simples</i>	13
Canabigerol (CBG)	6	<i>Ácidos simples</i>	20
Canabicromeno (CBC)	4	<i>Ácidos graxos</i>	12
Canabidiol (CBD)	7	<i>Ésteres e lactonas simples</i>	13
$\Delta^1(9)$ -THC	9	<i>Esteroides</i>	11
$\Delta^2(8)$ -THC	2	<i>Açúcares e análogos</i>	34
Canabicitolol (BCL)	3	Monossacarídeos	13
Canabielsoin (CBE)	3	Dissacarídeos	2
Canabinol (CBN)	6	Polissacarídeos	5
Canabinodiol (CBND)	2	Ciclitóis	12
Canabitriol (CBT)	6	Amino-açúcares	2
Outros canabinóides	13	<i>Terpenos</i>	103
<i>Compostos Nitrogenados</i>	20	Monoterpenos	58
Bases quaternárias	5	Sesquiterpenos	38
Amidas	1	Diterpenos	1
Aminas	12	Triterpenos	2
Alcalóides espermidinas	2	Mistura de terpenóide	4
<i>Aminoácidos</i>	18	<i>Fenóis não-canabinóides</i>	16
<i>Proteínas, glicoproteínas e enimas</i>	9	<i>Glicosídeos Flavonóide</i>	19
<i>Hidrocarbonetos</i>	50	<i>Vitaminas</i>	1
<i>Álcoois simples</i>	7	<i>Pigmentos</i>	2
<i>Aldeídos simples</i>	12	-----	-----
Total composto			421

Fonte: Adaptada de HONÓRIO; ARROIO, 2006.

Os canabinoides são compostos de caráter predominantemente apolar, molecularmente caracterizado por uma série de compostos com 21 átomos de carbonos formados por três anéis: um cicloexeno, um tetraidropirano e um benzeno. Robson, 2014 aponta o tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) e o Canabidiol (CBD), ilustrados na figura 2 como principais canabinoides encontrados na *C. Sativa*, e alvo dos estudos farmacológicos. O THC é encontrado em maior quantidade e geralmente atribuído a efeitos psicoativos da planta, diferindo-se do composto CBD que não possuem efeitos que resultem alterações na maneira de sentir, pensar e agir. No Brasil, as discussões sobre o uso dos compostos canabinóides para fins terapêuticos tiveram suas primeiras interpretações na década de 1970 e contribuíram com a ampliação das pesquisas sobre o uso medicinal da planta. Os primeiros trabalhos sobre os efeitos terapêuticos da Cannabis desenvolvidos no Brasil foram liderados pelo médico pesquisador Elisaldo Luiz de Araújo Carlini, com pesquisas que ajudaram a compreender a interação existente entre os canabinóides, demonstrando que os efeitos da Cannabis não poderiam ser explicados apenas pela ação psicoativa. Iniciou-se assim, uma linha de investigação que vem sendo seguida até hoje (SANTOS; COERTJENS, 2014).

Figura 2: Estruturas químicas.



Fonte: SOUZA, 2017.

O THC e o CBD atuam em sinergismo com efeito farmacológico opostos, enquanto que o primeiro causa um efeito de euforia com o aumento da sinapses, o segundo atua modulando os sintomas eufóricos causando um efeito ansiolítico, antidepressivo e também anticonvulsivante, sendo assim o CBD é capaz de melhorar as propriedades benéficas do THC e ao mesmo tempo reduz os seus efeitos negativos, um exemplo de como estes podem agir de forma sinérgica é evidenciado nos estudos realizados por Flores, 2016 e Bilkei- Gorzo, 2017, em que se observa que tanto o CBD como THC tem propriedades neuroprotetoras (MIRANDA,

2016; GONÇALVES, 2014; PERNONCINI & OLIVEIRA, 2014; MATOS et al., 2017). Em estudos realizados por Crippa e colaboradores, 2010 foi possível observar que o uso do CBD (1mg /kg) teve ação antagonica aos efeitos de ansiedade e psicóticos em uso simultâneo de doses elevadas de THC (0,5mg/kg), evidenciando assim uma ação ansiolítica e antipsicótica própria do CBD. Apesar do THC ser classificado como psicoativo, isto leva a percepções distorcidas e equivocadas gerando uma aversão ao mesmo, já que seu uso de maneira irregular pode causar dependência química, dificultando o reconhecimento e aceitação dos efeitos benéficos do mesmo, capaz de fornecer efeitos terapêuticos de grande importância, assim como vem sendo testada por muitos anos em práticas medicinais (SILVA,2018). Bilkei-gorzo, 2017 ressalta em seus estudos que para se obter uma resposta terapêutica adequada a concentração do mesmo é de fundamental importância, visto que em pequenas concentrações de THC foi possível observar melhoras no desempenho cognitivo relacionados a idade em camundongos, evidenciando que este pode ter ação farmacológica benéfica no tratamento de doenças cognitivas. Ligresti, a. et al, 2006, explana em sua pesquisa que o THC exibe efeitos antitumorais em vários tipos de células cancerígenas, mas seu uso é limitado por sua atividade psicotrópica, em seus estudos ainda fica evidenciado que dentre os canabinóides o CBD é o inibidor mais potente do crescimento de células cancerosas.

O CBD foi isolado pela primeira vez por volta da década de 40 e sua estrutura química evidenciada apenas da década de 60 (PEDRAZZI et al., 2014). Estudos de Oliveira, 2006 e Brasil,2014 mostram o uso do CBD como sendo benéfico para portadores de doenças do sistema nervoso central, tais como epilepsia, DP, doença de Alzheimer, esquizofrenia, ansiedade, depressão dentre outras, como câncer, artrite reumatoide, síndrome da imunodeficiência adquirida e retinopatia diabética, demonstrando assim o seu potencial terapêutico.

É importante destacar, ainda, que alguns estudos apontam a atividade farmacológica como sendo atribuída ao conjunto de produtos naturais presentes na Cannabis, o efeito comitiva, que é a contribuição positiva atribuída a ação dos terpenos aos efeitos dos canabinóides (FERBER et al, 2020).

4.3 RECEPTORES CANABINÓIDES

Estudos neurológicos apresentaram a descoberta do sistema endocanabinoide, com dois principais receptores no corpo humano denominados de canabinóide 1 (CB1) e canabinóides do tipo 2 (CB2), e estes acoplados a proteína G inibitória, e em consequência disto a descoberta

de compostos que se ligam aos receptores canabinoides e são sintetizados no próprio organismo humano (canabinoides endógenos), o que fez ampliar o interesse em pesquisas com Cannabis, já que os compostos endógenos são similares aos canabinoides e o sistema endocanabinoide é essencial na homeostasia do sistema biológico, sendo este um modulador sináptico importante que está envolvido no comportamento motor, cognição e emocional (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010; MECHOLAUM, 2014; FONSECA et al., 2013).

Com a realização de estudos em 1988 e desenvolvimento de estratégias terapêuticas de análogos do THC foi possível identificar possíveis locais de ação dos canabinóides, tendo assim o conhecimento sobre o receptor CB1, após a caracterização molecular deste receptor, seguiu-se a descoberta do primeiro endocanabinóide, a anandamida (AEA), este caracterizado por proporcionar prazer. Subsequentemente, em 1993, foi identificado receptor o CB2. Posteriormente, outros endocanabinóides foram identificados como o 2-araquidonilglicerol, virodamina, a N-araquidonildopamina e o 2-araquidonilgliceril éter. Estes são sintetizados a partir de precursores membranares e apenas sob estímulo (DEVANE, 1988; MUNRO, THOMAS, ABU-SHAAR, 1993; FONSECA, et al., 2013; FOWLER, 2013).

Quando antagonizado ou ativados, os receptores canabinóides interferem com várias vias de sinalização exemplificativamente, nos neurônios, a estimulação pré-sináptica do CB1 inibe a liberação de neurotransmissores, no sistema hepático, onde a expressão do CB1 é menor, a sua estimulação conduz a lipogênese. Já a ativação do receptor CB2, maioritariamente expresso nas células do sistema imunitário, parece mediar efeitos imunossupressores (PACHER, KUNOS 2013; CAMPOS et.al, 2012; OSEI-HYIAMAN et al., 2005; MARESZ, K., 2007).

De maneira geral, no sistema nervoso central, o CB1 é abundante nos terminais nervosos pré-sinápticos, por isso tem despertado grande interesse como uma potencial via terapêutica em várias condições patológicas, incluindo distúrbios neuropsicológicos e doenças neurodegenerativas. Já o CB2, está expresso no sistema imune, no entanto ambos podem expressar-se nos neurônios (DEVANE, W. A. et al, 1992; ZOU; KUMAR, 2018). Várias substâncias farmacológicas foram desenvolvidas para interferir no sistema endocanabinoide, podendo atuar diretamente ou atuar de uma forma indireta, interferindo nos mecanismos do sistema endocanabinoide nos receptores CB1 ou CB2. Sendo através destes receptores, por exemplo, que o THC exerce seus efeitos psicoativos, já o CBD teria uma ação antagonista aos receptores CB1, CB2 e inibe a receptação de anandamida (THOMAS et al., 2007). Embora haja

evidências que THC se liga efetivamente ao receptor CB1 ainda há controvérsias sobre como o CBD interage com os receptores endocanabinoides.

Os receptores CB1 localizam-se mais precisamente, no bulbo olfativo, no córtex cerebral, no hipotálamo, no hipocampo, e principalmente em áreas cerebrais responsáveis pelo movimento, como é o caso do cerebelo e dos gânglios basais. São também expressos em outros locais, em uma menor quantidade, como no sistema nervoso periférico, baço, fígado, pulmão, timo, músculos, sistema cardiovascular, sistema gastrointestinal, pele, sistema reprodutivo, ossos e tecido adiposo (POÇAS, 2017; DE SOUZA, 2012). Os receptores CB2 são expressos principalmente em células hematopoiéticas e no sistema imunológico (baço, tonsilas medula óssea e leucócitos) e também são encontrados no fígado, pâncreas, osso, pulmão e testículos, entretanto, com um papel menos significativo, sendo a modulação farmacológica do receptor CB2 um alvo promissor para doenças inflamatórias, doenças autoimunes, fibrose hepática e renal (HALL e CAPELA, 2019; COSTA et.al., 2011; ZOU; KUMAR, 2018). Os receptores CB2 que estão presentes no sistema nervoso central, têm sido detectados, em células da micróglia e neurônios do tronco encefálico durante condições patológicas, como por exemplo, em processos de neuroinflamação causados por doenças neurodegenerativas (POÇAS, 2017). Devido as células micrógliais demonstrarem um papel proeminente nos estados de dor neuropática, os canabinoides se tornam uma opção terapêutica de grande potencial e com boa aceitação clínica, visto que os receptores de canabinoides são expressos nos neurônios e na micróglia (TOTH, et al., 2010).

Os receptores CB1 e CB2 juntamente com os compostos endocanabinoides, entre eles o N- aradonil, anandamida e 2-aradonil glicerol são encontrados em elevadas concentrações em áreas cerebrais com grande influência nos processos de movimentação do corpo, logo tem grande influência nas doenças neurodegenerativas. Como por exemplo na DP, em que o sistema endocanabinoide passa por modificações químicas durante o avanço da doença, e é possível observar uma diminuição dos níveis de dopamina como também uma variação na expressão dos receptores endocanabinoides (CB1 e CB2), ligantes endocanabinoides, ocasionando na fase inicial da doença uma desregulação do receptor CB1 na substância negra do cérebro, o que ocasiona dessensibilização desses receptores e os gânglios basais ficam mais vulneráveis a fatores citotóxicos, em contrapartida é possível observar maior expressão de receptores CB1 nas vias dopaminérgica, nigroestriatal, mesolímbica e mesocortical. (GARCÍA-ARENCIBIA, GARCÍA, FERNÁNDEZ-RUIZ, 2009; VAN LAERE et al, 2012; SILVA, 2017; SANTOS; HALLAK; CRIPPA, 2019). Existem também estudos que relatam que a discinesias causadas

pelo efeito adverso medicamentoso do tratamento usual da DP, podem ser causadas por desequilíbrio no sistema endocanabinoide, um dos motivos seria uma desregulação dos receptores CB1 (CARROLL et al, 2004).

Devido à alterações nos receptores e endocanabinoides em diferentes fases da DP, o uso de antagonistas do receptor CB1 tem grande potencial na terapia da bradicinesia, em contrapartida os agonistas canabinoides podem ser usados estrategicamente como neuroprotetor, este tem mostrando capacidade de reduzir a excitotoxicidade, influxo de cálcio, ativação glial e no estresse oxidativo, estes contribuem para a degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra e desequilíbrio do sistema motor (GARCÍA-ARENCIBIA, GARCÍA, FERNÁNDEZ-RUIZ, 2009). Os canabinoides aumentam a densidade dos receptores canabinóides CB2, principalmente na micróglia reativa, que vai atuar nas microfunções das células gliais e a homeostase dos neurônios circundantes (MORE; CHOI, 2015). Os canabinoides podem, então, atuar na modulação das modificações neuroquímicas causadas pela diminuição dos níveis de dopamina na DP através da ativação e antagonização dos receptores endocanabinoides (SAÑUDO-PEÑA, 1998).

4.4 DOENÇA DE PARKINSON (DP)

A DP é uma condição neurodegenerativa progressiva caracterizada por sintomas motores como bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural. Sintomas não motores, incluindo dor, fadiga, insônia, ansiedade e depressão, estes sintomas não motores são cada vez mais recorrentes e, muitas vezes, tão incapacitantes quanto aos sintomas motores (DEUEL; SEEBERGER, 2020). Trata-se de uma doença causada pela degeneração de cerca de 50 % dos neurônios que produzem dopamina na substância negra compacta o que desencadeia um déficit desse neurotransmissor acarretando na diminuição progressiva da neurotransmissão dopaminérgica para o corpo estriado, esta chega a diminuição em cerca de 80 % ocasionando os sintomas motores como consequência da neuroinflamação. (FEARNLEY; LEES,1991; BEKRIS; MATA; ZABETIAN, 2010; SCHWARZ et al., 2011; SILVA,2021). A DP também está relacionada a outros mecanismos que podem contribuir para disfunção neuronal, tais como, excitotoxicidade, stress oxidativo, desregulação da bomba de cálcio, o primeiro é um processo pelo qual as células nervosas são destruídas como consequência da excessiva estimulação de neurotransmissores , o segundo possui uma diminuição na função mitocondrial e um aumento

de marcadores oxidativos, capazes de causar lesão neuronal, já o terceiro ocorre deficiência na despolarização da membrana para induzir a síntese de endocanabinoides (MORE; CHOI, 2015; FAGAN, S. G.; CAMPBELL, 2014; CASSANO et al, 2017; POÇAS, 2017). É uma enfermidade incurável em que o tratamento visa apenas melhorar os sintomas e retardar sua progressão, tem incidência de 1-2% da população mundial acima dos 60 anos prevalente no sexo masculino, mais de 6 milhões de pessoas em todo o mundo têm a DP, e é esperado que, em 2030, 8 milhões de pessoas sejam acometidas por essa doença, a causa da doença é desconhecida, porém a carga genética é de grande relevância (BALESTRINO; SCHAPIRA, 2020; SCHWARZ et al., 2011; SILVA et al., 2021).

Com o passar dos anos e tratamentos a longo prazo, os pacientes passam a ter um comprometimento mental, emocional, social e econômico, o que ocasiona grande incapacidade, impotência para o indivíduo acarretando uma baixa qualidade de vida, e uma alta demanda de cuidado de familiares e/ou terceiros (CAMARGO et al., 2004). Viver com DP é uma grande peleja nas atividades diárias devido à perda da coordenação motora fina, em que passam a levar mais tempo para realizar atividades habituais como vestir, higiene pessoal, alimentação, precisando aprender novas estratégias para realizá-las. A busca de compreensão sobre a DP é de fundamental importância para aumentar o desenvolvimento de estratégias direcionadas à patogênese e modificadoras da doença (DENG; WANG; JANKOVIC, 2018).

4.5 TERAPIA USUAL PARA DOENÇA DE PARKINSON

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo cujo principal tratamento de escolha para controle dos sintomas do Parkinson é um precursor da dopamina, o L-DOPA (LD) por ser mais eficaz na redução dos sintomas da doença (GUTIERREZ-VALDEZ, 2013; DEUEL; SEEBERGER, 2020). Existem outras opções de tratamento farmacológico como o uso de agonistas dopaminérgicos, que muitas vezes são usados associados a L-DOPA para potencializar seu efeito assim como diminuir os efeitos adversos causados pelo mesmo, dentre eles destacam-se amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, lisurida, pergolida, pramipexol, ropinirol, rotigotina; inibidores da monoaminaoxidase B (MAO-B), selegilina, Rasagilina; anticolinérgicos como , biperideno, triexifenidila (SANFELICE, 2004; CACABELOS, 2017; SILVA et al., 2021). Com o avanço do conhecimento sobre a doença, a busca por tratamentos alternativos se intensificou, visando promover o conforto e o bem-estar do doente, em algumas ocasiões sem a necessidade de

aumentar a quantidade de fármacos, deste modo os pacientes se apoiam a tratamentos avançados, como terapia com suspensão enteral de levodopa-carbidopa ou estimulação cerebral profunda, como também, fisioterapias alternativas, terapias físicas, ocupacionais e de fala, uso de canabidiol e a homeopatia podem ser utilizados como forma auxiliar na recuperação cognitiva (PEREIRA et al., 2019; ARMSTRONG, 2020). Existem também os sintomas não motores que requerem abordagens não-dopaminérgicas por exemplo, inibidores seletivos da recaptação da serotonina para sintomas psiquiátricos, inibidores da colinesterase para a cognição (ARMSTRONG, 2020). Sendo muitas vezes, uma opção o uso de anticonvulsivantes para se evitar esses sintomas psicóticos, ocasionando uma ação antagonista, provocando diminuição efeitos dos antiparkinsonianos (CACABELOS, 2017). Desta forma, cuidados paliativos estão sempre associados ao tratamento da DP, sendo possível observar grande importância que a DP seja tratada de maneira multiprofissional e acima de tudo seja cuidada de acordo com a individualidade de cada paciente (ARMSTRONG, 2020).

A Levodopa atravessa a barreira hemato-encefálica e no sistema nervoso central é convertida em dopamina pela ação enzimática da dopadescarboxilase (DDC), a L-DOPA também sofre ação da Catecol-Orto-MetilTransferase (COMT) converte a levodopa em 3-O-metil-dopa, desta forma nas apresentações comerciais de levodopa sempre há a combinação com drogas inibidoras da ação periférica da DDC, como a benzerasida e a carbidopa. Existem também drogas com ação inibitória sobre a COMT, fazendo com que maior concentração de levodopa esteja no sistema nervoso, exemplo destes são, o tolcapone e entacapone.

A terapia de LD a longo prazo é limitado, os efeitos benéficos tendem a diminuir a longo prazo com a progressão da doença, e os pacientes costumam apresentar “fenômeno do desgaste”, instabilidade motora e problemas relacionados ao medicamento como desenvolvimento de discinesias e distonia quando se termina o efeito medicamentoso (GUTIERREZ-VALDEZ, 2013; CACABELOS, 2017; DEUEL; SEEBERGER, 2020).

4.6 CANNABIS NO TRATAMENTO DO PARKINSON

4.6.1 Mercado de Cannabis no Brasil

O CBD teve seu uso compassivo liberado no Brasil em 2014 pelo conselho federal de medicina (CFM), destinado a crianças e adolescente com epilepsia que não tivessem resposta aos tratamentos convencionais. Segundo a Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM)

nº 2.113/2014 é previsto que o CBD pode ser utilizado na forma isolada ou como sintético por métodos laboratoriais seguros e confiáveis (CFM, 2014). Em 2019 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) fez ressalvas para permissão da comercialização, dispensação, monitoramento e fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, a RDC nº 327 ainda faz observação sobre os produtos devem conter ativos exclusivamente derivados de vegetais ou fitofármacos da *Cannabis sativa*, devem também serem predominantemente constituídos de CBD e não mais que 0,2% de THC, os produtos de Cannabis podem conter teor de THC acima de 0,2%, somente para cuidados paliativos e para pacientes sem outras alternativas terapêuticas (ANVISA, 2019).

Pacientes brasileiros que precisam de remédio a base de Cannabis podiam ter acesso ao medicamento por meio de importação, que é um processo bastante caro e burocrático, necessitando ser autorizado anualmente pela ANVISA. Por exemplo, o tratamento com Cannabis para ansiedade pode custar cerca de R\$ 200 reais por mês, já o tratamento de epilepsia chega a custar R\$1.500 reais mensais, podendo ultrapassar esse valor. Em 2018, a Anvisa contabilizou 2.371 solicitações para importação da Cannabis e 1.242 revalidações. Em 2019, 885 brasileiros adquiriram direito de importação (DIÁRIO DE PERNAMBUCO, 2019). Entretanto a autorização de importação de medicamentos à base de Cannabis não é suficiente para garantir o direito à saúde dos pacientes que necessitam dessa terapêutica, em razão do alto custo da aquisição desses produtos. Sendo assim, outra forma de se obter remédios à base de cannabis no Brasil é por ação judicial por meio de associações organizadas por famílias de pacientes e colaboradores da causa. Uma delas é a Associação Brasileira Cannabis Esperança (Abrace), no estado da Paraíba, uma ONG autorizada pela Justiça desde 2017 a cultivar cannabis, produzir e distribuir óleos terapêuticos derivados da planta a seus associados, sendo todo o procedimento supervisionado pela ANVISA ou outro órgão competente. Compostos Canabinoides são usados na Abrace no tratamento de diversas doenças, especialmente as neurodegenerativas como esclerose múltipla e mal de Parkinson (BRASIL, 2021).

4.6.2 Comparativo entre terapias usuais e antagonistas dos receptores endocanabinoides

Gutierrez-valdez e colaboradores, 2013 realizaram em seus estudos um comparativo de coadministração a longo prazo de L-DOPA com antagonista dos receptores CB1 evidenciando que a coadministração de L-DOPA com antagonista canabinoide alivia significativamente os

movimentos involuntários anormais e distonia como também tem ação neuroprotetora, interrompendo a degeneração dos neurônios na substância negra compacta.

Pesquisa realizada por Buhmann e colaboradores (2019), com objetivo de analisar os benefícios do CBD em pacientes resistentes a terapia usual no tratamento de epilepsia, observou que o tratamento à base de CBD reduziu significativamente a frequência das convulsões, ressaltando também que eficácia terapêutica o extrato do CBD necessitou de menor concentração enquanto o CBD purificado necessitou de maior concentração para eficácia terapêutica.

Embora exista grande interesse em elucidar a interação do CBD com sistema endocanabinoide faltam ensaios clínicos em pacientes com DP, existem pouquíssimos estudos referente as terapias usuais do parkinson e o CBD. Já que até o momento existe apenas um medicamento a base de CBD em sua forma purificada Epidiolex ® (CBD 100 mg/ mL) e foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), para tratamento de convulsões em duas formas raras e graves de epilepsia, em pacientes com dois anos de idade ou mais , e outro a base de CBD e THC o Mevatyl ® (CBD 25mg/mL, THC 27mg/mL) que foi aprovado pela ANVISA, para o tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla, sendo destinado a pacientes adultos (FDA, 2018; ANVISA, 2017).

4.6.3 Comprovação da eficácia

Robbe; Alonso e; Manzoni, (2003) sugeriram em suas pesquisas grande relevância do sistema endocanabinoide na plasticidade sináptica a longo prazo e destacaram os derivados da cannabis como alternativa promissora para agir no sistema endocanabinoide.

Pesquisa realizada por Carroll et. al., (2004) com objetivo de avaliar a segurança e tolerabilidade da cannabis em pacientes com DP com discinesia induzida por levodopa, concluíram que a cannabis foi bem tolerada e não teve ação pró ou antiparkinsoniana, não foi observado também melhora nos efeitos adversos de discinesia causados pela L-DOPA.

Segundo Venderová et al.,2004 que realizou sua pesquisa sobre atividade antiparkinsoniana da Cannabis, observou que os pacientes que usavam meia colher de chá de folhas frescas ou secas por via oral ou por inalação, concomitante com tratamento prescrito, obtiveram melhora nos sintomas na DP, melhora no tremor de repouso bem como diminuição

da bradicinesia, redução da rigidez muscular, melhora na discinesias causadas por efeitos adversos da medicação L-DOP. O surgimento da melhora variou após o primeiro uso da Cannabis entre 1 hora a 6 meses nos pacientes, e aqueles que usavam Cannabis por pelo menos 3 meses relataram maior alívio dos sintomas.

Lastres-becker et al., (2005). Realizaram testes *in vivo e in vitro*, em que observaram que tanto o THC como CBD são eficazes contra a toxicidade (neurodegeneração) causada pela 6-hidroxi dopamina usada na DP. Foi possível também observar o efeito neuroprotetor do CBD, justificando tais melhoras devido às propriedades antioxidantes dos canabinóides pela capacidade dos agonistas canabinoides de modular a função glial.

Zuardi e colaboradores (2009), realizaram pesquisa com objetivo de avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança do CBD em pacientes com Parkinson com sintomas psicóticos, que foram submetidos a doses variadas de CBD, iniciadas com doses de 150 mg por dia por 4 semanas e terapia usual, e observaram melhora dos sintomas psicóticos, tais como transtorno de pensamento e retardo de abstinência, distúrbios do sono, delírios, alucinações, não causou efeitos adversos relacionados a função motora, já que antipsicóticos convencionais costumam causar, não teve sintomas adversos relevantes concluindo que pode ser seguro, eficaz, com boa tolerância para o tratamento da psicose em DP.

Toth e seus colaboradores, 2010 observou em seus estudos através da administração de CBD, tanto por via nasal quanto por via intraperitoneal ocorreu redução da ativação microglial da medula espinal. Nos seus experimentos, o efeito encontrado pelo CBD foi revertido pela administração prévia de um antagonista para os receptores CB2. Comprovando assim, a ativação desses receptores pelo CBD, em que este pode modular a ativação das células microgliais espinais, e conseqüentemente o desenvolvimento da nocicepção.

Chagas e colaboradores 2014, evidenciaram em seus estudos que o CBD tem efeitos positivos, seguro, bem tolerado, sob os transtornos do comportamento do sono e na DP.

Em pesquisas realizadas por Lotan et.al, 2014 com objetivo de avaliar melhora no efeito clinico da Cannabis nos sintomas motores e não motores do Parkinson foi possível observar melhora na qualidade do sono e no escore de dor assim como melhora no tremor, rigidez muscular e bradicinesia.

Em estudos realizados por Chagas e colaboradores, 2014 com objetivo de avaliar melhorias no sono de pacientes portadores de Parkinson com uso de CBD, apontou melhoria na qualidade de vida de pacientes, os envolvidos na pesquisa foram divididos em 3 grupos, que diferenciaram - se na concentração de CBD 75 mg/dia ou CBD 300 mg/dia e grupo placebo,

foi possível observar melhora na persistência e frequência dos transtornos do comportamento do sono, tais como perda da atonia muscular durante o sono (movimentação dos olhos), pesadelos e movimentos ativos durante o sono.

Finseth e colaboradores, 2015 evidenciaram em suas pesquisas que dentre as alternativas complementares a Cannabis foi classificada como a mais eficaz no tratamento de Parkinson principalmente nos sintomas motores.

Estudos realizados por Balash, et al, 2017, com objetivo de observar os efeitos do uso terapêutico da cannabis nos sintomas da DP bem como seus efeitos adversos foi possível observar que a cannabis melhora os sintomas do DP nos estágios iniciais do tratamento e não causa efeitos adversos importantes, sendo tosse a principal queixa apresentada.

Shohet e colaboradores, 2017 realizaram estudos com óleo de Cannabis administrados por via oral, um grupo recebeu a dose de 250µg de THC e 28µg de CBD, e o outro grupo receberam uma dose diária de extrato contendo 1000µg de THC e 112µg de CBD, demonstrando melhora nos pacientes com sintomas de rigidez mais proeminentes, melhora na execução de movimentos, sem apresentar qualquer efeito psicoativo e não promoveu melhora dos níveis de dor em nenhum caso.

Crippa et al., (2019) observaram em seus estudos que o THC, tem efeito terapêutico nos sintomas não motores da DP, relataram também sobre efeitos benéficos do CBD agindo como neuroprotetor, da mesma forma que também promove efeitos terapêuticos nos sintomas não motores tais como psicose, distúrbio comportamental do sono e de movimento rápido dos olhos.

Bougea e colaboradores, (2020) evidenciaram efeitos positivos da cannabis nos sintomas motores como também nos não motores, redução das discinesias induzidas por levodopa, redução na ansiedade e diminuição do tremor durante a mesma.

Ao comparar os estudos pesquisados, conclui-se que, os ativos da *Cannabis sativa*, THC e CBD possuíam atividade terapêutica frente as principais adversidades causadas pelo Parkinson, teve resultados positivos frente as alterações motoras como bradicinesia, rigidez, tremor de repouso assim como sobre os sintomas não motores, incluindo ansiedade, psicose, dor, transtorno de pensamento, distúrbios do sono, delírios, alucinações, apresentou um grande potencial de ação neuroprotetora, ação muito importante a qual ainda não se é obtida com fármacos já comercializados e comumente utilizados para o tratamento da doença, além de ser modulador do sistema endocanabinoide, mostrou-se promissor quanto a melhoria nos efeitos adversos de discinesia causados pela L-DOPA. Logo o THC e o CBD podem atuar diferentes alvos de ação do Parkinson, uma abordagem multimodal combinada com atividade no sistema

dopaminérgico e não dopaminérgico seria muito útil e precisa ser explorada. Diante dos estudos analisados também foi possível observar a necessidade de determinar sua janela terapêutica adequada do CBD e THC, exige-se pesquisas com maior atenção sobre o sistema endocanabinoide e seu potencial neuroprotetor.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da pesquisa realizada nas principais bases de dados, foi possível observar evidências de eficácia terapêutica dos ativos da *Cannabis sativa* para os principais sintomas, motores e não motores da doença de Parkinson. Ainda assim, é possível afirmar que mesmo com a crescente produção de trabalhos científicos realizados em busca de novas formas de tratamento para o Parkinson, faltam ensaios clínicos com os pacientes e foram encontrados poucos estudos referentes ao comparativo entre as terapias usuais e a utilização de fitocanabinoides.

É importante ressaltar o grande potencial terapêutico da Cannabis para o tratamento de diversos agravos de saúde, inclusive o Parkinson, e da urgência em regularizar o seu uso medicinal e facilitar o acesso e autonomia dos pacientes ao tratamento, de forma segura, eficaz, com qualidade e a um baixo custo.

6. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M. Z. **Plantas medicinais**. 3.ed. Salvador: EDUFBA, 2011.

ARMSTRONG, M. J.; OKUN, M. S. Diagnóstico e tratamento da doença de Parkinson: uma revisão. **Jama**, v. 323, n. 6, pág. 548-560, 2020.

BALASH, Y. et al. Cannabis medicinal na doença de Parkinson: a experiência de pacientes na vida real. **Clinical Neuropharmacology**, v. 40, n. 6, pág. 268-272, 2017.

BALESTRINO, R.; SCHAPIRA, A.H.V. Doença de Parkinson. **Jornal europeu de neurologia**, v. 27, n. 1, pág. 27-42, 2020.

BASTOS, R. A. A.; LOPES, A. M. C. A Fitoterapia na Rede Básica de Saúde: o Olhar da Enfermagem. **Rev. Bras Ciênc Saúde**, v.14, n.2, p.21-8, 2010.

BEKRIS, L.M.; MATA, I. F.; ZABETIAN, C. P. The genetics of Parkinson disease. **Journal of geriatric psychiatry and neurology**, v. 23, n. 4, p. 228-242, 2010.

BERTOLDI, F. C.; SILVA, J. A.; FAGANELLO-NAVEGA, F. R. Influence of muscle strengthening on balance and quality of life in individuals with Parkinson's disease. **Fisioter. Pesqui**, v. 20, n. 2, p. 117-122, 2013.

BILKEI-GORZO, A. et al. Uma dose baixa crônica de Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) restaura a função cognitiva em camundongos velhos. **Nature medicine**, v. 23, n. 6, pág. 782, 2017.

BORILLE, B.T. **Caracterização química da planta Cannabis sativa L. a partir de sementes apreendidas pela Polícia Federal no Estado do Rio Grande do Sul**. 230p. Tese doutorado (Pós-graduação em ciências farmacêutica) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016.

BOUGEA, Anastasia et al. Medical cannabis as an alternative therapeutics for Parkinsons' disease: Systematic review. **Complementary therapies in clinical practice**, v. 39, p. 101154, 2020.

BUHMANN, C. et al. Evidence for the use of cannabinoids in Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 126, n. 7, p. 913-924, 2019.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Óleo à base de canabidiol: anvisa não pediu o fechamento da abrace**. Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/oleo-a-base-de-canabidiol-anvisa-nao-pediu-o-fechamento-da-abrace> >. Acesso em: 20\Abril, 2021.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da diretoria colegiada nº 327, de 9 de dezembro de 2019. **Diário Oficial da União** 09.12.2019a.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Parecer público de avaliação do medicamento** – aprovação Diário Oficial de União nº 11 em 16/01/2017. Disponível em: <https://www.anvisa.gov.br/datavisa/Fila_de_analise/frmVisualizarAnalise.asp?pType=base&id=1854657&r1=1025960 >. Acesso em: 20\Maio, 2021.

BRASIL. Presidência da República. Decreto 5.813 de 22.06.2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. **Diário Oficial da União** 23.06.2006.

CABELOS, R. Parkinson's disease: from pathogenesis to pharmacogenomics. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 3, p. 551, 2017.

CAMARGOS, A. C. et al. O impacto da doença de Parkinson na qualidade de vida: uma revisão de literatura. **Braz. j. phys. ther. (Impr.)**, p. 267-272, 2004.

CAMPOS, A. C. et al. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 367, n. 1607, p. 3364-3378, 2012.

CARNEIRO, D.A. **Uso Medicinal da *Cannabis Sativa***. 45p. Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade União Evangelica, Anápolis-GO, 2018.

CARROLL, C.B. et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. **Neurology**. v. 3, n2, p 1245-1250, 2004.

CASSANO, T. et al. Cannabinoid receptor 2 signaling in neurodegenerative disorders: from pathogenesis to a promising therapeutic target. **Frontiers in neuroscience**, v. 11, p. 30, 2017.

CFM. Conselho Federal de Medicina. **CFM regulamenta o uso do canabidiol no tratamento de epilepsia**. RESOLUÇÃO CFM nº 2.113/14, 2014. Disponível em: <https://www.anvisa.gov.br/datavisa/Fila_de_analise/frmVisualizarAnalise.asp?pType=base&id=1854657&r1=1025960>. Acesso em: 20\Maio, 2021.

CHAGAS, M. H. N. et al. Efeitos do canabidiol no tratamento de pacientes com doença de Parkinson: um estudo exploratório duplo-cego. **Journal of Psychopharmacology**, v. 28, n. 11, pág. 1088-1098, 2014.

CHAGAS, M.H.N 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. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 39, n. 5, p. 564-566, 2014.

CLARKE, C.R.; WATSON, D.P. **Botânica de medicamentos naturais de Cannabis**. In: **Grotenhermen F, Russo E, editores. Cannabis e canabinóides: farmacologia, toxicologia e potencial terapêutico**. Nova York: The Haword Interactive Healing Press. Capítulo 1. p. 313,2002.

COSTA, A.F. **Farmacognosia**. 3.ed. Lisboa: Editor a Coloust Gulbenkian, 1970.

CRIPPA, J. A. S. et al. Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms?. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 269, n. 1, p. 121-133, 2019.

CRIPPA, J.A.S. et al. Uso terapêutico dos canabinóides em psiquiatria. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 32, p. 556-566, 2010.

DENG, H.; WANG, P.; JANKOVIC, J. A genética da doença de Parkinson. **Revisões de pesquisas sobre envelhecimento**, v. 42, p. 72-85, 2018.

DEUEL, L. M.; SEEBERGER, L. C. Complementary Therapies in Parkinson Disease: a Review of Acupuncture, Tai Chi, Qi Gong, Yoga, and Cannabis. **Neurotherapeutics**, p. 1-22, 2020.

DEVANE, W.A. et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. **Molecular pharmacology**, v. 34, n. 5, p. 605-613, 1988.

DEVANE, W. A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science**, v. 258, n. 5090, p. 1946-1949, 1992.

FAGAN, S. G.; CAMPBELL, V. A. The influence of cannabinoids on generic traits of neurodegeneration. **British Journal of pharmacology**, v. 171, n. 6, p. 1347-1360, 2014.

FDA, Food and Drug Administration. **FDA aprova o primeiro medicamento composto de um ingrediente ativo derivado da maconha para tratar formas raras e graves de epilepsia**. Disponível em: < <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms> >. Acesso em: 29 Abril, 2021.

FEARNLEY, J. M.; LEES, J. Envelhecimento e doença de Parkinson: seletividade regional da substantia nigra. **Brain**, v. 114, n. 5, p. 2283-2301, 1991.

FERBER, S. G. et al. The “entourage effect”: terpenes coupled with cannabinoids for the treatment of mood disorders and anxiety disorders. **Current neuropharmacology**, v. 18, n. 2, p. 87-96, 2020.

FERREIRA, G. D. et al. Tintura de mulungu (erythrina velutina): preparo e caracterização de parâmetros de qualidade. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 17, n. 1, 2020.

FINSETH, T. A. et al. Self-reported efficacy of cannabis and other complementary medicine modalities by Parkinson’s disease patients in Colorado. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, p 1-6, 2015.

FONSECA, B. M. et al. O Sistema Endocanabinóide—uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 2, n. 2, p. 37-44, 2013.

FOWLER, C. J. Transport of endocannabinoids across the plasma membrane and within the cell. **The FEBS journal**, v. 280, n. 9, p. 1895-1904, 2013.

GARCÍA-ARENCIBIA, M.; GARCÍA, C.; FERNÁNDEZ-RUIZ, J. Cannabinoids and Parkinson's disease. **CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)**, v. 8, n. 6, p. 432-439, 2009.

GONTIJO, É.C et al. Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. **Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres**, v. 5, n. 1, 2016.

GUTIERREZ-VALDEZ, A. L. et al. The combination of oral L-DOPA/rimonabant for effective dyskinesia treatment and cytological preservation in a rat model of Parkinson’s disease and L-DOPA-induced dyskinesia. **Farmacologia comportamental**, v. 24, n. 8, pág. 640-652, 2013.

HILLIG, K. W. A chemotaxonomic analysis of terpenoid variation in Cannabis. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 32, p. 875-891, 2004.

HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A; SILVA, A. B. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. **Química nova**, v. 29, n. 2, p. 318-325, 2006.

LANG, A. E. et al. Início da farmacoterapia no início da doença de Parkinson. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 8, pág. 643-644, 2020.

LASTRES-BECKER, I. et al. Cannabinoids provide neuroprotection against 6 hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson's disease. **Neurobiology of disease**, v. 19, n. 1-2, p. 96-107, 2005.

LIGRESTI, A. et al. Atividade antitumoral de canabinóides vegetais com ênfase no efeito do canabidiol no carcinoma de mama humano. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 318, n. 3, pág. 1375-1387, 2006.

LIGRESTI, A.; PETROCELLIS, L.; MARZO, V. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. **Physiol Ver**, v. 96, p. 1593-1659, 2016.

LOTAN, I. et al. Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: An open-label observational study. **Clinical neuropharmacology**, v. 37, n. 2, p. 41-44, 2014.

MARESZ, K. et al. Direct suppression of CNS autoimmune inflammation via the cannabinoid receptor CB 1 on neurons and CB 2 on autoreactive T cells. **Nature medicine**, v. 13, n. 4, p. 492-497, 2007.

MATOS R. L. A et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

MECHOLAUM, R. et al. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. **Nature Reviews**, v. 15, p. 757-764, nov. 2014.

MECHOULAM, R. et al. Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity. **Experientia**, v. 44, n. 9, p. 762-764, 1988.

MENDES, K.D.D.; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVÃO, C.M. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem**. V. 17, n. 4, p.758 - 764, 2008.

MINISTERIO DA SAÚDE. **Plantas medicinais e fitoterápicos no SUS**. Disponível em: <<https://antigo.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos-ppnpmf/plantas-medicinais-e-fitoterapicos-no-sus>>. Acesso em: 19 Abril, 2021.

MONTEIRO, M. **Uso medicinal da maconha no Brasil fica mais próximo**. Zero Hora. Porto Alegre, maio, 2014. Disponível em: <http://m.zerohora.com.br/288/vida-e-estilo/4503232/uso-medicinal-damaconha-no-brasil-fica-maisproximo>. Acesso em: 19 abril. 2021.

MORE, S. V.; CHOI, D. Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. **Molecular neurodegeneration**, v. 10, n. 1, p. 1-26, 2015.

MOURA, E. R. et al. Potencial terapêutico da cannabis sativa: canabidiol e tetrahydrocannabinol. **Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas**. Teresina, 2017.

MUNRO S; THOMAS, K.L; ABU-SHAAR, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. **Nature**, v. 365, n. 6441, p. 61-65, 1993

OSEI-HYIAMAN, D. et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB 1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. **The Journal of clinical investigation**, v. 115, n. 5, p. 1298-1305, 2005.

PACHER, P.; KUNOS, G. Modulating the endocannabinoid system in human health and disease—successes and failures. **The FEBS journal**, v. 280, n. 9, p. 1918-1943, 2013.

PEREIRA, A.S. et al. Music therapy and dance as gait rehabilitation in patients with parkinson disease: a review of evidence. **Journal of geriatric psychiatry and neurology**, v. 32, n. 1, p. 49-56, 2019.

PERNONCINI, K.V; OLIVEIRA, R. M. M. W. Usos terapêuticos potenciais do canabidiol obtido da Cannabis sativa. **Revista uningá review**. v. 20, n. 3, 2018.

POÇAS, C.S. et al. **Canabinóides–Perspetivas no tratamento da Doença de Parkinson**. 81p. Tese de Doutorado (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade de Coimbra, Coimbra, 2017.

RADWAN, M. M. et al. Isolation and Pharmacological Evaluation of Minor Cannabinoids from High-Potency Cannabis sativa. **Journal of Natural Products**, v. 78, p. 1271-1276, 2015.

RAYMUNDO, P.G; SOUZA, P. R. K. *Cannabis sativa L.*: Os prós e contras do uso terapêutico de uma droga de abuso *cannabis sativa l.*: pros and cons of therapeutic use of drug abuse. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 5, n. 13, 2007.

RIBEIRO, J. A.C. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. 65 p. Tese de Doutorado. Dissertação (Mestrado) –Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, 2014.

ROBBE, D.; ALONSO, G.; MANZONI, O. J. Canabinóides exógenos e endógenos controlam a transmissão sináptica em camundongos nucleus accumbens. **Anais da Academia de Ciências de Nova York** , v. 1003, n. 1, pág. 212-225, 2003.

ROBSON, P. J. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. **Drug testing and analysis**, v. 6, n. 1-2, p. 24-30, 2014.

RUSSO, E. B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British journal of pharmacology**. v. 163, n. 7, p. 1344-1364, 2011.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 32, p. 57-514, 2010.

SANFELICE, E. A. Moléstia de Parkinson. **Fisioterapia em movimento**. Curitiba, v. 17, n. 1, p. 11-24, 2004.

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 de Medicina**, v. 98, n. 1, p. 46-51, 2019.

SAÑUDO-PEÑA, M. C. et al. Cannabinoid effects in basal ganglia in a rat model of Parkinson's disease. **Neuroscience letters**, v. 248, n. 3, p. 171-174, 1998.

SCHWARZ, S.T. et al. T1-weighted MRI shows stage-dependent substantia nigra signal loss in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 26, n. 9, p. 1633-1638, 2011.

SHOHET, A. et al. Efeito da cannabis medicinal nas medições quantitativas térmicas da dor em pacientes com doença de Parkinson. **European Journal of Pain** , v. 21, n. 3, pág. 486-493, 2017.

SILVA, A. B. G. et al. Doença de Parkinson: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 41853-41874, 2021.

SILVA, A. S. et al. A maconha nas perspectivas contemporâneas: benefícios e malefícios: Imagem: StockPhotos. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 9, n. 2, p. 786-795, 2018.

SILVA, A.S. et al. A maconha nas perspectivas contemporâneas: benefícios e malefícios: Imagem: StockPhotos. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 9, n. 2, p. 786-795, 2018.

SILVA, M. L. L. **Relatório de Estágio e Monografia intitulada" Cannabis: uso terapêutico em doenças neurodegenerativas."**.57p. Tese de Doutorado (Mestrado Integrado Ciências Farmacêuticas). Universidade de Coimbra, Coimbra, 2017.

SILVA, N. C. S. et al. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos em prol da saúde. **Única cadernos acadêmicos**, v. 3, n. 1, 2017.

SOUZA. Y. P. **Sínteses e Aplicações Recentes do Δ 9-Tetraidrocanabinol (THC) e seus Derivados em Química Medicinal.** 32p.Trabalho de conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Federal de São João del. Rei, São João Del Rei,2017.

THOMAS, A. et al. O canabidiol exibe uma potência inesperadamente alta como um antagonista dos agonistas dos receptores CB1 e CB2 in vitro. **Jornal britânico de farmacologia**, v. 150, n. 5, pág. 613-623, 2007.

TOTH, C. C. et al. Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain. **Molecular pain**, v. 6, p. 1744-8069-6-16, 2010.

VAN DER VOORT, H. **A relevância das línguas indígenas na biota amazônica. In: Museu Goeldi: 150 anos de Ciência na Amazônia/Ana Vilacy Galvão; Ana Lucia Prudente, org. Belém: Museu Paraense Emílio Goeldi, 2019.** Disponível em: <https://www.museu-goeldi.br/assuntos/publicacao/museu-goeldi-150-anos-de-ciencia-na-amazonia.pdf/view>. Acesso em: 04 de abril de 2021.

VAN LAERE, K. et al. Regional changes in type 1 cannabinoid receptor availability in Parkinson's disease in vivo. **Neurobiology of aging**, v. 33, n. 3, p. 1-8, 2012.

VENDEROVÁ, K.et al. Survey on cannabis use in Parkinson's disease: subjective improvement of motor symptoms. **Movement Disorders**, v. 19, n. 9, p. 1102-1106, 2004.

WIRDEFELDT, K. et al. Epidemiologia e etiologia da doença de Parkinson: uma revisão das evidências. **Jornal europeu de epidemiologia** , v. 26, n. 1, p. 1, 2011.

ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 3, p. 833, 2018.

ZUARDI, A. W.et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. **Journal of Psychopharmacology**, v. 23, n. 8, p. 979-983, 2009.