

Expansão do conhecimento e
inovação tecnológica no campo
das ciências farmacêuticas



Débora Luana Ribeiro Pessoa
(Organizadora)

3

Atena
Editora
Ano 2021

Expansão do conhecimento e
inovação tecnológica no campo
das ciências farmacêuticas



Débora Luana Ribeiro Pessoa
(Organizadora)

3

**Atena**
Editora
Ano 2021

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2021 Os autores

Copyright da edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências
farmacêuticas 3

Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Correção: Maiara Ferreira
Indexação: Gabriel Motomu Teshima
Revisão: Os autores
Organizadora: Débora Luana Ribeiro Pessoa

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

E96 Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências farmacêuticas 3 / Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-455-6

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.556212709>

1. Farmácia. 2. Medicamentos. I. Pessoa, Débora Luana Ribeiro (Organizadora). II. Título.

CDD 615

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

APRESENTAÇÃO

A coleção “Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências farmacêuticas” é uma obra organizada em dois volumes que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus 31 capítulos, relacionados às Ciências Farmacêuticas e Ciências da Saúde. A obra abordará de forma interdisciplinar trabalhos originais, relatos de caso ou de experiência e revisões com temáticas nas diversas áreas de atuação do profissional Farmacêutico nos diferentes níveis de atenção à saúde.

O objetivo central foi apresentar de forma sistematizada e objetivo estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país. Em todos esses trabalhos a linha condutora foi o aspecto relacionado à atenção e assistência farmacêutica, farmacologia, saúde pública, controle de qualidade, produtos naturais e fitoterápicos, práticas integrativas e complementares, entre outras áreas. Estudos com este perfil podem nortear novas pesquisas na grande área das Ciências Farmacêuticas.

Temas diversos e interessantes são, deste modo, discutidos aqui com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres e todos aqueles que de alguma forma se interessam pela Farmácia, pois apresenta material que apresenta estratégias, abordagens e experiências com dados de regiões específicas do país, o que é muito relevante, assim como abordar temas atuais e de interesse direto da sociedade.

Deste modo a obra “Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências farmacêuticas” apresenta resultados obtidos pelos pesquisadores que, de forma qualificada desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem e divulguem seus resultados. Boa leitura!


Débora Luana Ribeiro Pessoa

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

INIBIÇÃO DE ATIVIDADES DE MATRIZ METALOPROTEINASE-2 E -9 POR PLANTAS DE CERRADO


Vitória Tenório Rodrigues de Almeida
Ana Gabriela Silva
Talita Resende Campos
Rosy Iara Maciel de Azambuja Ribeiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127091>

CAPÍTULO 2..... 16

O USO DA MIKANIA GLOMERATA EM PACIENTES COM DOENÇAS RESPIRATÓRIAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA


Mayra Cavalcante Paim
Leidilene de Sousa Silva
Mônica Lima de Araújo Maia
Anna Maly de Leão E Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127092>

CAPÍTULO 3..... 26

TRATAMENTO COM ANTÍGENO DE MEMBRANA ESPECÍFICO DA PRÓSTATA (PSMA) E O RADIOFÁRMACO LUTÉCIO 177


Edimar Tavares de Sousa
Olivando Angeli Santos
Rafael da Rocha Araújo
Marcus Aurélio da Costa Tavares Sabino
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127093>

CAPÍTULO 4..... 40

ANÁLISE DO DESCARTE DE MEDICAMENTOS VENCIDOS OU NÃO UTILIZADOS: UM ESTUDO DE CASO NA UNIVERSIDADE DO OESTE DE SANTA CATARINA


Mateus José Mendes
Eduardo Ottobelli Chielle

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127094>

CAPÍTULO 5..... 53

4-TERPINEOL (-)4TRP COMO CANDIDATO A FÁRMACO PARA COVID-19


Luana Camilla Cordeiro Braz
Liliane Karine Cordeiro Braz
Franklin Ferreira de Farias Nóbrega
Rafael Trindade Maia

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127095>

CAPÍTULO 6..... 61

CONHECIMENTO DOS IDOSOS SOBRE POLIFARMACOTERAPIA EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE ARACAJU/SE


Guilherme Mota da Silva
Juliana Gabrielle Santos Arnaldo
Herifrania Tourinho Aragão
Alef Nascimento Menezes
Emmanuelle Santos Moura
Raphael Davison Lopes
Carla Grasiela Santos de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127096>

CAPÍTULO 7..... 70

ATENÇÃO FARMACÊUTICA: OS IMPACTOS DA POLIFARMÁCIA NA EFICÁCIA DO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL E DIABETES

Viviane Liria Costa de Souza
Janaína Dória Líbano Soares

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127097>

CAPÍTULO 8..... 78

IMPACTO SOCIAL DIRETAMENTE RELACIONADO ÀS MÍDIAS NO INCENTIVO AO USO DO TABACO


Raphaela Franceschi Fiori
Isabelle Marie Wisley
Julia Cândido Dalmolin
Nicole Ton
Leide da Conceição Sanches
Letícia dos Santos Gonçalves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127098>

CAPÍTULO 9..... 88

***SOLANUM LYCOCARPUM*: UMA BIBLIOMETRIA DAS PRINCIPAIS APLICAÇÕES E PERSPECTIVAS DE UTILIZAÇÃO**

Guilherme Luiz Rissate
Thâmara Machado e Silva
Verônica Guimarães Soares de Oliveira
Flavia Melo Rodrigues
Samantha Salomão Caramori


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127099>

CAPÍTULO 10..... 98

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE PROTETORES SOLARES MANIPULADOS

Intiane Oliveira da Silva Matias
Paula Bianchetti
Renata Vidor Contri
Évelin Zen de Vargas


Luísa Scheer Ely Martines
Marinês Pêrsigo Morais Rigo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270910>

CAPÍTULO 11..... 111

A UTILIZAÇÃO ESTÉTICA DA VITAMINA B3


Danilma Camila Silva
Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270911>

CAPÍTULO 12..... 120

O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO COMBATE A AUTOMEDICAÇÃO


Ana Paula Tavares Camelo
Taysa Cruz Silva
Thamyres Fernanda Moura Pedrosa Souza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270912>

CAPÍTULO 13..... 131

CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA


Maria Iolanda Lopes Ferreira
Layssa Karolina Zacarias da Silva
João Gomes Pontes Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270913>

CAPÍTULO 14..... 141

O DÉFICIT DE VITAMINA B12: SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA B12 EM PACIENTES PÓS CIRURGIA BARIÁTRICA


Diego Pereira Borges dos Santos
Eduardo Barbosa dos Anjos
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270914>

CAPÍTULO 15..... 152

TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM PESSOAS DO SEXO MASCULINO

Kenia Martins Gomes
Úrsula Farias de Souza
Vivaldo Silva de Souza
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270915>

SOBRE O ORGANIZADORA..... 165

ÍNDICE REMISSIVO..... 166

Data de aceite: 01/09/2021

Data de submissão: 30/05/2021

Maria Iolanda Lopes Ferreira

Centro universitário do Vale do Ipojuca
Caruaru – PE
<http://lattes.cnpq.br/8662234829747093>

Layssa Karolina Zacarias da Silva

Centro universitário do Vale do Ipojuca
Caruaru– PE
<http://lattes.cnpq.br/7894177921062650>

João Gomes Pontes Neto

Centro universitário do vale do Ipojuca
Caruaru– PE
<http://lattes.cnpq.br/1909626707765609>

RESUMO: O principal tratamento para epilepsia é a realizado à base de medicamentos anticonvulsivantes. No entanto, nem todos os pacientes respondem bem a essa terapêutica, sendo necessário buscar novas alternativas, como a *Cannabis sativa* L. Seus metabólitos são usados no tratamento de diversas doenças há séculos, dentre elas a epilepsia. O objetivo deste trabalho é analisar as evidências científicas relacionadas ao uso do canabidiol (CBD) no tratamento da epilepsia. Uma revisão da literatura foi realizada observando as publicações disponíveis nas bases de dados Scielo, LILACS, PubMed e Ebsco. Foram incluídos nesse trabalho, estudos clínicos e laboratoriais em humanos e relatos de casos dos últimos 7 anos (2013 a 2020). A pesquisa

resultou em 10 estudos que foram selecionados para essa revisão, todos os artigos apresentaram resultados satisfatórios no tratamento de convulsões relacionadas à epilepsia, a avaliação da segurança apresentou laudo positivo, com eventos adversos em sua maioria considerados leves ou moderados. Apesar dessas conclusões, são necessários mais estudos clínicos a respeito do CBD como alternativa para o tratamento de epilepsia, buscando esclarecer sobre interações medicamentosas, segurança a longo prazo, eventos adversos e possíveis contra indicações.

PALAVRAS - CHAVE: Cannabis sativa L. Epilepsia. Canabidiol.

CANNABIDIOL IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

ABSTRACT: Anticonvulsant medications represent the main treatment for epilepsy. However, not all patients respond well to this therapy, and it is necessary to search for new alternatives, such as *Cannabis sativa* L. Its metabolites have been used in the treatment of various diseases for centuries, including epilepsy. The aim of this work is to analyze the scientific evidence related to the use of cannabidiol (CBD) in the treatment of epilepsy. A literature review was carried out with the publications available in Scielo, LILACS, PubMed and Ebsco databases. This work included clinical and laboratory studies in humans and case reports from the last 7 years (2013 to 2020). The research resulted in 10 studies that presented satisfactory results in the treatment of seizures related to epilepsy, the safety assessment presented a positive report, with adverse events mostly considered mild

or moderate. Despite these conclusions, further clinical studies on CBD are needed as an alternative for the treatment of epilepsy, seeking to clarify drug interactions, long-term safety, adverse events and possible contraindications.

KEYWORDS: Cannabis sativa L. Epilepsy. Cannabidiol.

1 | INTRODUÇÃO

Epilepsia é uma doença do cérebro onde ocorre interrupções da função cerebral normal, chamadas crises epiléticas. Não é uma doença única, mas uma variedade de desordens que advém de causas diferentes (FISHE, BONNER, 2018). Estima-se que no mundo há mais de 50 milhões de portadores de epilepsia (GEORGE, KULKARNI, SARMA, 2015).

A síndrome de Dravet (DS) é uma forma grave e rara de encefalopatia epilética, tendo início nos primeiros anos de vida. O tratamento visa diminuir as crises e as consequências que ela traz que inclui, lesões associadas, problemas comportamentais, atraso intelectual e morte súbita (WIRRELL, 2016).

Outra encefalopatia devastadora é a Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) caracterizada por apresentar vários tipos de convulsões (AUVIN, 2020). Iniciando-se na infância, entre 3 e 5 anos e resistindo até a fase adulta. Um terço dos portadores de síndrome de West evoluem para a síndrome de Lennox-Gastaut (RESNICK, SHETH, 2017).

O diagnóstico da epilepsia é realizado quando apresenta uma dessas condições: (1) pelo menos duas crises no intervalo de 24 horas. (2) Uma crise e uma probabilidade de outras nos próximos 10 anos. (3) diagnóstico de uma síndrome epilética (FISHER, BONNER, 2018). O diagnóstico pode ser reforçado por padrões de EEG, neuroimagem, presença de anticorpos antineurais ou a associação de uma síndrome epilética com crises focais ou generalizadas, como a síndrome de Dravet (FISHER *et al.*, 2017).

Diante disso, pode-se ou não dar início ao tratamento medicamentoso, ficando a critério do médico desde que seja levado em consideração se existe ou não a chance de ocorrer uma nova crise. O tratamento é feito com uma base de medicamentos, os quais visam diminuir as crises, ou até mesmo cessar o seu número (BEGHI, GIUSSANI, SANDER, 2015).

Existe cerca de 20 fármacos anticonvulsivantes cadastrados atualmente, desses, os mais utilizados são fenobarbital, fenitoína, benzodiazepina, topiramato, levetiracetam e ácido valpróico (VIDAURRE, GEDELA, YAROSZ, 2017).

Mesmo com esse número de antiepiléticos, cerca de 30% dos pacientes que fazem o uso não respondem bem ao tratamento (STRZELCZYK, *et al.*, 2017). Epilepsia refratária é a condição que torna os medicamentos ineficazes, apresentando uma resistência mesmo com a utilização de dois anticonvulsivantes de forma correta e no horário adequado. Devido a essa condição, outras formas de tratamento devem ser sugeridas com intenção de

melhorar a vida das pessoas que se encaixam nesse grupo (ISOLAN, *et al.*, 2019).

Nesse contexto, a *Cannabis* é usada como tratamento médico para diversas doenças, incluindo a epilepsia (MATOS *et al.*, 2017). Os pacientes aptos para iniciar a terapêutica com esse composto são os refratários, que não obtiveram sucesso com o uso dos anticonvulsivantes disponíveis, ou que apresentaram efeitos colaterais extremos (BRUCKI *et al.*, 2015).

Cannabis sativa L — conhecida popularmente como maconha — é uma planta pertencente à família cannabaceae (IFFLAND, GROTENHERMEN, 2017), de origem asiática, de grande adaptação geoclimática e, conseqüentemente, encontrada em todo o mundo (AVELLO *et al.*, 2017). É uma planta com atividade psicoativa que contém mais de 500 componentes, dos quais, pouco mais de 100 foram identificados como canabinoides (HANUŠ *et al.*, 2016). Os que ganharam destaque devido às suas atividades farmacológicas são, delta9-tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD) (CARVALHO *et al.*, 2017).

O THC foi por um longo período o canabinoide mais pesquisado e estudado, por ser o principal responsável pelos efeitos psicoativos da *Cannabis* (WHITING *et al.*, 2015), no entanto, este não é o único efeito que o ativo produz, o TCH também tem aplicação medicinal atuando como, anti-inflamatório e possuindo propriedades imunológicas (ROSENBERG, PATRA, WHALLEY, 2017). Por não apresentar efeitos psicomiméticos e por sua alta capacidade farmacológica principalmente em doenças autoimunes, neurodegenerativas, inflamatórias, artrite, câncer, esquizofrenia e epilepsia, o CBD tomou o lugar do THC nas pesquisas científicas que tinham o objetivo de decifrar, sobretudo, o seu mecanismo de ação (MATOS *et al.*, 2017).

Graças a descoberta do sistema endocabinoides, uma enorme quantidade de neurotransmissores foi identificada e selecionada, destes, foram destacados os receptores canabinoides do tipo CB1 e CB2, além de ligantes endógenos e enzimas (ROSENBERG, PATRA, WHALLEY, 2017).

Uma das hipóteses acerca do CBD, já que seu mecanismo de ação não é completamente conhecido (FRANCO, PERUCCA, 2019), é que esse composto, diferentemente do THC, não atua nos receptores específicos CB1 e CB2, acredita-se que o CBD facilite a sinalização dos endocabinoides através da inibição da hidrólise da anandamida e da FAAH (LESSA, CAVALCANTI, FIGUEIREDO, 2016).

Estudos apontam que a molécula do CBD também altera a atividade de outros receptores, atuando como um desestabilizante do receptor de canais vanilóide do tipo 1, antagonista a receptores acoplados à proteína G (GPR55) e inibindo a recaptação da adenosina. Através dessas ligações, o CBD apresenta um alto poder anticonvulsivante, tornando-se uma ótima opção para o tratamento de epilepsias (FRANCO, PERUCCA, 2019).

Resultados de estudos em humanos mostrou que o CBD apresenta efeitos positivos no tratamento da epilepsia, com diminuição de um terço, ou seja, 30% das convulsões

motoras e gerais (DEVINSKY *et al.*, 2016)

Diante disso, esse trabalho procurou analisar as últimas informações disponíveis sobre esta intervenção e seus resultados.

2 | METODOLOGIA

Uma revisão da literatura foi realizada observando as publicações disponíveis nas bases de dados Scielo, LILACS, PubMed e Ebsco. Para essa pesquisa, utilizou-se as seguintes palavras-chave: *Cannabis sativa L.*, epilepsia e canabidiol. Foram utilizados artigos em inglês, português e espanhol.

Os artigos foram selecionados de acordo com o seu grau de relevância publicados nos últimos 7 anos (2013-2020). Incluímos neste trabalho, estudos clínicos e laboratoriais em humanos e relatos de caso. Sendo excluídos artigos que não tinham resultados claros sobre a relação do canabidiol com a epilepsia, que utilizam a *Cannabis* fumada pelo fato de não ser possível estabelecer a dose e composição, e os que fizeram menção exclusivamente para seu uso recreativo.

Para critério de análise foi verificado se o problema e a metodologia estavam de fato claros, se os objetivos possuíam relação com a questão que estava sendo estudada, se os resultados obtidos de cada artigo possuíam credibilidade e se estavam de acordo com a metodologia.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Numa primeira análise da revisão, selecionamos 63 artigos que, após refinamento durante leitura integral e seguindo os critérios de exclusão, totalizaram 10 trabalhos.

ID	Título	Ano	Autores
A01	A Phase II Randomized Trial to Explore the Potential for Pharmacokinetic Drug–Drug Interactions with Stiripentol or Valproate when Combined with Cannabidiol in Patients with Epilepsy	2020	Ben-Menachem et al.
A02	Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome	2018	Devinsky et al
A03	Effectiveness of cannabidiol in a prospective cohort of children with drug resistant epileptic encephalopathy in Argentina	2020	Caraballo et al.
A04	Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy	2019	Wheless et al.

A05	Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial	2018	Thiele et al.
A06	Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome	2017	Devinsky et al.
A07	Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome	2018	Devinsky et al.
A08	The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study	2019	Mitelpunkt et al.
A09	Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results	2019	Laux et al.
A10	Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study	2019	Thiele et al.

Quadro 1: Descrição dos artigos selecionados, de acordo com o título, ano e Autores.

Dos 10 artigos selecionados, todos mostraram efeitos positivos do canabidiol no controle das crises epiléticas, bem como melhora na qualidade de vida dos pacientes.

ID	Objetivo	Principais resultados
A01	Avaliar a existência de interações do estiripentol ou valproato quando tomado em conjunto com CBD em pacientes com epilepsia.	Um pequeno aumento na exposição do estiripentol. Enquanto o valproato não apresentou nenhuma alteração dos níveis plasmáticos.
A02	Avaliar a segurança e a farmacocinética preliminar do CBD purificado em crianças com DS.	A exposição ao CBD e seus metabólitos aumentou de maneira proporcional à dose recebida.
A03	Avaliar tolerabilidade, segurança e eficácia do CBD.	A frequência média foi reduzida de 959 para 381 convulsões mensais e apresentou bom perfil de segurança.
A04	Avaliar a farmacocinética e a segurança do canabidiol de grau sintético em pacientes pediátricos com epilepsia.	Houve uma interação medicamentosa entre o CBD e o clobazam, com aumento dos níveis plasmáticos de ambos quando tomados em conjunto.
A05	Avaliar a eficácia do canabidiol para crises convulsivas em pacientes com LGS.	Houve uma redução significativa nas crises dos pacientes que receberam o CBD em comparação ao grupo controle.
A06	Avaliar a eficácia do canabidiol para o tratamento de convulsões na DS.	O CBD apresentou um bom resultado quando comparado ao placebo, além de melhorar o aspecto geral do paciente.
A07	Avaliar a eficácia e segurança do CBD em conjunto com medicamentos antiepiléticos para tratar pacientes com LGS.	A adição de canabidiol resultou em uma diminuição nas convulsões de 41,9% no grupo que recebeu uma dose de 20mg/dia, 37,2 no grupo de 10mg/dia e 17,2% no grupo placebo.
A08	Avaliar a eficácia do CBD altamente purificado em pacientes com epilepsia.	Os resultados foram satisfatórios com uma redução considerável das crises e seu uso foi bem tolerado.
A09	Avaliar a eficácia e tolerabilidade do CBD a longo prazo em pacientes com LGS ou DS.	O CBD reduziu em 50% as crises motoras e em 44% as convulsões totais e foi considerado seguro.

A10	Avaliar a segurança e eficácia a longo prazo do CBD.	Redução de 48% a 60% na frequência das convulsões e 92,1% dos pacientes relataram eventos adversos principalmente leves e moderados.
-----	--	--

Quadro 2: Objetivos e principais resultados dos estudos selecionados.

Wheless *et al.* (2019) citou que os possíveis mecanismos de ação anticonvulsivantes incluem um efeito anti-inflamatório no SNC, antagonismo nos receptores canabinoide, modulação de canais neuronais e aprimoramento de ação da anadâmica. Diante desses fatos, o CBD está sendo avaliado como uma opção para vários transtornos como convulsões, espasticidade, tiques, e transtornos de estresse pós-traumático.

Após o acréscimo de CBD ao tratamento dos pacientes altamente resistentes às drogas antiepilépticas, houve uma redução significativa nas crises. E três pacientes ficaram livres de crises durante o período de tratamento (THIELE *et al.*, 2018).

O estudo de Thiele *et al.* (2019) envolveu pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut que receberam uma dose média de 23 mg/kg/dia, 72% dos pacientes apresentaram melhora geral após 24 semanas de tratamento e 6,3% ficaram livres das crises nas últimas semanas do tratamento. A maioria dos eventos adversos registrados foram considerados leves a moderados, apesar disso, houve quatro mortes de pacientes envolvidos no estudo, porém, segundo eles, não teve relação com o tratamento.

Ao avaliar a resposta entre dose e eficácia Devinsky *et al.* (2018b), obteve os seguintes resultados, pacientes que utilizaram 20 mg de CBD apresentaram uma redução de 41,9% nas ocorrências de convulsões, o grupo de 10 mg apresentou 37,2% de melhora e o placebo 17,2%. A comparação entre dose e eventos adversos também foi proporcional à dose recebida, o grupo que recebeu 20 mg de canabidiol apresentou 94% de eventos, pacientes de 10 mg 84% e no grupo placebo 72%.

Além dos resultados positivos nas crises epiléticas, Caraballo *et al.* (2020) avaliou que houve outras melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes que utilizaram o CBD, as principais foram, comunicações verbais e não verbais, coordenações motoras, contato visual, sorriso social e comportamento ou padrões de sono. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Devinsky *et al.* (2017), onde os cuidadores observaram melhoria de 62% na condição geral no grupo que faz uso do CBD em paralelo com os observados no placebo que foi de 34%.

A solução de canabidiol foi considerada segura e bem tolerada em todas as doses aplicadas. A dosagem utilizada por estes pacientes foi de 2-10 mg/kg/dia que poderiam ser tituladas até o limite de tolerabilidade ou dose máxima de 25-50 mg/kg/dia (LAUX *et al.*, 2019).

Devinsky *et al.* (2017) observou aumento nos níveis de aminotransferase hepática nos pacientes que tomavam o CBD em conjunto com o valproato, indicando que houve uma interação entre esses dois compostos. Em decorrência do aumento desses níveis, 4

pacientes foram retirados do estudo, 3 que faziam o uso do CBD e um do grupo placebo. Outros eventos adversos também foram registrados nesse estudo, os mais comuns foram sonolência, apresentada em 36% do grupo de canabidiol, perda de apetite 28% e diarreia 31%.

Ben-menachen *et al.* (2020) realizou um estudo para investigar possíveis interações farmacocinéticas associadas ao uso simultâneo do canabidiol com os medicamentos valproato ou estiripentol. O resultado obtido foi satisfatório para o valproato que não apresentou nenhuma alteração plasmática, garantindo sua segurança nesse critério, em contrapartida, o estiripentol obteve um aumento em sua exposição plasmática, sugerindo que os pacientes que fazem uso do CBD com estiripentol devem ser inspecionados com cautela para possíveis efeitos colaterais.

O citocromo P450 é um dos responsáveis pela metabolização do CBD através de suas isoenzimas. Essas enzimas podem ser inibidas ou induzidas por vários medicamentos anticonvulsivantes, o valproato por exemplo, é um inibidor dessas enzimas. Esses eventos explicariam as interações medicamentosas que ocorrem entre os antiepiléticos quando tomados em conjunto com o CBD (DEVINSKY *et al.*, 2018a).

Os efeitos adversos mais comuns observados no tratamento com CBD foi sonolência, perda de apetite, diarreia, irritabilidade, perda de peso, náuseas, vômitos, mudanças de humor, insônia, visão turva, boca seca e febre. Alguns desses eventos, como a sonolência, por exemplo, foram associados a uma possível interação do CBD com o clobazam. Como forma de diminuir os efeitos negativos, a dose de clobazam foi reduzida sem comprometimento da eficácia do tratamento (CARABALLO *et al.*, 2020).

Os estudos para comprovar os efeitos dos canabinoides são crescentes, Mitelpunkt *et al.* (2019) relatou que esses estudos são cada dia mais promissores, tendo em vista que os dados já obtidos possuem uma representativa taxa de redução nestas crises.

4 | CONCLUSÃO

Todos os estudos concordaram que o canabidiol apresenta resultados positivos no combate das convulsões em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos, o perfil de segurança também foi considerado favorável, com grande parte dos efeitos adversos de leves a moderados. Cabe informar, que todos os pacientes que fizeram o uso do canabidiol também tomavam em conjunto outros medicamentos anticonvulsivantes, e o canabidiol foi apenas adicionado ao tratamento pré-existente.

Mesmo com os resultados promissores, é evidente que a realização de mais ensaios clínicos é fundamental para avaliar principalmente seu efeito a longo prazo no tratamento da epilepsia, além de avaliar interações medicamentosas.

REFERÊNCIAS

- AUVIN, S. **Lennox-Gastaut syndrome: new treatments and treatments under investigation.** Revue Neurologique, v. 176, n. 6, p. 444–447, jun. 2020.
- AVELLO L., M. *et al.* **Potencial uso terapêutico de cannabis.** Revista médica do Chile, Santiago, v. 145, n. 3, p. 360–367, mar. 2017.
- BEGHI, E.; GIUSSANI, G.; SANDER, J. W. **The natural history and prognosis of epilepsy.** 3. ed. Milão: Epileptic Disorders, v. 17, n. 3, p. 243-253, out. 2015
- BEN-MENACHEM, E. *et al.* **A Phase II Randomized Trial to Explore the Potential for Pharmacokinetic Drug–Drug Interactions with Stiripentol or Valproate when Combined with Cannabidiol in Patients with Epilepsy.** CNS Drugs, v. 34, n. 6, p. 661–672, 30 abr. 2020.
- BRUCKI, S. M. D. *et al.* **Cannabinoids in neurology** – Brazilian Academy of Neurology. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 73, n. 4, p. 371-374, abr. 2015.
- CARABALLO, R. *et al.* **Effectiveness of cannabidiol in a prospective cohort of children with drug-resistant epileptic encephalopathy in Argentina.** Seizure, v. 80, p. 75–80, ago. 2020.
- CARVALHO, C. R. *et al.* **Canabinóides e epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol.** VITALE – Revista de Ciências da Saúde, v. 29, n. 1, p. 54–63, mar. 2017.
- DEVINSKY, O. *et al.* **Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial.** The Lancet Neurology, v. 15, n. 3, p. 270-278, mar. 2016.
- DEVINSKY, O. *et al.* **Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome.** New England Journal of Medicine, v.376, n. 21, p. 2011-2020, maio. 2017.
- DEVINSKY, O. *et al.* **Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome.** Neurology, v. 90, n. 14, p. 1204–1211, mar. 2018a.
- DEVINSKY, O. *et al.* **Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome.** New England Journal of Medicine, v. 378, n. 20, p. 1888–1897, maio. 2018b.
- FISHER, R. S. *et al.* **Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology.** Epilepsia, v. 58, n. 4, p. 522–530, mar. 2017.
- FISHER, R. S.; BONNER, A. M. **The Revised Definition and Classification of Epilepsy for Neurodiagnostic Technologists.** Neurodiagnostic Journal, v. 58, n. 1, p. 1–10, jan. 2018.
- FRANCO, V.; PERUCCA, E. **Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy.** Drugs, v. 79, n. 13, p. 1435-1454, ago. 2019.
- GEORGE, J.; KULKARNI, C.; SARMA, G. R. K. **Antiepileptic Drugs and Quality of Life in Patients with Epilepsy: A Tertiary Care Hospital-Based Study.** Value in Health Regional Issues, v. 6, p. 1–6, maio. 2015.

HANUŠ, L. O. *et al.* **Fitocannabinoides: um inventario critico unificado.** *Natural product reports*, v. 33, n. 12, p. 1357–1392, nov. 2016.

IFFLAND, K.; GROTENHERMEN, F. **An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies.** *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 2, n. 1, p. 139–154, jan. 2017.

ISOLAN, G. R. *et al.* **Surgical treatment of drug-resistant epilepsy caused by gliomas in eloquent areas: experience report.** *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 77, n. 11, p. 797–805, nov. 2019.

LESSA, M. A.; CAVALCANTI, I. L.; FIGUEIREDO, N. V. **Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain.** *Revista Dor*, v. 17, n. 1, p. 47-51, jan-mar. 2016.

LAUX, L. C. *et al.* **Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results.** *Epilepsy Research*, v. 154, p. 13–20, ago. 2019.

MATOS, R. L. A. *et al.* **The Cannabidiol Use in the Treatment of Epilepsy.** *Revista Virtual de Química*, v. 9, n. 2, p. 786–814, mar. 2017.

MITELPUNKT, A. *et al.* **The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy: A phase II, open-label, single-center study.** *Epilepsy & Behavior*, v. 98, p. 233–237, set. 2019.

RESNICK, T.; SHETH, R. D. **Early Diagnosis and Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome.** *Journal of Child Neurology*, v. 32, n. 11, p. 947–955, jul. 2017.

ROSENBERG, E. C.; PATRA, P. H.; WHALLEY, B. J. **Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection.** *Epilepsy & Behavior*, v. 70, p. 319–327, maio. 2017.

STRZELCZYK, A. *et al.* **Costs, length of stay, and mortality of super-refractory status epilepticus: A population-based study from Germany.** *Epilepsia*, v. 58, n. 9, p. 1533–1541, jul. 2017.

THIELE, E. A. *et al.* **Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.** *The Lancet*, v. 391, n. 10125, p. 1085–1096, mar. 2018.

THIELE, E. A. *et al.* **Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study.** *Epilepsia*, v. 60, n. 3, p. 419-428, Jan. 2019.

VIDAURRE, J.; GEDELA, S.; YAROSZ, S. **Antiepileptic Drugs and Liver Disease.** *Pediatric Neurology*, v. 77, p. 23–36, dez. 2017.

WHELESS, J. W. *et al.* **Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy.** *CNS Drugs*, v. 33, n. 6, p. 593–604, maio. 2019.

WHITING, P. F. *et al.* **Cannabinoids for Medical Use.** *JAMA*, v. 313, n. 24, p. 24-56, jun. 2015.

WIRRELL, E. C. **Treatment of Dravet Syndrome**. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques, v. 43, n. 3, p. 13–18, jun. 2016.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Assistência Farmacêutica 9, 17, 48, 120, 123, 152, 153, 154, 159, 160, 161

Atenção Farmacêutica 11, 40, 70, 72, 73, 76, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 152, 153

Automedicação 12, 46, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130

B

Benefícios 16, 17, 18, 22, 23, 63, 73, 82, 112, 113, 114, 158

Bioinformática estrutural e aplicada 53

Biotecnologia 89, 90, 96, 165

Brasil 1, 11, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 31, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 47, 48, 49, 60, 62, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 81, 84, 85, 86, 87, 88, 96, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 109, 110, 120, 122, 124, 125, 128, 129, 130, 148, 149, 151, 157, 159, 160, 161, 162

C

Canabidiol 12, 131, 133, 134, 135, 136, 137, 138

Câncer de mama 12, 6, 10, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163

Câncer de Próstata 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 37, 38, 39

Câncer de próstata resistente a castração metastática 26, 28

Cannabis sativa L. 131, 132

Cienciometria 89

Cirurgia bariátrica 12, 141, 142, 143, 144, 145, 147, 148, 149, 150, 151

Compostos Secundários 1, 6, 8

Conhecimento 2, 9, 11, 5, 19, 39, 40, 61, 62, 63, 67, 68, 79, 90, 93, 97, 120, 124, 128, 153

D

Descarte 10, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 129, 159

Diabetes 11, 66, 67, 70, 71, 93, 94

Doenças Respiratórias 10, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 79

E

Efeitos Adversos 19, 67, 120, 128, 137

Epilepsia 12, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 138, 139

Estabilidade 11, 4, 54, 98, 99, 100, 101, 103, 104, 105, 108, 109, 110

Estética 12, 111, 112

Evento Adverso 70, 75

F

Fruta do lobo 89, 90, 92, 94, 95

G

Gestante 21, 78, 79, 80, 81

H

Hipertensão 11, 21, 47, 50, 51, 61, 67, 68, 69, 70, 71

I

Inibição viral 53, 59

L

Lobeira 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 97

Lu-177-PSMA 26, 27, 28, 37, 39

M

Manipulação 17, 98, 99, 100, 159, 160, 161, 162, 163, 164

Matriz Extracelular 1, 2, 3

Medicamentos 10, 5, 14, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 53, 54, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 99, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 135, 137, 147, 148, 149, 152, 154, 158, 159, 160, 162, 164

Medicamentos Antineoplásicos 152, 154, 162

Meio Ambiente 40, 41, 42, 45, 46, 47, 125, 130

Metalloproteinase 2 E 9 1

Mídia 78, 79, 81, 82, 86, 120, 128

Mikania Glomerata 10, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25

Modelagem molecular 53

N

Niacinamida 111, 112, 114, 116, 117

O

Oncologia 24, 152, 154, 159, 160, 161, 162, 163

P

Plantas do cerrado 7, 8

Plantas Medicinais 5, 11, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 95, 96, 97

Polifarmácia 11, 69, 70, 72, 74, 75, 76

Polimedicação 61

Propagandas 62, 67, 68, 78, 81, 82, 85, 127

Prospecção de fármacos 53

Protetor solar 98, 103, 109

PSMA 10, 26, 27, 28, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39

R

Radiofármacos 26, 28, 32, 36

S

Saúde 9, 11, 5, 11, 17, 19, 20, 24, 27, 36, 37, 38, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 54, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 85, 86, 109, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 138, 143, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 154, 155, 159, 161, 162, 163, 165

Saúde do Idoso 61, 67

T

Tabagismo 78, 79, 80, 81, 83, 84, 85, 86

U

Uso de medicamentos 20, 42, 47, 61, 66, 69, 72, 76, 77, 120





V

Vitamina B3 12, 111, 113, 115, 116, 117

Vitamina B12 12, 141, 143, 150

Expansão do conhecimento e
inovação tecnológica no campo
das ciências farmacêuticas






-  www.arenaeditora.com.br
-  contato@arenaeditora.com.br
-  [@arenaeditora](https://www.instagram.com/arenaeditora)
-  www.facebook.com/arenaeditora.com.br

 **Atena**
Editora
Ano 2021

3

Expansão do conhecimento e
inovação tecnológica no campo
das ciências farmacêuticas



-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

 **Atena**
Editora
Ano 2021

3