

# Implicações teóricas e práticas das características **da FARMÁCIA**

Débora Luana Ribeiro Pessoa  
(ORGANIZADORA)



**Atena**  
Editora  
Ano 2021

# Implicações teóricas e práticas das características **da FARMÁCIA**

Débora Luana Ribeiro Pessoa  
(ORGANIZADORA)



**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

Daphynny Pamplona

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 Federacão 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

## Implicações teóricas e práticas das características da farmácia

**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Mariane Aparecida Freitas  
**Indexação:** Gabriel Motomu Teshima  
**Revisão:** Os autores  
**Organizadora:** Débora Luana Ribeiro Pessoa

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

I34 Implicações teóricas e práticas das características da farmácia / 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 978-65-5983-628-4  
DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.284210311>

1. Farmácia. 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](http://www.atenaeditora.com.br)  
[contato@atenaeditora.com.br](mailto: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 obra “Implicações teóricas e práticas das características da Farmácia” que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus 16 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, COVID-19 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 “Implicações teóricas e práticas das características da Farmácia” 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**

#### **A IMPORTÂNCIA E CONTRIBUIÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O FORTALECIMENTO DA IMUNIDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Géssica Gennifer Moura de Lemos

Mayara Stéphanhy de Oliveira Neves Silva

José Edson de Souza Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.2842103111>

### **CAPÍTULO 2..... 11**

#### **AÇÃO E IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D NO ORGANISMO**

Ângela Cristina Cruz Barros

Cleiton Caetano dos Santos

Ingrid dos Santos Ferreira

Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.2842103112>

### **CAPÍTULO 3..... 22**

#### **AÇÃO IMUNOMODULADORA DA PRÓPOLIS COMO RESPOSTA ANTIINFLAMATÓRIA NATURAL: UMA REVISÃO**

Anielly Sthefanie Silva de Souza

Gracicleide Natalia Domingos

Lidiany da Paixão Siqueira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.2842103113>

### **CAPÍTULO 4..... 29**

#### **APLICAÇÃO DA BENTONITA DE MELO NO DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMULAÇÃO COSMÉTICA CAPILAR VEGANA**

Sandryne Maria de Campos Tiesen

Venina dos Santos

Camila Baldasso

Francie Bueno

Bruna Zenato Corso

Júlia Daneluz

André Sampaio Mexias

Lucas Bonan Gomes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.2842103114>

### **CAPÍTULO 5..... 41**

#### **DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA, DOENÇA REUMÁTICA CARDÍACA E TROMBOSE VENOSA PROFUNDA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO FARMACOLÓGICO**

Lustarllone Bento de Oliveira

Matheus Rodrigues Vieira

Helio Rodrigues de Souza Júnior

Débora Cristina Soares dos Reis

Vinícios Silveira Mendes

Raphael da Silva Affonso  
Elizabeth Moreira Klein  
Kelly Araújo Neves Carvalho  
Luiz Olivier Rocha Vieira Gomes  
Larissa Leite Barboza  
Joânilly da Silva Oliveira  
Rosimeire Faria do Carmo  
Axell Donelli Leopoldino Lima

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.2842103115>

**CAPÍTULO 6..... 53**

**FARMACOTERAPIA DA EPILEPSIA COM FITOCANABINOIDES: UMA REVISÃO NARRATIVA INTEGRATIVA**

Beatriz Souza Afonso  
André Luiz Lima  
Simone Aparecida Biazzi de Lapena

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.2842103116>

**CAPÍTULO 7..... 73**

**INTRODUÇÃO E PLANEJAMENTO DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO NO COMBATE A PANDEMIA DO NOVO CORONAVIRUS**

Letícia Félix da Silva Borges  
Valéria Gonçalves Beherendt  
Ana Cristina Leme Dutra  
Isabel Cristina Vieira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.2842103117>

**CAPÍTULO 8..... 77**

**MEDICAMENTOS UTILIZADOS DE FORMA *OFF LABEL* NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM COVID-19**

Valessa Rios Pires  
Igor Gomes de Araújo  
Francinaldo Filho Castro Monteiro  
Marília Gabriela Sales Carneiro  
Maria Elineuda Gomes Lima  
Olga Samara Silva Cavalcante  
Erivan de Souza Oliveira  
Arlandia Cristina Lima Nobre de Moraes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.2842103118>

**CAPÍTULO 9..... 92**

**O USO DAS PLANTAS MEDICINAIS DURANTE A GESTAÇÃO**

Amanda Tainara Fernandes Reis  
Ana Paula da Costa  
Daiane da Silva Costa  
Helenice Souza Paiva  
Ingrid Michele Ferreira

Rafaela Perpetua Silva  
Thais Suelen Leal Lobo  
Hyelem Talita Oliveira de Souza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.2842103119>

**CAPÍTULO 10..... 100**

**POTENCIAL ANTIBACTERIANO IN VITRO DE DIFERENTES EXTRATOS DE *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC (Macela)**

Gleicimara Oliveira Trindade  
Thais Silveira Ribeiro  
Rafael Pintos Gonçalves  
Patrícia Albano Mariño  
Ana Paula Simões Menezes  
Rafael Oliveira dos Reis  
Graciela Maldaner

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.28421031110>

**CAPÍTULO 11 ..... 111**

**PREVALÊNCIA E OS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO USO DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES) EM USUÁRIOS DA CLÍNICA ESCOLA DE FISIOTERAPIA DA UNIVERSIDADE CATÓLICA DOM BOSCO**

Rafaela Giovana Queiroz Dias  
Marla Ribeiro Arima Miranda  
Maria de Lourdes Oshiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.28421031111>

**CAPÍTULO 12..... 121**

**TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PARA CARCINOMA DE CÉLULA DE MERKEL: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS**

Yuri Borges Bitu de Freitas  
Laura Feitoza Barbosa  
Isabel Cristina Borges de Menezes  
Natália Ribeiro Silvério  
Bruna Noronha Roriz  
Vitor Silva Evangelista  
Júlia de Oliveira Souza Teixeira  
Júlia Holer Naves Ribeiro  
Marília Teixeira de Moraes  
Eduarda de Soares Libânio  
Maria Antônia da Costa Siqueira  
Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.28421031112>

**CAPÍTULO 13..... 130**

**USO DA PLANTA MEDICINAL ERVA-DE-SÃO-JOÃO (*Hypericum perforatum*) NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO**

Beatriz Vidal da Silva

Bruna Rafaela Dias Bento  
João Paulo de Melo Guedes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.28421031113>

**CAPÍTULO 14..... 140**

**USO DE FITOTERÁPICOS COMO ESTRATÉGIA ALTERNATIVA PARA O TRATAMENTO DA ANSIEDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Juliana da Costa Nogueira  
Cristiane Souto Almeida  
Lívia Viviane Guimarães do Couto  
Paloma Katlheen Moura Melo  
Ana Carolina Montenegro Cavalcante  
Francisca Sueli da Silva Pereira  
Jonathan Alves de Oliveira  
Juliana Raissa Oliveira Ricarte  
Lusyanny Parente Albuquerque  
Tais Cavalcanti Batista Matos  
Vanessa da Silva Chaves  
Nayara Gaion Rojas Ellery de Moura

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.28421031114>

**CAPÍTULO 15..... 150**

**USO DE FITOTERÁPICOS NO TRATAMENTO DE SINTOMAS DA MENOPAUSA**

Augusto Sérgio Cerqueira de Holanda  
José Edson de Souza Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.28421031115>

**CAPÍTULO 16..... 155**

**USO DE METILFENIDATO PARA MELHORA DO DESEMPENHO ACADÊMICO**

Ana Beatriz Pereira Melo  
Crystal Soares Uchôa  
Lara Gabriele Dutra Moreira  
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.28421031116>

**SOBRE A ORGANIZADORA..... 167**

**ÍNDICE REMISSIVO..... 168**

# CAPÍTULO 6

## FARMACOTERAPIA DA EPILEPSIA COM FITOCANABINOIDES: UMA REVISÃO NARRATIVA INTEGRATIVA

Data de aceite: 26/10/2021

### **Beatriz Souza Afonso**

Graduada em Farmácia, pelo Instituto Taubaté de Ensino Superior  
Instituto Taubaté de Ensino Superior (ITES)  
Taubaté, São Paulo

### **André Luiz Lima**

Graduado em Farmácia, pelo Instituto Taubaté de Ensino Superior  
Instituto Taubaté de Ensino Superior (ITES)  
Taubaté, São Paulo

### **Simone Aparecida Biazzi de Lapena**

Instituto Taubaté de Ensino Superior (ITES)  
Taubaté, São Paulo

**RESUMO:** A epilepsia é uma patologia crônica, que se dá por um distúrbio do cérebro definido pela recorrência de crises convulsivas, as causas podem ser cognitivas, neurobiológicas, sociais e psicológicas, afetando de modo direto a qualidade de vida destes pacientes. Os tratamentos existentes já protocolados são realizados mediante ao uso de medicamentos anticonvulsivantes e em alguns casos são optadas as intervenções cirúrgicas. Nem sempre os tratamentos de primeira escolha são eficazes, ou até mesmo podem causar efeitos adversos graves, em vista disso, uma nova classe farmacológica se torna foco de estudo com o objetivo de favorecer na terapêutica para um melhor controle desta doença, que são os fitocanabinoides. O trabalho em si possui como objetivo realizar uma revisão narrativa e

integrativa da farmacoterapia da epilepsia com o uso dos fitocanabinoides. Abordando conceitos relevantes como fisiopatologia da epilepsia; destacando os tratamentos de primeira escolha; descrevendo a classificação da *Cannabis sativa*; o sistema endocanabinoide; efeito entourage (comitiva) e ressaltando a farmacoterapia da epilepsia com a *Cannabis sativa*. A metodologia utilizada se dá por uma pesquisa bibliográfica, com base de dados PubMed e Scielo. Os resultados esperados são, que a partir de estudos a serem analisados é que os pacientes que poderão fazer o uso terapêutico da *Cannabis sativa*, tenham um melhor controle das suas crises epilêpticas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fitocanabinoides. *Cannabis sativa*. Sistema endocanabinoide.

### PHYTOCANNABINOID PHARMACOTHERAPY OF EPILEPSY: AN INTEGRATIVE NARRATIVE REVIEW

**ABSTRACT:** Epilepsy is a chronic pathology, which is given by a brain disorder defined by the recurrence of seizures, the causes can be cognitive, neurobiological, social and psychological, directly affecting the quality of life of these patients. The existing protocolled treatments are carried out through the use of anticonvulsant medications and, in some cases, surgical interventions are chosen. Not always the first choice treatments are effective, or even can cause serious adverse effects, therefore, a new pharmacological class becomes the focus of study with the objective of favoring the therapy for a better control of this disease, which are the phytocannabinoids. The objective of this work is

to perform a narrative and integrative review of the pharmacotherapy of epilepsy with the use of phytocannabinoids. Addressing relevant concepts such as pathophysiology of epilepsy; highlighting the first-choice treatments; describing the classification of *Cannabis sativa*; the endocannabinoid system; entourage effect and highlighting the pharmacotherapy of epilepsy with *Cannabis sativa*. The methodology used is a bibliographical research, with the PubMed and Scielo databases. The expected results are that, based on studies to be analyzed, patients who may make therapeutic use of *Cannabis sativa* will have better control of their epileptic seizures.

**KEYWORDS:** Phytocannabinoids. *Cannabis sativa*. Endocannabinoid system.

## 1 | INTRODUÇÃO

Crises epiléticas se dá pelas descargas elétricas paroxísticas geradas de várias regiões do cérebro, causando alterações fisiológicas, moleculares, cognitivas e sociais. A origem desses distúrbios está associada com o excesso ou inadequação da sincronização neuronal e são esses disparos em excesso que causam a decorrência de crises convulsivas, tremores e espasmos, e os fatores são diversos como, distúrbios genéticos, lesões, infecções, acidente vascular cerebral, entre outras (SENN; CANNAZZA; BIAGINI, 2020).

A *Cannabis sativa* L. é uma planta que tem um grande valor pelas suas propriedades terapêuticas e psicoativas. Uma planta arbustiva, dioica, do gênero angiosperma, que pertence à família das Cannabaceas, sendo as espécies mais conhecidas são *Cannabis sativa* e *Cannabis indica* que se diferenciam pelo seu modo de crescimento, características morfológicas e quantidade de princípios ativos. A concentração de substâncias ativas que são os canabinoides, varia conforme os fatores genéticos e ambientais, mas também outros fatores como, tempo de cultivo, secagem, estocagem, extração e condições de análise podem influenciar (HONÓRIO; ARROIO; DA SILVA, 2006).

Os canabinoides são origem natural ou sintética sendo considerados fitocannabinoides os metabólitos secundários produzidos pela planta e encontrado nas folhas, flores e resina da *Cannabis sativa*. Já os endocannabinoides são produzidos por organismos animais, são substâncias endógenas que se ligam aos receptores canabinoides existentes no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP). E os canabinoides sintéticos, são substâncias que tem afinidade pelos receptores canabinoides endógenos, porém são produzidas em laboratório (CJ et al., 2005; FONSECA et al., 2013).

Diversos estudos comprovaram que o sistema endocanabinoide é um alvo farmacológico importante para a terapêutica e redução de convulsões. Os fitocannabinoides presentes na planta interagem com o sistema endocanabinoide e estimulam facilmente a abertura dos receptores, isso se torna fundamental para suas propriedades anticonvulsivas (MATOS et al., 2017).

O estudo a ser desenvolvido possui como objetivo geral realizar uma revisão narrativa e integrativa da farmacoterapia da epilepsia com o uso dos fitocannabinoides.

## 2 | REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 A epilepsia

A epilepsia é uma patologia neurológica crônica comum na qual afeta 0,5% a 1% de pessoas e se resulta em diversas etiologias e fatores como, hemorragia, incompatibilidade sanguínea, traumatismo no nascimento e doenças infecciosas tais como, tumores cerebrais, doenças metabólicas, meningite, acidentes vasculares cerebrais, traumatismo craniano e abuso de bebidas alcoólicas e de drogas. Por volta de 50% dessas ocorrências são de origem desconhecidas e não é possível reconhecer a causa dessas crises. A epilepsia é a patologia neurológica grave mais comum e atinge aproximadamente 50 milhões de pessoas, ela é decorrente de descargas elétricas anormais dos neurônios cerebrais podendo ocorrer em pacientes de qualquer sexo, raças e idades, causando sinais e sintomas transitórios. Porém a sua maior incidência é em crianças pequenas e idosos. Esse distúrbio cerebral crônico se caracteriza por episódios frequentes e imprevisíveis de crises epiléticas (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012; SENN; CANNAZZA; BIAGINI, 2020).

A Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE), classifica as convulsões e dois grupos, parciais ou focais e os generalizados. As convulsões parciais começam em um hemisfério do cérebro, ou um lobo em pequenos grupos de neurônios ocasionando espasmos e movimentos clônicos. Já as crises generalizadas estão associadas a ambos os hemisférios, podendo causar movimentos tônico- clônicos logo no seu início e a perda da consciência. A epilepsia também se distribui em dois grupos, primária e secundária, a origem da primária ainda é desconhecida, sem nenhum dano molecular ou fisiológico do cérebro, mas a epilepsia secundária pode aparecer como consequência de etiologias neurológicas, envolvendo as genéticas, metabólicas, estruturais, imunológicas ou infecciosas. A fisiopatologia da epilepsia é baseada no desequilíbrio entre dois mecanismos, SNC, ocorrendo também alterações das correntes iônicas a nível neuronal, a entrada de sódio e cálcio que seria a despolarização neuronal e elevação da excitabilidade e a alteração dos receptores de neurotransmissores por sua vez relacionas a canais iônicos (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012).

O indicador principal do quadro clínico da epilepsia é o surgimento das crises convulsivas, tendo potencial de variação das características patológicas em cada tipo de crise, as manifestações para cada uma irão depender dos fatores como, o tamanho da área afetada, qual parte do córtex cerebral, e a propagação da descarga elétrica no cérebro e a intensidade, variando os sintomas. Porém os sinais e sintomas para todos os tipos podem ser considerados semelhantes incluindo mudanças do comportamento e da percepção, alterações dos movimentos e de consciência (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012).

Essa patologia se desencadeia em diversas complicações tanto durante as crises, quanto após. Durante uma crise convulsiva é normal ocorrer, lesões traumáticas causadas pela queda ou movimentos súbitos. Quedas também podem acontecer após uma crise,

onde o paciente se apresenta muito confuso. Ocorre também a anóxia que é a ausência de oxigênio pelo fechamento das vias respiratórias causada por vômitos ou pela língua (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012).

Para que esses pacientes recebam um tratamento adequado, o diagnóstico é indispensável, onde será confirmado se o paciente é portador da epilepsia, classificando-a e apontando uma síndrome epiléptica. O diagnóstico na prática é quando o médico entrevista seu paciente e os familiares que testemunharam as crises, com o intuito de ter uma percepção compreensível do tipo de crise e se todas as crises ocorridas foram iguais. Para completar o diagnóstico, são solicitados exames adicionais como, eletroencefalograma, tomografia computadorizada e ressonância magnética e tomografia do crânio. O tratamento seja ele medicamentoso ou cirúrgico, quando escolhido tem que passar uma segurança tanto para o paciente quanto para o médico, pois poderá mudar a vida dessa pessoa, transformando esse controle em uma melhora na qualidade de vida e uma maior adaptação social (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012).

Encontram-se casos em que os pacientes epiléticos portam crises que não podem ser controladas, até mesmo com uma terapêutica adaptada, aproximadamente 20% dessas pessoas e o mais apropriado para esses casos são as intervenções cirúrgicas onde o foco são as chances de controle dessas crises após a cirurgia. Os disponíveis tipos de cirurgias são a lobectomia temporal anterior, lesionectomia, ressecção cerebral focal e a hemisferectomia. O tratamento medicamentoso se remete na administração de drogas antiepiléticas que podem gerar efeitos adversos e nem sempre são eficazes para alguns pacientes. Os fármacos de primeiras escolhas geralmente são, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoína e o Valproato. A busca da adesão terapêutica deve focar no melhor controle das crises convulsivas e para isso o uso de diversos antiepiléticos é necessário, ocorrendo a chamada politerapia que é causada pela baixa aderência e farmacoresistência aos medicamentos de primeira escolha (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012).

Além de todas as complicações causadas pela epilepsia, a maioria dos casos podem ocorrer o desenvolvimento de doenças psiquiátricas, sendo de extrema urgência o diagnóstico e tratamento adequado. Isso costuma acontecer principalmente após o diagnóstico de epilepsia, pois é algo que irá afetar a qualidade de vida desse paciente, acometendo a sua independência, e também a discriminação no trabalho e sociedade. E as principais enfermidades são, psicose, ansiedade, depressão, transtorno de atenção e hiperatividade (TDAH), transtorno de personalidade e em alguns casos dependência alcoólica (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012).

## **2.2 Canabinoides, endocanabinoides e fitocanabinoides**

A Cannabis sativa tem sido usada por diversas culturas por vários anos para meios terapêuticos, no alívio da dor e convulsões. Ela produz uma resina rica em canabinoides e terpenos, onde se acumula nos tricomas glandulares que envolvem densamente a superfície

de inflorescência feminina (frutos partenocárpicos), é uma planta que apresenta uma ampla variedade de compostos químicos de várias classes (Quadro 1), ela possui mais de 150 terpenos e aproximadamente 100 canabinoides diferentes, que são os elementos ativos da planta e ficam responsáveis pelas atividades farmacológicas e efeitos psicoativos (BOOTH; BOHLMANN, 2019; MATOS et al., 2017).

Classe	Número de compostos encontrados na planta	Classe	Número de compostos encontrados na planta
Canabinoides	61	Cetonas simples	13
Canabigerol (CBG)	06	Ácidos simples	20
Canabicromeno (CBC)	04	Ácidos graxos	12
Canabidiol (CBD)	07	Ésteres e lactonas simples	13
$\Delta^9$ -THC	09	Esteroides	11
$\Delta^8$ -THC	02	Açúcares e análogos	34
Canabiciol (CBL)	03	Monossacarídeos	13
Canabielsoin (CBE)	03	Dissacarídeos	02
Canabinol (CBN)	06	Polissacarídeos	05
Canabinodiol (CBND)	02	Ciclitóis	12
Canabitriol (CBT)	06	Amino-açúcares	02
Outros canabinoides	13	Terpenos	103
Compostos Nitrogenados	20	Monoterpenos	58
Bases quartenárias	05	Sesquiterpenos	38
Amidas	01	Diterpenos	01
Aminas	12	Triterpenos	02
Alcaloides espermidinas	02	Mistura de terpenoide	04
Aminoácidos	18	Fenois não-canabinoides	16
Proteínas, glicoproteínas e enzimas	09	Glicosídeos Flavonoide	19
Hidrocarbonetos	50	Vitaminas	01
Álcoois simples	07	Pigmentos	02
Aldeídos simples	12	<b>Total</b>	<b>421</b>

Quadro 1. Classes de compostos encontrados na planta Cannabis sativa.

Fonte: MATOS et al., 2017.

O termo canabinoides caracteriza um grupo de compostos com 21 átomos de carbonos formados por três anéis, um cicloexano, anel A, tetraidropirano, anel B e um benzeno, anel C (Figura 1). As principais substâncias da cannabis são os fitocannabinoides  $\Delta^9$ -tetraidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC) e o Canabidiol (CBD). Esses dois canabinoides atuam como antagonistas altamente competitivos, o CBD atua bloqueando e inibindo o senso de humor e o  $\Delta^9$ -THC atua causando um estado de euforia. O canabinoide psicoativo que tem valor terapêutico é o  $\Delta^9$ -THC (Figura 2), ele se apresenta em maior quantidade nas plantas, e elas o utilizam como uma estrutura de defesa contra desidratação e ações herbicidas, no uso terapêutico é utilizado como analgésico, antiemético, antioxidante,

regulador de apetite e anti- inflamatório (HONÓRIO; ARROIO; DA SILVA, 2006; MATOS et al., 2017).

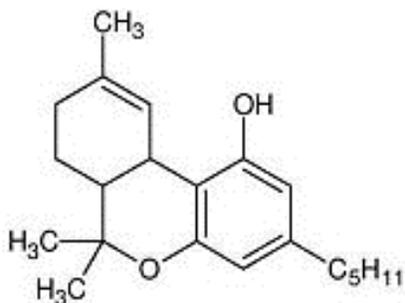


Figura 1. Estrutura base de um canabinoide.

Fonte: MATOS et al., 2017.

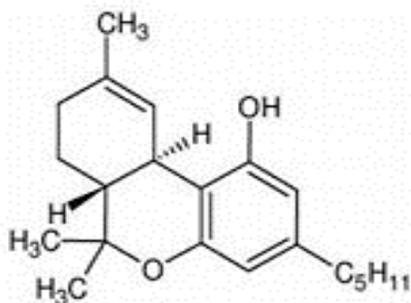


Figura 2. Estrutura química do Δ 9 – tetraidrocannabinol.

Fonte: MATOS et al., 2017.

O Canabidiol (Figura 3), que não possui nenhum efeito psicoativo e compõe até 40% dos extratos da planta, apresenta um vasto espectro de propriedades farmacológicas, e é empregado como neuroestabilizador por ativação dos canais de cálcio e potássio, ansiolítico, antipsicótico, analgésico, imunossupressor, anti-inflamatório, antioxidante, antiespasmódico, entre outros (MATOS et al., 2017).

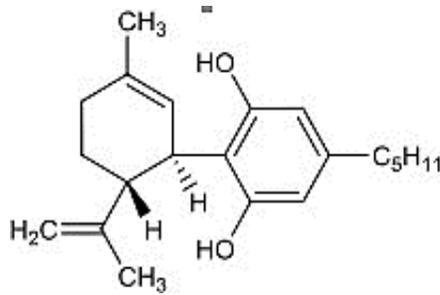


Figura 3. Estrutura química do Canabidiol.

Fonte: MATOS et al., 2017.

Através da biossíntese os canabinoides são sintetizados pela planta in natura na forma de ácidos carboxílicos, são considerados de canabinoides ácidos que é quando a planta ainda não passou pelo processo de descarboxilação, então só após a influência da luz e do calor se encontra os canabinoides na forma ativa. Grande parte do  $\Delta^9$ -THC encontrado na planta se apresenta na forma de seu ácido carboxílico (THCA), um exemplo do método de descarboxilação acontece uma parte na planta e outra parte no seu modo de consumo, principalmente na forma de fumo, que ocorre a presença de calor convertendo o THCA em THC. A maioria dos canabinoides vem da degradação do CBGA (BOOTH; BOHLMANN, 2019; MATOS et al., 2017).

Os fitocannabinoides podem funcionar de forma análoga no sistema endocanabinoide (ECS), por exemplo, a combinação de THC e CBD produz um efeito antioxidante ainda mais forte. A ação conjunta dos canabinoides ou a interação de vários compostos além dos canabinoides por exemplo, terpenos e flavonoides, potencializa a ação terapêutica, inibindo efeitos colaterais indesejáveis por efeito da modulação entre eles, se caracteriza como efeito comitiva (Entourage effect). Estudos já comprovaram que o uso do óleo integral além de se utilizar uma menor dose, se mostra muito mais eficaz do que quando se administra apenas uma substância sintetizada e isolada ou até mesmo apenas um fitocanabinoide isolado (RUSSO, 2011).

### 2.3 Sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide é composto pelos receptores, os agonistas endógenos e o sistema bioquímico relacionado responsável pela síntese dessas substâncias e finalizar suas ações. Os endocannabinoides são ligantes endógenos produzidos pelo organismo animal que se ligam aos receptores que são, proteínas de membrana sensíveis a atividade de moléculas semelhantes aos fitocannabinoides da *Cannabis sativa* L. e exercem seus efeitos psicoativos centrais agindo por meio do receptor canabinoide CB1, já seus efeitos periféricos são mediados pelo receptor canabinoide CB2 (DI BLASIO; VIGNALI; GENTILINI, 2012).

Os receptores foram nomeados conforme a sua ordem de descoberta como receptores CB1 e CB2, pela União Internacional de Farmacologia Básica e Clínica (International Union of Basic and Clinical Pharmacology – IUPHAR), os dois receptores são acoplados a proteína G. No sistema nervoso central (SNC) e tecidos periféricos está presente o CB1 que modula a atividade de neurotransmissores e pode influenciar diversas funções orgânicas. O CB2 está presente no sistema imunológico, a sua ativação reduz a liberação de citosinas pró-inflamatórias, mas também se expressa em áreas específicas no SNC, nos neurônios, controlando a ativação de células imunes. Os ligantes endógenos dominantes de CB1 e CB2 são os derivados do ácido araquidônico (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

Os endocanabinoides podem se ligar a outros receptores além de CB1 e CB2, como por exemplo, ao receptor potencial transitório de vaniloide tipo-1 (TRPV1), antigamente chamado de receptor de capsaicina ou receptor de vaniloide (VR1), um canal iônico. No SNC, o TRPV1 se manifesta nos terminais nervosos pós-sinápticos e é possível de ser ativado de forma intracelular pela AEA. Já no sistema nervoso periférico (SNP), o TRPV1 é ativado pelo calor, pH baixo e pela capsaicina, substância da pimenta malagueta. Estudos comprovam a existência de um sítio alostérico no receptor CB1, o que oferece um alvo vantajoso para a intervenção farmacológica (DI BLASIO; VIGNALI; GENTILINI, 2012).

## 2.4 Fisiologia do sistema endocanabinoide

Os receptores canabinoides, os endocanabinoides e as enzimas que catalizam sua biossíntese e degradação fazem parte do sistema endocanabinoide. Os endocanabinoides são neuromoduladores lipídicos que podem amplificar ou atenuar a ação de outros neurotransmissores, eles são produzidos e liberados por demanda, não sendo armazenado e tendo ação retrograda. A síntese e liberação depende da estimulação do neurônio pós-sináptico (DI BLASIO; VIGNALI; GENTILINI, 2012; FRANCISCHETTI; DE ABREU, 2006).

Ao longo prazo os fitocanabinoides, THC e CBD, expressam propriedades neuroprotetoras e antioxidantes, evitando a degeneração hipocampal ou amigdaliana, participando do bloqueio da excitotoxicidade causada por NMDA (N-metil-D-aspartato) nos casos de traumas acarretados por lesões na cabeça, doenças neurodegenerativas e acidente vascular cerebral (AVC) e em casos de epilepsia mal controlada (MATOS et al., 2017).

O tetraidrocanabidiol e a anandamida (AEA) são dois agonistas parciais do receptor CB1, fazem a indução de uma resposta mais fraca quando comparado com um agonista total. O canabidiol, expressa uma afinidade baixa pelo receptor CB1, funcionando como agonista inverso do receptor CB2, e apresenta a capacitação de auxiliar na sinalização dos endocanabinoides por participação do bloqueio da receptação ou hidrólise enzimática da AEA. Apesar disso o CBD, apresenta uma afinidade baixa pelos receptores CB1 e CB2, mas a capacidade de ampliar a biodisponibilidade da AEA pode estar relacionada com a

sua ação antipsicótica. Ainda falando sobre o canabidiol, ele apresenta caráter agonístico nos receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT<sub>1A</sub>, associados na modulação da depressão e da ansiedade, o que confirma suas características ansiolíticas (FRANCISCHETTI; DE ABREU, 2006).

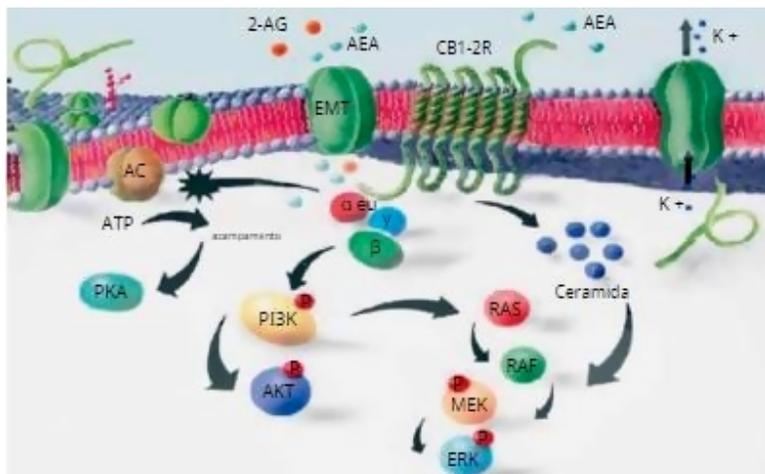


Figura 4. Visão geral das vias bioquímicas mais importantes para a absorção celular e ações biológicas dos canabinoides endógenos.

Fonte: DI BLASIO et al.,2013.

## 2.5 Farmacoterapia da epilepsia utilizando *Cannabis sativa*

As terapias medicamentosas de primeira escolha não apresentam uma eficácia a ponto de favorecer a cura da patologia, mas servem para manter um certo controle na recorrência das crises, e sua maioria apresentam diversos efeitos adversos graves. Quando ocorre uma frequência constante de crises epiléticas, as possibilidades de prejudicar em um nível grave a vida desses pacientes, são grandes, gerando danos cerebrais, principalmente em pacientes pediátricos em fase de desenvolvimento, conseqüentemente a terapia para o controle de convulsões é de enorme importância, logo quando a patologia não é tratada de forma correta, a repetição de crises será capaz de acontecer em maior quantidade e em menores intervalos de tempo (SANTOS et al., 2019; SILVESTRO et al., 2019).

Farmacologicamente falando, o tratamento de início das crises epiléticas firma-se na eficácia da redução na excitabilidade do tecido neuronal, elevado ao tônus inibitório. Os mecanismos de ação dos medicamentos antiepiléticos que são primordiais e que existem nas farmácias, abrange processos bloqueadores dos canais de sódio que dependem da voltagem, bloqueio dos canais de cálcio, a potencialização da inibição GABAérgica que estimula a abertura dos canais de cloreto e o antagonismo dos receptores glutamatérgicos. Dentro do sistema farmacológico associado com os distúrbios convulsivos, existem 2

mecanismos, sinápticos e não-sinápticos. Os sinápticos apresentam a queda de inibição GABAérgica, a ativação de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) para glutamato e a alterações no potencial excitatório pós-sináptico (PEPS). O não-sináptico eleva a concentração de íons potássio extracelular às células piramidais corticais e região CA1 hipocampal, esse processo é capaz de causar a hiperativação neuronal. No entanto, quando ocorre o desequilíbrio da doença, pode ocorrer defeitos em genes específicos, seja diretamente ou indiretamente incluídos no processo de regulação, sinalização ou até organização neuronal (MATOS et al., 2017).

Por volta de um terço dos pacientes epiléticos, apresentam resistência ao tratamento farmacológico com os medicamentos de primeira escolha, esses pacientes constituem o grupo de epilepsia refratária ou farmacorresistentes, os diagnósticos mais comuns de apresentarem esse comportamento são nas Síndromes de Doose, Lennox-Gastaut e Dravet. Observa-se que mesmo com desenvolvimentos de novas drogas antiepiléticas necessárias para o progresso e segurança de tratamentos, a porcentagem de pacientes que apresentam o perfil farmacorresistentes ainda é elevada. A farmacorresistência na epilepsia pode causar grandes impactos na qualidade de vida cognitiva e comportamental do paciente. Segundo a *International League Against Epilepsy* (ILAE), corresponde à “falha na tentativa apropriada de escolha de drogas antiepiléticas, monoterapia ou terapia combinada, para atingir o sucesso no controle das crises convulsivas”. (MATOS et al., 2017).

Um estudo realizado no Estados Unidos em 2013, elaborado por Porter et al., examinou os efeitos da Cannabis spp. com abundantes concentrações em canabidiol para a terapia em crianças com faixa etária de 2 aos 16 anos diagnosticadas com epilepsia refratária (difícil controle medicamentoso), onde os dados para esse estudo foram coletados e controlados por meio de ferramentas eletrônicas onde se adquiri dados de REDcap (Research Electronic Capture), que é um aplicativo seguro baseado na web programado para apoiar a captura de dados para estudos de pesquisa, instalado no Stanford Center for Clinical Informatics. Esse questionário incluía 24 perguntas que incluíam, o tipo de convulsão, diagnóstico e fatores clínicos, também os efeitos do canabidiol na frequência de crises e efeitos colaterais relatados pelos responsáveis das crianças. Dentro desse grupo, 13 desses pacientes pediátricos tinham o diagnóstico de síndrome de Dravet, outras 4 crianças apresentavam a síndrome de Doose, e 1 apresentava síndrome de Lennox-Gastaut e epilepsia idiopática de início precoce. As crianças vivenciaram vários tipos de crises, contendo espasmos focais, tônico-clônicos, mioclônicos e atônicos. Antes dos seus responsáveis escolherem o tratamento com canabidiol, essas crianças já tinham tentado mais ou menos 12 outras drogas antiepiléticas, onde não obteve-se resultado positivo. As concentrações das doses administradas informadas pelos responsáveis diferenciam de menos de 0,5 mg/kg/dia a 28,6 mg/kg/dia. O THC presente nessas amostras variam sua concentração de 0 a 0,8 mg/kg/dia. Com exceção de um paciente com idade de 2 anos que teve convulsões intratáveis por 16 meses, até iniciar a terapêutica com o canabidiol, as

demais crianças apresentaram resistência aos seus tratamentos por um período de mais de 3 anos antes de realizarem o tratamento com *Cannabis* rica em canabidiol. O tratamento teve duração da administração do canabidiol variando de 2 semanas a mais de 1 ano, 84%, dos responsáveis dessas 17 crianças, responderam na pesquisa que, houve uma queda significativa na repetição de crises epiléticas. Dentro desses 84%, 2 pais (11%) afirmaram o fim total das crises convulsivas depois de mais de 4 meses administrando o canabidiol, 8 pais (42%) contam que ocorreu uma redução maior que 80% na repetição das crises, e 6 pais (32%), confirmam presenciar uma queda de 25 a 60 % das crises. 12 pais deram fim a administração de outros AEDs para seus filhos depois do início a farmacoterapia utilizando o canabidiol. Segundo os responsáveis, não ocorreu nenhum efeito adverso grave, porém 37% das crianças manifestaram sonolência, e 16% com fadigas. Já os efeitos adversos durante o uso de AEDs eram de erupções na pele, vômito, irritabilidade, comportamento agressivo e vertigem. Os efeitos positivos do canabidiol, além da diminuição das crises convulsivas, incluíram uma melhora significativa em 74% das crianças ao seu estado de alerta, em 79% houve a melhora do humor, 68% com a melhora no sono e 32% com a diminuição da auto estimulação como, balançar as mãos, bater os pés, fazer sons e movimentos repetitivos e etc (PORTER; JACOBSON, 2013).

Uma pesquisa utilizando o mesmo método de perguntas foi efetuada substituindo a *Cannabis* rica em canabidiol por outro medicamento anticonvulsivo, usado na síndrome de Dravet. Isso foi feito para se obter resultados parecidos aos resultados de ensaios clínicos. O fármaco escolhido foi o estiripentol, que apesar de ser aprovado apenas na Europa, os americanos podem adquirir. Foi relatado pelos responsáveis, de que maneira o estiripentol afeta na frequência das crises convulsivas das crianças, e os efeitos adversos causados pelo medicamento. No total foram 22 responsáveis que participaram, e 15 (68%) deles informaram que o fármaco reduziu a frequência de crises convulsivas. 3 desses pais, declaram que não houve mudança alguma e 4 pais informam o aumento elevado na frequência das convulsões. Os efeitos adversos negativos comuns causados pelo estiripentol informados pelos pais foram, insônia em 18%, perda de peso em 27%, diminuição do apetite em 23% e o aumento de autoestimulação em 14% das crianças (PORTER; JACOBSON, 2013).

O uso da *Cannabis* sativa foi proposto como uma terapia alternativa potencial para a epilepsia refratária, na qual refere-se a 30% dos casos de epilepsia. Essa terapia foi uma escolha para pacientes adultos e crianças que não obtiveram respostas positivas aos medicamentos de primeira escolha. Em 2019 foi realizado um levantamento de dados elaborado por Silvestro et al., onde apresenta a interpretação de estudos registrados de testes completos com o foco da terapêutica com o canabidiol (CBD) como uma complementação aos medicamentos antiepiléticos (AEDs) de primeira escolha e também a avaliação da eficácia e segurança do canabidiol (CBD), principalmente em bebês, crianças e adolescentes epiléticos. Os ensaios citados nessa revisão foram aprovados pelos comitês

de ética (SILVESTRO et al., 2019).

Grande parte desses ensaios clínicos foram realizados em pacientes de 5 meses a 17 anos diagnosticados com epilepsia de causa genética incluindo Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), Dravet síndrome (DS) e Síndrome de West, que são resistentes às terapias com antiepiléticos de primeira escolha. Dentro dos estudos concluídos, os mesmos coletaram dados a respeito da administração de canabidiol a curto prazo entre 10 dias até 3 meses (SILVESTRO et al., 2019).

O primeiro ensaio clínico revisado de fase 1 e 2, teve o envolvimento de 61 crianças com idades de 1 a 17 anos diagnosticadas com epilepsias resistentes aos medicamentos convencionais, e foi realizada a avaliação da eficácia e segurança de uma solução oral de canabidiol por 10 dias consecutivos em 3 dosagens variando suas concentrações com, 10, 20 e 40 mg/kg por dia. No início dos ensaios, foram coletadas amostras de sangue que serviram para a avaliação da concentração plasmática de canabidiol e seu metabólito (7- hidroxicanabidiol, 7-OH-CBD), no 1º dia e no 10º depois do tratamento em diferentes espaços de tempo como, 1,2,4,8,12,24,48 e 72 horas e as concentrações de canabidiol tanto no 1º quando no 10º dia são o dobro das concentrações do seu metabólito. No dia 1, as concentrações plasmáticas de canabidiol e seu metabólito elevaram de modo que depende da concentração da dose, já no dia 10 esses níveis diminuíram. No final do tratamento foi observado uma melhora das crises em todas as dosagens, e também uma melhora, de modo dependente da dose, da mesma forma foi observada nas crises convulsivas diárias. Os efeitos adversos sérios, como erupção cutânea, tromboflebite e apneia, foram notados em 5% dos pacientes que receberam a solução oral de canabidiol em dose média e 9,5% dos quais receberam uma dose alta. A ocorrência de efeitos adversos não graves, como distúrbios gastrointestinais, anemia, e sonolência, foram notados em 65% dos pacientes que administraram baixas doses da solução oral de canabidiol, em 45% dos quais foram tratados com doses médias e em 80,95% dos quais receberam doses altas. O resultado final deste ensaio clínico comprovou que o canabidiol pode ser considerado como seguro e aceitável mesmo em doses elevadas (SILVESTRO et al., 2019).

Um ensaio clínico aberto de fase 3 foi realizado com os pacientes que terminaram os ensaios anteriores, e foco inicial foi a avaliação da segurança do canabidiol como uma terapia adjuvante para os pacientes que apresentam os distúrbios convulsivos, porém são resistentes as respostas das medicações de primeira escolha. As crianças foram divididas em três grupos por faixa etária, sendo o primeiro grupo de 1 a < 2 anos, o segundo de 2 a < 12 anos e o terceiro de 12 a < 17 anos. Todos os pacientes mantiveram o tratamento com o canabidiol na mesma dose utilizada nos ensaios de 10, 20, e 40 mg/kg por dia e 20mg/kg por dia ao longo de 11 meses. Os pacientes que continuaram o tratamento com os efeitos adversos não graves, não tiveram seu tratamento interrompido, e foram concedidos ajustes de doses quando necessário com critérios relacionados a segurança ou alterações no controle das crises epiléticas. Foram 77,78% dos lactantes, 38,46% das crianças e 0%

dos adolescentes, aqueles que apresentaram efeitos adversos graves como, alterações no estado mental, estado epiléptico e convulsões. A ausência de efeitos adversos graves como, anemia, constipação, vômito, diarreia, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, otite média e gripe, aconteceu em 88,89% dos lactantes, 91,23% das crianças e 88,24% dos adolescentes. Os resultados obtidos apontam que a administração da solução oral de canabidiol não é segura para os bebês, mas em relação as crianças e adolescentes a tolerância foi maior (SILVESTRO et al., 2019).

Foram realizados ensaios clínicos utilizando o canabidiol puro e também como adjuvante dos medicamentos antiepilépticos de primeira escolha na farmacoterapia para epilepsia onde destaca a eficiência e a segurança do CBD em formas diferentes de epilepsia e esses dados foram obtidos de estudos autorizados por comitês de ética locais. O ensaio clínico escolhido foi, um estudo de acesso expandido que é um programa de disponibilização de uma nova medicação, Epidiolex ainda sem registro na ANVISA ou não disponível na comercialização no país e para que esse estudo clínico seja realizado é necessário estar em fase 3, em desenvolvimento ou concluído. No primeiro caso, os pacientes envolvidos foram 5 bebês de 1 a 45 meses, diagnosticados com Síndrome de Sturge-Weber que faziam o uso dos medicamentos, Ácido valproílico, Levetiracetam, Felbamato, Clobazam, Rufamida, Perampanel, Clorazepanel, Oxcarbazepina, Lacosamida e Topiramato. Foram administradas doses de 2-25 mg/kg por dia de canabidiol (Epidiolex), a dose máxima de 25mg/kg por dia, teve a tolerância por apenas 2 pacientes, nos outros 3 pacientes a dose máxima tolerada foi de 20mg/kg por dia. Houveram 3 desistências durante o estudo, duas por conta de ausência de eficácia, uma com 38 semanas e outra 9 semanas, já a terceira desistência aconteceu por motivos de aumentos temporários de crises convulsivas no tempo de ajuste da dose, mas em seguida houve sua reinscrição ao estudo. Os 3 pacientes que seguiram na fase de extensão do estudo, permaneceram a administração do CBD (Epidiolex), por mais 1 ano. No mínimo um efeito adverso referente ao CBD foram apresentados pelos pacientes como, o aumento temporário de crises convulsivas, problemas comportamentais, fadiga e o aumento de aspartato aminotransferase (AST). Todos os sintomas adversos não graves transitórios foram anulados naturalmente depois de modificações nas doses do medicamento anticonvulsivo ou do CBD adjuvante. Notou-se eficácia, foram acima de 50% de redução nas crises convulsivas observadas na 14ª semana nos 3 pacientes com envolvimento cerebral bilateral e houve melhoria na qualidade de vida em todos os pacientes. Os resultados evidenciam que o canabidiol aparenta ser bem tolerado como terapia adjuvante para o controle de crises convulsivas em pacientes com Síndrome de Sturge-Weber (SILVESTRO et al., 2019).

### 3 | METODOLOGIA

Para a realização dessa revisão de literatura do tipo narrativa integrativa, teve-

se como base o seguinte questionamento: a farmacoterapia da epilepsia com o uso de fitocanabinoides é eficaz e segura?

As seguintes bases de dados foram consultadas para a seleção de artigos utilizados neste trabalho: PubMed e Scielo. Essa seleção aconteceu entre os meses de fevereiro e março de 2021. Utilizou-se as palavras-chaves “*Cannabis sativa*”, “sistema endocanabinoide”, “epilepsia”, “THC”, “CBD”, “canabinoides”, “fitocanabinoides”, “convulsões” e “distúrbios neurológicos”.

Os critérios de inclusão determinados para a pesquisa de artigos nos bancos de dados citados anteriormente foram: Apenas artigos completos revisados foram incluídos na revisão. Nenhuma data ou limitação de idioma foi usada na pesquisa. Entre os artigos selecionados, a seleção foi feita com base na qualidade e relevância do estudo.

A princípio foram selecionados 22 artigos, logo após a leitura dos títulos e resumos mesmos, foram descartados 8 artigos que não se condiziam com o objetivo proposto. No fim foram incorporados 14 no presente estudo, 4 publicados em português e 10 em inglês, conforme mostra a figura 5.

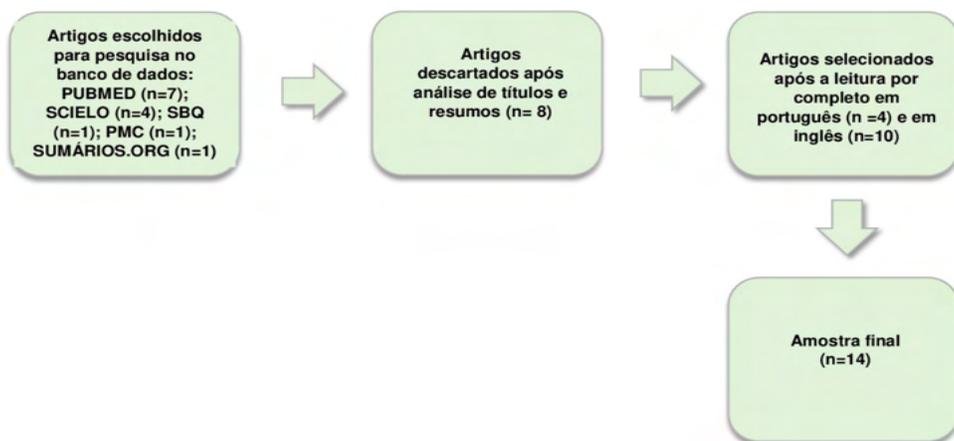


Figura 5: Método de seleção dos artigos incluídos nessa revisão.

Fonte: Elaborado pelo autor.

## 4 | RESULTADOS

Pelo menos um terço dos pacientes epiléticos fazem parte do grupo de farmacorresistentes no qual apresentam algum tipo de epilepsia refrataria, onde se encontra dificuldade de terem resultados positivos com os medicamentos de primeira escolha (MATOS et al., 2017).

Os estudos selecionados focam em avaliar a segurança e a eficácia da farmacoterapia da epilepsia utilizando a administração de canabidiol puro ou como adjuvante de

medicamentos anticonvulsivos em pacientes com algum tipo de epilepsia refratária. A tabela 1, 2 e 3 traz um resumo dos artigos selecionados (PORTER; JACOBSON, 2013; SILVESTRO et al., 2019).

A tabela 1 informa o tipo de estudo, faixa etária dos pacientes envolvidos, diagnósticos de epilepsia, concentrações de CBD e THC (em apenas um estudo), administradas, o tempo do tratamento, efeitos adversos e resultados finais (PORTER; JACOBSON, 2013).

Na tabela 2 foram feitas avaliações diante de ensaios clínicos para observar a eficácia de uma solução oral de canabidiol em 3 dosagens diferentes (SILVESTRO et al., 2019).

Já na tabela 3 avaliou-se ensaios clínicos realizados para utilização do CBD como adjuvante de medicamentos anti-epilépticos de primeira escolha no tratamento da epilepsia (SILVESTRO et al., 2019).

Autor e ano	Pais	Faixa etária do paciente	Tipo de estudo	Quantidade de pacientes com tal diagnóstico	Diagnóstico de epilepsia	CBD (mg/kg/dia)	THC (mg/kg/dia)	Tempo de tratamento	Efeitos adversos	Resultados
PORTER et al. 2013	Estados Unidos	2 anos – 16 anos	Coletada de dados através do REDcap com questionários	13 4 1	Síndrome de Dravet Síndrome de Doose Síndrome de Lennox-Gastaut	< 0,5 a 28,6	0 a 0,8	2 semanas a mais de 1 ano	Nenhum efeito adverso grave ocorreu. 37% manifestaram sonolência e 16% com fadigas.	Além da diminuição das crises convulsivas, incluíram uma melhora significativa em 74% das crianças ao seu estado de alerta, em 79% houve a melhora do humor, 68% com a melhora no sono e 32% com a diminuição da auto estimulação.
SILVESTRO et al. 2019	Itália	5 meses – 17 anos	Levantamento de dados de alguns ensaios clínicos aprovados pelos comitês de ética locais.	-	Síndrome de Lennox-Gastaut Síndrome de Dravet Síndrome de West	-	-	10 dia a 3 meses	-	-

Tabela 1.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Autor e ano	Ensaio clínico	Avaliação	Diagnóstico de epilepsia	Quantidade de paciente	Faixa etária	CBD (mg/kg/dia)	Dias de administração	Resultados durante o tratamento	Efeitos adversos	Final do tratamento
SILVESTR O et al. 2019	Fase 1 e 2	Avaliações da eficácia e segurança de uma solução oral de canabidiol em 3 dosagens diferentes. Avaliando a concentração plasmática de CBD e seu metabólito (7-hidroxicanabidiol, 7-OH-CBD) em amostras de sangue coletadas.	Diagnósticos de epilepsias resistentes aos medicamentos (Epilepsia refrataria)	61	1 ano – 17 anos	10, 20, 40	10 dias consecutivos. Administração feita em diferentes espaços de tempo como 1,2,4,8,12,24,48 e 72 horas.	Dia 1: as concentrações es plasmáticas de CBD e seu metabólito elevam de modo dependente da dose. Dia 10: Os níveis diminuem. *Tanto no 1º quando no 10º dia são o dobro das concentrações do seu metabólito.	5% dos pacientes que receberam a solução oral de CBD em dose média e 9,5% dose alta: Apresentaram efeitos adversos sérios, como erupção cutânea, tromboflebite e apnéia. A ocorrência de efeitos adversos não graves, como: distúrbios gastrointestinais, anemia, e sonolência, ocorreu em 65% dos pacientes que receberam baixas doses da solução oral de CBD e em 80,95% daqueles que receberam doses altas.	Foi observado uma melhora da patologia em todas as dosagens, e uma melhora, de modo dependente da dose, da mesma forma foi observada nas crises convulsivas diárias. O resultado final deste ensaio clínico comprovou que o CBD pode ser considerado como seguro e aceitável mesmo em concentrações elevadas.
SILVESTR O et al. 2019	Fase 3 Aberto	As crianças foram divididas em 3 grupos por faixa etária. O foco inicial do ensaio foi avaliar a segurança do CBD como uma terapia adjuvante para pacientes que apresentam crises epilépticas, que manifestam resistência as medicações de primeira escolha.	Pacientes que finalizaram os ensaios anteriores.	-	1º grupo: bebês de 1 - < 2 anos 2º grupo: crianças de 2 - < 12 anos 3º grupo: Adolescentes de 12 - < 17 anos	Todos os pacientes mantiveram o tratamento com o CBD na mesma dose utilizada nos ensaios de 10, 20, e 40 e 20 ao longo de 11 meses.	-	-	Pacientes que manifestaram efeitos adversos não graves: Houve ajuste de doses quando necessário com critérios relacionados a segurança ou alterações no controle das crises epilépticas. Pacientes que manifestaram efeitos adversos graves como, alterações no estado mental, estado epiléptico e convulsões: 77,78% dos lactantes e 38,46% das crianças. Efeitos adversos graves como, anemia, constipação, vômito, diarreia, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, otite média e gripe, foram ausentes em: 88,89% dos lactantes, 91,23% das crianças e 88,24% dos adolescentes.	Os resultados obtidos mostraram que a administração da solução oral de CBD não é segura para os bebês, mas em relação as crianças e adolescentes a tolerância foi maior

Tabela 2.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Autor e ano	Ensaio clínico	Avaliação	Diagnóstico de epilepsia	Quantidade de pacientes	Faixa etária	Medicações de primeira escolha utilizadas	CBD (mg/kg/dia)	Tempo de tratamento	Efeitos adversos	Resultados
SILVESTRO et al. 2019	Estudo de acesso expandido	Avaliação da eficiência e segurança de uma solução de CBD (Epidiolex), utilizada com adjuvante dos medicamentos antiepilépticos de primeira escolha na farmacoterapia para formas diferentes de epilepsia.	Síndrome de Sturge-Weber	5	1 – 45 meses	Ácido valproílico, Levetiracetam, Felbamato, Clobazam, Rufamida, Perampanel, Clorazepanel, Oxcarbazepina, Lacosamida e Topiramato.	2 – 25 A dose máxima de 25, teve a tolerância por apenas 2 pacientes, nos outros 3 pacientes a dose máxima tolerada foi de 20.	Os 3 pacientes que seguiram na fase de extensão do estudo, permaneceram na administração do CBD (Epidiolex), por mais 1 ano.	No mínimo um efeito adverso referente ao CBD foram apresentados pelos pacientes como, o aumento temporário de crises convulsivas, problemas comportamentais, fadiga e o aumento de aspartato aminotransferase (AST).	Houveram 3 desistências durante o estudo, duas por conta de ausência de eficácia, uma com 38 semanas e outra 9 semanas, já a terceira desistência aconteceu por motivos de aumentos temporários de crises convulsivas no tempo de ajuste da dose, mas em seguida houve sua reinscrição ao estudo. Notou-se eficácia, onde 50% de redução das crises convulsivas na 14ª semana nos 3 pacientes com envolvimento cerebral bilateral e melhoria na qualidade de vida de todos os pacientes.
									Todos os sintomas adversos não graves transitórios foram anulados naturalmente depois de modificações nas doses do medicamento anticonvulsivo ou do CBD adjuvante.	Os resultados evidenciam que o CBD aparenta ser bem tolerado como terapia adjuvante para o controle de crises convulsivas em pacientes com Síndrome de Sturge-Weber.

Tabela 3.

Fonte: Elaborada pelo autor.

## 5 | DISCUSSÃO

A epilepsia quando apresenta uma frequência contínua de crises convulsivas, as chances de afetar gravemente a vida de um paciente são elevadas, resultando em danos cerebrais, ocorrendo com maior facilidade em pacientes pediátricos em fase de desenvolvimento (MATOS et al., 2017).

A terapêutica alternativa que se refere na administração de CBD que apresenta um vasto potencial terapêutico em nível do SNC, confirmando uma enorme importância na terapia de vários distúrbios neurológicos com o seu efeito anticonvulsivo, mostra uma capacidade de redução significativa diante as crises epilépticas de pacientes que são farmacoresistentes aos tratamentos de primeira escolha, evitando também que ocorra danos cerebrais e efeitos retrógrados em crianças e adolescentes em desenvolvimento (PORTER et al., 2013 e SILVESTRO et al., 2019).

Conforme demonstrado da tabela 1, estudos conduzidos por Porter et al. (2013), utilizaram questionários eletrônicos para a obtenção de dados, que apresentam a

terapêutica da epilepsia com CBD, em crianças de 2 a 16 anos, diagnosticadas com algum tipo de epilepsia refratária, sendo as síndromes de Dravet, Doose e Lennox-Gastaut. Foram administradas doses menores que 0,5 a 28,6 mg/kg por dia de CBD e nessas amostras aviam uma concentração de 0 a 0,8 mg/kg por dia de THC, foi apresentado resultados positivos com a diminuição de crises epilépticas e a sua segurança, sem causar nenhum efeito adverso grave. Com isso observamos a eficácia e a segurança do tratamento a base de canabinóides da *Cannabis sativa* (PORTER; JACOBSON, 2013).

Os resultados de Silvestro et al. (2019) demonstrados na tabela 2, envolveram ensaios clínicos aprovados pelo comitês de ética locais. Os pacientes que apresentavam as síndromes como Lennox-Gaustaut, Dravet e West foram submetidos a baixas, médias e altas doses de CBD, mg/kg por dia por tempos logo de tratamento. A melhora das crises convulsivas em todas as dosagens administradas, foi bem sucedida, mostrando assim a segurança do CBD quando administrado em doses elevadas. Os efeitos adversos sérios ocorreram em pacientes que receberam uma alta ou média do fármaco, os pacientes lactantes são os principais a apresentarem esse comportamento, os efeitos adversos não graves foram apresentados por aqueles que receberam doses baixas de CBD e também os que receberam dosagens elevadas, esse acontecimento irá diferenciar conforme a idade e síndrome que o paciente apresenta. A administração da solução oral de CBD não é segura para lactantes pois favorece os efeitos adversos graves de se manifestarem causando uma melhora no quadro clínico do paciente, a tolerância e segurança para crianças e adolescentes é bem maior em relação a dosagens altas ou não (SILVESTRO et al., 2019).

O uso de uma solução de CBD (Epidiolex) como um adjuvante para medicamentos de primeira escolha mostrou eficácia para o controle de crises convulsivas em pacientes diagnosticados com síndrome de Sturge-Weber. A dose máxima de 25 mg/kg por dia teve tolerância em apenas 2 pacientes e nos outros 3 a dose máxima foi de 20 mg/kg por dia, que apresentaram no mínimo um efeito adverso grave. Houve falta de eficácia em 3 pacientes, que mostraram piora no quadro clínico. A administração de doses devem iniciar em uma baixa concentração e ir aumentando aos poucos para evitar a ocorrência de piora dos pacientes (SILVESTRO et al., 2019).

## 6 | CONCLUSÃO

A busca por terapias alternativas com o uso de fitocanabinóides, principalmente o canabidiol pode ser útil no desenvolvimento de novos medicamentos que evitem a farmacoresistência em pacientes epilépticos, pois como demonstrado nessa revisão o canabidiol apresenta uma boa segurança e eficácia comprovada para o fim ou a diminuição de crises convulsivas. Porém altas concentrações testadas diretamente, dependendo da idade e diagnóstico do paciente irá agravar a situação, no entanto o canabidiol deve ser usado com cuidado em crianças e adolescentes, pois ainda estão em desenvolvimento

cognitivo. Dessa forma estudos que tenha uma aplicabilidade de menores doses ou doses corretas para a faixa etária com CBD podem ser boas alternativas superando a limitação das terapias com farmacos de primeira escolha.

## REFERÊNCIAS

BOOTH, Judith K.; BOHLMANN, Jörg. Terpenes in Cannabis sativa – From plant genome to humans. **Plant Science**, [S. l.], v. 284, n. April, p. 67–72, 2019. DOI: 10.1016/j.plantsci.2019.03.022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2019.03.022>.

CJ, Fowler; S, Holt; O, Nilsson; KO, Jonsson; G, Tiger; SO, Jacobsson. The endocannabinoid signaling system: pharmacological and therapeutic aspects. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, [S. l.], v. 81, n. 2, p. 248–262, 2005. DOI: 10.1016/J.PBB.2005.01.023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15935456/>. Acesso em: 5 sep. 2021.

COSTA, Álika Rocha Da; CORRÊA, Polianne de Cássia; PARTATA, Anette Kelsei. Epilepsia e os fármacos mais utilizados no seu tratamento. **Revista Científica do ITPAC**, [S. l.], v. 5, n. 3, p. 1–6, 2012. Disponível em: <https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/53/4.pdf>.

DI BLASIO, Anna Maria; VIGNALI, Michele; GENTILINI, Davide. The endocannabinoid pathway and the female reproductive organs. **Journal of Molecular Endocrinology**, [S. l.], v. 50, n. 1, 2012. DOI: 10.1530/JME-12-0182.

FONSECA, B. M.; FONSECA, B. M.; COSTA, M. A.; ALMADA, M.; SOARES, A.; CORREIA-DA-SILVA, G.; TEIXEIRA, Natércia A. O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 37–44, 2013. Disponível em: <https://www.actafarmacêuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/5>. Acesso em: 5 sep. 2021.

FRANCISCHETTI, Emilio Antonio; DE ABREU, Virginia Genelhu. O sistema endocanabinóide: Nova perspectiva no controle de fatores de risco cardiometabólico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S. l.], v. 87, n. 4, p. 548–558, 2006. DOI: 10.1590/s0066-782x2006001700023.

HONÓRIO, Káthia Maria; ARROIO, Agnaldo; DA SILVA, Albérico Borges Ferreira. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. **Quimica Nova**, [S. l.], v. 29, n. 2, p. 318–325, 2006. DOI: 10.1590/S0100-40422006000200024.

MATOS, Rafaella L. A.; SPINOLA, Luciene Angélica; BARBOZA, Larissa L.; GARCIA, Danielle R.; FRANÇA, Tanos C. C.; AFFONSOA, Raphael S. The cannabidiol use in the treatment of epilepsy. **Revista Virtual de Química**, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 786–814, 2017. DOI: 10.21577/1984-6835.20170049.

PORTER, Brenda E.; JACOBSON, Catherine. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. **Epilepsy and Behavior**, [S. l.], v. 29, n. 3, p. 574–577, 2013. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.08.037.

RUSSO, Ethan B. Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British Journal of Pharmacology**, [S. l.], v. 163, n. 7, p. 1344–1364, 2011. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x.

SAITO, Viviane M.; WOTJAK, Carsten T.; MOREIRA, Fabrício A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: Novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S. l.], v. 32, n. SUPPL. 1, p. 7–14, 2010. DOI: 10.1590/s1516-44462010000500004.

SANTOS, Arnóbio Barros; SCHERF, Roberta; DE, Rafael; MENDES, Carvalho. Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática Efficacy of cannabidiol in the treatment of convulsions and diseases of the central nervous system: systematic review. **Acta Brasiliensis**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 30–34, 2019. DOI: 10.22571/10.22571/2526-4338131. Disponível em: <http://revistas.ufcg.edu.br/ActaBra>.

SENN, Lara; CANNAZZA, Giuseppe; BIAGINI, Giuseppe. Receptors and channels possibly mediating the effects of phytocannabinoids on seizures and epilepsy. **Pharmaceuticals**, [S. l.], v. 13, n. 8, p. 1–22, 2020. DOI: 10.3390/ph13080174.

SILVESTRO, Serena; MAMMANA, Santa; CAVALLI, Eugenio; BRAMANTI, Placido; MAZZON, Emanuela. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Efficacy and security in clinical trials. **Molecules**, [S. l.], v. 24, n. 8, 2019. DOI: 10.3390/molecules24081459.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

*Acryrocline* 101

Ansiedade 56, 61, 72, 116, 134, 136, 138, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148

Antibacterianos 86, 101

Anti-inflamatórios 26, 48, 111, 113, 114, 117, 118, 119, 120

Antineoplásicos 122

Argila 29, 30, 34

Aterosclerose 42, 43, 44

Automedicação 8, 77, 88, 96, 131, 139

### B

Bentonita 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38

### C

*Cannabis sativa* 53, 54, 56, 57, 59, 61, 63, 66, 70, 71

Capilar 29, 31, 32, 33

Carcinoma de célula de Merkel 121, 122, 124, 126, 128

Clínica escola 111, 113, 114, 115, 116, 120

Cosméticos 22, 24, 30, 31, 34, 38, 39

COVID-19 8, 15, 21, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 91

### D

Depressão 56, 61, 72, 130, 131, 132, 133, 134, 137, 138, 139, 157, 165

Doença arterial 41, 42, 43, 44, 45, 46, 51

### E

Efeito ansiolítico 141, 143, 145, 146

Efeitos adversos 53, 56, 61, 63, 64, 65, 67, 70, 78, 92, 93, 96, 113, 122, 125, 126, 127, 128, 136, 137, 141, 142

Ervas medicinais 141, 148

Extrato de própolis 22, 25, 26, 27, 28

### F

Farmacêutico 73, 74, 75, 76, 77, 92, 97, 137, 138, 150, 154

Fisioterapia 111, 113, 114, 115, 116, 118, 119, 120

Fitocanabinoides 53, 54, 56, 57, 59, 60, 66

Fitoterapia 1, 2, 3, 7, 8, 9, 98, 99, 138, 142, 146, 149, 151, 153, 154

Fitoterápicos 8, 97, 98, 99, 131, 132, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 148, 149, 150, 151, 152, 153

Flavonóides 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 135

Formulação 24, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 38, 136, 157

## G

Gestação 92, 93, 94, 95, 96, 98

## H

Hipovitaminose D 11, 12, 16, 17, 18, 19, 20

*Hypericum perforatum* 130, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 139

## I

Importância clínica 11, 17, 20

Imunidade 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 22, 26, 131

Imunoestimulante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

Imunomodulação 3, 22, 25

## M

Mecanismo de ação 4, 26, 87, 89, 136, 155, 156, 157, 158

Menopausa 150, 151, 152, 153, 154

Metilfenidato 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166

Mulher 92, 151

## N

Nivolumabe 122, 124, 125, 126, 127, 128

## P

Plantas 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 22, 25, 27, 57, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 107, 108, 110, 130, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 142, 143, 146, 149, 151, 152, 153, 154

Plantas medicinais 1, 2, 3, 4, 7, 9, 10, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 102, 108, 110, 130, 131, 136, 137, 138, 139, 142, 146, 149, 153, 154

Prescrição 46, 77, 78, 88, 95, 96, 97, 111, 112, 113, 137, 148, 150, 151, 157, 159, 160, 161, 162, 163

Propriedades terapêuticas 22, 54

Psicoestimulantes 155, 157, 158, 160

## S

SARS-COV-2 77, 78, 86, 88

Sistema endocanabinoide 53, 54, 59, 60, 66

## T

Tratamento 2, 7, 12, 13, 20, 22, 23, 24, 27, 41, 45, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 56, 61, 62, 63, 64, 67, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 86, 87, 88, 90, 97, 114, 119, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 130, 131, 132, 134, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 146, 147, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 161, 163

Tratamento farmacológico 41, 62, 75, 122, 128, 142

Trombose venosa 41, 42, 44, 48, 49, 51, 52

## U

Uso indiscriminado de medicamentos 155, 157

## V

Vitamina D 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 84

# Implicações teóricas e práticas das características **da FARMÁCIA**

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 



 **Atena**  
Editora

Ano 2021

# Implicações teóricas e práticas das características **da FARMÁCIA**

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

@atenaeditora 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 



 **Atena**  
Editora

Ano 2021