



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES**  
**CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**NATÁLIA ROCHA MACDOWELL**

**EFEITOS DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA IDIOPÁTICA EM**  
**CÃES: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Brasília  
2023

**NATÁLIA ROCHA MACDOWELL**

**EFEITOS DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA IDIOPÁTICA EM  
CÃES: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, do CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB, como requisito parcial para a obtenção do grau de bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Msc Lucas Edel Donato

Brasília

2023

**NATÁLIA ROCHA MACDOWELL**

**EFEITOS DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA IDIOPÁTICA EM  
CÃES: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Faculdade de Ciências da  
Educação e Saúde, do CENTRO  
UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB,  
como requisito parcial para a obtenção do  
grau de bacharel em Medicina Veterinária.

Brasília, 17 de junho de 2023

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Msc Lucas Edel Donato  
Centro Universitário de Brasília

---

Prof. Msc Bruno Alvarenga dos Santos  
Centro Universitário de Brasília

---

Prof.<sup>a</sup> Msc Fabiana Sperb Volkweis  
Centro Universitário de Brasília

## RESUMO

O tipo de epilepsia mais comum em cães é a idiopática, consequência da transmissão hereditária de um problema funcional do cérebro. Por não ter cura, o tratamento da epilepsia idiopática consiste em reduzir a frequência, a gravidade e duração das crises epiléticas. Apesar da disponibilidade de inúmeras drogas antiepiléticas no mercado, uma parcela significativa de cães não responde de forma adequada à terapia convencional ou sofre demasiadamente com seus efeitos colaterais. Em vista disto, outras opções de tratamento vêm sendo cada vez mais discutidas e analisadas na medicina veterinária, como é o caso dos compostos derivados da Cannabis sativa, em especial o canabidiol. Os efeitos antiepiléticos deste composto foram bem demonstrados em estudos com roedores e humanos, o que despertou, por parte de pesquisadores, o interesse de avaliar se os resultados observados ocorrem em cães com epilepsia idiopática refratária. Portanto, este trabalho tem como objetivo analisar os efeitos terapêuticos do canabidiol no tratamento da epilepsia idiopática canina, bem como a sua aplicação na clínica de cães. Para isto, foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, a fim de revisar as evidências científicas sobre o assunto. Os estudos utilizados demonstraram resultados promissores, indicando que uma população de cães epiléticos, possivelmente, apresenta boas respostas ao canabidiol. No entanto, o número de amostras e tempo de investigação não foram suficientes para que evidências consistentes a respeito de seus efeitos terapêuticos na epilepsia canina fossem estabelecidas, havendo a necessidade de mais estudos randomizados e controlados para avançar neste conhecimento.

**Palavras-chave:** CBD; Cannabis sativa; convulsão; sistema endocanabinóide; fitocanabinóides.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 — Estágios da Crise Epiléptica	13
Quadro 2 — Causas de Crises Epilépticas de Origem Intra e Extracranianas	14
Figura 1 — Ilustração dos Aspectos Morfológicos das Espécies de Cannabis	23
Imagem 1 — Floração da Cannabis	25
Figura 2 — Estruturas Moleculares do $\Delta$ 9-THC e do CBD	28

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG	2-Araquidonoilglicerol
AEA	N-Araquidonoil-Etanolamina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CB1	Receptor tipo 1
CB2	Receptor tipo 2
CBC	Canabicromeno
CBD	Canabidiol
CBDA	Ácido Canabidiólico
CBG	Canabigerol
CBN	Canabinol
CEBRID	Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas
CFM	Conselho Federal de Medicina
CFMV	Conselho Federal de Medicina Veterinária
DAE	Droga Antiepiléptica
DAGL	Diacilglicerol Lipase
EEG	Eletroencefalograma
FAAH	Amida Hidrolase de Ácidos Graxos
GPCR	Receptor Acoplado à Proteína G
GPR55	Receptor 55 Acoplado à Proteína G
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MAGL	Monoacilglicerol Lipase
NAPE-LPD	N-Acil-Fosfatidiletanolamina Fosfolipase D
NAT	N-Acetiltransferase
PB	Fenobarbital
PLC	Fosfolipase C
SE	Status Epilepticus
SECB	Sistema Endocanabinóide
SNC	Sistema Nervoso Central
THCA	Ácido Tetrahydrocanabinólico
TRPV1	Receptor de Potencial Transitório Vanilóide tipo 1
$\Delta$ 8-THC	Delta-8-Tetrahydrocanabinol
$\Delta$ 9-THC	Delta-9-Tetrahydrocanabinol

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b>	8
2	<b>METODOLOGIA</b>	11
3	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	12
3.1	CONTEXTUALIZAÇÃO DA EPILEPSIA	12
3.1.1	<b>EPILEPSIA IDIOPÁTICA</b>	15
3.2	SISTEMA ENDOCANABINÓIDE	18
3.2.1	<b>RECEPTORES CANABINÓIDES</b>	19
3.2.2	<b>ENDOCANABINÓIDES</b>	21
3.2.3	<b>ENZIMAS DE SÍNTESE E DEGRADAÇÃO</b>	22
3.2.4	<b>ATIVAÇÃO DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE</b>	22
3.3	CANNABIS	23
3.3.1	<b>FITOCANABINÓIDES</b>	26
3.3.1.1	$\Delta$ -9-TETRAHIDROCANABINOL ( $\Delta$ 9-THC)	28
3.3.1.2	CANABIDIOL (CBD)	29
3.4	CANABIDIOL E EPILEPSIA	30
3.5	EFEITO ENTOURAGE	33
3.6	UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DO CANABIDIOL EM CÃES	34
3.6.1	<b>FARMACOCINÉTICA</b>	35
3.6.2	<b>DOSES INDICADAS</b>	36
3.6.3	<b>EFEITOS ADVERSOS</b>	37
3.7	ESTUDOS EXPERIMENTAIS DO USO DO CANABIDIOL EM CÃES COM EPILEPSIA IDIOPÁTICA	42
3.7.1	<b>INTERAÇÃO FARMACOLÓGICA COM DROGAS ANTIEPILÉPTICAS</b>	45
3.8	REGULAMENTAÇÃO DA CANNABIS MEDICINAL NA VETERINÁRIA	46
4	<b>CONCLUSÃO</b>	48
	<b>REFERÊNCIAS</b>	49

## 1 INTRODUÇÃO

Epilepsia é uma condição neurológica crônica, caracterizada pela predisposição persistente do cérebro de produzir crises epiléticas espontâneas e recorrentes (TORRES et al., 2011). A manifestação das crises decorre de uma atividade elétrica anormal no encéfalo que propicia o desenvolvimento de descargas neuronais paroxísticas e sincrônicas, ocasionando sinais clínicos motores, autonômicos e/ou comportamentais transitórios (AKIN, 2020), com ou sem perda de consciência (CARNEIRO; HASHIZUME; ELIAS, 2018). Em geral, as crises epiléticas são breves e episódicas, mas podem sofrer alterações na frequência, duração e gravidade ao longo do tempo (AKIN, 2020).

Dentre os tipos de epilepsia, a idiopática é a mais comum em cães. Ela é resultado de um defeito genético hereditário que provoca um problema funcional no cérebro. Anormalidades neuroanatômicas/neuropatológicas e doenças subjacentes normalmente não são detectadas e, portanto, as crises epiléticas são o sinal clínico primário (RISIO et al., 2015). A maioria dos cães com epilepsia idiopática apresenta crises tônico-clônicas, e a idade da primeira manifestação varia de 1 a 5 anos (BREWER, 2017). Pela impossibilidade da cura, o tratamento consiste em reduzir a frequência, gravidade e duração das crises epiléticas. A administração de drogas antiepiléticas (DAEs) é a base da terapia, agindo de forma a alterar a excitabilidade dos neurônios encefálicos e reajustando o equilíbrio entre excitação e inibição (AKIN, 2020). No entanto, uma parcela de aproximadamente 30% dos cães com epilepsia idiopática não responde de forma adequada ao tratamento convencional ou sofre demasiadamente com seus efeitos colaterais (TORRES et al., 2012). Em vista disto, outras opções terapêuticas têm sido discutidas e analisadas na medicina veterinária (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021); é o caso da Cannabis sativa, na qual apresenta inúmeros compostos farmacológicos, sendo que alguns destes possuem atividade antiepilética (SOUZA et al., 2019).

A Cannabis vem sendo utilizada por seres humanos há milhares de anos, com aplicações comprovadas na indústria têxtil, de papel, alimentícia, farmacêutica e de cosméticos, além de seu uso recreativo e cerimonial (MALABADI; KOLKAR; CHALANNAVAVAR, 2023). Evidências sugerem que esta planta já era utilizada para fins medicinais em torno de 4.000 a.C., sendo aplicada no tratamento de diversas



doenças, como distúrbios gastrintestinais, epilepsia, malária, dores decorrentes do parto, picadas de cobra e outras (SANTOS et al., 2020). Apesar de um histórico marcado por proibicionismo e preconceito, a partir do século XXI, a Cannabis voltou a ser enfoque de estudos científicos, nos quais vêm demonstrando as diversas aplicações terapêuticas de suas propriedades (SOUZA et al., 2019). Os componentes de maior destaque são os fitocanabinóides, encontrados principalmente em tricomas de flores femininas, que contemplam uma gama de características farmacológicas, como: analgesia, neuroproteção, estimulação do apetite, sedação, relaxamento muscular, controle e prevenção de êmese, imunossupressão, broncodilatação, redução da pressão intraocular, melhora do humor e indução de apoptose em células cancerígenas (NASCIMENTO; DALCIN, 2019). Investigações sobre os fitocanabinóides e suas propriedades demonstraram sua íntima relação com um sistema biológico presente em quase todos os animais - o sistema endocanabinóide (SECB). Trata-se de um complexo sistema regulatório amplamente distribuído pelo organismo, no qual contribui para manutenção da homeostase corporal (HAZZAH et al., 2020). O SECB é constituído por receptores canabinóides, canabinóides endógenos e enzimas de síntese e degradação (CHEUNG et al., 2019). Os fitocanabinóides, assim como os canabinóides endógenos, atuam na modulação deste sistema ao interagirem com os receptores canabinóides (CARVALHO et al., 2017).

Dentre os mais de 120 fitocanabinóides, o  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) e o canabidiol (CBD) são os mais conhecidos e pesquisados (HAZZAH et al., 2020). O primeiro se refere à principal substância produzida pela Cannabis, responsável pelos efeitos psicoativos característicos da planta. Enquanto o CBD, composto não psicotomimético, está presente em até 40% dos extratos da planta. Este último é reconhecido por suas propriedades neuroprotetoras, com potencial terapêutico em distúrbios neurológicos e neurodegenerativos, a exemplo da epilepsia (RUSSO; MARCU, 2017). Os efeitos antiepilépticos do CBD foram bem demonstrados em estudos com roedores e humanos (POTSCHKA et al., 2022), sendo que, até o momento, seus mecanismos de ação precisos permanecem inconclusivos. Evidências pré-clínicas sugerem que o desempenho deste se dê por meio de um mecanismo multimodal único (NICHOL et al., 2019).

A utilização medicinal do CBD em animais tem se tornado área de grande interesse na medicina veterinária, principalmente após a grande repercussão de casos de aparente sucesso em humanos (HARTSEL et al., 2019). Contudo, enquanto pesquisas sobre o uso de tal composto na medicina humana estão em andamento há muitos anos, estudos semelhantes em cães, gatos e outras espécies ainda são incipientes (VAUGHAN, 2020). Sendo assim, faz-se necessário a realização de revisões de literatura sobre a temática a fim de revisar e atualizar as evidências científicas.

Tendo em vista estas informações, o presente estudo tem como objetivo a análise do desempenho do CBD no tratamento da epilepsia idiopática canina, bem como da sua aplicação na clínica de cães, considerando aspectos relativos à farmacocinética, doses eficazes e efeitos adversos.

## **2 METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo de revisão de literatura do tipo narrativa a respeito dos efeitos do canabidiol no tratamento da epilepsia idiopática canina, bem como da sua aplicação na clínica de cães.

Para fins de busca, foram utilizadas as plataformas PubMed, Google acadêmico, SciELO e CAPES, e utilizadas as palavras-chaves canabidiol, Cannabis sativa, epilepsia idiopática em cães, epilepsia, sistema endocanabinóide e fitocanabinóides.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DA EPILEPSIA

Epilepsia é a desordem neurológica crônica mais comum em cães, sendo caracterizada pela predisposição persistente do meio cerebral de produzir crises epiléticas de forma espontânea e recorrente (TORRES et al., 2011). De acordo com a literatura, este conceito é estabelecido a partir da ocorrência de duas ou mais crises epiléticas não provocadas, em um período superior a 24 horas (RISIO et al., 2015).

A manifestação da crise epilética ocorre por meio de uma atividade elétrica anormal do encéfalo, onde descargas neuronais paroxísticas e sincrônicas originam sinais clínicos motores, autônomos e/ou comportamentais transitórios (AKIN, 2020), podendo ou não haver perda de consciência (CARNEIRO; HASHIZUME; ELIAS, 2018). As crises são, em geral, breves e episódicas, mas podem sofrer alterações na frequência, duração e gravidade ao longo do tempo (AKIN, 2020).

O encéfalo possui um certo limiar para desencadear atividade epilética (TORRES et al., 2011), que varia de acordo com a genética e fisiologia de cada animal. A depender deste limiar, determinados estímulos podem gerar alterações na excitabilidade dos neurônios, favorecendo o início súbito de excitação (FERRONI et al., 2020). Neste contexto, alguns neurotransmissores atuam como mecanismos inibitórios, impedindo a evolução da crise. Falhas no ambiente neuronal, que geram desequilíbrio entre sinapses inibitórias e excitatórias e defeitos em canais iônicos, propiciam o surgimento de atividades neuronais anômalas que resultam em crise epilética (JERICÓ; KOGIKA; NETO, 2014). O ácido gama-amino-butírico (GABA) e o glutamato são os neurotransmissores inibitórios e excitatórios predominantes do sistema nervoso central (SNC), respectivamente (TORRES et al., 2011).

Na medicina veterinária, as crises epiléticas são classificadas de acordo com o grau de comprometimento do SNC (sintomatologia) e etiologia (TORRES et al., 2011). A manifestação clínica é determinada de acordo com a região específica do encéfalo, onde a atividade epilética é desencadeada, e pode ser dividida em parcial ou generalizada. A crise parcial decorre da ativação de uma área delimitada de um dos hemisférios cerebrais, e a natureza dos sinais clínicos, geralmente, reflete a região afetada, sendo possível constatar variados graus de alterações

comportamentais sensoriais ou motoras. O estado de consciência do animal em tal circunstância difere a crise parcial em simples e complexa. A primeira se refere ao evento no qual a consciência é preservada e as manifestações são assimétricas; o lado do corpo afetado indica que o foco convulsivo ou a lesão está no hemisfério cerebral oposto. A crise parcial complexa é caracterizada por perda de consciência e distúrbios comportamentais - como confusão mental e agitação. Já a crise generalizada consiste na ativação simultânea de ambos os hemisférios cerebrais, sendo a consciência afetada (JERICÓ; KOGIKA; NETO, 2014). Alterações motoras, sensoriais e/ou comportamentais estão presentes e, na maioria dos casos, a manifestação se dá por perda de consciência, apneia, decúbito por queda, rigidez dos membros e movimentos motores como contrações involuntárias tônicas-clônicas (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021). Importante observar que a crise parcial pode evoluir para uma crise generalizada (JERICÓ; KOGIKA; NETO, 2014).

A manifestação de uma crise epiléptica é dividida em quatro estágios: pródromo, aura, icto e pós-ictal (Quadro 1). São seguidos por um período interictal, relativo ao intervalo entre a resolução dos sinais pós-ictais e o início de uma nova crise (CARNEIRO; HASHIZUME; ELIAS, 2018).

Quadro 1 — Estágios da Crise Epiléptica

<b>Estágios</b>	<b>Características</b>	<b>Duração</b>
Pródromo	Período que indica que a crise está próxima. O animal passa a apresentar comportamentos alterados, como inquietação e ansiedade.	Horas a dias
Aura	Indica o início da crise e alterações na atividade elétrica do encéfalo já são visualizadas no eletroencefalograma (EEG). O animal pode manifestar comportamentos anormais, como esconder-se, procurar o proprietário, agitação e vômitos.	Segundos a minutos
Icto	Convulsão propriamente dita. Em geral, o animal apresenta perda de consciência, alteração de tônus muscular, movimentos involuntários, sialorréia, micção, defecação e vômito.	Segundos a minutos
Pós-ictal	Consiste em anormalidades transitórias na função encefálica após a crise epiléptica. Pode incluir desorientação, inquietação, polifagia, ataxia, cegueira e surdez.	Horas a dias

Fonte: Adaptado de Jericó, Kogika e Neto (2014, p. 2086).

Segundo Ferroni et al. (2020), a etiologia da epilepsia pode ser dividida em idiopática (primária), sintomática (secundária) e sintomática provável (criptogênica). A epilepsia idiopática é resultado de um problema funcional hereditário do cérebro. Crises epiléticas derivadas de uma deficiência estrutural do cérebro - como hidrocefalia, tumores e sequelas de trauma intracraniano - são denominadas de epilepsia sintomática. A sintomática provável ou criptogênica é aquela em que o diagnóstico não é confirmado, ou seja, é possível constatar a existência de uma causa base, porém, esta permanece obscura (JERICÓ; KOGIKA; NETO, 2014). Ademais, é importante fazer menção às crises epiléticas reativas que são provocadas por anormalidades sistêmicas tóxicas ou metabólicas, porém, não se enquadram na definição de epilepsia, por não ocasionarem, em geral, alterações encefálicas crônicas (TORRES et al., 2011). Possíveis causas de crises epiléticas intra e extracranianas estão demonstradas no quadro 2 a seguir.

Quadro 2 — Causas de Crises Epiléticas de Origem Intra e Extracranianas

<b>Causas Intracranianas</b>	<b>Causas Extracranianas</b>
Doenças degenerativas	Hipoglicemia
Malformações	Encefalopatia hepática
Doenças inflamatórias	Distúrbios eletrolíticos
Doenças infecciosas	Uremia
Trauma cranioencefálico	Hipoxemia
Doenças vasculares	Hipertermia
Neoplasias	Parasitismo intestinal
Idiopática	Intoxicação exógena

Fonte: Adaptado de Jericó, Kogika e Neto (2014, p. 2087).

De acordo com Jericó, Kogika e Neto (2014), as doenças geradoras de crises epiléticas que mais acometem animais jovens são: anomalias de desenvolvimento, doenças degenerativas, metabólicas, nutricionais, inflamatórias, traumáticas e intoxicação exógena. Animais adultos, geralmente, apresentam epilepsia idiopática, enquanto os idosos, neoplasias, doenças vasculares, degenerativas e distúrbios metabólicos.

As terminologias 'Cluster' e 'Status Epilepticus' (SE) vêm sendo utilizadas para descrever duas manifestações epiléticas graves. A primeira se caracteriza em crises epiléticas agrupadas, isto é, ocorrência de duas ou mais crises em um período de 24 horas (TORRES et al., 2011). Já SE é uma atividade epilética prolongada com duração média de 30 minutos (JERICÓ; KOGIKA; NETO, 2014). Este evento se manifesta por meio de uma crise ininterrupta ou por consecutivas crises em que não há recuperação completa de consciência entre os eventos (TORRES et al., 2011). Trata-se de uma emergência clínica e possui significativo risco de óbito, tanto pela probabilidade de dano cerebral permanente, como pela chance do animal se tornar refratário ao tratamento. A depender da gravidade da crise, a ocorrência de hipóxia cerebral transitória promove necrose laminar central e, conseqüentemente, sinais neurológicos permanentes, como retardo mental e cegueira cortical (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021).

Em suma, a epilepsia é um distúrbio progressivo relacionado à perda contínua de função e tecido encefálico. O tratamento deve ser introduzido o mais rápido possível para o controle das crises. Do ponto de vista farmacológico, o êxito da terapia antiepilética corresponde à redução da excitabilidade do tecido neuronal e ao aumento do tônus inibitório. Porém, por mais que existam diferentes fármacos disponíveis, uma parcela dos cães é fármaco-resistente ou significativamente afetada pelos efeitos colaterais do tratamento (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021).

### 3.1.1 EPILEPSIA IDIOPÁTICA

O tipo de epilepsia com maior prevalência em cães é a idiopática, consequência de transmissão hereditária, que reproduz um problema funcional do cérebro. Decorrente de um defeito genético, normalmente o distúrbio não apresenta anormalidades neuroanatômicas/neuropatológicas e nem outras doenças subjacentes. As crises epiléticas são o sinal clínico primário (RISIO et al., 2015). Em experimentos com roedores e humanos, a maior parte dos genes de epilepsia observados codificam canais iônicos ou proteínas associadas que alteram as correntes de membrana, afetando assim, a excitabilidade neuronal e/ou outras vias de sinalização celular. Portanto, acredita-se que a maioria das epilepsias idiopáticas em cães sejam resultado de "canalopatias" (RUSBRIDGE, 2015).

Raças como Beagle, Pastor Alemão, Tervuren Pastor Belga, Dachshund e Keeshond possuem predisposição comprovada (FERRONI et al., 2020). A maior incidência ocorre em machos, e nas fêmeas está relacionada aos hormônios sexuais, sendo a ovariectomia indicada como parte do tratamento (CARNEIRO; HASHIZUME; ELIAS, 2018).

A maioria dos pacientes com epilepsia idiopática apresenta crises tônico-clônicas e a idade em que os primeiros sinais clínicos surgem varia de 1 a 5 anos (BREWER, 2017). As crises são mais propensas a ocorrer durante o repouso ou sono e, apesar de serem espontâneas, também podem ser desencadeadas por fatores como barulhos, visitas a hospitais veterinários ou tosa (JERICÓ; KOGIKA; NETO, 2014).

Cães com epilepsia idiopática são neurologicamente normais no período interictal e assumem seus comportamentos habituais após o desaparecimento dos sinais pós-ictais (TORRES et al., 2011).

As crises epiléticas possuem intervalos regulares. Conforme a idade avança, os episódios aumentam e passam a ocorrer em intervalos menores e com mais gravidade (FERRONI et al., 2020). O SE é relativamente comum em cães que possuem epilepsia idiopática. Aproximadamente 60% dos pacientes precisam de tratamento emergencial em algum momento, nestes casos cães de grande porte possuem alto risco de óbito (JERICÓ; KOGIKA; NETO, 2014).

O diagnóstico é baseado na exclusão de outras possíveis doenças intra ou extracranianas que provocam epilepsia, portanto, uma anamnese detalhada e uma abordagem sistemática são necessárias para que outras possibilidades sejam descartadas. O histórico de duas ou mais crises epiléticas (não provocadas), com intervalo de pelos menos 24 horas, idade inicial das crises entre 1 e 5 anos, exames físicos e neurológicos interictais sem alterações e resultados de exames laboratoriais dentro da normalidade corroboram com o diagnóstico de epilepsia idiopática. Os exames básicos requeridos são: hemograma completo, urinálise (gravidade específica, proteínas, glicose, pH e análise de sedimentos) e perfil bioquímico sérico (sódio, potássio, cloreto, cálcio, fosfato, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, bilirrubina total, ureia, creatinina, proteína total, albumina, glicose, colesterol, triglicerídeos e ácidos biliares em jejum e/ou amônia). Cães de raça com

predisposição genética ou com histórico familiar de epilepsia favorecem ainda mais o diagnóstico (RISIO et al., 2015).

É importante constatar se o animal está realmente tendo crises epiléticas, pois certos distúrbios podem resultar em eventos paroxísticos episódicos e tendem a ser confundidos com crises epiléticas, como síncope, cataplexia e crises vestibulares (TORRES et al., 2011). Portanto, a obtenção de um vídeo do evento e de uma detalhada descrição das crises são fundamentais para que o clínico compreenda a natureza do problema (RUSBRIDGE, 2015). A confirmação absoluta só pode ser obtida por meio da observação simultânea de alterações características do eletroencefalograma (EEG) e das manifestações físicas das crises epiléticas (RISIO et al., 2015).

A ressonância magnética e a tomografia são exames indicados para a avaliação de possíveis lesões estruturais do encéfalo. A primeira contempla uma gama maior de contraste de tecido mole e pode mostrar a anatomia cerebral detalhada em três planos sem mover o paciente. No entanto, em termos comparativos, a tomografia é realizada em um tempo de duração mais rápido e custo menor. A amostragem de líquido cefalorraquidiano (LCR) também pode ser útil na detecção de causas infecciosas/inflamatórias que geram as crises epiléticas (AKIN, 2020). De acordo com Risio et al. (2015), a recomendação para a realização tanto de ressonância magnética como da análise de LCR é pertinente para casos em que a idade do início das crises seja inferior a 6 meses ou superior a 6 anos, bem como em casos de anormalidades neurológicas interictais, episódios de SE ou cluster e resistência ao tratamento com drogas antiepiléticas. Repetidas ressonâncias após um período de controle da epilepsia podem auxiliar na diferenciação de alterações induzidas por lesões estruturais inflamatórias ou neoplásicas no cérebro.

A epilepsia idiopática precisa de um tratamento contínuo a fim de ser controlada, não havendo possibilidade de cura (FERRONI et al., 2020). A administração de drogas antiepiléticas (DAEs) é a base da terapia e seu objetivo consiste em reduzir ao máximo a frequência, gravidade e duração das crises. A maior parte das DAEs altera a excitabilidade dos neurônios encefálicos, reajustando o equilíbrio entre excitação e inibição (AKIN, 2020).



A recomendação geral para que o tratamento seja iniciado é a partir da ocorrência de duas ou mais crises epiléticas em um período de 6 meses, SE ou cluster, período pós-ictal longo ou severo, aumento de frequência, gravidade e/ou duração das crises (AKIN, 2020). Contudo, de acordo com Torres et al. (2011), o quanto antes a terapia antiepilética for introduzida, mais eficientemente a epilepsia será controlada.

É preferível a utilização de apenas um medicamento (monoterapia), pois diminui a possibilidade de efeitos colaterais, reduz custos com a terapia e proporciona uma melhor adesão do tutor ao tratamento. Entretanto, de 20% a 50% dos animais necessitam de terapia múltipla (FERRONI et al., 2020). Existem diferentes DAEs disponíveis para o tratamento de epilepsia em cães. O fenobarbital é o fármaco de primeira escolha, sendo eficaz na redução da frequência de crises epiléticas em aproximadamente 85% dos cães com epilepsia idiopática. Os efeitos colaterais incluem polidipsia, poliúria, letargia, polifagia e ataxia. Em casos raros, pode ocorrer efeitos mais graves, tais como supressão da medula óssea e lesão hepática grave (AKIN, 2020). O brometo de potássio é a segunda DAE de escolha e é indicado para cães com problemas hepáticos ou hepatotoxicidade induzida por fenobarbital, já que não é metabolizado pelo fígado. Seus efeitos colaterais abarcam: ataxia e rigidez em membros pélvicos, sedação, vômitos, poliúria/polidipsia, polifagia, hiperatividade e erupção cutânea. Comportamento agressivo e pancreatite têm sido relacionados ao uso de brometo de potássio, porém, ocorrem com menor frequência (JERICÓ; KOGIKA; NETO, 2014). A associação de fenobarbital com brometo de potássio tem sido descrita como uma boa opção para o controle de crises epiléticas (CARNEIRO; HASHIZUME; ELIAS, 2018).

Apesar da diversidade de fármacos alopáticos existentes para o tratamento de epilepsia, uma parcela importante de cães epiléticos não responde de forma adequada à terapia convencional e/ou sofre significativamente com seus efeitos colaterais. Estima-se que as crises epiléticas não sejam controladas devidamente em torno de 30% dos casos (TORRES et al., 2012). Quando estes fármacos não surtem o efeito esperado, outras opções de tratamento podem ser consideradas, como é o caso dos compostos de Cannabis sativa, que vêm sendo cada vez mais estudados e utilizados na medicina veterinária (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021).

### 3.2 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

Descoberto a partir de estudos mais aprofundados sobre a Cannabis, em meados da década de 1990, o sistema endocanabinóide (SECB) foi caracterizado como sendo um complexo sistema regulatório, amplamente distribuído pelo organismo, que participa da integração e modulação de diversas funções orgânicas, auxiliando na homeostase corporal (HAZZAH et al., 2020). Com atuação predominante no SNC e sistema imunológico (CARVALHO et al., 2017), esta rede neuromoduladora está envolvida em processos como o da inflamação, redução do limiar de dor, regulação térmica, do sono e do apetite, modulação de funções cognitivas, funcionamento motor, neurodesenvolvimento, neuroproteção e liberação de hormônios. Tais efeitos dependem do local de produção dos canabinóides endógenos (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021).

Os canabinóides se referem ao grupo de substâncias endógenas e exógenas que modulam o SECB ao interagirem com os receptores canabinóides. Podem ser divididos em três classes: fitocanabinóides, endocanabinóides e canabinóides sintéticos (CARVALHO et al., 2017). Os fitocanabinóides são substâncias naturais encontradas nas plantas pertencentes ao gênero Cannabis, enquanto os endocanabinóides são produzidos pelo próprio SNC por meio de estímulos fisiológicos (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021). Ambos diferem estruturalmente, no entanto, desempenham funções farmacológicas semelhantes (CARVALHO et al., 2017). Os canabinóides sintéticos são substâncias produzidas em laboratório na tentativa de mimetizar compostos específicos da Cannabis (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021). Ademais, também existem certos fitoquímicos advindos de outras plantas, que são estruturalmente distintos dos fitocanabinóides, mas podem interagir com o SECB, imitando de forma funcional os canabinóides clássicos. Tais substâncias são referidas como compostos miméticos da Cannabis (KILARU; CHAPMAN, 2020).

Estudos demonstraram que o SECB surgiu na filogenia concomitantemente ao desenvolvimento do sistema nervoso e que é parte da constituição de quase todos os animais, exceto os Phyla Protozoa e Insecta. Portanto, a presença deste sistema em seres vivos, que abarcam desde mamíferos até filos mais primitivos, como Cnidaria, demonstra a sua importância biológica (SILVER, 2019).

O SECB consiste, basicamente, em receptores canabinóides, endocanabinóides e enzimas de síntese e degradação (CHEUNG et al., 2019).

### 3.2.1 RECEPTORES CANABINÓIDES

O processo de compreensão dos mecanismos de ação da Cannabis trouxe a descoberta de alvos biológicos para seus componentes (HARTSEL et al., 2019). Os receptores canabinóides estão presentes em todo o corpo dos mamíferos e sua ampla distribuição propicia uma rede de comunicação sistêmica, fornecendo ao organismo um sistema de equilíbrio biológico afinado (HAZZAH et al., 2020). Já foi constatado o papel de tais receptores em muitos processos, incluindo plasticidade neuronal, dor, ansiedade, neuroinflamação, função imunológica, regulação metabólica e crescimento ósseo (HARTSEL et al., 2019).

Os receptores canabinóides que foram melhor estudados até o momento são: o receptor tipo 1 (CB1) e receptor tipo 2 (CB2) (KILARU; CHAPMAN, 2020). Ambos pertencem à classe dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs), sendo os GPCRs mais encontrados em mamíferos (HAZZAH et al., 2020). A ativação de tais receptores provoca a supressão da excitabilidade neuronal e inibição da liberação de certos neurotransmissores, produzindo efeitos distintos entre si (CARVALHO et al., 2017).

Apesar de haver diferenças em termos de localização anatômica e densidade de receptores canabinóides intra e interespécies (SILVER, 2019), em geral, o CB1 é expresso predominantemente no SNC, em especial no córtex, hipocampo, gânglios da base e cerebelo (CHEUNG et al., 2019). De acordo com Kilaru e Chapman (2020), também são encontrados na medula espinhal, células endoteliais, adipócitos, hepatócitos, tecido muscular, trato gastrointestinal, sistema nervoso entérico e nervos periféricos. Hazzah et al. (2020) citam ainda os sistemas cardiovascular, imunológico e reprodutivo, porém, nestes locais, são expressos em menor quantidade.

O CB2, por sua vez, está localizado predominantemente nos tecidos do sistema imunológico, com maior densidade em linfócitos B e T, células natural killer, macrófagos, baço e amígdalas. Pulmões, pele, ossos, trato gastrointestinal e células de suporte do sistema nervoso, também apresentam uma parcela significativa de

receptores CB2. A sua ativação suscita efeitos na modulação da dor, inflamação, neuroproteção e densidade óssea (HAZZAH et al., 2020).

A diversidade de efeitos mediados por canabinóides não é completamente explicada apenas por estes dois receptores, o que sugere a existência de uma rede mais ampla de alvos biológicos dentro do SECB e até mesmo a possibilidade de interação dos canabinóides endógenos e exógenos com receptores não-SECB (HAZZAH et al., 2020).

### 3.2.2 ENDOCANABINÓIDES

Os ligantes endógenos dos receptores canabinóides são produzidos a partir de fosfolipídios de membrana, no corpo celular e dendritos de neurônios pós-sinápticos (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021). Os principais e melhor compreendidos até o momento são o N-araquidonoil-etanolamina (anandamida ou AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Ambos derivam de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, sobretudo do ácido araquidônico, e podem se ligar aos receptores canabinóides, tanto CB1 quanto CB2. O N-araquidonoil-etanolamina, mais conhecido como anandamida, é assim chamado pelo fato de 'ananda' em sânscrito significar 'felicidade', sendo esta substância responsável pela sensação de bem-estar, considerada, portanto, a molécula da felicidade (SILVER, 2019). Outras moléculas, tais como a virodamina, N-araquidonoil dopamina e 2-araquidonoil gliceril éter, também integram a lista dos canabinóides endógenos (CARVALHO et al., 2017).

Segundo Kilaru e Chapman (2020), a concentração de 2-AG é aproximadamente 170 vezes maior do que a de anandamida e este age como um agonista total e eficaz dos receptores CB1 e CB2. Já a anandamida é um agonista parcial com maior capacidade de ligação ao CB1. Quando comparada ao 2-AG, possui afinidade insignificante ao CB2.

A plasticidade funcional e metabólica dos endocanabinóides é responsável pela sua participação na regulação de uma ampla gama de respostas, direta ou indiretamente. Assim, tanto o 2-AG quanto a anandamida demonstraram capacidade de ligação a outros alvos moleculares, além do CB1 e CB2 (KILARU; CHAPMAN, 2020).

### 3.2.3 ENZIMAS DE SÍNTESE E DEGRADAÇÃO

Os níveis de endocanabinóides são dependentes do tecido e são mantidos pela síntese, normalmente sob demanda, e rápida degradação por enzimas presentes na membrana celular de neurônios (HARTSEL et al., 2019).

Apesar de ser gerada por mais de uma via, a anandamida é sintetizada, principalmente, pelas enzimas N-acetiltransferase (NAT) e N-acil-fosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPE-LPD). Já a biossíntese do 2-AG é realizada pelas enzimas fosfolipase C (PLC) e diacilglicerol lipase (DAGL). Uma vez sintetizados, os endocanabinóides se ligam ao transportador de membrana dos endocanabinóides, ficando disponíveis para atuarem nos receptores canabinóides (CARVALHO et al., 2017). O transportador remove rapidamente estes compostos, sendo a anandamida degradada pela amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH), enquanto o 2-AG, pela monoacilglicerol lipase (MAGL) ou, em menor grau, pela FAAH (SILVER, 2019).

### 3.2.4 ATIVAÇÃO DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

Não permanecendo armazenados em vesículas, os endocanabinóides são prontamente sintetizados e liberados a partir de estímulos em neurônios pós-sinápticos para atuarem na modulação de neurônios pré-sinápticos, processo conhecido por neurotransmissão retrógrada (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021). A produção é estimulada de diferentes formas, incluindo lesão neuronal e disparo neuronal excessivo (HARTSEL et al., 2019).

A formação de 2-AG e anandamida a partir de precursores lipídicos é iniciada em resposta ao aumento do cálcio intracelular e subsequente ativação de enzimas hidrolíticas presentes na membrana neuronal pós-sináptica. Os endocanabinóides são liberados, então, na fenda sináptica, sendo carregados por proteínas transportadoras ao terminal pré-sináptico para efetuarem a ativação dos receptores canabinóides (SILVER, 2019). Em consequência, ocorrem reações de abertura dos canais de potássio, inibição da enzima adenilato ciclase, fechamento dos canais de cálcio e diminuição da transmissão dos sinais, o que gera a supressão na liberação de neurotransmissores, produzindo alterações nos mecanismos de plasticidade de sinapses inibitórias e excitatórias (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021). Por fim, o aparato

de transporte dos endocanabinóides rapidamente os retorna para a membrana pós-sináptica, onde são degradados pelas enzimas parte do SECB (SILVER, 2019).

### 3.3 CANNABIS

A Cannabis é um arbusto proveniente da Ásia, sendo amplamente encontrada nas regiões do Himalaia, Índia, Paquistão, China, Afeganistão, Nepal e Butão (MALABADI; KOLKAR; CHALANNAVAR, 2023). Pertencente à família das Cannabaceas, o gênero Cannabis abarca uma diversidade de espécies, sendo as três principais: *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis* (HAZZAH et al., 2020). A variação entre estas espécies se dá tanto pelos aspectos morfológicos, quanto pela composição química de cada uma, incluindo os componentes psicoativos (FRANCO; SMID; VIEGAS JR., 2021). A *C. ruderalis* tende a existir como populações selvagens encontradas especialmente na Europa central e oriental, bem como na Ásia central. Em contraste, a *C. sativa* e *C. indica* têm sido intensamente cultivadas ao redor do mundo (DUGGAN, 2021). A *C. sativa* é a espécie que prevalece no Brasil, pois possui melhor desenvolvimento em climas temperados e tropicais (MEDEIROS et al., 2020).

Figura 1 — Ilustração dos Aspectos Morfológicos das Espécies de Cannabis



Fonte: Franco, Smid e Viegas Jr. (2021).

Igualmente conhecida por maconha, cânhamo e haxixe, a Cannabis faz parte do grupo das angiospermas e seu ciclo é anual (MEDEIROS et al., 2020). O caule é

vertical e ramificado na base, sendo reconhecido por possuir fibras industrialmente importantes, denominadas de cânhamo. As folhas possuem bordas lanceoladas e serradas, e sua altura varia de um a cinco metros, quando cultivada em circunstâncias apropriadas. Ademais, é uma planta dióica, cuja a espécie masculina se diferencia da feminina por apresentar um porte superior, ramos mais finos e folhas mais longamente lanceoladas. Maiores porcentagens de compostos psicoativos são encontrados nas plantas fêmeas (MATOS et al., 2017).

Nas folhas, caules e, principalmente, nas brácteas das flores estão localizados tricomas glandulares que produzem resina (DUGGAN, 2021), na qual contém mais de 500 compostos químicos, incluindo os canabinóides, componentes responsáveis pelos efeitos psicoativos e farmacológicos da planta (MALABADI; KOLKAR; CHALANNAVAVAR, 2023). Outras substâncias presentes na resina são: compostos nitrogenados, aminoácidos, proteínas, hidrocarbonetos, álcoois, aldeídos, cetonas, ácidos simples e ácidos graxos, ésteres, esteróides, açúcares, terpenos, fenóis não-canabinóides, glicosídeos, vitaminas e pigmentos (MEDEIROS et al., 2020).

Os constituintes químicos biologicamente ativos da Cannabis são divididos em 18 classes, que além dos canabinóides incluem, por exemplo, os alcalóides, terpenóides e flavonóides (FRANCO; SMID; VIEGAS JR., 2021). Embora os seres humanos tenham encontrado usos para tais metabólitos secundários, a sua produção pela Cannabis objetiva favorecer defesa e limitar a competição de outras plantas. Os fitocanabinóides e terpenos podem proteger a planta de infestações microbianas e impedir a predação por insetos. Os terpenos também podem atuar como um mecanismo de atração de insetos que atacam as larvas e ovos de insetos predadores (DUGGAN, 2021).

Imagem 1 — Floração da Cannabis



Fonte: Sensi Seeds (2020).

Ao longo de muitos séculos, a Cannabis veio sendo utilizada para diversas finalidades, com aplicações comprovadas na indústria têxtil, de papel, alimentícia, farmacêutica e de cosméticos, além de seu uso recreativo e cerimonial (MALABADI; KOLKAR; CHALANNAVAR, 2023). As primeiras confirmações de seu uso medicinal datam em torno de 4.000 a. C., onde teria sido aplicada no tratamento de diversas doenças, como distúrbios gastrintestinais, convulsões, malária, dor do parto, picadas de cobra e outras (SANTOS et al., 2020). Existem registros que descrevem a utilização da Cannabis na Índia, desde 1.000 a. C., como um medicamento hipnótico e ansiolítico, auxiliando no tratamento de transtornos mentais, como ansiedade, mania e histeria (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

O cânhamo, tipo de fibra industrial da Cannabis sativa, obteve grande importância histórica devido a sua versatilidade e fibras de alta qualidade. Por ser uma Cannabis com baixos teores do fitocanabinóide intoxicante  $\Delta 9$ -THC (<0,3%), o cânhamo, até meados do século XIX, foi largamente utilizado para a produção de papel, artigos têxteis, ração animal, plástico, produtos alimentícios e biocombustíveis (MALABADI; KOLKAR; CHALANNAVAR, 2023). Seu óleo era empregado na



produção de roupas e lubrificação de máquinas (MEDEIROS et al., 2020). Esta variedade da Cannabis sativa possui a fibra natural mais resistente e forte dentre todas as outras, e pela sua facilidade de cultivo e crescimento rápido, é considerada a forma mais sustentável de fabricar tais produtos (MALABADI; KOLKAR; CHALANNAVAR, 2023).

No início do século XX, extratos de Cannabis eram comercializados para tratamento de desordens mentais, especialmente insônia, melancolia e mania, em países como Alemanha, Inglaterra e Estados Unidos (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014). Em meados de 1920, rumores a respeito dos perigos da planta foram amplamente disseminados, quando passaram a compará-la ao ópio e questionar seu uso, alegando ser um risco à sociedade. Em 1961, a planta, seus extratos e canabinóides isolados foram incluídos na Convenção Única sobre Drogas Narcóticas, onde se estabeleceu que a Cannabis seria prejudicial à saúde e segurança da humanidade, havendo a necessidade da implantação de ações rigorosas para a repressão de seu uso. A partir da ascensão da guerra às drogas, na década de 1970, a utilização medicinal e as investigações científicas a respeito da Cannabis foram fortemente suprimidas (SANTOS et al., 2020).

Mesmo com a rigorosa proibição e estigma, por volta da década de 60, o grupo do professor Raphael Mechoulam, integrante do Departamento de Química Medicinal e Produtos Naturais, da Escola de Medicina da Universidade Hebraica de Jerusalém, isolou os principais componentes da Cannabis sativa, identificando suas respectivas estruturas químicas. Os dois compostos que receberam maior atenção foram o  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) e o canabidiol (CBD). O primeiro se destacou por seus efeitos psicoativos (MATOS et al., 2017).

Somente no século XXI, a Cannabis voltou a ser objeto de amplos estudos para fins terapêuticos. Atualmente, esta planta vem ganhando cada vez mais popularidade, e debates sobre a legalização e descriminalização, assim como o seu uso no tratamento de diversas condições médicas estão sendo gradualmente considerados (FRANCO; SMID; VIEGAS JR., 2021). Mais de 70 países já legalizaram, em alguma medida, o uso medicinal da Cannabis nas últimas duas décadas. Países como Canadá, Uruguai, México, Holanda, Espanha, África do Sul e partes dos Estados Unidos legalizaram também para o uso recreativo (MALABADI; KOLKAR; CHALANNAVAR, 2023).

### 3.3.1 FITOCANABINÓIDES

Cerca de 120 fitocannabinóides são encontrados na planta de Cannabis e podem ser isolados de folhas, flores, caules, raízes e sementes, porém, a principal fonte são os tricomas de flores femininas não fertilizadas, que secretam uma resina repleta de fitocannabinóides (MALABADI; KOLKAR; CHALANNAVAR, 2023). Estes são compostos terpenofenólicos lipofílicos derivados do resorcinol e são constituídos por 21 átomos de carbono (SANTOS et al., 2020).

Os fitocannabinóides são divididos em 10 subclasses, incluindo os precursores, produtos de degradação e subprodutos. Dentre as mencionadas subclasses, as mais estudadas são as dos psicotrópicos - o  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC), cannabinol (CBN) e  $\Delta$ -8-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 8-THC) - e dos não psicotrópicos - o canabidiol (CBD), canabícromeno (CBC) e canabigerol (CBG). Outros cannabinóides presentes na planta são o canabíciclol, canabielsoína, canabitriol, canabivarina, tetrahydrocannabivarina, canabícromevarina e canabigerovarina. A proporção de tais compostos depende da espécie de Cannabis, das condições de cultivo, dos métodos de processamento e da localização geográfica do plantio (FRANCO; SMID; VIEGAS JR., 2021).

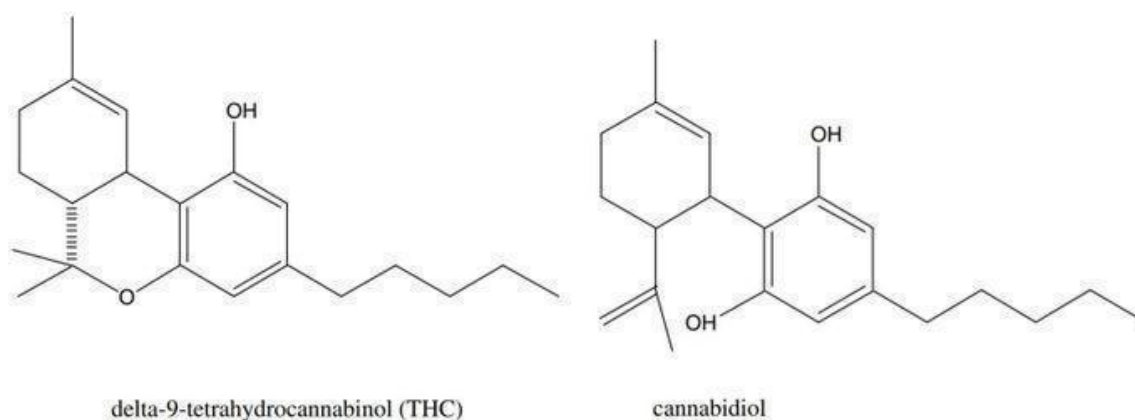
Os cannabinóides encontrados na Cannabis, apesar de estruturalmente distintos dos endocannabinóides, possuem ação farmacológica semelhante, porém, seu perfil farmacocinético é de maior duração, tendo em vista que os endocannabinóides apresentam meia-vida relativamente curta (HARTSEL et al., 2019). Todos estes compostos exercem seus efeitos biológicos por meio da ativação dos receptores cannabinóides CB1 e CB2, mas também são capazes de atuar em outros receptores fora do domínio do SECB, como em receptores opióides e de serotonina, receptores potenciais transitórios, canais iônicos e outros GPCRs (FRANCO; SMID; VIEGAS JR., 2021).

Na planta, os fitocannabinóides estão majoritariamente presentes na forma de seus precursores ácidos. O  $\Delta$ 9-THC e CBD, por exemplo, são encontrados como ácido tetrahydrocannabinólico (THCA) e ácido canabidiólico (CBDA), respectivamente. Sob a influência de calor, luz e tempo, estes precursores ácidos são convertidos em seus neutros (formas mais estáveis) pelo processo de descarboxilação que consiste na remoção de um grupo carboxila e liberação de uma molécula de CO<sub>2</sub> (HAZZAH

et al., 2020). Os precursores ácidos destes compostos também possuem propriedades farmacológicas significantes, principalmente anti-inflamatórias (HARTSEL et al., 2019).

O  $\Delta$ 9-THC e CBD são os canabinóides mais conhecidos e pesquisados da Cannabis. Estes, apesar de serem isômeros químicos, apresentam efeitos fisiológicos bastante distintos, afetando fatores como sono, humor e ansiedade de formas específicas (HAZZAH et al., 2020). Com base no interesse em seus efeitos individuais, os cultivadores de Cannabis produzem uma série de variedades com diferentes composições de fitocanabinóides, que são classificadas e comercializadas de acordo com as quantidades totais de  $\Delta$ 9-THC e CBD (DUGGAN, 2021).

Figura 2 — Estruturas Moleculares do  $\Delta$ 9-THC e do CBD



Fonte: Bresler (2018).

Estudos demonstram as diversas ações farmacológicas dos fitocanabinóides e validam a integração destes compostos no tratamento de diferentes condições médicas (SOUZA et al., 2019), como doenças neurológicas crônicas e neurodegenerativas, dor neuropática, epilepsia, autismo, câncer e outras. Algumas características terapêuticas dos canabinóides incluem: analgesia, neuroproteção, estimulação do apetite, sedação, relaxamento muscular, controle e prevenção de êmese, imunossupressão, broncodilatação, redução da pressão intraocular, melhora do humor e indução de apoptose em células cancerígenas (NASCIMENTO; DALCIN, 2019).

### 3.3.1.1 $\Delta$ 9-TETRAHIDROCANABINOL ( $\Delta$ 9-THC)

O  $\Delta 9$ -THC é a principal substância produzida pela Cannabis, excretado pela planta através da resina como um mecanismo de defesa contra desidratação, atuando também como um agente herbicida (MEDEIROS et al., 2020). É o fitocanabinóide responsável pelos efeitos psicoativos característicos da Cannabis, que incluem alterações perceptivas, disforia, alucinações, anormalidades no pensamento e sonolência. Estas manifestações estão relacionadas ao aumento do efluxo pré-sináptico de dopamina no córtex pré-frontal medial (MATOS et al., 2017).

O canabinóide  $\Delta 9$ -THC é um agonista parcial dos receptores CB1 e CB2 (HAZZAH et al., 2020). A estimulação do receptor CB1 pode levar a uma tétrede de efeitos visualizados em ensaios com animais de laboratório, sendo estes a supressão da atividade locomotora, hipotermia, catalepsia e efeitos antinociceptivos, observados no teste de movimento de cauda. Já a estimulação do receptor CB2 está associada a atividades anti-inflamatórias e analgésicas, em que estudos demonstram que o  $\Delta 9$ -THC possui 20 vezes mais poder anti-inflamatório que a aspirina e duas vezes mais que a hidrocortisona (RUSSO; MARCU, 2017).

Outros potenciais benefícios terapêuticos do  $\Delta 9$ -THC abrangem: relaxamento muscular, controle de êmese, imunomodulação, broncodilatação, suporte gastrointestinal, redução da pressão intraocular, efeito antineoplásico, atividade neuroprotetora, estimulação do apetite e suporte ao sono (HAZZAH et al., 2020). Entretanto, o uso terapêutico deste composto se tornou, de certa forma, limitado pela existência de efeitos adversos produzidos por sua atividade psicoativa e por sua capacidade de destruir células do sistema imunológico que auxiliam na proteção contra as doenças (MATOS et al., 2017).

### 3.3.1.2 CANABIDIOL (CBD)

O CBD é a segunda substância mais abundante na Cannabis, presente em até 40% dos extratos da planta (MATOS et al., 2017), principalmente nas do tipo cânhamo (FRANCO; SMID; VIEGAS JR., 2021). Este composto não possui efeitos psicotomiméticos como o  $\Delta 9$ -THC, mas é capaz de induzir mudanças na função cerebral, resultando em alterações na percepção, humor e consciência. Sua atividade é sobretudo ansiolítica e antidepressiva (HAZZAH et al., 2020).

Estudos demonstram que o CBD possui mecanismos de ação independentes do SECB, já que apresenta baixa afinidade para os receptores canabinóides.

Ademais, também opera como um modulador alostérico negativo do CB1 quando na presença do  $\Delta 9$ -THC (RUSSO; MARCU, 2017), o que provoca a redução da potência e dos efeitos adversos deste fitocanabinóide, como ansiedade, taquicardia e sedação (MALABADI; KOLKAR; CHALANNAVAR, 2023).

O CBD pode produzir uma ampla gama de atividades farmacológicas por meio de seus efeitos ansiolíticos, analgésicos, antieméticos, antiepiléticos, antipsicóticos, anti-inflamatórios, antioxidantes e imunomoduladores. Estas propriedades fundamentam a função neuroprotetora do CBD e evidenciam a sua favorável contribuição no tratamento de diversos distúrbios neurológicos e neurodegenerativos, como epilepsia, esclerose múltipla, doença de Parkinson, Alzheimer e outros (RUSSO; MARCU, 2017). A atuação deste fitocanabinóide em outras patologias também estão documentadas e constata sua eficácia e considerável perfil de segurança no tratamento de isquemias, diabetes, náuseas, câncer, distúrbios de ansiedade, sono e movimento (MATOS et al., 2017).

### 3.4 CANABIDIOL E EPILEPSIA

Os primeiros estudos acerca das propriedades antiepiléticas do CBD foram realizados pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), a partir de 1975, sob a condução do Dr. Elisaldo Carlini (RAMOS et al., 2022). Os efeitos do CBD foram inicialmente observados em crises epiléticas de ratos e, em seguida, em pacientes humanos com epilepsia refratária. Os resultados foram surpreendentes, demonstrando o baixo perfil de toxicidade do fármaco (COSTA et al., 2022), bem como a diminuição dos episódios de crises (tanto agudas quanto crônicas) e a resposta de pacientes com crises epiléticas focais e generalizadas. Os estudos revelaram a atividade antiepilética do CBD na epilepsia refratária e nas encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento, incluindo a síndrome de Dravet e a síndrome de Lennox-Gastaut (UKAI; MCGRATH; WAKSHLAG, 2023).

As informações disponíveis a respeito da utilização do CBD no tratamento da epilepsia humana vêm despertando grande interesse por parte de médicos veterinários e proprietários de animais (POTSCHKA et al., 2022). Contudo, enquanto pesquisas sobre os efeitos de tal composto na medicina humana estão em andamento há anos, fornecendo dados suficientes para a sua aplicabilidade na

clínica médica, estudos semelhantes em cães, gatos e outras espécies ainda são incipientes (VAUGHAN, 2020).

Estudos revelaram a interação do SECB com a atividade epileptiforme (COSTA et al., 2022). Em análises realizadas em animais experimentais, foi observado que os endocanabinóides são produzidos em resposta a uma crise epiléptica, gerando a ativação dos receptores CB1 de neurônios excitatórios. Estes, quando a crise decorre de uma hiperativação de neurônios glutamatérgicos, atuam reduzindo o excesso da atividade neuronal. Quando a crise é proveniente de uma alteração no controle inibitório, a ativação dos receptores CB1 em neurônios GABAérgicos pode reduzir a força inibitória dos neurônios, potencializando a hiperativação. Neste sentido, acredita-se que o mecanismo de ação do CBD sobre a recaptção e degradação da anandamida possa diminuir a propagação da atividade epileptiforme oriunda de neurônios glutamatérgicos (MATOS et al., 2017). O acúmulo deste endocanabinóide nos focos de origem resulta na inativação dos circuitos neuronais envolvidos na propagação das crises epiléticas, já que possui grande afinidade por receptores CB1 (COSTA et al., 2022).

Até o momento, os mecanismos de ação precisos do CBD em crises epiléticas permanecem desconhecidos e apesar do possível papel dos receptores endocanabinóides neste processo (UKAI; MCGRATH; WAKSHLAG, 2023), sabe-se que este fitocanabinóide possui baixa afinidade tanto para CB1 quanto para CB2, o que sugere que outros receptores atuem de forma mais significativa no controle das crises (COSTA et al., 2022). Outras teorias estão sendo estudadas no intuito de esclarecer o papel do CBD na epilepsia, visto que evidências pré-clínicas sugerem que o seu desempenho se dê por meio de um mecanismo multimodal único. Estudos recentes têm focado nos seguintes efeitos: modulação do cálcio intracelular via receptor 55 acoplado à proteína G (GPR55), influxo de cálcio extracelular via canais do receptor de potencial transitório vanilóide tipo 1 (TRPV1) e sinalização mediada por adenosina (NICHOL et al., 2019).

As concentrações intracelulares de cálcio interferem diretamente na liberação de neurotransmissores pelas vesículas pré-sinápticas e, portanto, influenciam a neuroexcitabilidade. O CBD parece provocar a redução de cálcio intracelular a partir de dois alvos moleculares. O primeiro é o GPR55, responsável pelo aumento das concentrações intracelulares de cálcio e pela produção de citocinas pró-inflamatórias

pelos monócitos, IL-12 e TNF- $\alpha$  (UKAI; MCGRATH; WAKSHLAG, 2023). Acredita-se que o CBD possa atuar como um agonista do GPR55 nas sinapses excitatórias, modulando a função deste receptor e alterando padrões de expressão gênica, o que diminui as correntes excitatórias e a atividade epiléptica (NICHOL et al., 2019). Experimentos demonstraram que a expressão do GPR55 se encontra aumentada no hipocampo epiléptico (GRAY; WHALLEY, 2020) e a deleção genética de tal receptor limitou os efeitos antiepiléticos do CBD em um modelo de crise epiléptica aguda (POTSCHKA et al., 2022). O segundo provável alvo é o TRPV1, canal catiônico que modula o influxo de sódio e cálcio intracelular, podendo assim, aumentar a atividade sináptica (UKAI; MCGRATH; WAKSHLAG, 2023). O TRPV1 é expresso nos terminais pós-sinápticos (MATOS et al., 2017) em diversas regiões cerebrais, como hipotálamo, córtex cerebral e sistema límbico (UKAI; MCGRATH; WAKSHLAG, 2023) e pode ser ativado por uma série de estímulos endógenos e exógenos, como calor, derivados do ácido araquidônico e canabinóides (GRAY; WHALLEY, 2020). O CBD parece atuar como um agonista do receptor TRPV1, desencadeando uma rápida dessensibilização do canal, a qual resulta em uma limitação e 'downregulation' das sinalizações e atividades mediadas pelo TRPV1. No entanto, um estudo recente realizado em um modelo genético de camundongo da síndrome de Dravet demonstrou que o papel deste receptor no mecanismo antiepilético do CBD ainda é controverso (POTSCHKA et al., 2022).

O terceiro alvo molecular objeto das investigações acerca dos efeitos antiepiléticos do CBD é o nucleosídeo adenosina, descrito como o anticonvulsivante e neuroprotetor endógeno do cérebro. A atividade antiepilética da adenosina é, em grande parte, atribuída à sua influência na inibição do influxo de cálcio pré-sináptico e na hiperpolarização pós-sináptica por meio do aumento dos canais de potássio retificadores internos. Tal molécula apresenta capacidade de modular a excitabilidade neuronal em vários níveis. Sendo assim, qualquer interrupção patológica na sua homeostase, certamente, afeta a excitabilidade da rede. Portanto, o aumento terapêutico da adenosina endógena revela ser central não apenas para a redução das crises, mas também para a prevenção da epilepsia e sua progressão (GRAY; WHALLEY, 2020). Evidências experimentais apontam que o CBD pode aumentar os níveis de adenosina extracelular por meio da inibição da

recaptação celular de purinas (POTSCHKA et al., 2022), reduzindo a hiperexcitabilidade neuronal (NICHOL et al., 2019).

Outros mecanismos de ação do CBD têm sido analisados e considerados, assim como os seus efeitos neuroprotetores, potenciais agentes terapêuticos no tratamento e nas consequências deletérias da epilepsia crônica (ALVARENGA et al., 2023).

### 3.5 EFEITO *ENTOURAGE*

Investigações sobre as formulações contendo CBD têm sido realizadas para avaliar qual apresenta melhor perfil terapêutico no tratamento da epilepsia e outros distúrbios. Em geral, o CBD é encontrado na forma isolada ou espectro completo (COSTA et al., 2022). A primeira é o extrato puro do composto, com uma concentração de CBD superior a 95%. A purificação é obtida através de processos bioquímicos que removem todas as outras substâncias da planta. A segunda, espectro completo, refere-se a formulação produzida a partir da Cannabis inteira, minimamente processada, apresentando um perfil completo dos compostos presentes na planta, como os terpenos, flavonóides e canabinóides. O CBD compõe cerca de 10 a 25% da fórmula, no entanto, as proporções das substâncias podem variar a depender das características genéticas da Cannabis. Outra possibilidade é a formulação amplo espectro, obtida a partir da remoção do  $\Delta^9$ -THC e conservação da maior parte dos componentes, podendo concentrar o CBD em até 80% do extrato (ALVARENGA et al., 2023).

Dados sugerem que as formulações espectro completo, ricas em CBD, apresentam perfil terapêutico superior no tratamento de epilepsia do que as de CBD isolado. A eficácia de ambos é semelhante, porém, a potência e segurança do fármaco é maior quando o CBD é administrado em conjunto com as outras substâncias da Cannabis (COSTA et al., 2022). Um experimento recente empregou cinco diferentes extratos de Cannabis com concentrações equivalentes de CBD em camundongos com crises epiléticas induzidas por pentilenotetrazol. Embora todos os extratos tenham demonstrado efeitos benéficos em relação ao grupo de controle não tratado, aquele que recebeu o extrato com espectro completo apresentou diferenças significativas no desenvolvimento de crises epiléticas e nas taxas de sobrevivência. Outros onze estudos envolvendo 670 pacientes humanos com



epilepsia evidenciaram que 71% dos envolvidos responderam melhor ao tratamento com os extratos de Cannabis espectro completo predominantes de CBD em relação ao isolado. Não houve diferença relevante na taxa de desenvolvimento de crises epiléticas, com ambos os grupos apresentando melhora de aproximadamente 50% na frequência das crises. Cerca de 10% dos pacientes passaram a não desenvolver mais crises. No entanto, os pacientes tratados com os extratos espectro completo necessitaram de uma dose significativamente menor (25,5%) do que aqueles tratados com os extratos purificados. O primeiro grupo também apresentou menos efeitos adversos, o que pode estar relacionado com as doses utilizadas. Tais constatações apoiam a hipótese de que a formulação de Cannabis é mais eficaz quando combina seus múltiplos componentes antiepiléticos, como CBD, THCA, THCV, CBDV, linalol e cariofileno (RUSSO, 2019).

Este fenômeno é conhecido como efeito *entourage*, termo utilizado para se referir aos efeitos sinérgicos entre os compostos da Cannabis. Embora a síntese de uma única molécula continue sendo o principal método para o desenvolvimento farmacêutico, o conceito de sinergia botânica ou efeito *entourage* tem se tornado alvo de diversas pesquisas acerca das formulações da Cannabis, pois demonstra consideráveis contribuições farmacológicas de outros compostos, como terpenos e canabinóides "menores", para o efeito farmacológico geral da planta (RUSSO, 2019). Contudo, tal processo ainda precisa ser melhor avaliado em estudos clínicos controlados, pois é necessário que seja determinado um equilíbrio de composição/formulação para que os efeitos benéficos se sobreponham aos efeitos adversos das substâncias utilizadas (CARDOSO, 2019).

### 3.6 UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DO CANABIDIOL EM CÃES

A utilização medicinal da Cannabis em animais tem se tornado área de interesse na medicina veterinária, principalmente após a repercussão de casos de aparente sucesso em humanos (HARTSEL et al., 2019). Até então, os estudos realizados em animais que pretendiam avaliar as propriedades farmacológicas e segurança dos fitocannabinóides eram voltados à medicina humana, restringindo-se a avaliações de toxicidade e estudos pré-clínicos em animais de laboratório (COELHO, 2021). Atualmente, diversas investigações clínicas a respeito do uso medicinal da Cannabis em animais estão em andamento (HARTSEL et al., 2019). O

CBD é o principal alvo de trabalhos científicos voltados para cães. Estudos foram realizados no intuito de fundamentar a sua aplicação em diferentes condições clínicas como dor, epilepsia, artrite, ansiedade, câncer e outras patologias (LANDA, 2022). No entanto, ainda pouco se sabe sobre o real efeito terapêutico desta substância, bem como as doses, formulações indicadas e os riscos provenientes de sua utilização a longo prazo. Mesmo assim, a administração de extratos de Cannabis vem sendo realizada há anos em animais de companhia, muitas vezes por parte dos tutores que se arriscam a implementar tratamentos sem prescrição e acompanhamento veterinário. Portanto, é imprescindível que se tenha maiores evidências dos efeitos terapêuticos e riscos associados ao emprego desta terapia em animais (COELHO, 2021).

### 3.6.1 FARMACOCINÉTICA

Um estudo investigou o perfil farmacocinético do CBD em cães saudáveis que receberam uma das três formas: esferas de óleo encapsuladas orais, óleo oral infundido com CBD e creme transdérmico infundido com CBD. As concentrações plasmáticas seriadas de CBD foram medidas ao longo de seis semanas e revelaram que as maiores concentrações foram observadas em cães que receberam o óleo oral infundido com CBD (POTSCHKA et al., 2022). Os fitocanabinóides possuem natureza altamente lipofílica, portanto, formulações à base de óleo aumentam a sua biodisponibilidade oral e propiciam a sua absorção transmucosa (COELHO, 2021). Ainda assim, a biodisponibilidade do CBD após a administração oral é baixa, atingindo níveis que podem variar de 13% a 19% (LANDA et al., 2022). Isto se deve ao fato de que em cães tal composto passa pelo metabolismo hepático, com a participação de diversas subfamílias do citocromo p450. A baixa solubilidade em água dos fitocanabinóides também contribui para a redução de sua absorção gastrointestinal. A maioria dos produtos à base de CBD estão sendo administrados em cães por via oral (VO), visando a praticidade do tutor. No entanto, a inalação e a administração intravenosa possibilitam maior biodisponibilidade do fármaco, apesar de não possuírem aplicabilidade clínica em cães (COELHO, 2021). O estado alimentar também pode contribuir para a biodisponibilidade das formulações à base de CBD/ $\Delta$ 9-THC. Foi visualizado que o estado alimentado do animal propicia maior biodisponibilidade do CBD em relação ao de jejum, principalmente quando as

refeições são ricas em gordura. Por outro lado, formulações com alto teor de  $\Delta 9$ -THC apresentaram menor biodisponibilidade no estado alimentado em relação aos em jejum (POTSCHKA et al., 2022). O CBD apresenta elevado índice de ligação a proteínas plasmáticas, rápida distribuição tecidual e passagem pela barreira hematoencefálica. Quando administrado em cães na forma oleosa VO, em doses de 2 a 10 mg/kg, atingiu o pico plasmático a partir de uma hora e meia (COELHO, 2021). A meia-vida deste fitocanabinóide varia em torno de duas a quatro horas para formulações à base de óleo (ALVARENGA et al., 2023). Quando administrado a longo prazo, o CBD parece atingir um estado de equilíbrio farmacológico e acumular-se nos tecidos adiposo, hepático, pulmonar, esplênico, encefálico e muscular. A eliminação do composto se dá por via fecal e renal - em menor nível. Ademais, diferenças quanto à absorção, metabolismo e distribuição podem ocorrer entre indivíduos da mesma espécie, portanto, cães submetidos ao mesmo protocolo de tratamento podem apresentar variações nos níveis séricos de CBD (COELHO, 2021).

### 3.6.2 DOSES INDICADAS

Devido às restrições legais que afetam a utilização clínica da Cannabis pelos médicos veterinários, as dosagens para animais foram principalmente determinadas de forma empírica e anedótica por parte daqueles que se dispuseram a empregar o uso de fitocanabinóides em pacientes veterinários (HARTSEL et al., 2019).

As considerações acerca da dosagem dos produtos à base de Cannabis são multifatoriais e divergem, em certo grau, da maioria dos outros fármacos. Cada paciente possui um SECB único, sendo este diretamente afetado por fatores como genética, idade, comorbidades, medicações e ambiente. Assim, cada animal apresenta uma resposta individualizada aos fármacos derivados de Cannabis, necessitando de uma atenção especializada. Ademais, a composição do produto e a proporção de canabinóides impactam os efeitos farmacológicos e, portanto, a dose a ser administrada. A proporção de  $\Delta 9$ -THC é sempre o fator limitante (HAZZAH et al., 2020). Em casos onde a associação do  $\Delta 9$ -THC ao CBD é necessária e terapêutica, recomenda-se que se inicie com microdoses para que o organismo do animal se adapte à substância e minimize os efeitos adversos (HARTSEL et al., 2019). A dose pode ser aumentada gradualmente, a cada cinco dias, no mínimo, com base na

resposta e tolerância do animal. Dito isto, a margem de segurança do CBD é ampla e requer menos preocupação em relação aos efeitos adversos, salvo em casos de respostas idiossincráticas (HAZZAH et al., 2020).

Uma pesquisa recente de Garcia et al. (2022), avaliando epilepsia em cães, sugere a utilização de 2 mg/kg BID de CBD, porém, muitos médicos veterinários relatam eficácia em doses menores. Hazzah et al. (2020) recomendam iniciar o tratamento com uma dose de aproximadamente 0,3 mg/kg e aumentar gradativamente até que a eficácia seja atingida. Doses de até 20 mg/kg/dia são consideradas seguras para cães (HARTSEL et al., 2019). O intervalo entre doses indicado é de 12 horas, entretanto, a depender da condição em que o paciente se encontra, a dosagem pode ser implementada a cada 6 ou 8 horas (COELHO, 2021).

### 3.6.3 EFEITOS ADVERSOS

Análises de segurança e tolerabilidade de produtos derivados da Cannabis mostram que a administração a curto prazo destas formulações é segura para cães. Efeitos adversos não são habitualmente relatados com a utilização do CBD e, quando ocorrem, não são graves o suficiente que possam impossibilitar o tratamento contínuo (UKAI; MCGRATH; WAKSHLAG, 2023). De forma geral, os cães podem apresentar distúrbios gastrointestinais transitórios, sedação ocasional e aumento da enzima fosfatase alcalina. Informações a respeito dos efeitos do uso prolongado de CBD nestes animais requerem mais pesquisas (HAZZAH; RICHTER, 2022).

Um estudo realizado por Vaughn, Paulionis e Kulpa (2021), em 20 cães Beagle saudáveis, indicou que a administração oral de óleo de CBD isolado em doses de 1 a 12 mg/kg, por 28 dias, foi bem tolerada pelos cães. A única anormalidade encontrada foi o aumento da atividade sérica da fosfatase alcalina, visualizada em quatro cães. No entanto, os aumentos nos valores desta enzima passaram a reduzir a partir da segunda semana, o que sugere uma resposta adaptativa. Os efeitos adversos que ocorreram foram leves e autolimitantes, sendo caracterizados principalmente por distúrbios gastrointestinais.

Outro estudo, conduzido por Hartsel et al. (2019), avaliou a tolerabilidade de 30 cães Beagle saudáveis à altas doses de CBD, por um período de seis semanas. Os cães receberam, duas vezes ao dia, uma das três formas: grânulos de óleo à base de CBD microencapsulados, óleo com infusão de CBD e creme transdérmico

com infusão de CBD. Dois níveis de dosagem foram avaliados, 10 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia. Foram observadas elevações dos níveis séricos de fosfatase alcalina em alguns cães após a quarta semana, alcançando o dobro do limite superior do intervalo de referência. Todos os cães manifestaram diarreia leve e apenas seis apresentaram vômito. Sedação foi um achado comum e eritemas foram observados no pavilhão auricular de 36% dos cães do estudo.

É importante salientar a necessidade de uma atenção maior aos preparados de CBD que contém porções de  $\Delta$ 9-THC. Por possuírem quantidades superiores de receptores CB1 no cérebro em relação à outros animais, o  $\Delta$ 9-THC pode ser tóxico para cães. Os efeitos de intoxicação por  $\Delta$ 9-THC podem incluir letargia, midríase, hipersalivação, incontinência urinária, hipotermia, ataxia estática e taquicardia ou bradicardia, a depender da dose (HAZZAH; RICHTER, 2022). Como não há receptores canabinóides nos centros respiratórios do cérebro, mesmo doses extremas de Cannabis não levam à depressão respiratória (HAZZAH et al., 2020). Investigações acerca da DL50 (dose letal média) em cães concluíram que esta segue desconhecida tanto para o  $\Delta$ 9-THC como para o CBD após a administração de doses de até 3.000 mg/kg e 254 mg/kg destes compostos, respectivamente (COELHO, 2021). No entanto, quando administrado adequadamente, o  $\Delta$ 9-THC pode ser um componente importante para o tratamento de determinadas condições em cães (HAZZAH; RICHTER, 2022).

### 3.7 ESTUDOS EXPERIMENTAIS DO USO DO CANABIDIOL EM CÃES COM EPILEPSIA IDIOPÁTICA

Os efeitos antiepilépticos do CBD foram bem demonstrados em ensaios clínicos em humanos, bem como em estudos com roedores. Estes dados sugerem a probabilidade deste composto exercer os mesmos efeitos em cães (POTSCHKA et al., 2022). Em vista disto, alguns ensaios clínicos foram conduzidos na tentativa de avaliar o desempenho do CBD na terapêutica da epilepsia idiopática canina (UKAI; MCGRATH; WAKSHLAG, 2023).

Em seu ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado, McGrath et al. (2019) avaliaram o efeito da administração oral de 2,5 mg/kg de CBD na frequência de crises epilépticas de cães com epilepsia idiopática por 12 semanas. Dezesseis amostras foram aleatoriamente designadas para um dos grupos: CBD (9 cães) e

placebo (7 cães). Foi identificada uma redução de 33% na frequência mensal média de crises epiléticas no grupo CBD em relação ao placebo. Oito cães do grupo CBD (89%) experimentaram uma redução na atividade epilética em comparação com três cães do grupo placebo (43%). No entanto, a proporção de amostras consideradas responsivas ( $\geq 50\%$  de redução na atividade epilética) foi semelhante entre os grupos - dois cães em cada. Nenhuma alteração nas concentrações séricas de fenobarbital e brometo de potássio foi identificada nos cães após o tratamento. A única anormalidade observada foi um aumento considerável na atividade sérica da fosfatase alcalina em nove cães do grupo CBD.

Já Garcia et al. (2022), em seu estudo randomizado duplo-cego e controlado, utilizaram um extrato de cânhamo rico em CBD e CBDA para o tratamento de crises epiléticas refratárias em cães por um período de 12 semanas. Quatorze cães com epilepsia idiopática foram separados em dois grupos; em um foi utilizado o óleo de cânhamo na dose de 2 mg/kg, no outro, óleo placebo. Seis cães do grupo CBD/CBDA apresentaram redução de 50% na atividade das crises epiléticas. Já os dias de crises diminuíram em 50% para cinco cães do mesmo grupo. Nenhum cão do grupo placebo apresentou tais respostas. Dois cães reduziram em 3 vezes os eventos de crises epiléticas em comparação com o grupo placebo. Os exames laboratoriais demonstraram um leve aumento na concentração da fosfatase alcalina no grupo CBD/CBDA e as concentrações séricas das DAEs não sofreram alterações significativas ao longo do estudo. Os efeitos adversos observados no uso do cânhamo foram mínimos, mas incluíram sonolência (três cães), ataxia transitória (quatro cães), distúrbios gastrointestinais leves e autolimitantes (dois cães) e ligeiro aumento do apetite (dois cães).

Neste sentido, a eficácia exata do CBD na redução dos eventos epiléticos de cães com epilepsia idiopática é inconclusiva, sendo que até o momento existem mais relatórios clínicos do que estudos clínicos controlados (ALVARENGA et al., 2023). Embora os resultados visualizados nas investigações apontem em direção à uma resposta promissora de cães com epilepsia idiopática ao incremento do CBD na terapia convencional de DAEs, pesquisas adicionais realizadas em larga escala são necessárias para uma avaliação mais concisa a respeito da eficácia deste composto na epilepsia canina (HAZZAH et al., 2020). É importante ressaltar o desafio enfrentado pelos estudos de testar a eficácia de um produto sem dados prévios

estabelecidos em relação às dosagens eficazes, intervalos de dose adequados e concentrações séricas terapêuticas (MCGRATH et al., 2019). Portanto, há possibilidade da dose utilizada nos cães ter sido muito abaixo da necessária para alcançar efeitos farmacológicos relevantes (POTSCHKA et al., 2022). Sendo assim, um projeto de escalonamento de dose deve ser considerado em futuros ensaios clínicos (MCGRATH et al., 2019). Ademais, os benefícios do CBD na epilepsia observados são obtidos por meio de uma abordagem terapêutica multimodal, visto que os extratos de cânhamo não devem ser utilizados como um único agente terapêutico, por falta de evidências (GARCIA et al., 2022).

### **3.7.1 INTERAÇÃO FARMACOLÓGICA COM DROGAS ANTIEPILÉPTICAS**

O CBD, metabolizado no fígado, pode gerar a inibição de várias isoenzimas CYP, de modo a afetar o metabolismo de outros compostos. Quando associado a outros fármacos que passam por esta via, o CBD pode contribuir para uma variação nos níveis séricos destas substâncias. Na medicina humana, há relatos de interação medicamentosa do CBD com algumas DAEs comumente utilizadas. As pesquisas demonstraram um aumento das concentrações séricas dos fármacos topiramato e zonisamida, com tal associação. Efeitos nas concentrações séricas de fenobarbital, levetiracetam e pregabalina não foram observados (GARCIA et al., 2022). Até o momento, existem poucas pesquisas na medicina veterinária a respeito dos efeitos do CBD na farmacocinética de outras DAEs. A base de evidências para alguns destes estudos também é consideravelmente limitada, pois apresentam quantidade reduzida de amostras e períodos insuficientes de investigação (POTSCHKA et al., 2022). Doran et al. (2022) descreveram o primeiro estudo de interação medicamentosa entre CBD e fenobarbital em cães saudáveis. Nove cães foram distribuídos para um dos três grupos de dose única: CBD (10 mg/kg), fenobarbital (PB; 4 mg/kg) ou CBD-PB (10 mg/kg e 4 mg/kg, respectivamente). Cada cão foi submetido a todos os três protocolos de dosagem, com um intervalo de duas semanas entre cada exposição aos fármacos. Os mesmos nove cães, após um período de "washout" de duas semanas, receberam por quatro semanas doses de PB (4 mg/kg) duas vezes ao dia e uma dose única de CBD (10 mg/kg) no dia 30. Não foram encontradas diferenças significativas nas variáveis farmacocinéticas do CBD quando administrado sozinho ou em conjunto com o PB, assim como nenhuma

diferença significativa foi observada nas variáveis do PB de cães que o receberam separadamente ou com CBD. McGrath et al. (2019), assim como Garcia et al. (2022), em seus respectivos estudos de epilepsia idiopática refratária em cães, também não encontraram diferenças estatísticas nas concentrações séricas de fenobarbital e brometo de potássio após a administração de CBD, por um período de 12 semanas. Como as evidências ainda são limitadas, os veterinários devem monitorar constantemente os parâmetros clínicos e laboratoriais de animais que recebem o CBD e as DAEs concomitantemente (POTSCHKA et al., 2022).

### 3.8 REGULAMENTAÇÃO DA CANNABIS MEDICINAL NA VETERINÁRIA

A demanda mundial pelo uso medicinal da Cannabis aumentou consideravelmente ao longo dos últimos anos, o que estimulou o surgimento de debates sobre a regularização e disponibilização destes produtos no mercado. Neste contexto, alguns países têm procurado criar caminhos regulatórios para que a comercialização da Cannabis medicinal seja estabelecida em condições seguras e eficazes. Em 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 327/2019, estabeleceu requisitos para a comercialização, prescrição e fiscalização da Cannabis para fins medicinais no Brasil (SPINOSA, 2021). Esta resolução restringe a utilização desta apenas para o ser humano, e a importação limitada ao uso pessoal. A prescrição medicinal da Cannabis é exclusiva dos médicos legalmente habilitados pelo Conselho Federal de Medicina (CFM); logo, os veterinários que pretendem implementar o seu uso terapêutico em animais, encontram-se em situação de insegurança jurídica (CFMV, 2022).

Apesar da proibição, segundo o código de ética profissional, é direito do médico veterinário prescrever o tratamento que considere mais indicado aos seus pacientes, o que gera uma lacuna na regulamentação da Cannabis (INVITARE, 2021). Em razão disto, a recomendação do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV) é que, na intenção de receitar um tratamento com tais formulações, o veterinário deve delimitar o diagnóstico do paciente e levar o caso ao poder Judiciário, a fim de obter autorização legal para realizar a prescrição com respaldo jurídico. Todavia, o CFMV tem formalizado solicitações à Anvisa para que médicos veterinários sejam incluídos na resolução N° 327/2019 do órgão, o que



possibilitaria a autonomia destes profissionais caso optem pela introdução da terapia canábica no tratamento de seus pacientes (CFMV, 2022).

Em 2021, iniciou a tramitação do Projeto de Lei 369/21 na Câmara dos Deputados, de autoria do deputado João Carlos Bacelar Batista (PV-BA). A proposta visa regulamentar a utilização veterinária de produtos industrializados derivados da Cannabis sativa na terapia de animais, desde que haja prescrição de médico veterinário habilitado. Segundo o projeto, as formulações deverão ser previamente autorizadas pela ANVISA ou, em caso de importação, pelas autoridades competentes do país de fabricação (CAMARA, 2021). Havendo compatibilidade farmacológica, o médico veterinário também poderá recorrer às formulações de uso humano, especialmente na ausência de tais produtos destinados ao uso veterinário (INVITARE, 2021). O projeto ainda prevê incentivo a pesquisas, estudos e comercialização de fármacos derivados da Cannabis sativa seguros e eficientes para animais, o que já ocorre na medicina humana. Caso a lei seja aprovada, o Conselho Federal de Medicina Veterinária estabelece que o uso terapêutico destes produtos em animais deve seguir as normativas existentes para humanos, até que seja aprovada legislação específica para o uso veterinário (CFMV, 2022).

#### **4 CONCLUSÃO**

Os dois ensaios clínicos de maior relevância da atualidade a respeito dos efeitos do CBD na epilepsia idiopática canina demonstraram resultados promissores. Uma redução na frequência de crises epiléticas foi alcançada com o tratamento de óleo de cânhamo rico em CBD em relação ao de óleo placebo, indicando que uma população de cães epiléticos, possivelmente, apresenta boas respostas à substância. No entanto, o tamanho amostral e a quantidade de tempo dos ensaios clínicos descritos não puderam oferecer evidências replicáveis o suficiente para que recomendações claras e definitivas sobre o uso do CBD possam ser fornecidas para cães com epilepsia idiopática. Portanto, mais estudos randomizados e controlados são necessários para avançar neste conhecimento, possibilitando não apenas a determinação do real efeito terapêutico do CBD na epilepsia idiopática, mas também a eficácia do uso em cães com diferentes tipos de epilepsia, gravidade e duração de crises epiléticas. Em pesquisas futuras, seria de interesse adicional esforços

voltados para o estabelecimento de uma base de regimes posológicos e uma faixa de concentrações plasmáticas terapêuticas do CBD em cães.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA CÂMARA DE NOTÍCIAS. **Projeto Autoriza Veterinários a Prescrever Produtos à Base de Cannabis sativa**. Camara. 2021. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/noticias/729824-projeto-autoriza-veterinarios-a-prescrever-produtos-a-base-de-cannabis-sativa/>. Acesso em: 3 jun. 2023.

AKIN, E. Treatment Plans for Routine and Refractory Canine Epilepsy. **Today's Veterinary Practice**, July/August. 2020.

ALVARENGA, I. *et al.* Scientific Validation of Cannabidiol for Management of Dog and Cat Diseases. **The Annual Review of Animal Biosciences**, 2023.

BRESLER, T. **Using CBD to Modulate THC**. CBD Health & Wellness. 2018. Disponível em: <https://cbdhealthandwellness.net/2018/05/07/cannabinoid-cousins/>. Acesso em: 17 jun. 2023.

BREWER, D. **Idiopathic Epilepsy in Dogs**. Veterinary Team Brief. 2017. Disponível em: [https://files.brief.vet/migration/sectioned\\_content/40741/co\\_idiopathic-epilepsy-in-dogs-40741-sectioned\\_content.pdf](https://files.brief.vet/migration/sectioned_content/40741/co_idiopathic-epilepsy-in-dogs-40741-sectioned_content.pdf). Acesso em: 5 abr. 2023.

CARNEIRO, A.; HASHIZUME, E.; ELIAS, B. **Epilepsia Idiopática em Cães**. Ciência Veterinária UniFil. 2018, p. 68-83. Disponível em: <http://periodicos.unifil.br/index.php/revista-vet/article/view/32>. Acesso em: 22 mar. 2023.

CARVALHO, C. R. *et al.* Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. **Vittale –Revista de Ciências da Saúde**, 2017.

CHEUNG, K. *et al.* The Interplay between the Endocannabinoid System, Epilepsy and Cannabinoids. **International Journal of Molecular Sciences**, Dec. 2019.

CHICOINE, A *et al.* Pharmacokinetic and Safety Evaluation of Various Oral Doses of a Novel 1:20 THC:CBD Cannabis Herbal Extract in Dogs. **Frontiers in Veterinary Science**. 2020.

COELHO, M. **Avaliação da segurança do uso de extrato de Cannabis em monoterapia e em associação ao fenobarbital em cães saudáveis e relato de seu emprego como terapia adjuvante ao fenobarbital em cães epiléticos** Tese (Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2021.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA. **CFMV Orienta sobre o uso Veterinário de Produtos de Cannabis**. CFMV. 2022. Disponível em: <https://www.cfmv.gov.br/cfmv-orienta-sobre-o-uso-veterinario-de-produtos-de-cannabis/comunicacao/noticias/2022/04/20/>. Acesso em: 17 jun. 2023.

COSTA, P. *et al.* CBD de Espectro Completo ou Purificado: Qual o Melhor Tratamento para Epilepsia? **Revista Neurociências**, Florianópolis, 2022.

DORAN, C. *et al.* Drug-drug Interaction Between Cannabidiol and Phenobarbital in Healthy Dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Jan. 2022.

DUGGAN, P. **The Chemistry of Cannabis and Cannabinoids**. CSIRO PUBLISHING. 2021. Disponível em: <https://www.publish.csiro.au/CH/pdf/CH21006>. Acesso em: 27 abr. 2023.

EL CICLO de Vida del Cannabis: De la Semilla a la Cosecha. Sensi Seeds. 2020. Disponível em: <https://sensiseeds.com/es/blog/el-ciclo-de-vida-del-cannabis-de-la-semilla-la-cosecha/>. Acesso em: 14 jun. 2023.

FERRONI, L. *et al.* Idiopathic Epilepsy in Dogs: Therapeutic Aspects. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 10, p. 76485-76501, oct 2020.

FRANCO, G.; SMID, S.; VIEGAS JR., C. **Phytocannabinoids: General Aspects and Pharmacological Potential in Neurodegenerative Diseases**. 2021. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/1795/f1325d1ce40b52f9d4eded788f7454804bb0.pdf>. Acesso em: 18 mai. 2023.

GARCIA, G *et al.* Safety and efficacy of cannabidiol-cannabidiolic acid rich hemp extract in the treatment of refractory epileptic seizures in dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, Jul. 2022.

GRAY, R.; WHALLEY, B. **The Proposed Mechanisms of Action of CBD in Epilepsy**. Wiley Online Library. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1684/epd.2020.1135>. Acesso em: 17 jun. 2023.

HARTSEL, J. A. *et al.* **Cannabis in Veterinary Medicine: Cannabinoid Therapies for Animals**. 2019. Disponível em: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-04624-8\\_10](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-04624-8_10). Acesso em: 9 mai. 2023.

HAZZAH, T. *et al.* Cannabis in Veterinary Medicine: A Critical Review. **AHVMA Journal**. 2020.

HAZZAH, T.; RICHTER, G. Cannabis Products in Small Animal Medicine. **Today's Veterinary Practice**, Set. 2022.

INVITARE PESQUISA CLÍNICA. **Uso de Cannabis na Medicina Veterinária**. Invitare. 2021. Disponível em: [https://www.invitare.com.br/pub/Uso\\_de\\_Cannabis\\_na\\_Medicina\\_Veterinaria\\_OUTUBRO2021.pdf](https://www.invitare.com.br/pub/Uso_de_Cannabis_na_Medicina_Veterinaria_OUTUBRO2021.pdf). Acesso em: 18 mai. 2023.

JERICÓ, M.; KOGIKA, M.; NETO, J. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Grupo GEN, v. 2, 2014.

KILARU, A.; CHAPMAN, K. **The Endocannabinoid System**. 2020. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/342858644\\_The\\_endocannabinoid\\_system](https://www.researchgate.net/publication/342858644_The_endocannabinoid_system). Acesso em: 9 mar. 2023.

LANDA, L. *et al.* **Cannabidiol and the possibilities of its use in veterinary medicine of dogs and horses: A brief review**. 2022. Disponível em: <https://vetmed.agriculturejournals.cz/pdfs/vet/2022/09/01.pdf>. Acesso em: 17 mai. 2023.

MALABADI, R.; KOLKAR, K.; CHALANNAVAR, R. CANNABIS SATIVA: ETHNOBOTANY AND PHYTOCHEMISTRY. **International Journal of Innovation Scientific Research and Review**, Fev. 2023.

MATOS, R. *et al.* O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, Mar. 2017. Número 2.

MCGRATH, S. *et al.* Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Jun. 2019.

MEDEIROS, F. *et al.* Uso Medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como Alternativa no Tratamento da Epilepsia. **Brazilian Journal of Development**. Curitiba, Jun, 2020.

NASCIMENTO, A.; DALCIN, M. USO TERAPÊUTICO DA Cannabis sativa: UMA BREVE REVISÃO. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, Jun. 2019.

NICHOL, K. *et al.* **The proposed multimodal mechanism of action of cannabidiol (CBD) in epilepsy: modulation of intracellular calcium and adenosine-mediated**

**signaling**. *Neurology*. 2019. Disponível em: [https://n.neurology.org/content/92/15\\_Supplement/P5.5-007](https://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/P5.5-007). Acesso em: 16 mar. 2023.

PERNONCINI, K.; OLIVEIRA, R. USOS TERAPÊUTICOS POTENCIAIS DO CANABIDIOL OBTIDO DA Cannabis sativa. **Revista Uningá Review**, v. 20, Out 2014.

POTSCHKA, H. *et al.* Cannabidiol in Canine Epilepsy. **The Veterinary Journal**, Out. 2022.

RAMOS, E. *et al.* O Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. **Brazilian Journal of Development**. Curitiba, p. 70103-70118, Out, 2022.

RISIO, L. *et al.* International Veterinary Epilepsy Task Force Consensus Proposal: Diagnostic Approach to Epilepsy in Dogs. **BMC Veterinary Research**. 2015.

RUSBRIDGE, C. **Canine Idiopathic Epilepsy**. 2015. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/275001318\\_Canine\\_idiopathic\\_epilepsy](https://www.researchgate.net/publication/275001318_Canine_idiopathic_epilepsy). Acesso em: 13 jan. 2023.

RUSSO, E.; MARCU, J. **Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads**. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1054358917300273?via%3Dihub>. Acesso em: 17 jun. 2023.

RUSSO, E. **The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No “Strain,” No Gain**. National Library of Medicine. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6334252/>. Acesso em: 7 jun. 2023.

SANTOS, A. *et al.* IMPORTÂNCIA DO CANABIDIOL PARA O TRATAMENTO DA EPILEPSIA NO BRASIL. **Revista Saúde dos Vales**, 2020. ISSN: 2674-8584 V.1 - N.1.

SILVER, R. The Endocannabinoid System of Animals. **Animals**, September. 2019.

SIQUEIRA, E.; BOTTOSSO, B. Uso da Cannabis na Epilepsia Humana e Canina. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v. 19, n. 1, 2021.

SOUZA, A. *et al.* Cannabis sativa - Uso de Fitocannabinóides para o Tratamento da Dor Crônica. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, Fev. 2019.

SPINOSA, H. Produtos de Cannabis para fins Medicinais e a Legislação Brasileira: o que o médico-veterinário precisa saber. **Apamvet**, 2021.

TORRES, B. *et al.* Atualização em Epilepsia Canina - Parte I: Classificação, Etiologia e Diagnóstico. **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, 2011.

TORRES, B. *et al.* Atualização em Epilepsia Canina Parte II - Terapia Antiepiléptica. **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, p. 141-149, 2012.

UKAI, M.; MCGRATH, S.; WAKSHLAG, J. The Clinical Use of Cannabidiol and Cannabidiolic Acid-rich Hemp in Veterinary Medicine and Lessons from Human Medicine. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Mar. 2023.

VAUGHAN, D. **CBD for Dogs and Cats - What's New?** Today's Veterinary Nurse. 2020. Disponível em: <https://todaysveterinarynurse.com/integrative-alternative-medicine/cbd-for-dogs-and-cats/>. Acesso em: 2 jun. 2023.

VAUGHN, D.; KULPA, J.; PAULIONIS, L. Preliminary Investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, Fev. 2020.

VAUGHN, D.; PAULIONIS, L.; KULPA, J. **Randomized, placebo-controlled, 28-day safety and pharmacokinetics evaluation of repeated oral cannabidiol administration in healthy dogs.** 2021. Disponível em: [https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/82/5/ajvr.82.5.405.xml?tab\\_body=pdf](https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/82/5/ajvr.82.5.405.xml?tab_body=pdf). Acesso em: 3 jun. 2023.