



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

DIEGO ALEXSANDER DE ARAÚJO SORIANO

**USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA
IDIOPÁTICA CANINA**

Juiz de Fora
2024



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Diego Alexander de Araújo Soriano

**USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA
IDIOPÁTICA CANINA: revisão de literatura**

Projeto de Conclusão de Curso
apresentado na Universidade
Presidente Antônio Carlos, como
exigência parcial para obtenção do
título de Bacharel em Medicina
Veterinária.

Orientadora: Ana Paula Falci Daibert

Juiz de Fora
2024

Diego Alexander de Araújo Soriano

**USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA
IDIOPÁTICA CANINA: revisão de literatura**

Banca examinadora

Prof. Dra. Ana Paula Falci Daibert
Profa. Ms. Anna Marcella Neves Dias.
Dra. Rafaella Tortoriello Barbosa Sampaio

USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA IDIOPÁTICA CANINA: revisão de literatura

THE USE OF CANNABIDIOL IN THE TREATMENT OF CANINE EPILEPSY: review

DIEGO ALEXSANDER DE ARAÚJO SORIANO ¹, ANA PAULA FALCI DAIBERT ²

RESUMO

Introdução: A crise epiléptica é caracterizada como a expressão clínica de um excesso de atividade elétrica altamente coordenada nos neurônios cerebrais. Devido ao fato de os neurotransmissores excitatórios e inibitórios serem modulados pelo sistema endocanabinóide, os canabinóides vêm se mostrando muito eficientes para o controle dela. **Objetivo:** Revisar sobre o uso do canabidiol na epilepsia idiopática canina. **Métodos:** O presente trabalho se referiu a uma revisão de literatura e análise crítica de trabalhos pesquisados eletronicamente por meio de banco de dados como Pubmed, Google Acadêmico, Scielo, pesquisa em livros didáticos e dissertações. **Revisão de literatura:** A epilepsia em cães é uma condição neurológica comum, afetando uma proporção significativa da população canina. Embora existam medicamentos convencionais para o tratamento, uma parcela considerável de cães não responde adequadamente a esses tratamentos ou sofre com seus efeitos colaterais. Diante disso, tratamentos alternativos têm sido explorados, e entre eles, a terapia com compostos derivados da *Cannabis sativa* tem despertado interesse crescente. A *Cannabis sativa* contém uma variedade de compostos, incluindo os fitocanabinóides Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) e canabidiol (CBD), que demonstraram propriedades terapêuticas, como analgesia, anti-inflamação e, especialmente, atividade anticonvulsivante. Estes compostos agem através da interação com o sistema endocanabinóide, um sistema regulatório presente no corpo de mamíferos, que desempenha um papel fundamental na homeostase e no equilíbrio fisiológico. Estudos experimentais em cães com epilepsia idiopática têm mostrado resultados promissores com o uso de extratos de *Cannabis* ricos em CBD, demonstrando uma redução na frequência e gravidade das crises epilépticas, com poucos efeitos colaterais observados. No entanto, apesar do potencial terapêutico desses compostos, ainda são necessárias mais pesquisas para entender completamente seus efeitos e determinar as doses e formulações ideais para uso clínico em cães. **Considerações Finais:** A epilepsia idiopática é uma doença cujo tratamento com fármacos convencionais pode não ser efetivo ou acarretar efeitos colaterais excessivos. Tendo isso em vista, os canabinóides têm se mostrado um promissor adjuvante em sua terapia, sendo assim uma medicação de grande importância na Medicina Veterinária.

Descritores: Epilepsia idiopática, Crise epiléptica, *Cannabis sativa*, Canabinóides, pequenos animais

Abstract

Introduction: Epileptic seizure is characterized as the clinical expression of highly coordinated excessive electrical activity in brain neurons. Due to the modulation of excitatory and inhibitory neurotransmitters by the endocannabinoid system, cannabinoids have proven to be very effective in controlling it. **Objective:** To review the use of cannabidiol in canine idiopathic epilepsy. **Methods:** This study referred to a literature review and critical analysis of electronically researched papers through databases such as PubMed, Google Scholar, Scielo, textbook research, and dissertations. **Literature review:** Epilepsy in dogs is a common neurological condition, affecting a significant proportion of the canine population. Although conventional medications exist for treatment, a considerable portion of dogs either do not respond adequately to these treatments or suffer from their side effects. Therefore, alternative treatments have been explored, and among them, therapy with compounds derived from *Cannabis sativa* has garnered increasing interest. *Cannabis sativa* contains a variety of compounds, including the phytocannabinoids Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and cannabidiol (CBD), which have demonstrated therapeutic properties such as analgesia, anti-inflammation, and especially anticonvulsant activity. These compounds act through interaction with the endocannabinoid system, a regulatory system present in the mammalian body, which plays a fundamental role in homeostasis and physiological balance. Experimental studies in dogs with idiopathic epilepsy have shown promising results with the use of CBD-rich Cannabis extracts, demonstrating a reduction in the frequency and severity of epileptic seizures, with few observed side effects. However, despite the therapeutic potential of these compounds, further research is still needed to fully understand their effects and determine the ideal doses and formulations for clinical use in dogs. **Final considerations:** Idiopathic epilepsy is a disease whose treatment with conventional drugs may not be effective or may lead to excessive side effects. Considering this, cannabinoids have shown themselves to be a promising adjunct in its therapy, thus being a medication of great importance in Veterinary Medicine.

Keywords: Idiopathic epilepsy, Epileptic seizure, *Cannabis sativa*, Cannabinoids, small animals

¹ Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora –MG

² Médica Veterinária, Professora do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, doutorado

INTRODUÇÃO

A crise epiléptica é caracterizada como a expressão clínica de um excesso de atividade elétrica altamente coordenada nos neurônios cerebrais, resultando em uma alteração do estado de consciência, da função motora e da atividade autônoma. Isso representa uma perturbação temporária na função cerebral que se manifesta por meio de diversos sintomas, dependendo da localização do ponto de origem da crise (foco epileptogênico).¹ Além disso, é importante destacar que a epilepsia é uma condição neurológica bastante comum em cães, afetando de 0,5% a 5,7% da população dessa espécie.²

No mercado existem várias opções de medicamentos indicados para o tratamento da epilepsia, como o fenobarbital e o brometo de potássio. No entanto, 20% a 30% dos pacientes demandam abordagens terapêuticas multimodais, seja por não obterem controle adequado das crises ou porque sofrem com efeitos colaterais significativos dessas medicações.³ Objetivando a abordagem multimodal dos pacientes, diversos tratamentos alternativos têm se destacado, como ênfase na terapia canabinóide. A planta *Cannabis sativa* possui um potencial terapêutico conhecido há milênios e propriedades médicas que foram primeiramente documentadas em antigos livros chineses e, através dos séculos, vem sendo usada por seu potencial medicinal.⁴

A *Cannabis sativa* contém aproximadamente 540 compostos naturais, incluindo mais de 100 que foram identificados como fitocannabinóides devido à sua estrutura química compartilhada. O componente psicotrópico predominante é Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC), enquanto o principal ingrediente não psicoativo é o canabidiol (CBD).⁵ Esses compostos foram demonstrados sendo agonistas ou antagonistas parciais nos receptores canabinóides, CB1 e CB2. As ações terapêuticas de Δ 9-THC e CBD incluem a capacidade de atuar como analgésicos, antieméticos, agentes anti-inflamatórios e compostos anticonvulsivantes.⁶

Portanto, os compostos derivados da *Cannabis sativa* ganham relevância, pois apresentam um mecanismo de ação distinto e, em geral, têm baixa toxicidade.⁷ Por essas razões, é importante que a terapia canabinóide seja uma possibilidade a ser considerada em pacientes de difícil controle de crises e como parte de esquemas terapêuticos mais elaborados.⁸

O objetivo do presente estudo foi discutir sobre como o sistema endocanabinóide é um importante agente homeostático e demonstrar a possibilidade de uso do canabidiol como adjuvante na terapia antiepiléptica.

MÉTODOS

Este trabalho foi realizado por meio de revisão de literatura e busca de artigos dos bancos eletrônico tais quais Pubmed, Google Acadêmico. Além disso, foi realizada consulta em livros didáticos e publicações impressas periódicas. Foram selecionados trabalhos de literatura médico veterinária em línguas portuguesa, inglesa e espanhola dos anos de 2008 e 2023.

1. CONTEXTUALIZANDO A EPILEPSIA

A epilepsia não possui uma definição única mas sim várias que mudam de acordo com autores, porém o conselho Europeu de Epilepsia define como ataque epiléptico um episódio paroxístico transitório em que há atividade neuronal excessiva e/ou sincronizada no córtex cerebral, geralmente autolimitante, resultando numa variedade de manifestações clínicas, que dependem da localização do foco epiléptico, podendo levar a alterações no estado de consciência, função motora e nas atividades autônomas.⁹ Já o termo epilepsia idiopática é utilizado para descrever um distúrbio cerebral causado por predisposição persistente do cérebro a gerar tais crises epilépticas de forma espontânea e recorrente.¹⁰ Também é importante ressaltar que a epilepsia é uma condição neurológica bastante comum em cães, afetando de 0,5% a 5,7% da população mundial dessa espécie.²

Embora os mecanismos de formação da crise epiléptica ainda sejam mal compreendidos, as causas de disparos anormais parecem envolver canais iônicos neuronais e um desequilíbrio entre funções sinápticas excitatórias e inibitórias.¹ Quando o equilíbrio entre sinapses excitatórias e inibitórias de certos grupos de neurônios encefálicos é alterado, o aumento da excitação ou diminuição da inibição pode gerar atividade epileptiforme. O glutamato e o ácido gama-amino-butírico (GABA) são os principais neurotransmissores excitatórios e inibitórios do sistema nervoso central (SNC), respectivamente.¹¹

A epilepsia pode ser classificada de três maneiras: idiopática (primária), sintomática (secundária) e sintomática provável (adquirida). A idiopática é causada

por um problema funcional no cérebro, provavelmente hereditário, onde o diagnóstico é feito excluindo outras prováveis doenças intra e extracranianas.¹² Crises epiléticas derivadas de uma deficiência estrutural do cérebro, como tumores, hidrocefalia e sequelas de trauma, são denominadas como epilepsias sintomáticas ou secundárias. A sintomática provável ou criptogênica é aquela que o diagnóstico não foi confirmado, ou seja, é possível constatar a existência de uma causa base, porém, esta continua oculta. Também existem as crises reativas que são provocadas por anormalidades sistêmicas tóxicas ou metabólicas, mas não se encaixam como epilepsia por não apresentarem, em geral, alterações encefálicas crônicas.¹³

Em suma, a epilepsia é uma condição progressiva caracterizada pela perda contínua de função e de tecido cerebral. É essencial iniciar o tratamento o mais cedo possível para controlar as crises. Do ponto de vista farmacológico, o sucesso do tratamento está relacionado à diminuição da excitabilidade dos tecidos neuronais e ao aumento da inibição. Entretanto, apesar da disponibilidade de diversos medicamentos, uma parte dos cães apresenta resistência aos fármacos ou é significativamente afetada pelos efeitos colaterais do tratamento.¹⁴

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.¹⁵

Grande parte 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.¹⁶ Geralmente o período interictal é longo e o animal não apresenta alterações neste estágio. As crises ocorrem mais frequentemente durante o repouso ou sono e embora a maioria ocorra espontaneamente, elas são precipitadas por uma série de fatores.¹⁷

O diagnóstico é baseado na exclusão de outras doenças intra e extracranianas que provocam crises epiléticas, portanto, uma anamnese completa e uma ampla abordagem sistemática são necessárias para que outras possibilidades sejam descartadas. O histórico do paciente, demonstrando duas ou mais crises (não provocadas) em um período superior a 24 horas de diferença, idade de início das

crises entre 6 meses e 6 anos, um período interictal sem alterações clínicas, exame neurológico normal, além de exames laboratoriais como hemograma, bioquímica sérica e urinálise sem alterações são meios mais utilizados para o diagnóstico. Contudo, segundo a proposta consensual da força tarefa internacional de epilepsia, esse é apenas o primeiro nível do diagnóstico. Já o segundo nível leva em consideração os aspectos do primeiro, mais ácidos biliares pré e pós prandial normais, ressonância magnética (RM) do cérebro e análise de líquido cefalorraquidiano (LCR). O terceiro e último nível diagnóstico se dá somando todas as práticas do primeiro e segundo nível, além da identificação de anormalidades no eletroencefalograma características de desordens epiléticas.¹⁸

A epilepsia idiopática é uma doença crônica que precisa de um tratamento contínuo a fim de ser controlada, não havendo possibilidade de cura. O objetivo da terapia é reduzir a frequência, duração e severidade da atividade o máximo possível. Animais não tratados ou tratados inapropriadamente podem ter um aumento da gravidade das crises ao passar do tempo.¹⁹ A terapia anticonvulsivante deve ser iniciada quando há duas ou mais crises dentro de um período de seis meses, quando o animal está em SE ou cluster, quando há um longo período pós-ictal, aumento da frequência, gravidade e/ou duração das crises.²⁰

Existem diversas drogas antiepiléticas (DAEs) disponíveis para o tratamento de epilepsias 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. O brometo de potássio é a primeira terapia alternativa quando há troca do fenobarbital. É um anticonvulsivante seguro e efetivo em cães além de ser comumente utilizado como DAE inicial em cães de grande porte, além dos que apresentam problemas hepáticos ou hepatotoxicidade induzida por fenobarbital, já que não é metabolizado pelo fígado.²¹

Apesar da diversidade de fármacos alopáticos existentes para o tratamento de epilepsia, uma parcela importante de cães 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. O aumento das doses poderia controlar as crises, contudo, seus efeitos colaterais e toxicidade inviabilizam essa prática.³ 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.⁵

SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E SEUS RECEPTORES

O Sistema endocanabinóide (SECB) é um complexo, amplamente distribuído sistema regulatório que promove mecanismos essenciais para manter o balanço e homeostase do corpo.²² Atuando principalmente no SNC e sistema imunológico está envolvido em diversos processos fisiológicos como apetite e digestão, regularidade do sono, resposta imune, inflamação, nocicepção, neurodesenvolvimento, ansiedade e neuromodulação.²³

Com a observação dos efeitos psicoativos ao ingerir a Cannabis, surgiu uma indagação sobre onde essas moléculas se ligavam, então na segunda metade do século XX foram descobertos os receptores canabinóides presentes em todo corpo dos mamíferos proporcionando uma rede de comunicação sistêmica e equilíbrio fisiológico afinado.²⁴ Seu papel já foi confirmado em muitos processos, incluindo plasticidade neuronal, nocicepção, ansiedade, função imunológica, regulação metabólica e crescimento ósseo.²³

Os primeiros a serem descobertos foram denominados CB1 e CB2, ambos são receptores acoplados à proteína G (GPCR).²⁵ É importante ressaltar que os receptores CB1 estão entre os GPCR mais abundantes e amplamente distribuídos do encéfalo de mamíferos com marcada expressão, por exemplo, em gânglios da base, cerebelo e hipocampo; em contrapartida, são escassos em áreas do tronco cerebral relacionadas ao controle da respiração.²⁶ Além disso, também tem expressão significativa na medula, terminais periféricos²⁷ e em outros locais em menor concentração, como o sistema cardiovascular²⁸, trato gastrointestinal²⁹ e fígado³⁰. A ativação de tais receptores provoca a supressão da excitabilidade neuronal e inibição da liberação de certos neurotransmissores, produzindo efeitos distintos entre si.³¹

O CB2, por sua vez, predomina no sistema imunológico sendo encontrados em linfócitos B e T, células natural killer, macrófagos, baço e amígdalas e são tradicionalmente referidos como receptores canabinóides periféricos. Contudo, receptores CB2 já foram identificados em células da microglia e astrócitos no SNC em condições normais.³²

Estudos demonstraram que outros mediadores e receptores também podem estar envolvidos nas vias de sinalização do sistema endocanabinóide. A Anandamida, por exemplo, além de ativar parcialmente CB1 e CB2, também atua como um agonista dos receptores vaniloides de potencial transitório 1 (TRPV1) que é expresso amplamente em neurônios periféricos estando envolvido na regulação da transmissão sináptica associada à modulação da nocicepção e inflamação.^{33,34} Por fim, estudos demonstraram ainda que o Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma (PPAR)^{35,36}, bem como o receptor acoplado à proteína G, GPR55, também podem ser regulados pelos endocanabinóides, exercendo funções anti-inflamatória e neuroprotetora.^{37,38}

ENDOCANABINÓIDES

Os principais ligantes endógenos a interagir com os receptores canabinóides são a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG).³⁹ Os efeitos dessa interação dependem da disponibilidade na célula dessas substâncias endocanabinóides, o que, por sua vez, resulta do equilíbrio entre sua síntese e degradação.⁴⁰

Pesquisas relacionadas à sinalização do sistema endocanabinóide sugerem que o 2-AG é provavelmente o principal ligante endógeno dos receptores canabinóides, o que corrobora com o fato deste ligante ser encontrado em quantidades cerca de 1000 vezes maior que a AEA no cérebro.^{41,42} Além disso, estas substâncias diferem significativamente em relação à sua interação com os principais receptores deste sistema. Tradicionalmente, o 2-AG é considerado um agonista com afinidade moderada tanto para os receptores CB1 quanto para os CB2; por outro lado, a AEA atua como um agonista parcial para CB1 e tem uma atividade praticamente nula em relação ao CB2.⁴³

Notavelmente, os endocanabinóides revelam-se como neurotransmissores predominantemente retrógrados. Desse modo sua síntese ocorre em resposta à despolarização e aumento dos níveis de cálcio da célula pós-sináptica, de onde são transportados através da fenda sináptica até a célula pré-sináptica.⁴⁴ Tal modelo se mostra interessante na regulação das vias nociceptivas e de neuromodulação, de modo que um grande estímulo excitatório transmitido ao neurônio pós-sináptico o faria sintetizar e liberar endocanabinóides. Esses chegariam ao neurônio pré-sináptico

induzindo a expressão de receptores CB1 que inibem canais de cálcio voltagem-dependentes e ativam canais de potássio. Resultando em uma redução na liberação de neurotransmissores excitatórios.⁴⁵ Além disso, a ativação dos receptores canabinóides determina a inibição da enzima adenilato-ciclase (AC) e síntese de AMP-cíclico (AMPc), com consequente supressão de atividade da proteino-cinase A (PKA), via sinalizadora intracelular importante na produção de energia.⁴⁶ O que indica que o sistema canabinóide está amplamente envolvido na supressão de neurotransmissão e excitabilidade, indispensável ao controle de estados patológicos de excitabilidade, como é o caso da dor crônica e da epilepsia.⁴⁷

FITOCANABINÓIDES

Além dos endocanabinóides, existem mais de 100 substâncias provenientes da cannabis capazes de interagir com receptores canabinóides, estes são conhecidos por fitocanabinóides e o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) fazem parte dessa classe. O THC foi o primeiro fitocanabinóide descoberto e é o maior responsável por seu efeito psicoativo, através da sua ação agonista nos receptores CB1 e consequente interferência no equilíbrio GABA/glutamato.⁴⁸

O Δ 9-THC, principal composto produzido pela Cannabis, é excretado pela planta através da resina como uma forma de defesa contra a desidratação, desempenhando também um papel como agente herbicida.⁴⁹ É o fitocanabinóide responsável pelos efeitos psicoativos típicos da Cannabis, que englobam mudanças na percepção, disforia, alucinações, distúrbios de pensamento e sonolência. Essas manifestações estão associadas ao aumento do fluxo de dopamina pré-sináptica no córtex pré-frontal medial.⁵⁰ O THC também apresenta potencial analgésico, tanto por receptores CB1, cuja presença em sítios chave da transmissão e processamento da dor no SNC já foi citada; como por ação agonista em receptores CB2 com resultados anti-inflamatórios.⁵¹

Já o CBD é a segunda substância mais abundante na Cannabis, presente em até 40% dos extratos da planta e O CBD exibe uma ampla gama de atividades farmacológicas, incluindo efeitos ansiolíticos, analgésicos, antieméticos, antiepiléticos, antipsicóticos, anti-inflamatórios, antioxidantes e imunomoduladores. Essas propriedades sustentam sua função neuroprotetora e destacam sua contribuição positiva no tratamento de diversos distúrbios neurológicos e

neurodegenerativos, como epilepsia, esclerose múltipla, doença de Parkinson, Alzheimer e outros.⁵²

MECANISMOS DE AÇÃO DO CBD

Até o momento, os mecanismos exatos do controle de convulsões epiléticas pelo CBD não foram esclarecidos em pacientes veterinários ou humanos. porém pesquisas experimentais tem se concentrado em três possíveis alvos. O primeiro é o receptor GPR55 que pode mediar um aumento nas concentrações celulares de cálcio e modular padrões de expressão gênica. As concentrações intracelulares de cálcio têm um grande impacto na liberação de neurotransmissores das vesículas pré-sinápticas e, portanto, podem influenciar a excitabilidade de maneira relevante. O CBD parece atuar como antagonista do GPR55. A evidência para o papel da interação do GPR55 como um mecanismo para os efeitos anticonvulsivantes do CBD veio de experimentos que demonstraram que a deleção genética limita os efeitos anticonvulsivantes do CBD em um modelo de convulsão aguda.⁵³

O segundo alvo é o receptor TRPV1, que media o influxo de sódio e cálcio e pode aumentar a atividade sináptica. O CBD pode atuar como agonista do TRPV1, desencadeando uma dessensibilização rápida, resultando em uma limitação da sinalização e atividade do receptor.⁵³

O terceiro mecanismo estudado é a inibição da recaptação de adenosina, já que a diminuição extracelular dela pode contribuir para o desenvolvimento da epilepsia e que aumentar seus níveis pode exercer efeitos anticonvulsivantes. O CBD pode aumentar as concentrações extracelulares de adenosina com base na inibição da recaptação celular de purinas, sugerindo que essa ação contribua para o efeito anticonvulsivante do canabidiol.⁵⁴

ESTUDOS EXPERIMENTAIS DO USO DO CANABIDIOL EM CÃES COM EPILEPSIA IDIOPÁTICA

Em um estudo randomizado duplo-cego e controlado, realizado por Garcia et al. (2022) Cães com epilepsia idiopática refratária ao tratamento convencional foram submetidos a uma dose de 2mg/kg de CBD/CBDA duas vezes ao dia durante três meses. Foi possível observar uma diminuição na frequência das crises (8.0 ± 4.8 placebo versus 5.0 ± 3.6 CBD/CBDA), assim como no número de dias de crise ($5.8 \pm$

3.1 placebo versus 4.1 ± 3.4 CBD/CBDA).⁵⁵ Já um outro estudo conduzido por Rozental et al. com uma quantidade amostral maior (51 cães) utilizou uma dose inicial de 5mg/kg/dia que foi substituída por 9mg/kg/dia já que não houveram efeitos terapêuticos visíveis. Os cães que receberam CBD nessa dosagem tiveram uma diminuição significativa de 24.1% nos dias de crise enquanto houve um aumento de 5.8% nos cães que estavam recebendo placebo. Tendo isso em vista, o canabidiol se demonstrou promissor como adjuvante anticonvulsivante e merece investigações adicionais, porém deve-se ter cuidado para monitorar a atividade das enzimas hepáticas e as concentrações de ácidos biliares quando este medicamento é administrado cronicamente a cães.⁵⁶

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dois principais ensaios clínicos atuais sobre os efeitos do CBD na epilepsia idiopática canina mostraram resultados promissores como adjuvante na sua terapia. No entanto, devido ao tamanho amostral e à duração limitada dos ensaios clínicos, as evidências fornecidas não são suficientemente replicáveis para permitir recomendações claras e definitivas sobre o uso de CBD em cães com epilepsia idiopática. Portanto, são necessários mais estudos para avançar nesse conhecimento, determinando o verdadeiro efeito terapêutico do CBD na epilepsia. Em pesquisas futuras, seria benéfico focar na determinação de regimes posológicos adequados e na identificação de faixas terapêuticas de concentração plasmática de CBD em cães.

REFERÊNCIAS

1. Andrade Neto JP. Epilepsia e convulsão. In: Jericó M, Andrade Neto JP, Kogica M. Tratado de medicina interna de cães e gatos. São Paulo: Roca; 2014. p. 6217- 68
2. Arias MV. Neurologia: epilepsia. In: Crivellenti L, Borin-Crivellenti S. Casos de rotina em medicina veterinária de pequenos animais. 2a ed. São Paulo: MedVet; 2015. p. 549-51
3. Volk HA, Matiasek LA, Luján Feliu-Pascual A, Platt SR, Chandler KE. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmacoresistant epileptic dogs. *The Veterinary Journal*. 2008; 176(3):310–9.
4. Grosso A. Cannabis: de planta condenada pelo preconceito a uma das grandes opções terapêuticas do século. *J Hum Growth Dev*. 2020; 30(1):94–7.

5. Amin MR, Ali DW. Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology. *Pharmacology of Medical Cannabis*. 2019; 1162(1): 151–65.
6. Alvarenga IC, Panickar KS, Hess H, McGrath S. Scientific Validation of Cannabidiol for Management of Dog and Cat Diseases. *Annual Review of Animal Biosciences*. 2023; 15;11(1):227–46.
7. Russo EB. Cannabis and epilepsy: An ancient treatment returns to the fore. *Epilepsy Behav*. 2017;70(Pt B):292-7.
8. McGrath S, Bartner LR, Rao S, Packer RA, Gustafson DL. 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*. 2019; 254(11):1301–8.
9. Ferroni L, Júnior ST, Moreira GS, Sousa PF, Biscoaro IS, Belato S. Epilepsia idiopática em cães: aspectos terapêuticos/I idiopathic epilepsy in dogs: therapeutic aspects. *Braz. J. Develop*. 2020; 6(10):76485-501.
10. Nascimento FT, Freitas G de C, Oliveira VM, Freitas TM. Epilepsia idiopática em cães: Novos tratamentos e impactos sobre os animais e tutores. *Pubvet*. 2022 Nov 22;16(11).
11. Chandler K. Canine epilepsy: what can we learn from human seizure disorders? *Vet J*. 2006; 172(2):207-17.
12. Engel J JR; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.
13. Siqueira EG, Bottosso BM. Uso da Cannabis na epilepsia humana e canina. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*. 2021 Sep 16;19(1).
14. VARANDAS, N. C. Abordagem terapêutica em estado epilético canino. 2017. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) – Escola Universitária Vasco da Gama, Coimbra, 2017.
15. Lorenz MD, Kornegay JN. *Handbook of veterinary neurology*. 4. ed. USA: Elsevier Science; 2004. p. 323-44.
16. Carneiro, A., Hashizume, E., & Elias, B. Epilepsia idiopática em cães. *Ciência Veterinária UniFil*. 2018; 1(1):68-83.
17. Torres BB, Martins BC, Martins GC, Melo EG, Volk HA. *Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*; 2011; 9(31); 1-637.

18. De Risio L, Bhatti S, Muñana K, Penderis J, Stein V, Tipold A, et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Veterinary Research*. 2015; 28;11(1).
19. Dewey CS. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2006;36:1107-1127.
20. Bhatti S, De Risio L, Muñana KR, et al. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet Res* 2015;11:176.
21. Boothe DM, Dewey C, Carpenter DM. Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *JAVMA*. 2012;240(9):1073-1083.
22. HAZZAH T, Andre C, Richter G, et al. Cannabis in Veterinary Medicine: A Critical Review. *AHVMA Journal*. 2020.
23. Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(17):9472.
24. Farmacologia do Canabidiol e o Sistema Endocanabinoide. 24 maio 2022. Vídeo (89 min 26 s). Publicado pelo canal ExpliCannabis. Disponível em: https://www.youtube.com/watch?v=PBlljc01jko&t=2446s&ab_channel=ExpliCannabis. Acesso em: 1 maio 2024.
25. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin: Δ^9 -THC, CBD and Δ^9 -THCV. *Br J Pharmacol*. 2008;153(2):199-215
26. Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(s1):10-4.
27. Hu SSJ, Mackie K. Distribution of the Endocannabinoid System in the Central Nervous System. In: Pertwee RG, organizador. *Endocannabinoids* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [citado 15 de maio de 2024]. 59-93p. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 231). Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-20825-1_3
28. Montecucco F, Di Marzo V. At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33(6):331-40.
29. Cohen L, Neuman MG. Cannabis and the gastrointestinal tract. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;23:301-13.
30. González-Mariscal I, Krzysik-Walker SM, Doyle ME, Liu QR, Cimbri R, Santa-Cruz Calvo S, Ghosh S, Cieśla Ł, Moaddel R, Carlson OD, Witek RP, O'Connell JF,

Egan JM. Human CB1 receptor isoforms, present in hepatocytes and β -cells, are involved in regulating metabolism. *Sci Rep*. 2016;6:33302.

31. Wilson RI, Nicoll RA. Endocannabinoid signaling in the brain. *Science*. 2002 Apr 26;296(5568):678-82

32. Onaivi E, Ishiguro H, Gong J, Patel S, Perchuk A, Meozzi P, et al. Discovery of the Presence and Functional Expression of Cannabinoid CB2 Receptors in Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1074(1):514-36.

33. Muller C, Morales P, Reggio PH. Cannabinoid ligands targeting TRP channels. *Front Mol Neurosci*. 2019;11:487.

34. Starkus J, Jansen C, Shimoda LM, Stokes AJ, Small-Howard AL, Turner H. Diverse TRPV1 responses to cannabinoids. *Channels*. 2019;13(1):172-91.

35. O'Sullivan SE. An update on PPAR activation by cannabinoids: cannabinoids and PPARs. *Br J Pharmacol*. 2016;173(12):1899-910

36. O'Sullivan SE. An update on PPAR activation by cannabinoids. *Br J Pharmacol*. 2016;173(12):1899-910.

37. Irving A, Abdulrazzaq G, Chan SLF, Penman J, Harvey J, Alexander SPH. Cannabinoid receptor-related orphan G protein-coupled receptors. *Adv Pharmacol*. 2017;80:223-47

38. Marinho AM, Silva-Neto RW. Anti-inflammatory effects of cannabinoids. *Brazilian Journal Of Pain*. 2023;6.

39. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258(5090):1946-9.

40. Maccarrone M. Missing pieces to the endocannabinoid puzzle. *Trends Mol Med*. 2020;26(3):263-72.

41. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):833.

42. Murataeva N, Straiker A, Mackie K. Parsing the players: 2-arachidonoylglycerol synthesis and degradation in the CNS. *Br J Pharmacol*. 2014;171(6):1379-91.

43. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4):588-631.

44. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev*. 2009;89(1):309-80.

45. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther.* 1997;74(2):129-80.
46. Ohno-Shosaku T, Kano M. Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Curr Opin Neurobiol.* 2014;29:1-8.
47. Woodhams SG, Sagar DR, Burston JJ, Chapman V. The role of the endocannabinoid system in pain. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;227:119-43.
48. Hartsel JA, Boyar K, Pham A, Silver RJ, Makriyannis A. Cannabis in Veterinary Medicine: Cannabinoid Therapies for Animals. *Nutraceuticals in Veterinary Medicine.* 2019;121–55.
49. dos Reis Franco G, Smid S, Viegas C. Phytocannabinoids: General Aspects and Pharmacological Potential in Neurodegenerative Diseases. *Current Neuropharmacology.* 2021;19(4):449–64.
50. Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, Ranganathan M. Clinical and pre clinical evidence for functional interactions of cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(1):142-54.
51. Russo EB, Marcu J. Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. *Cannabinoid Pharmacology.* 2017;80:67–134.
52. Landa L, Trojan V, Demlova R, Jurica J, Hrib R. Cannabidiol and the possibilities of its use in veterinary medicine of dogs and horses: A brief review. *Veterinárni Medicína.* 2022;67(No. 9):455–62.
53. Gray R, Whalley B. The Proposed Mechanisms of Action of CBD in Epilepsy. *Epileptic Disord.* 2020;22(S1):10–5.
54. Beamer E, Kuchukulla M, Boison D, Engel T. ATP and adenosine—Two players in the control of seizures and epilepsy development. *Progress in Neurobiology.* 2021;204:102105.
55. Garcia GA, Kube S, Carrera-Justiz S, Tittle D, Wakshlag JJ. Safety and efficacy of cannabidiol-cannabidiolic acid rich hemp extract in the treatment of refractory epileptic seizures in dogs. *Frontiers in Veterinary Science.* 2022; 29;9.
56. Rozental AJ, Weisbeck BG, Corsato Alvarenga I, Gustafson DL, Kusick BR, Rao S, Bartner LR, McGrath S. The efficacy and safety of cannabidiol as adjunct treatment for drug-resistant idiopathic epilepsy in 51 dogs: A double-blinded crossover study. *J Vet Intern Med.* 2023;37(6):2291-300

Clique aqui para inserir texto.