

Escola Superior São Francisco de Assis  
Curso de Graduação em Medicina Veterinária

Luana Rodrigues Muniz Vieira  
Maria Eduarda Rodrigues dos Santos

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA À INTRODUÇÃO DO  
ÓLEO *FULL SPECTRUM* DE *Cannabis Sativa L.* EM TRÊS CÃES  
COM EPILEPSIA**

Santa Teresa

2021

Luana Rodrigues Muniz Vieira  
Maria Eduarda Rodrigues dos Santos

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA À INTRODUÇÃO DO  
ÓLEO *FULL SPECTRUM* DA *Cannabis Sativa L.* EM TRÊS CÃES  
COM EPILEPSIA**

Projeto de pesquisa apresentado à Coordenação de Medicina Veterinária da Escola Superior São Francisco de Assis, como requisito parcial para obtenção de nota na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso I.

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Patrícia Paiva Lima.

Coorientadora: MV. Emanuelle Oliveira e Silva.

Santa Teresa

2021

Luana Rodrigues Muniz Vieira  
Maria Eduarda Rodrigues dos Santos

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA À INTRODUÇÃO DO  
ÓLEO *FULL SPECTRUM* DA *Cannabis Sativa L.* EM TRÊS CÃES  
COM EPILEPSIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do curso de Medicina Veterinária da Escola Superior São Francisco de Assis como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Aprovado em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2021.

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof.**  
**Escola Superior São Francisco de Assis**

---

**Prof.**  
**Escola Superior São Francisco de Assis**

---

**Prof.**  
**Escola Superior São Francisco de Assis**

## EPÍGRAFE

“Não importa o que aconteça, continue a nadar”  
(WALTERS, G.; **Procurando Nemo**, 2003)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a mim, meu esforço e os ensinamentos de Buda que não deixaram com que eu perdesse meu réu primário durante essa graduação.

Gratiliz!

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Anatomia Esquemática do Cérebro de Cão .....	9
<b>Figura 2</b> – Nome da figura. ....	10
<b>Figura 3</b> – O potencial de membrana do axônio altera-se drasticamente durante um potencial de ação. Depois que o limiar é atingido pela somatória de potenciais pós-sinápticos a membrana do axônio despolariza-se, repolariza-se, hiperpolariza-se e, então, retorna ao seu potencial de repouso original.....	11
<b>Figura 4</b> – Quantidade de publicações anuais relacionadas a Cannabis Medicinal .	19
<b>Figura 5</b> – Quantidade de publicações anuais relacionadas a Barbitúricos.....	19
<b>Figura 6</b> – Ilustração da diferença morfológica sexual da Cannabis Sativa.....	21
<b>Figura 7</b> – Ilustração das variações de espécies da planta Cannabis S. ....	21
<b>Figura 8</b> – Anagrama com a palavra maconha. ....	25
<b>Figura 9</b> – Ilustração das vias de transdução de sinal dos receptores canabinóides CB1: ativação de uma proteína G resultando em inibição da atividade da adenilato ciclase e de $Ca^{2+}$ e aumento da atividade de $K^{+}$ . ....	29
<b>Figura 10</b> – Possíveis vias de síntese dos endocanabinóides anandamida (A) e 2-aracdonoilglicerol (B).....	32
<b>Figura 11</b> – Representação esquemática da ação endocanabinóide. Os endocanabinóides são sintetizados da membrana dos neurônios pós-sinápticos sob demanda após influxo de $Ca^{2+}$ (1). Eles ativam os receptores pré-sinápticos CB1, e restringem a atividade neural (2). A .....	33

**LISTA DE SIGLAS**

2AG	2-araquidonoilglicerol
AEA	Anandamide
AED's	Drogas antiepilépticas
BP	Brometo de potássio
Ca <sup>2+</sup>	Cálcio
CB1	Receptor canabinóide tipo I
CB2	Receptor canabinóide tipo II
CBC	Canabicromeno
CBD	Canabidiol
CBDV	Canabidivarina
CBG	Canabigerol
CBN	Cannabinol
CL <sup>-</sup>	Cloreto
EEG	Eletroencefalografia
EI	Epilepsia Idiopática
ES	Epilepsia sintomática
FB	Fenobarbital
FTIEV	Força tarefa internacional da epilepsia veterinária
GABA	Ácido aminobutírico
GPRS	Receptores acoplados a proteína G
ILAE	Liga Internacional Contra Epilepsia
K <sup>+</sup>	Potássio
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
Mg <sup>2+</sup>	Magnésio
NA <sup>+</sup>	Sódio
NADA	N-araquidonoildopamina
NK	Célula natural killer
PEPS	Potencial excitatório pós-sináptico
SEC	Sistema endocanabinóide
SNC	Sistema Nervoso Central

THC                      Delta-9-tetrahydrocannabinol

## SUMÁRIO

<a href="#">1 INTRODUÇÃO</a>	6
<a href="#">2 REVISÃO DE LITERATURA</a>	8
<a href="#">2.1 EPILEPSIA</a>	8
<a href="#">2.1.1 Fisiopatologia da Epilepsia</a>	9
<a href="#">2.1.2 Diagnóstico e Tratamento</a>	12
<a href="#">2.2 EPILEPSIA EM CÃES</a>	13
<a href="#">2.2.1 Epidemiologia</a>	13
<a href="#">2.2.2 Definições</a>	14
<a href="#">2.2.3 Sinais Clínicos</a>	15
<a href="#">2.2.4 Tratamento Convencional</a>	15
<a href="#">2.2.5 Riscos Atrelados a Terapia Convencional</a>	16
<a href="#">2.3 A HISTÓRIA DA CANNABIS SATIVA L.</a>	20
<a href="#">2.3.1 Proibição no Brasil</a>	24
<a href="#">2.4 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE</a>	26
<a href="#">2.4.1 Receptores Canabinóides</a>	27
<a href="#">2.4.2 Endocanabinoides</a>	30
<a href="#">2.4.3 Fitocanabinoides</a>	33
<a href="#">2.5 Cannabis sativa como estratégia terapêutica em pacientes epiléticos</a>	36
<a href="#">3 JUSTIFICATIVA</a>	38
<a href="#">4 OBJETIVOS</a>	39
<a href="#">4.1 GERAL</a>	39
<a href="#">4.2 ESPECÍFICOS</a>	39
<a href="#">5 MATERIAL E MÉTODOS</a>	40
<a href="#">5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO</a>	40
<a href="#">5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</a>	40
<a href="#">5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</a>	40
<a href="#">6 CRONOGRAMA</a>	41
<a href="#">REFERÊNCIAS</a>	42





## 1 INTRODUÇÃO

A convulsão é uma manifestação motora de crises paroxísticas de despolarização neural intracranianas que ocorre por um momento específico. Diferentemente de epilepsia que é um distúrbio neurológico crônico que pode acometer diversas espécies e se caracteriza por crises convulsivas recorrentes por um longo período. (PÁKOZDY, 2008; THOMAS, 2010; MARTINS, 2011; MANFORD, 2017).

Em humanos, a epilepsia é classificada em síndromes, possuindo mais de 40 subtipos descritos de acordo com a Liga Internacional contra Epilepsia (ILEA). Entretanto, em cães, essa classificação não se aplica, devido à dificuldade de descrição e classificação das crises e, ainda, porque a eletroencefalografia (EEG) não é usada rotineiramente em clínicas de neurologia veterinária (CHANDLER, 2006). Portanto, nessa espécie, a epilepsia é classificada de acordo com sua etiologia, podendo ser idiopática, sintomática ou criptogênica; e sua manifestação, podendo ser não convulsiva, parcial ou generalizada (CHANDLER, 2006; MARTINS, 2011).

Se tratando de uma doença de caráter crônico-recorrente faz-se necessário tratamento contínuo e infundável. O fenobarbital, da classe dos barbitúricos, é a droga de escolha na terapêutica domiciliar profilática da epilepsia, sendo habitualmente associado ao brometo de potássio, droga comumente escolhida como terapia complementar, visando a diminuição das dosagens de fenobarbital, além de ser a primeira opção nos casos que se mostram refratários à este tratamento (LINDBERG, 1992; MULLER, 1999, PLATT, 2002, GOBULOVIC, 2017; NEBLER, 2017). Apesar de cães demonstrarem boa tolerância ao fenobarbital, seu uso prolongado pode ocasionar polifagia e em severas lesões hepáticas, além de possuírem alta taxa de dependência (MULLER, 1999; AMARAL, 2006; PACKER, 2015).

Diante disso, no interesse emergente em terapias menos agressivas e eficazes, recentemente há grande visibilidade em terapias integrativas. Nesse contexto, produtos derivados de *Cannabis sativa*, vem demonstrando grande eficácia no tratamento da epilepsia, graças aos canabinóides presentes na planta que atuam

modulando a transmissão sináptica neuronal por meio de ação no sistema endocanabinóide (BLAIR, 2006).

O uso terapêutico da *C. sativa* vem se disseminando rapidamente na terapêutica humana e aos poucos ganha espaço na Medicina Veterinária. Descrita no tratamento de dores crônicas, pacientes oncológicos e, principalmente, epiléticos, demonstrando efeito benéfico com poucos efeitos colaterais. Se mostrando uma terapia de boa tolerabilidade e segurança (WALLACE, 2003; BRUCKI, 2015; REDDY, 2016; GRATH, 2019).

Vale ressaltar que a terapia canábica se trata de um fitoterápico e, portanto, possui a característica de ser uma terapia ímpar de cada indivíduo, o que torna um desafio ainda maior para Médicos Veterinários, e além disso, ainda existem poucos profissionais qualificados na área.

Devido à alta incidência de epilepsia em cães, com alta prevalência de refratariedade e hepatotoxicidade ao tratamento convencional, o presente trabalho objetiva relatar casos de aplicação terapêutica da *Cannabis sativa L.* em cães em tratamento para epilepsia.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

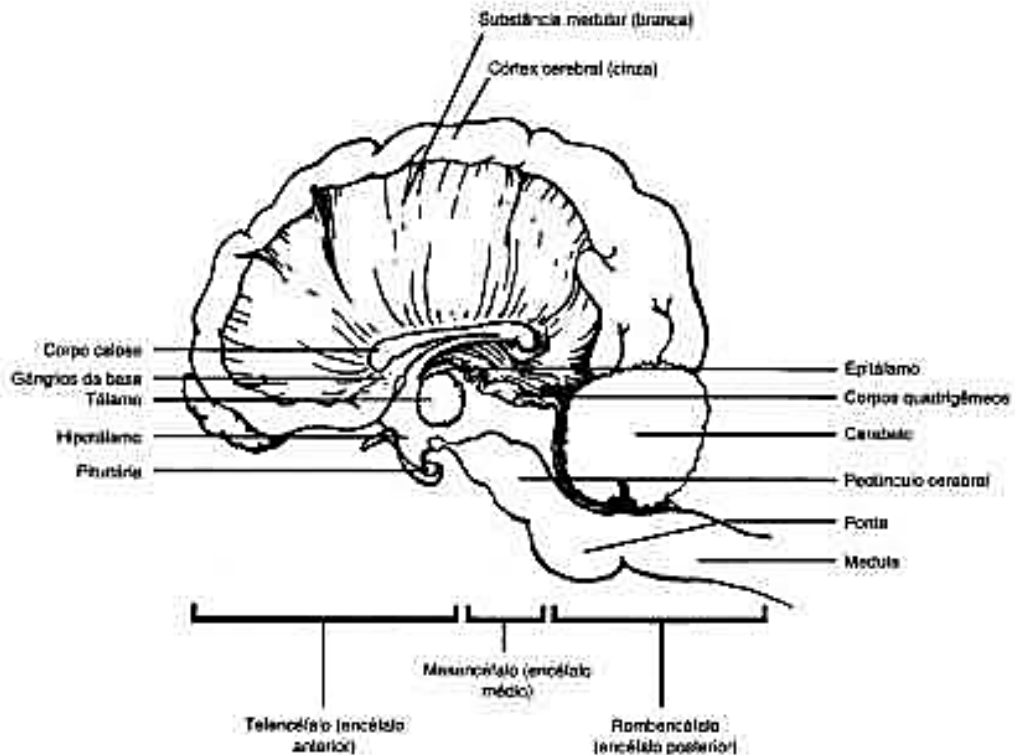
### 2.1 EPILEPSIA

A definição atual de epilepsia pela ILAE, trata-se de uma condição neurológica crônica, caracterizada por descargas neuronais anormais e hipersincrônicas que provocam alterações estereotipadas e paroxísticas de comportamento que ocorrem repetidas vezes durante um longo período. Embora não haja um acordo universal sobre um período ou número mínimo de convulsões, uma definição clínica útil é duas ou mais convulsões em um mês.

Convulsões podem ser uma reação de um cérebro normal a um insulto transitório, como intoxicação ou distúrbio metabólico. Isso é chamado de convulsão provocada ou convulsão reativa. Se as convulsões pararem quando a condição subjacente for resolvida, o paciente não terá epilepsia pois não houve cronificação (CHANDLER, 2006; THOMAS, 2010; FOSGARD, 2019).

As síndromes epilépticas são definidas por critérios fenotípicos como idade de início, tipo de anormalidades eletroencefalográficas (EEG), características das crises e o tipo de estímulo que induz as crises. De forma geral, as crises podem ser focais ou generalizadas. A focal é devida à ativação inicial de apenas uma parte de um hemisfério cerebral ou região específica no prosencéfalo (Figura 1), como o hipocampo, enquanto uma convulsão generalizada ocorre devido à ativação de ambos os hemisférios cerebrais simultaneamente (CHANDLER, 2006; THOMAS, 2010; DEVINSKY, 2018).

**Figura 1 – Anatomia Esquemática do Cérebro de Cão**



Fonte: Fisiologia Veterinária UFF.<sup>1</sup>

Crises de início focal consistem em um único tipo de contração estereotipada de um músculo ou grupo de músculos ou membro, enquanto crises de início generalizado, atuam em diversos grupos musculares. Esta última ainda pode ser classificada de acordo com suas fases, sendo tônica quando há aumento da contração e sustentação muscular e clônica quando ocorre mioclonia repetitiva dos músculos e/ou membros. Pode ainda haver uma fase tônico-clônica, em que ambas alterações estão presentes (RUSSO, 1981; CHANDLER, 2006; PACKER, 2015).

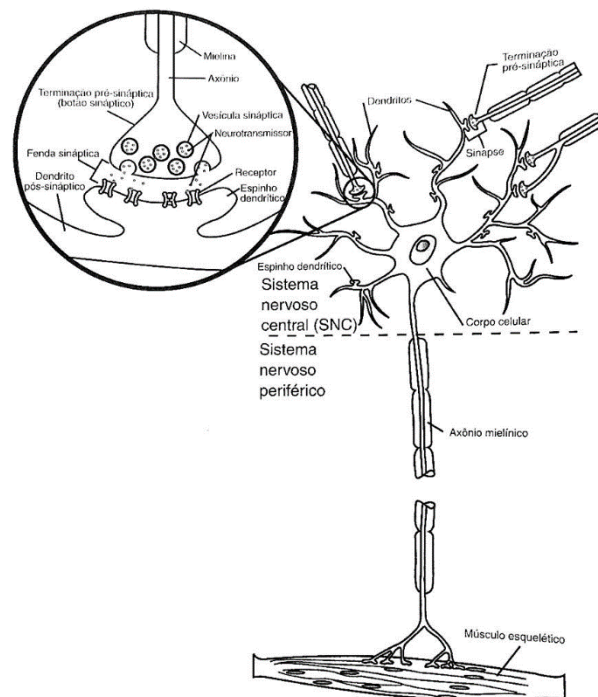
### 2.1.1 Fisiopatologia da Epilepsia

No sistema nervoso central (SNC), os gradientes elétricos e químicos criam o cenário para a atividade elétrica. Um exemplo disso é o potencial de repouso das membranas, que é configurado normalmente para que os neurônios não disparem constantemente. O potencial de membrana resulta da separação de cargas positivas

<sup>1</sup> Fisiologia Veterinária UFF. Disponível em: <<http://fisiovet.uff.br/sistema-nervoso/>>. Acesso em: 26 jun. 2021.

e negativas através da membrana do neurônio, com maior concentração intracelular de íons potássio ( $K^+$ ) e magnésio ( $Mg^{2+}$ ), e uma concentração extracelular maior de íons sódio ( $Na^+$ ), cálcio ( $Ca^{2+}$ ) e cloreto ( $Cl^-$ ), isso torna o interior da célula carregado negativamente em relação ao exterior. O balanço entre essas cargas origina um potencial transmembrana de repouso (SCHARFMAN, 2007; DA SILVA, 2013; CUNNINGHAM, 2014).

**Figura 2** – Nome da figura.

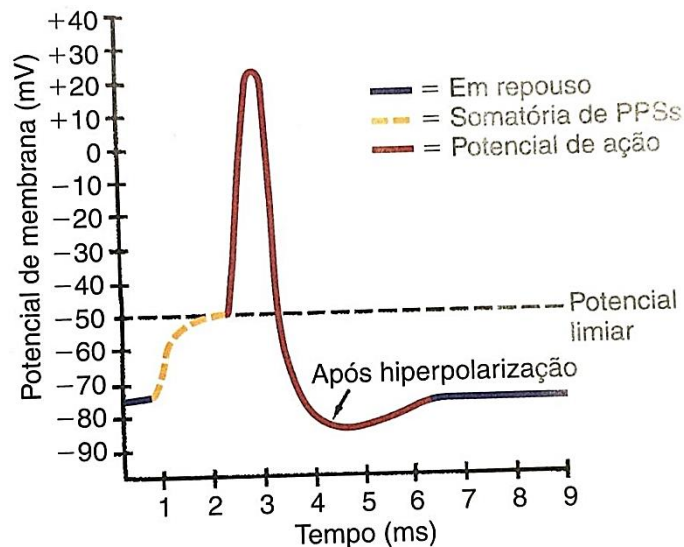


Fonte: Cunningham, 2014.<sup>2</sup>

Um neurotransmissor liberado de uma terminação pré-sináptica de um axônio liga-se aos receptores na membrana pós-sináptica, resultando na abertura ou fechamento de canais iônicos seletivos e na alteração do potencial de membrana da célula pós-sináptica (CUNNINGHAM, 2014). O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório e o ácido aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (CHANDLER, 2006; TREIMAN, 2011; ROTH, 2012). Neurotransmissores são produtos químicos endógenos que transmitem sinais através da sinapse e regulam a excitação / funções neuronais, ligando-se aos seus respectivos receptores (Figura 2) (CARLINI, 1993; AKYUZ, 2020).

Um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) provoca a abertura de canais de  $\text{Na}^+$  sensíveis à voltagem, fazendo com que o influxo de  $\text{Na}^+$  ultrapasse o efluxo de íons  $\text{K}^+$ , e cargas positivas se acumulem dentro dos neurônios, causando a despolarização. Posteriormente, ocorre estimulação retardada de canais de  $\text{K}^+$  sensíveis à voltagem, com aumento do efluxo desse íon, e diminuição do influxo de íons  $\text{Na}^+$ . Em uma célula normal o transmissor químico é rápido e rapidamente removido da sinapse e a alteração pós-sináptica é transitória, durando apenas alguns milésimos de segundo (figura 3) SCHARFMAN, 2007; DA SILVA, 2013; CUNNINGHAM, 2014).

**Figura 3** – O potencial de membrana do axônio altera-se drasticamente durante um potencial de ação. Depois que o limiar é atingido pela somatória de potenciais pós-sinápticos a membrana do axônio despolariza-se, repolariza-se, hiperpolariza-se e, então, retorna ao seu potencial de repouso original.



Fonte: Cunningham, 2014.<sup>4</sup>

Em contrapartida, em uma disfunção neuronal como em uma crise epiléptica, ocorre o descontrole nos canais iônicos, na excitação e bloqueio das sinapses gerando interrupção das ligações inibitórias entre os grupos de neurônios cerebrais (ENGELBORGHES, 2000; PORTO, 2007; CATTERAL, 2010; COSTA, 2012). Durante

<sup>4</sup>Cunningham JG. Disponível em: Tratado de Fisiologia Veterinária 5ª ed. Pg. 57. Acesso em: 6 jun. 2021.

a atividade ictal há aumento da concentração extracelular de  $K^+$  nas áreas hiperexcitáveis, com diminuição do seu efluxo e despolarização, que resulta na ativação de correntes de íons de  $Ca^{2+}$  que decorre em potenciais de ação lentos que irão proporcionar a despolarização sustentada do segmento inicial do axônio, assim promovendo os disparos repetitivos de dezenas de milissegundos no PEPS (ENGELBORGHES, 2000; DA SILVA, 2013; CUNNINGHAM, 2014).

O controle do potencial de repouso, portanto, se torna crítico para a prevenção de descargas elétricas excessivas que são tipicamente associadas às crises epiléticas (DA SILVA, 2013). Os medicamentos atuais visam restaurar o equilíbrio entre os neurotransmissores, agindo nos mesmos canais iônicos, transportadores e receptores, proporcionando alívio sintomático. Entretanto não interrompem a progressão da doença. Isso reflete claramente a necessidade imediata de uma compreensão precisa da patogênese de doenças complexas, que poderia abrir caminho para o desenvolvimento de novas terapias contra ataques epiléticos (AKYUS, 2020).

### 2.1.2 Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico pode ser complexo, o histórico e a anamnese são primordiais, bem como um exame físico para detectar sinais de doença sistêmica ou déficit neurológico persistente. Lesões cerebrais frequentemente causam déficits focais, relativamente sutis, como posicionamento proprioceptivo retardado em um lado ou cegueira em um campo visual (THOMAS, 2010).

O paciente deve ser submetido a alguns exames complementares, o hemograma completo e perfil de química sérica são indicados para avaliar possibilidade de intoxicação, os ácidos biliares séricos são úteis para identificar ou descartar um *shunt* portossistêmico. Análise de líquido cefalorraquidiano (LCR) e exames de imagem como ressonância magnética, tomografia computadorizada e EEG para descartar as causas intracranianas das crises, como doença cerebral estrutural congênita, inflamação ou infecção do SNC e neoplasia intracraniana (CHANDLER, 2006; THOMAS, 2010; DEVINSKY, 2018).



Entretanto, o EEG não é rotineiramente aplicado em pacientes veterinários devido à dificuldade de se obter registros sem artefatos. Os artefatos comuns observados estão associados a potenciais musculares, movimentos oculares, ECG e movimentos respiratórios. Fazendo-se necessária anestesia geral que pode interferir no EEG, tornando o exame improcedente (CHANDLER, 2006; GULOBOVIC, 2017).

O objetivo ideal do tratamento é eliminar completamente as convulsões e evitar os efeitos colaterais. Mas a ausência total de convulsões e efeitos colaterais permanece ilusória para muitos pacientes, então uma meta mais realista é reduzir a frequência e a gravidade das convulsões a um nível que não comprometa substancialmente a qualidade de vida do paciente (THOMAS, 2010; CHANDLER, 2006).

As drogas antiepilépticas buscam redefinir o equilíbrio da excitação e inibição dos neurotransmissores, reestabelecendo a homeostase cerebral. Esses fármacos atuam por meio de diversos mecanismos, podem induzir um bloqueio funcional dos canais para sódio dependentes de voltagem (fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, valproato, topiramato); aumentar a transmissão GABAérgica inibitória (benzodiazepínicos, barbitúricos, tiagabina); Inibir a neurotransmissão do GABA (topiramato) ou ainda; modular a ação de canais para cálcio (CHANDLER, 2006; CARLESSO, 2011; PACIFIC, 2016).

## 2.2 EPILEPSIA EM CÃES

### 2.2.1 Epidemiologia

A epilepsia é o distúrbio neurológico crônico mais comum em cães, com prevalência estimada em 0,5% a 5,7%, o risco ao longo da vida de desenvolver epilepsia é relatado como sendo de 2 a 5%. Um estudo realizado no Rio Grande do Sul para avaliar a casuística em uma clínica veterinária, constatou que a epilepsia representava 67% dos casos neurológicos (CHANDLER, 2006; XAVIER, 2012).

### 2.2.2 Definições

As causas de síndromes epiléticas nem sempre podem ser avaliadas na medicina veterinária devido a limitação em alguns exames de imagem e inconsistência na literatura e, por consequência, vários veterinários têm defendido o uso das diretrizes da ILAE, com várias adaptações, para classificar os tipos de convulsão em cães. Posto isto, em demanda da necessidade de um consenso entre os Médicos Veterinários surgiu o Força-Tarefa Internacional da Epilepsia Veterinária (FTIEV - traduzido do inglês), que tem por objetivo padronizar os conceitos e as classificações da epilepsia em animais de companhia. Desta forma, a epilepsia na Medicina Veterinária é categorizada, de forma geral, como idiopática, sintomática ou criptogênica (CHANDLER, 2006; THOMAS, 2010).

A epilepsia idiopática (EI) ou primária é dita quando há síndromes recorrentes sem anormalidade subjacentes detectáveis, geralmente ocasionada por fatores genéticos (CHANDLER, 2006; PÁKOZDY, 2008; THOMAS, 2010; MARTINS, 2011; EKENSTEDT, 2012). A maioria dos cães com EI sofre sua primeira convulsão entre 1 e 5 anos de idade, embora a convulsões ocasionalmente comecem antes dos 6 meses ou até os 10 anos de idade (PÁKOZDY, 2008; THOMAS, 2010; AIELLO, 2012). Estudos de linhagem demonstraram uma base hereditária para epilepsia idiopática em várias raças, incluindo beagles tervuren belga, Keeshond, dachshund, British Alsation, Labrador retriever, golden retriever, cão pastor Shetland, wolfhound irlandês, Vizsla, Boiadeiro de Berna e Inglês, springer spaniel (CHANDLER, 2006; THOMAS, 2010; AIELLO, 2012).

Acredita-se que a maioria dos cães com convulsões recorrentes tenha EI. Um estudo realizado entre 2005 e 2010 em 66 cães observou que em 66,7% dos animais, a epilepsia foi primária. Em contrapartida, Pákozdy (2008), em estudo retrospectivo, averiguou 240 casos de convulsões e constatou maior prevalência de epilepsia sintomática (ES), um total de 125 animais (PÁKOZDY, 2008; AIELLO, 2012).

A ES ou epilepsia secundária, também chamada de epilepsia estrutural é caracterizada por crises epiléticas que são provocadas por patologia intracraniana / cerebral, incluindo vascular, inflamatória / infecciosa, traumática, anômala / de desenvolvimento, neoplásica e degenerativa doenças confirmadas por diagnóstico

por imagem, exame do líquido cefalorraquidiano, teste de DNA ou achados post mortem. Ou, ainda, por fatores extracranianos que incluem hipoglicemia, encefalopatia hepática, encefalopatia urêmica e desequilíbrios eletrolíticos (PÁKOZDY, 2008; MOORE, 2014; BERENDT, 2015).

A epilepsia criptogênica, é aquela cuja causa seja possivelmente sintomática, mas a etiologia não pode ser diagnosticada por não apresentar nenhuma alteração laboratorial ou radiográfica. Por exemplo, um cão que apresenta crises convulsivas recorrentes, não há alterações relevantes nos exames, mas possui histórico de atropelamento (MARTINS, 2011; CARVALHO, 2015).

### 2.2.3 Sinais Clínicos

Animais epiléticos apresentam sinais que precedem a convulsão como medo, busca pelo tutor, apego, se esconder, essa fase também pode ser chamada “aura” ou fase pré-ictal. Após a convulsão ou fase-ictal, o animal pode vir apresentar mudanças de comportamento que incluem agressividade e ansiedade. Alguns estudos vêm demonstrando que pacientes epiléticos detêm uma dificuldade maior de socialização, medo ou agressividade com outros animais, vocalização, sensibilidade a dor, aprendizado, déficit de atenção, sendo este último associado com o TDH humano (CHANDLER, 2006; JOKINAN, 2015; WATSON, 2019).

### 2.2.4 Tratamento Convencional

O tratamento pode ser um grande desafio em pacientes veterinários pois, embora muitos medicamentos estejam disponíveis com vários modos de ação, poucas drogas antiepiléticas (AEDs) são adequados para uso em cães. O fenobarbital (FB) ou brometo de potássio (BP) são os medicamentos de primeira escolha para cães. O fenobarbital se mostra eficaz em 60-80% dos cães. (CHANDLER, 2006; ESTANISLAU, 2009; PACKER, 2015) A associação de levetiracetam, zonisamida e abapentina são indicadas para minimizar os efeitos colaterais, são comumente associados. Apesar de a monoterapia ser preferível, cerca de 20-50% dos pacientes irão necessitar de uma terapia anti-convulsiva múltipla (ESTANISLAU, 2009).

Os benzodiazepínicos, como o diazepam, lorazepam, clonazepam e clorazepato, são potentes anticonvulsivantes, mas apresentam várias características que limitam seu uso como terapia de manutenção. Sua duração de ação é curta, necessitando de administração frequente para manter níveis séricos adequados, e o uso em longo prazo leva ao desenvolvimento de tolerância à atividade anticonvulsivante (THOMAS, 2010).

Os fatores que influenciam a escolha do fármaco incluem o estado geral do paciente, os custos, tipo de vida do proprietário e a sua disponibilidade, frequência de administração, toxicidade e o tipo e padrão convulsivo exibido pelo paciente (ESTANISLAU, 2009). As recomendações de dosagem publicadas servem apenas como um guia geral. Em pacientes iniciantes da terapia a dose geralmente é inferior a faixa de dosagem descrita na literatura e sendo ajustada de acordo com a necessidade do paciente. Assim que as crises convulsivas forem controladas, a dose pode ser reduzida a fim de minimizar os efeitos colaterais.

#### 2.2.5 Riscos Atrelados a Terapia Convencional

Apesar da terapia convencional demonstrar boa tolerância e eficácia acima da média, existem inúmeros estudos relatando que os fármacos da classe dos barbitúricos desencadeiam uma séria de efeitos colaterais, principalmente alta dependência e hepatotoxicidade (BUNCH, 1990; LINDEBERG, 1992; MULLER, 2000; CHANDLER, 2006; THOMAS, 2010; CHARALAMBOUS, 2016).

O fenobarbital atua inibindo o receptor GABA e, conseqüentemente, aumenta a quantidade de tempo que os canais de cloreto ficam abertos, o que, por sua vez, deprime o sistema nervoso central. O influxo de íons de cloreto para o interior das células neuronais ocasiona na hiperpolarização da membrana da célula, aumentando assim o limiar para o potencial de ação. Esse aumento no potencial de ação é a razão pela qual esse medicamento é eficaz no tratamento de convulsões (PACIFICI, 2016; LEWIS, 2020). A dose inicial é de 2 a 3 mg / kg a cada 12 horas. (CHANDLER, 2006; THOMAS, 2010),

Seus efeitos colaterais envolvem poliúria, polidipsia e polifagia, alterações nos exames laboratoriais, diminuição do esforço respiratório e da pressão arterial, incoordenação, deficiência cognitiva a longo prazo, é observado irritabilidade, perda de apetite, coma, dores nos ossos, articulações ou músculos, depressão e lesão hepática que ocasiona em anorexia, sedeção, ataxia, icterícia e ascite (LINDEBERG, 1992; THOMAS, 2010; SUITER, 2016; LEWIS, 2020).

Um estudo revisou o prontuário médico de 18 cães tratados com fenobarbital por 5 a 82 meses, onde nove cães morreram e 1 foi sacrificado. A necropsia fora realizada nesses 10 cães e revelou 6 cães com fibrose hepática crônica com regeneração nodular (cirrose). Um cão tinha carcinoma hepatocelular e cirrose leve. Em 1 cão, após o fenobarbital ter sido suspenso, a necropsia revelou recuperação completa das lesões previamente observadas (HART, 1991).

Uma análise feita para avaliar os efeitos do tratamento a longo prazo com fenobarbital no fígado de cães, observou que os animais tratados FB detinham maior contagem nas enzimas séricas do fígado (ALT, AST, GGT, ALP) e sugeriu que esse aumento é ocasionado pela indução que o FB induz e não por lesão hepática (MULLER, 1999). Conquanto, um artigo mais recente que investigou a autenticidade dessa suposição, detectou ao exame histopatológico de biópsias coletadas em pacientes tratados com FB a presença de anormalidades hepáticas como infiltração de células inflamatórias, fibrose e anormalidades vasculares (GASKILL, 2005).

Em outro estudo transversal feito por questionário de caso-controle que obteve mais de 800 respostas constatou que após o início do EI os animais apresentaram dificuldade na capacidade cognitiva o que retrata uma deficiência na aprendizagem e/ou memória, que pode ser devido a danos progressivos da atividade convulsiva, devido ao efeito de medicamentos antiepilépticos (WATSON, 2019).

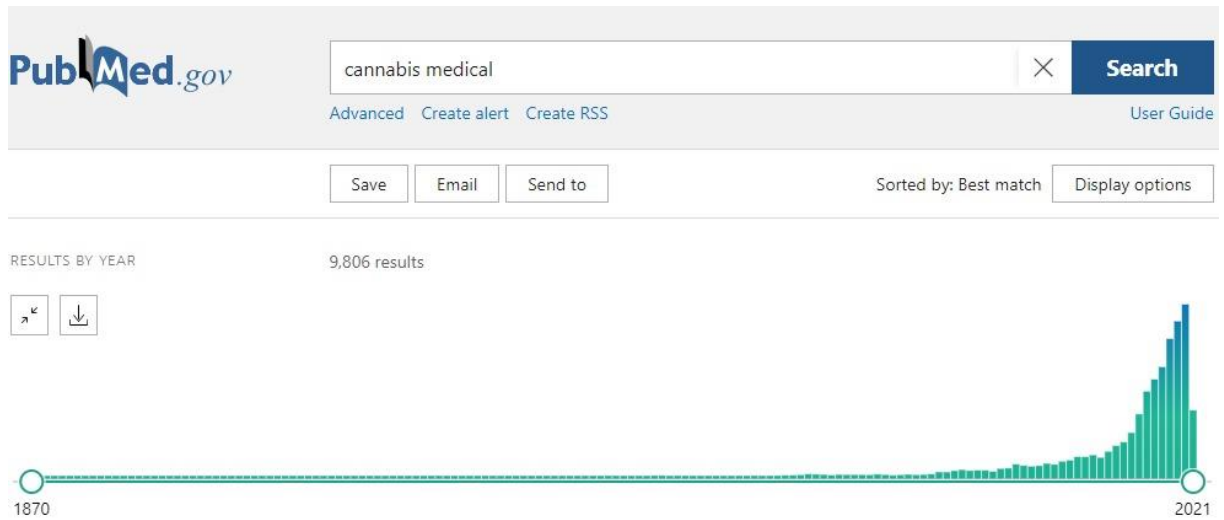
O brometo é eficaz como terapia inicial em cães e como terapia complementar quando o fenobarbital não fornece controle adequado das crises (PODELL, 1993; THOMAS, 2010; MARTINS, 2011). Os efeitos adversos se assemelham aos causados pelo fenobarbital com exceção dos distúrbios hepáticos. Porém, ele não possui a mesma eficácia e segurança quando comparado ao fenobarbital

(MARTINS, 2011; CHARAMBOLOUS, 2016). A dose inicial de brometo de potássio é de 20 a 30 mg / kg, uma vez ao dia, com alimentos. A dose atual de fenobarbital é continuada enquanto a dosagem de manutenção do brometo é iniciada e, posteriormente ajustada (THOMAS, 2010). O brometo é livremente filtrado pelo glomérulo e reabsorvido pelos rins em competição com o cloreto e, por esse motivo, a alta ingestão de cloreto aumenta a eliminação do brometo, o que aumenta a dose necessária. Portanto, a dieta alimentar não deve ser alterada durante o tratamento (THOMAS, 2010).

Se o animal for refratário ao tratamento com essas drogas descritas, outras podem ser usadas como drogas adicionais. A gabapentina, é um análogo ao neurotransmissor GABA, liga-se a uma subunidade de canais de cálcio ativados por voltagem inibindo o fluxo de cálcio, mas não é um inibidor da captação ou degradação de GABA. O levetiracetam e o felbamato, também se mostram eficazes na epilepsia canina. O felbamato apresenta risco de anemia aplástica e fatal hepatopatia (CHANDLER, 2006; THOMAS, 2010; CHARAMBOLOUS, 2016).

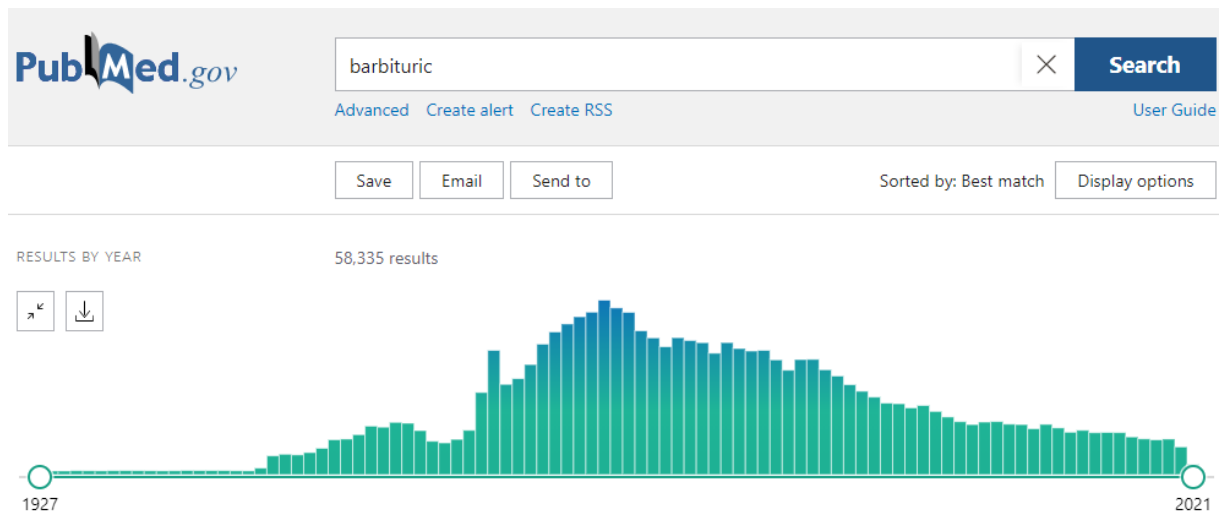
Diante do cenário exposto é explícita a necessidade de terapias que proporcionem maior qualidade de vida, e para isso se faz necessário terapias que minimizem os efeitos colaterais. Nesse contexto, a fitoterapia com a *Cannabis S.* tem comprovado efeito anticonvulsivante, graças aos seus compostos químicos denominados de “canabinoides”, como exemplo o CBD, que interagem com um sistema presente no organismo de todos os vertebrados, o “Sistema Endocanabinoide”, tendo efeitos colaterais menos agressivos com boa resposta terapêutica (REDDY, 2016). Essa pode ser a explicação do porquê as pesquisas com fármacos barbitúricos estão em ascendente declínio, ao passo que publicações de novos artigos científicos com enfoque no uso terapêutico com a cannabis estão em evidente ascensão, como ilustra os gráficos da plataforma PUBMED (Figuras 4 e 5).

**Figura 4 – Quantidade de publicações anuais relacionadas a Cannabis Medicinal**



Fonte: Pubmed<sup>5</sup>

**Figura 5 – Quantidade de publicações anuais relacionadas a Barbitúricos**



Fonte: Pubmed<sup>4</sup>

<sup>5</sup> PUBMED. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> >. Acesso em: 14 abr. 2021.

### 2.3 A HISTÓRIA DA *Cannabis Sativa* L.

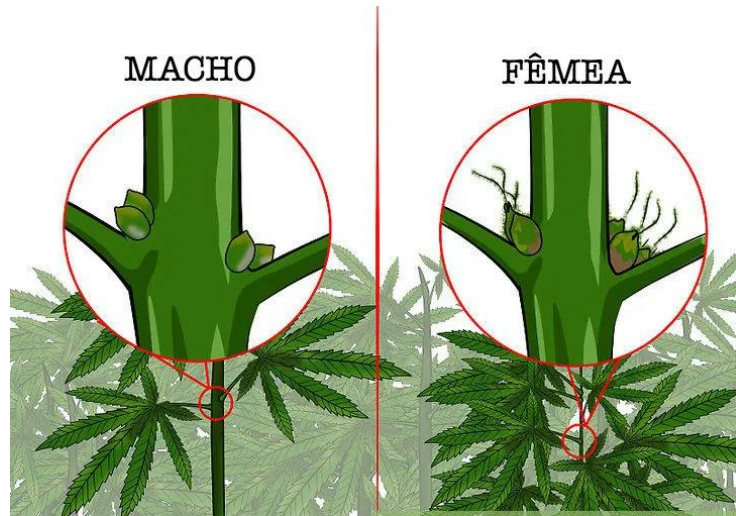
A *Cannabis* é uma planta pertencente à família das *Cannabaceas*, juntamente o *Humulus* (lúpulo). (CRAKER, 2010) Foi descrita em 1735 pelo médico botânico C. Linnaeus no livro “*Systema Naturae*”, o primeiro a colocar as plantas cultivadas em uma categoria separada, sugerindo a adoção de diferentes nomenclaturas para elas (LOPES,2014; POLLIO, 2016).

A compreensão da morfologia da planta se faz necessária para que haja correta produção de seus subprodutos, de acordo com o propósito almejado.

A *cannabis* é uma planta dioica, ou seja, possui órgãos reprodutores masculinos e femininos (CRAKER, 2010; LOPES,2014). Logo, quando a finalidade é a produção de medicamentos fitoterápicos é preciso que a extração seja feita de uma planta fêmeas pois essas produzem maior teor de canabinoides, concentrados na resina secretada por glândulas epidérmicas localizadas na superfície das folhas, sobretudo nas inflorescências da planta. Enquanto que as plantas machos, também chamadas de “cânhamo”, dispõem de baixíssimos teores de canabinóides e altos teores de fibras, tendo maior proveito na produção industrial (CRAKER, 2010; RIBEIRO, 2007; LOPES,2014).

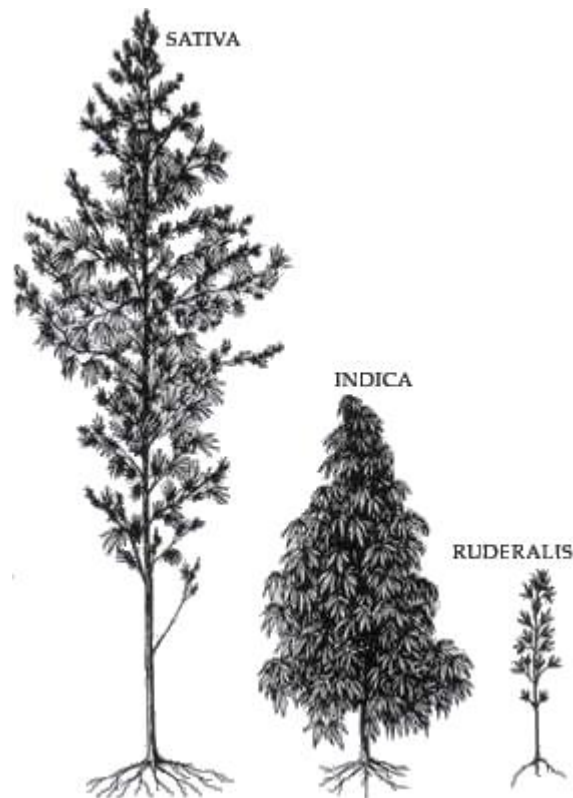


**Figura 6** – Ilustração da diferença morfológica sexual da Cannabis Sativa



Fonte: Weederia<sup>6</sup>

**Figura 7** – Ilustração das variações de espécies da planta Cannabis S.



Fonte: Weederia<sup>5</sup>

<sup>6</sup> Weederia. Disponível em: <<https://aweederia.com/>>. Acesso em: 14 abr. 2021.

*Cannabis Sativa* é a denominação taxonômica aceita para designar uma única espécie de planta. Através da relação do homem com esta planta, surgiram novas subsespécies selecionadas segundo o interesse de quem cultivava, como a qualidade da fibra ou quantidade de resina produzida. As principais são *C. Sativa Sativa*, *C. Sativa Indica*, *C. Sativa Ruderalis*, esta última possui um teor de canabinoides muito inferior quando comparada as outras e, conseqüentemente, é a planta de escolha para confecção de papel, têxteis, cordas, entre outros (RIBEIRO, 2007; BERTOLOTE, 2021; NAGY, 2018; BONINI, 2018). A palavra “*Sativa*” vem do latim que se refere à “cultivada”, uma vez a *Cannabis* está entre as plantas mais antigas cultivadas pelo homem (ZUARDI, 2008; POLLIO, 2016).

O papel da *Cannabis* na antiguidade era múltiplo, da planta nada se perdia, era possível obter desde o óleo medicinal, à confecção de papeis, fios, tecidos, cordas, alimento e outros subprodutos. Se mostrando essencial para a evolução da vida em civilização (RIBEIRO, 2007; ZUARDI, 2008; BENNETT, 2010; ANDRE, 2016; SAAD, 2019; BERTOLOTI, 2021).

Apesar de achados arqueológicos comprovarem que a *Cannabis* já havia sido domesticada pelo homem a cerca de 12.000 anos A.C., na região da Ásia central, os relatos de seu uso médico remontam cerca de 2.800 anos A.C., na China, quando o imperador Shen Nung, definido como “pai” da medicina chinesa, elaborou o livro “*Pent-ts*”, a primeira farmacopeia chinesa (ZUARDI, 2008; BENNETT, 2010; BERTOLOTI, 2021). Na época, a *Cannabis* era prescrita para reumatismo, constipação intestinal, malária, inflamações, distúrbios do sistema reprodutor feminino, beribéri, entre outras (ZUARDI, 2008; BONINI, 2018; BERTOLOTI, 2021). O “*Pent’s*” contém uma detalhada lista de princípios medicinais dos reinos, animais, minerais e vegetais, muitos desses fármacos tiveram suas propriedades farmacológicas medicinais confirmadas pelos testes da ciência moderna (SIDARTA, 2007).

Na Índia, seu uso medicinal é confundido com seu uso religioso e data mais de 1.000 anos A.C. Nessa região a planta era amplamente explorada, sendo descrita como analgésico, anticonvulsivante, hipnótico, tranquilizante, antibiótico, antiparasitário, estimulante de apetite, diurético, entre outros (ZUARDI, 2008;

HUGHSTON, 2018). A *Cannabis* também foi mencionada no *Atharda Veda*, livro sagrado do hinduísmo, como uma das cinco plantas sagradas (CARLINI, 1993; RIBEIRO, 2007; ZUARDI, 2008).

No início da era cristã o uso médico da *Cannabis* continuou muito intenso na Índia e difundiu-se para o Oriente Médio e África, por volta do século XV (ZUARDI, 2008). A introdução da *cannabis* na medicina Ocidental ocorreu somente no século XIX, a partir da contribuição científica de um médico irlandês que serviu com os britânicos na Índia, William B. O'Shaughnessy (MIKURYA, 1969; RIBEIRO, 2007; ZUARDI, 2008). O'Shaughnessy publicou um trabalho em 1839 intitulado "On the preparations of the Indian hemp, or Ganjah", onde descreve vários experimentos feito com *cannabis* humanos, previamente testado em animais, com resposta satisfatória em reumatismo, espasmos musculares do tétano e, principalmente, em convulsões (MIKURYA, 1969; ZUARDI, 2008).

No final do século XIX já haviam mais de cem publicações sobre o valor terapêutico da *cannabis*, na Europa e Estados Unidos (ZUARDI, 2008). No início do século XX grandes indústrias farmacêuticas fabricavam e comercializavam extratos e tinturas de *cannabis*, nessa época a medicina científica a usava como remédio universal indo desde o uso para tratar afecções pulmonares à tumores cerebrais, neurites e insuficiências cardíacas, entre outras inúmeras patologias (ZUARDI, 2008; LEVINE, 2010).

Contudo, no final do século XX, o desenvolvimento de vacinas e antibióticos contra doenças infecciosas, além de novos remédios com indicações mais específicas que passaram de maior interesse para a indústria farmacêutica, uma vez que o extrato de *cannabis* possuía múltiplos efeitos (RIBEIRO, 2007; ZUARDI, 2008). Outro fator que contribuiu para o declínio do uso médico da *cannabis* foi, provavelmente, o não-isolamento dos princípios ativos da planta e, conseqüentemente, a impossibilidade de se obter uma dosagem consistente como requer a medicina moderna (CARLINI, 1993; RIBEIRO, 2007; ZUARDI, 2008; PAULO, 2015).

Neste período, concomitante ao declínio do uso médico da *cannabis*, surgiram várias restrições legais que limitaram a comercialização da *cannabis* medicinal, resultado

de uma campanha organizada por Harry Anslinger, chefe do Departamento de Narcóticos dos Estados Unidos, na década de trinta (ZUARDI, 2008; LEVINE, 2010; MILLER, 2013; SOLOMON, 2020). Embasada em argumentos falaciosos, ora intencionais ora por ignorância, que promovia um aval para que o governo local pudesse atacar os mexicanos, originando a “Guerra as Drogas” fundamentada em preconceitos raciais (LEVINE, 2010; SAAD, 2019; SOLOMON, 2020). A proibição e a criação de uma nova lei, a Tax Act, que dificultava o uso médico da planta pela excessiva burocracia exigida para seu uso terapêutico e risco de uma punição de multa alta ou prisão por 5 anos, motivaram a retirada da *cannabis* da farmacopeia americana em 1941 (RIBEIRO, 2007; ZUARDI, 2008).

### 2.3.1 Proibicionismo no Brasil

A *cannabis* está diretamente ligada a história da colonização do Brasil, foi trazida ao país no início do período colonial pelos portugueses nas caravelas de Pedro Álvares Cabral em forma de cordame e velas dos navios ou ainda nas vestimentas da tripulação que eram feitas de fibra de cânhamo (CARLINI, 2006; BERTOLOTI, 2021). Já o uso psicotrópico da planta foi trazido pelos escravos, em meados de 1549, por meio de sementes escondidas em “bonecas de pano” (CARLINI, 2006; ZUARDI, 2008; LUNARDON, 2015; SAAD, 2019).

Na África a *cannabis* já estava fortemente difundida na cultura religiosa, presente em cultos de candomblé e na capoeira, ainda era explorada por curandeiros que já detinham de conhecimentos terapêuticos da planta (RIBEIRO, 2007). Esse uso e cultivo se disseminou rapidamente entre a população indígena, pescadores, camponeses e por grupos de baixo nível socioeconômico, sendo conhecida pelos africanos, como “liamba”, “pinto de pango”, posteriormente como “maconha” (CARLINI, 2006; RIBEIRO, 2007). Séculos depois, Carlini, um pesquisador brasileiro que liderou diversas pesquisas com a *cannabis*, observou que a palavra *maconha* é um anagrama de *cânhamo* (CARLINI, 2006; BERTOLOTI, 2021).

**Figura 8** – Anagrama com a palavra maconha.



Fonte: Carlini, 2006.

No século XVIII foi instalada a Real Feitoria do Linho Cânhamo no Rio Grande do Sul, um dos projetos promovidos pelo estado português com o objetivo de fortalecer a economia de sua colônia, que vinha passando por dificuldades comerciais (CARLINI, 2006; SAAD, 2019). O uso da maconha passou a ser combatido como vício pela elite econômica que, devido ao temor que tinham de que tal droga pudesse levar à indolência e à brutalização das classes fornecedoras da mão de obra, e da mesma forma que o candomblé e a capoeira, a maconha sofreu forte perseguição de cunho racista e sua proibição passou a servir de pretexto para opressão de africanos que não mais podiam ser controlados (RIBEIRO, 2007; SAAD, 2019).

Foi sob esse conjunto de influências que leis proibicionistas surgiram de forma gradativa no Brasil, começando pelo Rio de Janeiro em 1830, sob decreto 4.294/21, que punia em multa e três dias de prisão para “escravos e demais pessoas que dele usarem” (RIBEIRO, 2007; SAAD, 2019).

“É proibida a venda e o uso do pito do pango, bem como a conservação dele em casas públicas. Os contraventores serão multados, a saber: o vendedor em 20\$000, e os escravos e mais pessoas, que dele usarem, em três dias de cadeia” (PERES, 2011, p. 43).

Sendo assim, hábito de consumo hedonístico da planta for associada às pessoas negras, refletindo na implantação das políticas proibicionistas de cunho e raízes estritamente raciais (LUNARDON, 2015; PERES, 2011).

Entretanto, a venda permaneceu sendo livremente comercializada como remédio na forma de “cigarros índios” em bares e tabacarias até 1917 ou com receita médica até o final dos anos 1930. Em sintonia com boa parte do ocidente, a maconha foi definitivamente criminalizada no Brasil na década de trinta, por determinação do Decreto-lei 891/36, assinado pelo então presidente Vargas, que regulamentava o controle do uso de substâncias narcóticas no Brasil, colocando a maconha na mesma categoria da cocaína e do ópio (RIBEIRO, 2007; BERTOLOTTI, 2021). Sob influência, pelo menos em parte, da postura do delegado brasileiro, Dr. Pernambuco, que representou o Brasil na II Conferência Internacional do Ópio, em Genebra, em 1924, onde propôs a inclusão da *cannabis* nos tratados internacionais por considerá-la “mais perigosa do que o ópio” (GASPAROTTO, 2020; CARLINI, 200; BERTOLOTTI, 2021).

Contudo, em 1964, foi identificada a estrutura química do THC, por Gaoni e Mechoulam, e partir de então uma grande proliferação de pesquisas sobre os constituintes ativos da *cannabis* começaram a surgir, principalmente na década de 90 com a descrição e clonagem de receptores específicos dos canabinóides no sistema nervoso que possibilitou o isolamento posterior de canabinóides endógenos, como a anandamida. Assim, renasce um novo ciclo de utilização da *cannabis* como medicamento, muito mais específica e consistente que ocorrido em outrora (MECHOULAM, 1965; ZUARDI, 2008).

## 2.4 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

Em 1964 o químico e pesquisador Raphael Mechoulam isolou e identificou o composto oleoso  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), que impulsionou importantes estudos de interesses farmacológicos possibilitando a descoberta desse sistema endógeno, no final da década de noventa (MECHOULAM, 1965; RIBEIRO, 2007). Até então, pensava-se que o principal mecanismo de ação dos canabinóides presentes na *cannabis* consistiria na dispersão dessas moléculas na bicamada lipídica da membrana celular, não se acreditava que elas poderiam se ligar em sítios específicos nas células (MOREIRA, 2008; SANTOS, 2021).

A busca por sítios específicos de ligação dos canabinóides possibilitaram a descoberta de receptores endógenos e, posteriormente, seus ligantes agonistas, no decorrer da década de 80 e 90, respectivamente (MECHOULAM, 1998; SANTOS, 2021; PERTWEE, 2006). Tais novas identificações geraram uma redefinição dos chamados canabinoides, os quais passaram a se referir como endocanabinoides (ligantes endógenos); fitocanabinoides (derivados da Cannabis S.) ou canabinoides sintéticos (DEVANE, 1992; GROTENHERMEN, 2004; SANTOS, 2021).

O sistema endocanabinoide (SEC) consiste em dois tipos principais de receptores canabinóides endógenos: CB1 e CB2, ambos se expressam de forma bastante distinta no SNC (DI MARZO, 2004; GERDEMANN, 2010; SANTOS, 2021).

A ativação do CB1, está ligada a funções de aprendizado, memória, função executiva, respostas sensorial e motora, reações emocionais, apetite, entre outras. Receptores CB1 e CB2 estão envolvidos na homeostase de diversas funções periféricas associadas ao sistema cardiovascular, hepático, imune e, ainda, musculoesquelético (DE FONSECA, 2005; SANTOS, 2021).

Os endocanabinoides são os principais ativadores fisiológicos dos receptores CB1 e CB2, mas não são neurotransmissores. A N-araquido-noiletanolamina ou Anandamida (AEA) é o primeiro e mais estudado endocanabinoide, seguido pelo 2-araquidonoilglicerol (2-AG), sintetizados e liberados no neurônio pós-sináptico (CROQC, 2020; MECHOULAM, 1998; MUNRO, 1993).

O SEC, portanto, está atrelado a inúmeras funções nervosas e fisiológicas que estabelecem um complexo sistema homeostático neuronal tornando-se alvo de pesquisas farmacológicas (GERDEMAN, 2010, RUSSO, 2005).

#### 2.4.1 Receptores Canabinóides

Com a descoberta do THC e a percepção de seus efeitos fisiológicos tornou-se evidente que a hipótese dos efeitos na membrana não explicava adequadamente a farmacologia dos canabinóides, motivando a busca por sítios de ligação específicos. Para comprovar essa teoria, fora realizada uma abordagem experimental, do mesmo

modo que possibilitou a descoberta dos receptores de opióides, por meio de um composto levemente radioativo, que se acende na imagem radiográfica, deste modo, foram capazes de evidenciar os receptores canabinóides aos quais o THC se ligava (DEVANE, 1988; MOREIRA, 2008; GERDEMAN, 2010).

O CB1 foi o primeiro receptor a ser isolado, e posteriormente o CB2, sendo os principais receptores que compõe o SEC, foram considerados os únicos constituintes do SEC por várias décadas. Entretanto, a crescente busca pela compreensão desse sistema possibilitou a descoberta de que há outros alvos para os canabinóides no organismo, o Comitê de Nomenclatura de Receptores e Classificação de Medicamentos (NC-IUPHAR) vem a alguns anos estudando a possibilidade de enquadrar outros receptores na família dos canabinóides, como o GPR18, GPR19, GPR55, VEGF, TRPV1 e PPAR (MOREIRA, 2008; MOREIRA, 2008; PERTWEE, 2010; IRVING, 2017).

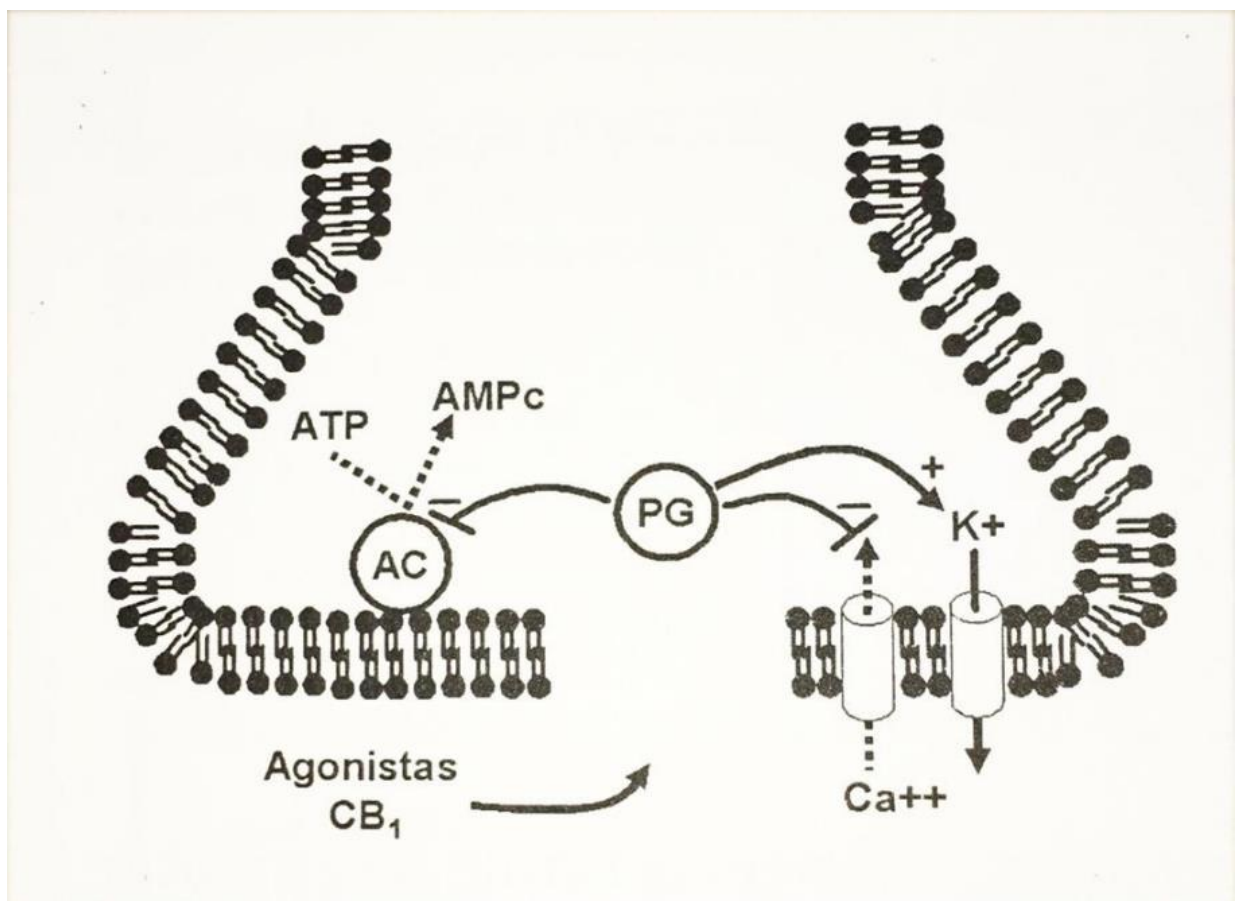
Tanto CB1 quanto CB2 são receptores acoplados a proteína G (GPRS). A localização desses receptores é abundante em terminações neuronais pré-sinápticas e a distribuição neuroanatômica está em pleno acordo com os efeitos farmacológicos produzidos pelos canabinóides, por exemplo, a presença desses receptores da amígdala explicam as alterações emocionais, no hipocampo o aumento de apetite. A escassa distribuição em estruturas do tronco cerebral responsável pelo controle respiratório e cardiovascular explica a reduzida propensão dos canabinóides de induzir depressão respiratória (BÉNARD, 2012; MOREIRA, 2008 CLARK, 2018; SANTOS 2021).

O receptor canabinóide tipo 1 (CB1), é expresso em altas concentrações no sistema nervoso central. No córtex cerebral (giro cingulado, córtex pré-frontal e hipocampo), gânglios basais (globo pálido, substância negra), substância cinza periaquedutal, hipotálamo, amígdala e cerebelo ele está presente em grandes quantidades. Também pode estar presente em outros órgãos além do SNC, como fígado, músculo, tecido adiposo, coração, dentre outros, que embora em pequenas quantidades, ainda se mostram funcionais (CLARK, 2018; MECHOULAM, 1998; MACKIE, 2008)



O SEC possui uma particularidade excepcional, a presença dos receptores CB1 principalmente nos neurônios pré-sinápticos gabaérgicos e glutamatérgicos, interpõe um mecanismo de sinalização retrógrada dos endocanabinóides. Ou seja, quando o receptor pós-sináptico é estimulado de forma excessiva, CB1 é ativado e reduz a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica que, por consequência, resulta no declínio da atividade sináptica, também pode ocorrer o aumento da condutância de canais de potássio e inibir canais de cálcio, modulando a atividade neuronal e a liberação de outros neurotransmissores (WALLACE, 2001; MACKIE, 2008; MOREIRA, 2008; BHASKARAN, 2010; CLARK, 2018)

**Figura 9** – Ilustração das vias de transdução de sinal dos receptores canabinóides CB1: ativação de uma proteína G resultando em inibição da atividade da adenilato ciclase e de  $Ca^{2+}$  e aumento da atividade de  $K^{+}$ .



Fonte: Zuardi, 2008<sup>7</sup>

<sup>7</sup> ZUARDI AW. Disponível em: Cannabis e Saúde Mental pg. 40. Acesso em: 20 abr 2021.

Já o receptor canabinóide tipo 2 (CB2) está presente em sua grande maioria no sistema imunológico e no tecido linfóide, em células como linfócitos, macrófagos, neutrófilos, natural killer (NK), células que participam tanto da resposta imune inata quanto adaptativa. A ativação dos receptores CB2 resultam na imunomodulação, controlando a liberação excessiva de citocinas e outros mensageiros químicos responsáveis pelo processo inflamatório (PERTWEE, 2006; PERTWEE, 2010).

Portanto, a característica onipresente dos receptores canabinóides se mostra fundamental para regular a homeostasia de uma gama de processos bioquímicos e fisiológicos e ainda patológicos, indo desde a regulação das funções celulares até o ajuste de respostas metabólicas e imunológicas complexas, essa regulação se dá através da interação dos receptores com seus agonistas ou ligantes endógenos, denominados endocanabinóides.

#### 2.4.2 Endocanabinoides

Os endocanabinóides são substâncias que possuem estruturas químicas endógenas semelhantes às encontradas na planta cannabis, como THC e CBD, esses endocanabinoides são os principais ativadores fisiológicos de CB1 e CB2. Hoje, são conhecidos pelo menos cinco: anandamida (AEA), o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), o éter noladin, a virodamida e a N-araquidonoildopamina (NADA). A AEA é o primeiro e mais estudado encanabinóide, seguida pelo 2-AG, mas não são considerados neurotransmissores uma vez que não cumprem com os critérios exigidos para receberem o status de neurotransmissores (MCPARTLAND, 2006; MOREIRA, 2008; GERDEMAN, 2010; SANTOS 2021).

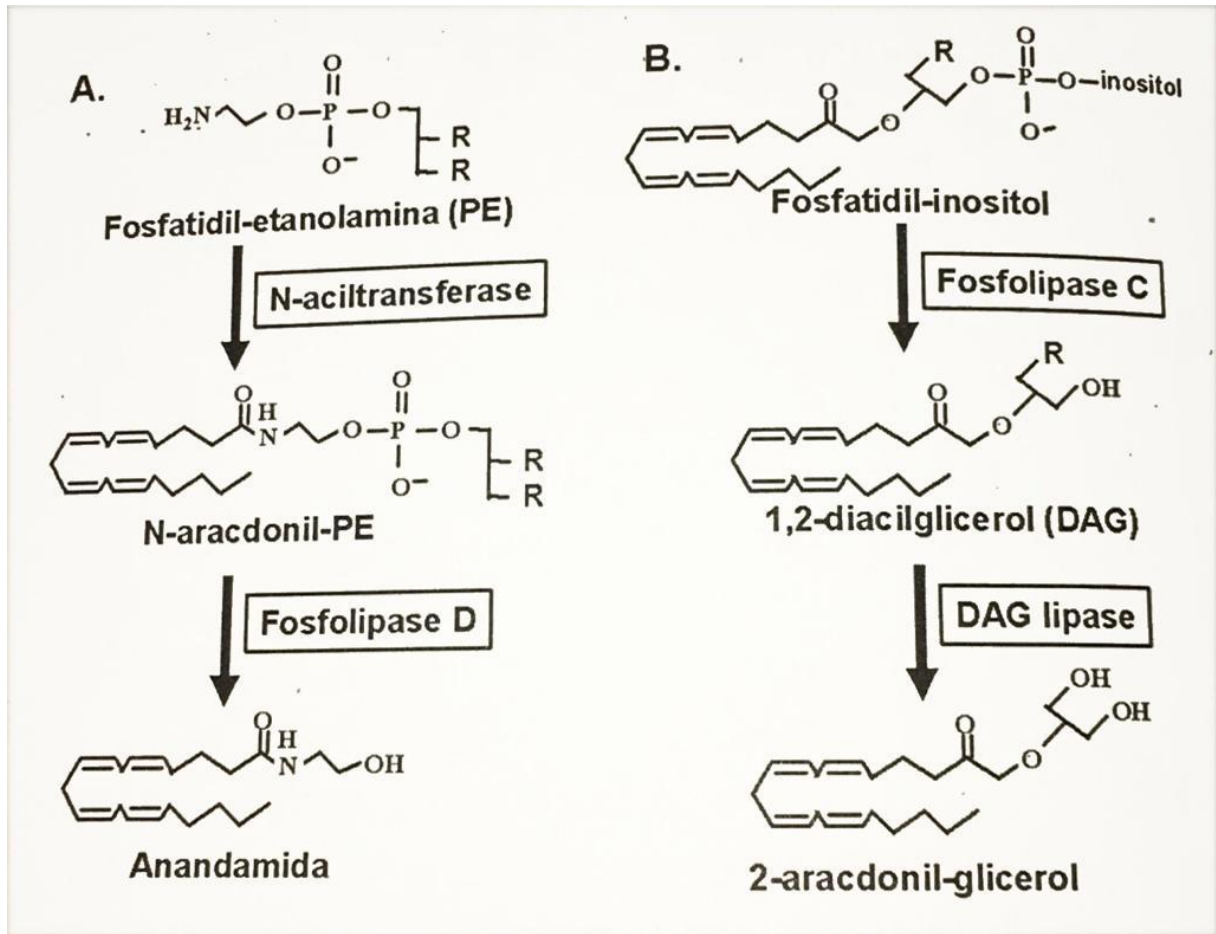
Em 1992, foi elucidado o primeiro endocanabinóide, uma amida de ácido araquidônico, através de frações do cérebro suíno, cujo a taxonomia científica é N-araquidonoetanolamina, denominada popularmente de anandamida (“ananda”, derivada do sânscrito – felicidade, prazer, êxtase), se mostrando um agonista parcial de ambos os receptores do SEC, porém com menos afinidade para CB2. Nessa mesma pesquisa, observou-se que a anandamida possuía atividade inibitória muito semelhante ao THC (DEVANE, 1992, MECHOULAM, 2014). Em 1995, foi identificado no intestino de cães, um éster do ácido araquidônico, 2-araquidonoil

glicerol (2AG), sendo um agonista mais potente de CB1 e CB2, também demonstrando alta similaridade com o THC (MECHOULAM, 1995).

Contudo, anandamida é expressa em quantidades muito menores em relação ao 2-AG, isso se deve as vias de biossintetização de ambos, visto que anandamida possui uma via mais estrita, enquanto que o 2AG pode ser sintetizado por diferentes mecanismos (MECHOULAM, 1998; MOREIRA, 2008).

A síntese de AEA origina-se da hidrólise do fosfolípídeo N-aracdonil-fosfotidil-etanolamida, através da catalise de uma enzima. Um dos possíveis mecanismos de síntese do 2-AG se dá pela quebra de fosfolípidios (como fosfatil-inositol), essas substâncias não são armazenadas em vesículas como alguns neurotransmissores “clássicos”, ao invés disso são produzidos sob demanda mediante a sinais bioquímicos, sendo o um influxo exacerbado de cálcio um dos principais mediadores, posteriormente são liberados na fenda sináptica, difundindo-se rapidamente para o meio extracelular devido à sua característica lipofílica (MOREIRA, 2008; GERDEMAN, 2010).

**Figura 10** – Possíveis vias de síntese dos endocanabinóides anandamida (A) e 2-aracdonoilglicerol (B).



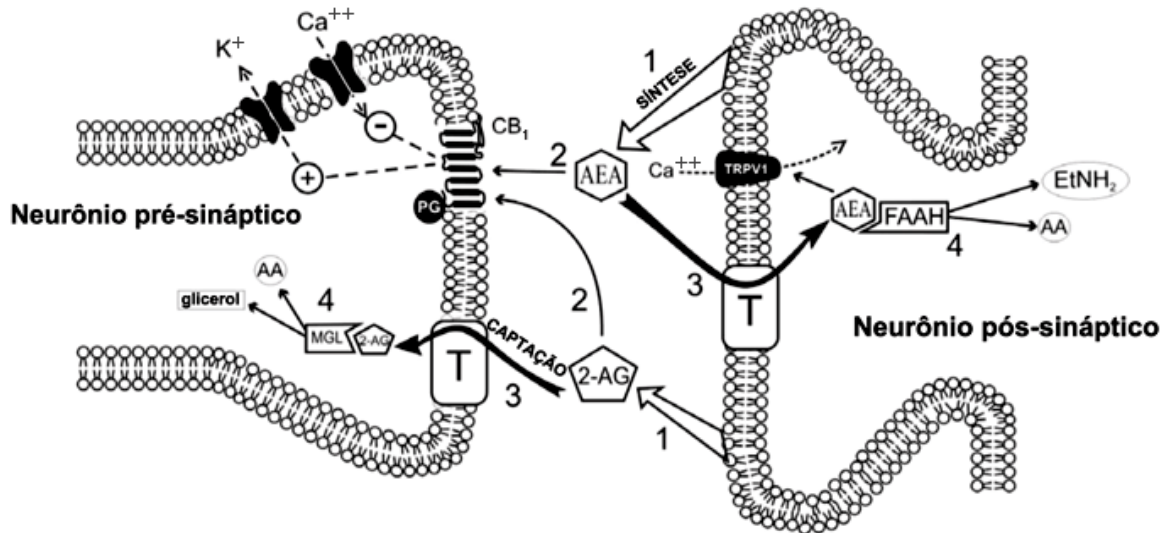
Fonte: Zuardi, 2008.<sup>8</sup>

Os endocanabinóides agem como feedback negativo e todas as evidências indicam que a AEA seja metabolizada após sua re-entrada nos neurônios, por uma hidrolase de amidas de ácidos graxos, a FAAH, porém, diferentes vias podem contribuir para o processo de catabolização (DI MARZO, 1998; MECHOULAM, 1998; MOREIRA, 2008; GERDEMAN, 2010; SAITO, 2010).

O 2-AG sofre processo semelhante, porém sua enzima de hidrolise é a MGL, os subprodutos gerados dessa hidrolise irão servir como subproduto para síntese de outros compostos (ORDÓÑEZ, 2018).

<sup>8</sup> ZUARDI AW. Disponível em: Cannabis e Saúde Mental pg. 42. Acesso em: 20 abr 2021.

**Figura 11** – Representação esquemática da ação endocanabinóide. Os endocanabinóides são sintetizados da membrana dos neurônios pós-sinápticos sob demanda após influxo de  $Ca^{2+}$  (1). Eles ativam os receptores pré-sinápticos  $CB_1$ , e restringem a atividade neural (2). A



Fonte: Saito, 2010.

Sendo assim, evidencia-se um papel imprescindível dos endocanabinóides na plasticidade sináptica (GERDEMANN, 2003). Devido à similaridade dos endocanabinóides com os compostos presentes na planta *cannabis s.*, chamados de fitocanabinóides, surge um interesse farmacológico em explorar a interação desses compostos com o SEC.

#### 2.4.3 Fitocanabinóides

O estudo da fisiologia e da farmacologia do sistema endocanabinóide relaciona-se intimamente com o estudo químico da planta *Cannabis Sativa*. Esta interdependência também é vista no estudo de outros sistemas, como se aplica à morfina derivada da planta *Papaver somniferum* que possibilitou a descoberta de receptores e peptídeos opioides presentes em mamífero (MOREIRA, 2008).

A planta da maconha é composta por mais de 500 substâncias, distribuídas entre terpenos, flavonoides e fitocanabinóides, este último é conhecido por ser a principal fração biologicamente ativa da planta, possuindo uma ampla diversidade que vem sendo elucidada desde a década de 30, possuindo mais de 100 fitocanabinóides já

descritos, se mostrando os principais responsáveis pelos efeitos terapêuticos apresentados pela *cannabis* (MECHOULAM, 2014; MEHMED, 2010; MEISSNER, 2021; RUSSO, 2011).

No ano de 1930, foi descrito o primeiro fitocanabinóide, canabinol (CBN), e a partir do ano de 1960 foram descobertos outros canabinóides, dentre eles: canabidiol (CBD), canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC), canabidivarina (CBDV), tetrahidrocanabivarina (THCV), dentre outros (ADAMS, 1942; GAONI, 1966; GILL, 1970; MECHOULAM, 1965; VOLNER, 1969; SILVA 2021).

Os fitocanabinóides possuem uma estrutura lipídica, originados de um mesmo precursor (CBG), são sintetizados nas plantas *in natura* em sua grande maioria na sua forma carboxilada, ou seja, como ácidos canabinóides (ex: THCA, CBDA), a maior parte dos canabinóides neutros são gerados através do processo de descarboxilação. A descarboxilação enzimática é um processo contínuo, espontâneo e natural, ocorrendo em todos os estágios vegetativos da planta, porém, a mesma pode ser acelerada através do calor (<100°C) para que ocorra a ativação dos mesmos de forma mais rápida (HANUS, 2016).

Dentre os compostos da *cannabis* os mais pesquisados são THC e CBD. O THC é o principal constituinte psicoativo da *cannabis*, enquanto o CBD não apresenta tais propriedades e tem a capacidade de inibir os efeitos psicotrópicos do THC, podendo ainda inibir o metabolismo hepático do THC potencializando seu efeito analgésico e reduzindo a hipotermia induzida por este (MARCOLIN, 2008).

O CBD apresenta uma baixa afinidade aos receptores canabinoides CB1 e CB2, atuando como antagonista indireto desses receptores. Há evidências, também, de que ativa receptor serotoninérgico, antagoniza os receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos e  $\mu$ -opioides, inibe a recaptação de norepinefrina, dopamina, serotonina, GABA e, principalmente, anandamida. O CBD atua nos estoques de cálcio das mitocôndrias, bloqueando os canais de  $Ca^{2+}$  ativados por baixa voltagem (tipo T), estimula a atividade do receptor da glicina e inibe atividade de FAAH, bem como mostra um antagonismo de GPR55, receptor acoplado à proteína G. Através da modulação do CB2 ele exerce seu efeito anti-inflamatório, que é resultado da inibição de

citocinas pró inflamatórias, como IL-1, IL-6, TNF-alfa e COX2 (PERTWEE, 2008; BURSTEIN, 2015; IFFLAND, 2017; SILVA, 2021).

A subclasse  $\Delta^9$ -THC possui, identificados, nove canabinóides com cadeias que se modificam entre si de acordo com a quantidade de carbonos. A distribuição do THC e seus metabólitos é governada praticamente apenas por suas características físico-químicas, cerca de 95-99% apresenta ligação proteica, porém, mais com as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e menos com a albumina. Por tudo isto, uma pequena proporção penetra no SNC, possui capacidade de se ligar tanto em CB1 quanto CB2, sua metabolização é preferencialmente hepática pelas enzimas CYP3A e CYP2C, mas também ocorre a nível pulmonar, cardíaco e cerebral (MARCOLIN, 2008; SILVA, 2021).

Uma parte do THC é inicialmente metabolizado no fígado antes de alcançar a circulação sistêmica e atingir seus sítios de ligação, sendo o pulmão, tecido adiposo, fígado, rins, coração, baço e tecido mamário os principais reservatórios de THC, sua eliminação tecidual completa é de cerca de trinta dias, sendo que sua estocagem leva uma gradativa oxidação de THC para o metabólito inativo cannabinoil (CBN), esses derivados metabólitos não possuem caráter tóxico, a excreção ocorre elas fezes e urina, sendo esta última menos significativa devido a reabsorção pelos túbulos renais pela lipossolubilidade do THC (MARCOLIN, 2008; SILVA, 2021).

A medida em que os diversos fitocannabinóides e suas respectivas propriedades terapêuticas foram sendo elucidados, o sinergismo entre eles tornou-se cada vez mais evidente. O efeito entourage/comitiva ou sinergismo botânico, relata que os fitocannabinóides quando utilizados em conjunto com outros componentes não canabinóides da planta, como terpenos e flavonóides, expressam um maior efeito terapêutico do que quando utilizados de forma isolada, estudos recentes vêm sendo desenvolvidos a fim de se testar essa teoria (BEM-SHABAT, 1998; MILLER, 2018; RUSSO, 2011).

Para testar o efeito anticonvulsivante da planta atrelado ao efeito entourage, um estudo feito por Berman et al. (2018) utilizou o teste do pentilenotetrazol em camundongos, a fim de induzir a crises convulsivas tônico-clônicas e avaliar as

propriedades anticonvulsivas de cinco extratos ricos em CBD, contudo, se diferiam no conteúdo dos outros fitonocabinóides. Todos os extratos apresentaram atividade anticonvulsivante, porém, diferenças significativas foram observadas nas cobaias que utilizaram extratos que possuíam perfil bioquímico variado de fitocannabinóides, incluindo o THC, invalidando a estreita visão que tem enfoque apenas em CBD.

Posto isto, elucida-se a relevância do uso da planta em toda a sua totalidade, extraído e incorporando nos diferentes extratos: fitocannabinóides, inclusive THC, terpenóides e flavonóides de uma forma diversificada, com o intuito de se obter o melhor potencial possível da maconha e com isso, um maior e mais eficaz efeito terapêutico.

## 2.5 Cannabis sativa como estratégia terapêutica em pacientes epiléticos

Atualmente, as perspectivas farmacológicas mais importantes para o SEC estão relacionadas à distúrbios de cunho neurológico como ansiedade, analgesia, ações antieméticas e anorexígena e, principalmente, controle motor (MOREIRA, 2008).

Um dos alvos mais importantes do canal de íons para os quais CBD mostra uma alta afinidade é o TRPV, um canal não seletivo que mostra alta permeabilidade ao  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular e está envolvido na modulação de crises epiléticas. Quando este é ativado promove a liberação de glutamato e aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, com conseqüente aumento da excitabilidade neuronal. A ação antiepilética do CBD não ocorre por ação direta com esses alvos moleculares, mas, sim, da ação agonista da substância em relação ao TRPV1, que leva à dessensibilização desses canais e, por conseqüência, à normalização do  $\text{Ca}^{2+}$  (SILVA, 2021).

O tratamento com a *cannabis* é indicado para pacientes com convulsões frequentes, ou que apresentam uma tendência ao aumento da frequência ou gravidade das convulsões, qualquer episódio de estado epilético não provocado ou aglomerados ou um distúrbio progressivo subjacente responsável pelas convulsões (THOMAS, 2010).



A chave para o sucesso do tratamento da epilepsia é a adesão do cliente, através de uma discussão detalhada entre veterinário e tutor sobre a natureza da enfermidade, esclarecendo que o tratamento é do interesse de seu animal e deve compreender o compromisso necessário de tempo, dinheiro e dedicação emocional, bem como a transparência de que o início da terapia é passível de efeitos colaterais, mesmo que mínimos, que podem desaparecer após algumas semanas do tratamento, evitando que os cliente fiquem alarmados e parem prematuramente o tratamento se perceberem efeitos colaterais.

### **3 JUSTIFICATIVA**

A epilepsia é o distúrbio neurológico mais comum na clínica de pequenos animais onde, cerca de 30%, não responde a terapia padrão ou ainda são hepatopatas que não podem iniciar ou dar continuidade ao tratamento, necessitando de terapia adicional (MULLER, 1999; MARTINS, 2011; ROCHA, 2013). Assim sendo, estudos demonstram que o uso da cannabis possui boa eficácia, tolerabilidade e segurança (BLAIR, 2006; REDDY, 2016). Contudo, não há um protocolo específico de manejo de desmame dos barbitúricos, sendo uma terapia com vasta diversidade de protocolos, tornando então um desafio ainda maior para a classe veterinária. A pesquisa busca realizar um estudo de casos relatando a conduta terapêutica adotada em cada paciente, analisando a margem de segurança ideal na introdução do óleo de cannabis e no desmame da terapia convencional.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 GERAL

Avaliar a dinâmica ímpar do paciente, por meio de um relato seriado, demonstrando a variedade da terapia canábica e a margem de segurança ideal para cada tipo de organismo.

### 4.2 ESPECÍFICOS

- Realizar levantamento bibliográfico do tratamento *Cannabis Sativa L.* na epilepsia;
- Avaliar os prós e contras do tratamento fitoterápico com a *Cannabis Sativa L.*;
- Levantar dados de protocolos médicos veterinários já utilizados;
- Avaliar resposta fisiológica após mudança terapêutica como redução de frequência e intensidade das convulsões;
- Descrever
- os parâmetros bioquímicos durante a terapia fitoterápica.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O presente estudo consiste em relato de caso seriado cujo intuito é avaliar os principais protocolos terapêuticos baseados em *Cannabis* e derivados. Serão avaliados pacientes sob acompanhamento médico da Dr<sup>a</sup> Emanuelle de Oliveira Silva, que realiza atendimento na clínica TAOVET Medicina Integrativa, localizada na avenida Saturnino Rangel Mauro, 230, Bairro Jardim da Penha - Vitória/ES. Para o embasamento científico dos dados obtidos, será realizada ainda uma revisão de literatura a partir de artigos publicados a partir do ano 1980 obtidos das plataformas *Pubmed*, *Scielo*, (.....) através das palavras-chave cannabis, epilepsia em cães, efeito comitiva, cannabis medicinal, pesquisadas na língua inglesa e portuguesa.

### 5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes diagnosticados com epilepsia que realizam tratamento com cannabis medicinal e foram submetidos a um desmame parcial/total de medicações alopáticas.

### 5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com epilepsia que por alguma razão, seja financeira ou pessoal do tutor, que não fizeram introdução do óleo de cannabis.

### 5.3 BENEFÍCIOS

Trazer luz às principais dúvidas do profissional médico veterinário quanto a problemática acerca da conduta terapêutica do desmame de fármacos alopáticos e introdução do extrato de cannabis sativa.

#### FALAR OS PARÂMETROS DOS ANIMAIS

**canino, macho, poodle, branco, com 16 anos de idade e pesando 5kg.**

### **E a queda? Trauma? Queda pós convulsão**

O animal apresentou quadro convulsivo tônico-clônico e foi submetido a terapia suporte convencional, suspeita-se que a etiologia do desenvolvimento da epilepsia seja neoplásica ou seqüela por Acidente Vascular Cerebral (AVC). No entanto, não foi possível diagnosticar com exatidão a causa, pois não foram realizados exames específicos de imagem, como a exemplo da tomografia, devido à idade e condição do animal. **E raio x??**

Fora prescrito para o paciente medicação controlada com fenobarbital na dose de ...mg/kg. Após a introdução desta medicação a tutora relata que o animal começou demonstrar letargia, dificuldade motora para se alimentar, déficit de memória e ataxia. **CIRURGIA? E a gb e brometo?**

Em março de 2021, após uma viagem de carro com os tutores, o paciente começou apresentar quadros convulsivos (**status epilépticos? Sim – discussão**) intermitentes, chegando a manifestar mais de dez crises em apenas um dia, sendo necessária internação do paciente sob infusão de propofol (**quanto tempo?**), porém ainda apresentava (**microconvulsão**)

Em abril do mesmo ano, ainda internado, fora solicitado atendimento pela Mv<sup>a</sup> Emanuelle de Oliveira, para realização de acupuntura e introdução do óleo de

cannabis a fim de promover reabilitação neurológica para o cão. **Tempo de tratamento? Resultados? Desmame? Quadro atual do paciente?**

## 6.1 RELATO DE CASO 2

Dongo

Paciente, canino, 10 anos **(outros dados, quando e onde foi atendido)**.

Apresentou quadros convulsivos progredindo para epilepsia **(causa?)** desde 2014 (há 7 anos), tutora relata que a cada dois meses o animal apresentava crises epiléticas necessitando de internação. (já fazia uso de alopático? Quais? Tempo?)

Em novembro de 2020,

## 6.2 RELATO DE CASO 3

Caju

Paciente canino, SRD, macho, com aproximadamente seis anos de idade e pesando 17kg. O cão fora resgatado a cerca de dois anos e logo nos primeiros meses apresentou crises tônico-clônicas, foi constatado sequela de cinomose por meio de exame de PCR da urina positivo realizado anteriormente.

O fenobarbital foi prescrito como tratamento de escolha, sendo 50mg/kg duas vezes ao dia durante 1 ano e 7 meses, associado à acupuntura, durante este período o

animal apresentou apenas um quadro convulsivo, mas ainda com fortes mioclonias faciais e visível sonolência.

A introdução do óleo de cannabis deu início em agosto de 2021, sem novos relatos de convulsões desde então.

Protocolo da cannabis:

1ª semana: 1gt SID

2ª semana: 1gt BID

3ª semana: 1gt TID

4ª semana: 2gt TID

Feno: Dia 06/09 → início do desmame (1/4 BID → 25mg/kg) → AVALIAR!!!!

RELATAR A CONSULTA – RETORNO

Sem outras alterações patológicas

## 7 DISCUSSÃO

→ Discussão de casos separados em tópicos

→ Molde (De acordo com..., Fulano e colaboradores demonstraram em um estudo tal..., etc.)







## REFERÊNCIAS

- ADAMS, R. **Marihuana**. Bull NY acad. med., 1942. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19312292/>.
- AIELLO, G. et al. **Epilepsia em cães: 66 casos (2005-2010)**. Pesq. Vet. Bras. 32(4):347-351, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/4fjSQkRX4fBjNZNhjc4x3Yj/abstract/?lang=pt>
- AKYUZ, E. et al. **Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: an updated review**. life Sci., 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33259863/>.
- AMARAL, H.A., LARSSON, M.H.M.A. **Estudo da variação da concentração sérica de fenobarbital em cães cronicamente medicados**. Braz. J. vet. Res. anim. Sc., 2006. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/bjvras/article/download/26457/28240>. Acesso em: 23/06/2021
- ANDRE, C.M.; HAUSMAN, J.F; GUERRIERO, G. **Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules**. Front. Plant. Sci., 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26870049/>.
- BEM-SHABAT, S., et.al. **An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity**. Eur. J. pharmacol., 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9721036/>.
- BÉNARD, G., et. al. **Mitochondrial CB1 receptors regulate neuronal energy metabolism**. Nat. neurosci., 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22388959/>.
- BENNET, C. O Livro da Maconha – **Antecedentes/ História Antiga**. 1ª ed., Estados Unidos: Vista Chinesa, 2010.
- BERENDT, M. et al. **International Veterinary Epilepsy Task Force Consensus Report On Epilepsy Definition, Classification And Terminology In Companion Animals**. BMC Vet, Res., 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26316133/>.
- BERMAN, P., et. al. **A new ESI-LC,MS approach for comprehensive metabolic profiling of phytocannabinoids in cannabis**. Sci. Rep., 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30250104/>.

BERTOLOTI, J.M. **Aspectos Históricos e Sociais do Uso de Maconha no Brasil e no Mundo**. In: HOLLAND, J. **MACONHA: Prevenção, Tratamento e Políticas Públicas** –1ª ed. Porto Alegre: ArtMed, 2021.

BHASKARAN, M.D., SMITH, B.N. **Cannabinoid-Mediated Inhibition of Recurrent Excitatory Circuitry in the Dentate Gyrus in a Mouse Model of Temporal Lobe Epilepsy**. P. One, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20498848/>.

BLAIR, R.E; et al. **Activation of the cannabinoid type-1 receptor mediates the anticonvulsant properties of cannabinoids in the hippocampal neuronal culture models of acquired epilepsy and status epilepticus**. J. Pharmacol. Exp. Ther., 2006. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469864/>.

BONINI, S.A. et al. **Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history**. J. Ethnopharmacol., 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30205181/>.

BRUCKI, S.M.D. **Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology**. Arq. Neuro. Psiquiatr., 2015. Disponível: <https://www.scielo.br/pdf/anp/v73n4/0004-282X-anp-73-4-0371.pdf>.

BUNCH, S.E. **Hepatotoxicity Associated With Pharmacologic Agents In Dogs And Cats**. Vet. Clin. North Am Small Anim. Pract., 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8503165/>.

BURSTEIN, S. **Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation**. Bioorg. Med. Chem., 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25703248/>.

CABRAL, G.A., et.al. **Anandamide inhibits macrophage-mediated killing of tumor necrosis fator-sensitive cells**. Life sci., 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7776833/>.

CARLESSO, F. N. **Mecanismo de ação do brometo de sódio em fatias de hipocampo de ratos**. TEDE PUC RS, 2011. Disponível em: <http://tede2.pucrs.br/tede2/handle/tede/1639>.

CARLINI, E.A. **A história da maconha no Brasil**. J. bras. Psiquiatr., 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/xGmGR6mBsCFjVMxtHjdsZpC/?lang=pt>.

CARLINI, E.A. **Drogas perturbadoras**. In: CARLINI, E.A, MANSUR, J. **DROGAS: Subsídios para uma discussão** – 2ª ed. São Paulo: ed. Brasiliense, 1993.

CARVALHO, M.F.C. **Neurologia de Animais de Companhia**. U. Porto, 2015. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/79107>.

CATTERAL, W.A., KALUME, C., OAKLEY, J.C. **NaV1.1 channels and epilepsy**. J. Physiol., 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20194124/>. Acesso em: 23/06/2021.

CHARALAMBOUS, M.; BRODBELT, D.; VOLK, H.A. **Treatment in Canine Epilepsy – a Systematic Review**. BMC Vet. Res., 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25338624/>.

CLARK, M.A, HASPULA, D. **Cannabinoid Receptors: An Update on Cell Signaling, Pathophysiological Roles and Therapeutic Opportunities in Neurological, Cardiovascular, and Inflammatory Diseases**. Int. J. Mol. Sci., 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33080916/>.

CRACKER, L.E.; GARDNER, Z. **A botânica da cannabis**. In: HOLLAND, J. **O Livro da Maconha** -. 1ª ed., Estados Unidos: Vista Chinesa, 2010.

CROCQ, M.A. **History of cannabis and the endocannabinoid system**. Dialogues in clin. Neuros., 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33162765/>.

DE FONSECA, F.R., et. al. **The endocannabinoid system: physiology and pharmacology**. Alcohol Alcohol., 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15550444/>.

DEUTSCH, D.G., et.al. **Production and physiological actions of anandamide in the vasculature of the rat kidney**. J. clin. Invest., 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9294122/>.

DEVANE, W.A, et. al. **A Novel Probe for the Cannabinoid Receptor**. J. Med. Chem., 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1317925/>.

DEVINSKY, O, et al. **Epilepsy**. Nat. Rev. Dis. Primers, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29722352/>.

DI MARZO, V., BIFULCO, M., DE PETROCELLIS, L. **The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation**. Nat. Rev. Drug. Discov., 2004. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15340387/>.

EKENSTEDT, K.J.; PATTERSON, E.E.; MICKENLSON, J.R. **Canine epilepsy genetics.** Mamm Genome., 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22037590/>.

ENGELBORGHES, S.; D'HOOGHE R.; DE DEYN P.P. **Pathophysiology of epilepsy.** Acta Neurol. Belg., 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11233674/>.

ESTANISLAU, C.A. **Tratamento Farmacológico da Epilepsia em Cães.** Rep. Unesp, 2009. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/118947?locale-attribute=en>.

FORGARD, J.A., et. al. **Seizure-precipitating factors in dogs with idiopathic epilepsy.** J. Vet. Intern. Med., 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30576009/>. Acesso em: 23/06/2021.

GALLILY, R., YEKHTIN, Z., HANUS, L.O. **Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using Cannabis Extract Enriched in Cannabidiol.** Pharmacol. Pharm., 2015. Disponível em: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=53912>.

GAONI, Y., MECHOULAM, R. **A Total Synthesis of dl-A'-Tetrahydrocannabinol, the Active Constituent of Hashish.** J. Am Chem. Soc., 1965. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14324315/>.

GAONI, Y., MECHOULAM, R. **Cannabichromene, a New Active Principle in Hashish.** Chem. Communic., 1966. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/1966/c1/c19660000020#!divAbstract>.

GASKILL, C.L. et al. **Liver Histopathology and Liver and Serum Alanine Aminotransferase and Alkaline Phosphatase Activities in Epileptic Dogs Receiving Phenobarbital.** Vet. Pathol., 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15753468/>.

GASPAROTTO, F.B., GAMARRA, C.J. **A influência do estado e os dilemas da democracia brasileira no uso medicinal da cannabis.** Rev. Osbis latina, 2020. Disponível em: <https://revistas.unila.edu.br/orbis/article/view/2170/1921>.

GERDEMANN, G.L., LOVINGER, D.M. **Emerging roles for endocannabinoids in**

**long-term synaptic plasticity.** Br. J. pharmacol., 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14504143/>.

GERDEMANN, G.L., SCHECHTER, J.B. **O sistema endocanabinoide.** In: HOLLAND, J. **O Livro da Maconha** –1ª ed., Estados Unidos: Vista China, 2010.

GILL, E.W., PATON, W.D.M, PERTWEE, R.G. **Preliminary experiments on the chemistry and pharmacology of cannabis.** Nature, 1970. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5466704/>.

GRATH, 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.** J. Am. Vet. Med. Assoc., 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31067185/>. Acesso em: 23/06/2021

GROTENHERMEN, F. **Pharmacology of Cannabinoids.** Neuro. Endocrinol. Lett., 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15159677/>.

HANUS, L.O., et. al. **Phytocannabinoids: a unified critical inventory.** Nat. prod. Rep., 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27722705/>.

HUGHSTON, L. **SCOOBY'S DOOBIES: Cannabis Use in Veterinary Patients.** WVC, 2018. Disponível em: <https://www.dvm360.com/view/scooby-s-doobies-cannabis-use-veterinary-medicine-proceedings-pdf>.

IFFLAND, K., GROTENHERMEN, F. **An update on the safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies.** Cannabis cannabinoids Res., 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28861514/>.

IRVING, A., et. al. **Cannabinoid Receptor-Related Orphan G Protein-Coupled Receptors.** Adv. Pharmacol., 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826536/>.

JOKINEN, T.S. et al. **Behavioral Abnormalities in Lagotto Romagnolo Dogs with a History of Benign Familial Juvenile Epilepsy: A Long-Term Follow-Up Study.** J. Vet. Intern. Med., 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25945683/>.

KUMAR, U., ZOU, S. **Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System:**

**Signaling and Function in the Central Nervous System.** Int. J. Mol. Sci. 2018.

LEVINI, D.M. **História Recente.** In: HOLLAND, J. **O Livro da Maconha** –. 1ª ed., Estados Unidos: Vista Chinesa, 2010.

LEWIS, C.B.; ADAMS, N. **Phenobarbital.** StatPearls, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335310/>.

LOPES, G.E.A. et al. **Cannabis Sativa L., uma planta singular.** Ver. Mex Cienc. Farm., 2014. Disponível em: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952014000400004](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400004).

LUNARDON, J. A. **Maconha, Capoeira e Samba: a construção do proibicionismo como uma política de criminalização social.** UFRGS, 2015. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/sicp/wp-content/uploads/2015/09/LUNARDON-J.-Maconha-Capoeira-e-Samba-a-constru%C3%A7%C3%A3o-do-proibicionismo-como-uma-pol%C3%ADtica-de-criminaliza%C3%A7%C3%A3o-social.pdf>.

MACKIE, K. **Cannabinoid Receptors: Where They are and What They do.** J. of Neuro., 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18426493/>.

MANFORD, M. **Recent advances in epilepsy.** J. neurol., 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28120042/>.

MARZO, V.D. **Endocannabinoids' and other fatty acid derivatives with cannabimimetic properties: biochemistry and possible physiopathological relevance.** Biochim. Biophys. Acta, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9630590/>.

MAZZARI, S., et.al. **N-(2hydroxyethyl) hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulation mast cell activation.** Eur. J. Pharmacol., 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8739213/>.

MECHOULAM, R., et.al. **Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond.** Nat. Rev. Neurosci., 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25315390/>.

MECHOULAM, R., et.al. **identification of na endogenous 2-monoglyceride,**

- presente in canine gut, that binds to cannabinois receptors.** *Biochem. Pharmacol.*, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7605349/>.
- MECHOULAM, R., FRIDE, E., DI MARZO, V. **Endocannabinoids.** *Eur. J. Pharmacol.*, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9831287/>.
- MEHMEDIC, Z., et. al. **Power Trends of D9-THC and others cannabinoids in cannabis preparations confiscated from 1993 to 2008 \***. *J. fosensic. Sci.*, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20487147/>.
- MEISSNER, H., CASCELLA, M. **Cannabidiol (CBD).** *Curr. Med. Chem.*, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310508/>.
- MILLER, M.O.B., et. al. **Cannabis and cannabinoid drug development: evaluating botanical versus single molecule approaches.** *Int. Rev. Psychiatry*, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30179534/>.
- MILLER, R.J. **The cannabis conundrum.** *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24151330/>.
- MOORE, S.A. **Seizures and Epilepsy in cats.** *Vet. Med, (Aulck)*, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32670845/>.
- MOREIRA, F.A. **O sistema endocanabinóide.** In: ZUARDI, A.W., et. al. **Cannabis e Saúde Mental.** 1ª ed. São Paulo: FUNPEC, 2008.
- MULLER, P.B. et al. **Effects of long-term phenobarbital treatment on the liver in dogs.** *J. Vet. Intern. Med.*, 2000. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10772488/>.
- MUNRO, S., THOMAS, K.L., ABU-SAAR, M. **Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids.** *Nature*, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7689702/>.
- NEBLER, J., et. al. **Clinical evaluation of a combination therapy of imepitoin with phenobarbital in dogs with refractory idiopathic epilepsy.** *BMC vet. Res.*, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28118828/>.
- ORDÓÑEZ, A.G., et. al. **Monoacylglycerol lipase (MAGL) as promising therapeutic target.** *Biochem. Pharmacol.*, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30059673/>.
- PACIFICI, G.M. **Clinical Pharmacology of Phenobarbital in Neonates: Effects,**



**Metabolism and Pharmacokinetics.** Curr. Pediatr. Rev., 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26496779/>.

PACKER, R.M.A., VOLK, H.A. **Epilepsy beyond seizures: a review of the impact of epilepsy and its comorbidities on health-related quality of life in dogs.** Vet. Rec., 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26405128/>. Acesso em: 23/06/2021.

PAULO, R.M.; ABREU, B.S. **Cannabis no gerenciamento de patologias.** REVISA. 2015; 4(2): 136-45. Disponível em: <http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/view/247/104>.

PERES, M.; BARROS, A. **Proibição da maconha no Brasil e suas raízes históricas escravocratas.** Rev. Perife., 2011. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/periferia/article/view/3953>.

PERTWEE, R.G. **Cannabinoid pharmacology: the first 66 years.** Br. J. Pharmacol., 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16402100/>.

PERTWEE, R.G. **Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions.** Handb. Exp. Pharmacol., 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26408156/>.

PERTWEE, R.G. **International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid Receptors and Their Ligands: Beyond CB1 and CB2.** Pharmacol. Rev., 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21079038/>.

PERTWEE, R.G. **The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids:  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and  $\Delta^9$ - tetrahydrocannabivarin.** Br. J. pharmacol., 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17828291/>.

PERTWEE, R.G. **The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview.** Int. J. Obes. (lond), 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16570099/>.

PLATT, S.R., HAAG, M. **Canine status epilepticus: a retrospective study of 50 cases.** J. Small. Anim. Pract., 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11996390/>. Acesso em: 23/06/2021.

PODELL, M.; FENNER, W.R. **Bromide Therapy in Refractory Canine Idiopathic Epilepsy.** J. Vet. Intern. Med., 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8263851/>.

POLLIO, A. **The Name of Cannabis: A Short Guide for Nonbotanists.** Cannabis Cannabinoid Res., 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28861494/>.

PORTO, L.A., et. al. **O papel dos canais iônicos nas epilepsias e considerações sobre as drogas antiepilépticas: uma breve revisão.** J. epilepsy clin. Neurophysiol., 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jecn/a/Whgt5zYyZFFfKSpLFzL4Sfs/?lang=pt>. Acesso em: 23/06/2021.

REDDY, D.S. **The utility of cannabidiol in the treatment of refractory epilepsy.** Clin. Pharmacol. Ther, 2016. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27506704/>.

RIBEIRO, S.; LOPES, R.M. **História.** In: RIBEIRO, S. **Maconha, Cérebro e Saúde -** 1ª ed. Rio de Janeiro: Vieira e Lent, 2007.

ROCHA, L.F. **Gabapentina como adjuvante no tratamento de cães com epilepsia idiopática refratários ao fenobarbital ou fenobarbital associado ao brometo de potássio: revisão sistemática.** Unesp, 2013. Disponível: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/126646>.

ROTH, F.C.; DRAGUHN, A. **GABA Metabolism and Transport: Effects on Synaptic Efficacy.** Neural plast., 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22530158/>.

RUSSO, E., GUY, G.W. **A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol.** Med. Hypotheses, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16209908/>.

RUSSO, E.B. **Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-erpenoid entourage effects.** Br. J. Pharmacol., 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21749363/>.

RUSSO, M.E. **The pathophysiology of epilepsy.** Cornell Vet., 1980. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6260428/>.

SAAD, L. **“FUMO DE NEGRO”:** A Criminalização da Maconha no Pós-Abolição. 1ª ed. Salvador: EDUFBA, 2019.

SAITO, V.M., WOTJAK, C.T., MOREIRA, F.A. **Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?.** Braz. J. psychiatry, 2010. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbp/a/dPP9G5tCc8NNkbBj6cbjcwk/?lang=pt>.

SANTOS, L.A. **Sistema endocanabinoide**. In: DIEHL, A., PILLON, S.C. **MACONHA: Prevenção, Tratamento e Políticas Públicas** – 1ª ed. Porto Alegre: ArtMed, 2021.

SCHARFMAN, H. E. **The neurobiology of epilepsy**. Curr. Neurol. Neurosci. Rep., 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17618543/>.

SCHMID, P.C., et.al. **Changes in anandamide levels in mouse uterus are associated with uterine receptivity for embryo implantation**. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9108127/>.

SILVA, A.K., JANOVIK, N., OLIVEIRA, R.R. **Canabidiol e seus efeitos terapêuticos**. In: DIEHL, A., PILLON, S.C. **MACONHA: Prevenção, Tratamento e Políticas Públicas** – 1ª ed. Porto Alegre: ArtMed, 2021.

SILVA, A.S. **Canais iônicos na epilepsia: aspectos fisiopatológicos e terapêuticos**. Rep. Insti. UFPB, 2013. Disponível em: [https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/525?locale=pt\\_BR#:~:text=Os%20canais%20i%C3%B4nicos%20est%C3%A3o%20envolvidos,surgimento%20natural%20desse%20dist%C3%BArbio%20neuronal](https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/525?locale=pt_BR#:~:text=Os%20canais%20i%C3%B4nicos%20est%C3%A3o%20envolvidos,surgimento%20natural%20desse%20dist%C3%BArbio%20neuronal).

SOLOMON, R. **Racism and its effect on cannabis research**. Cannabis Cannabinoid Res., 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32322671/>.

STELLA, N., SCHWEITZER, P., PIOMELLI, D. **A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation**. Nature, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9285589/>.

SUITER, E.L, PACKER, R.M.A, VOLK, H.A. **Comparing the effects of first-line antiepileptic drugs on the gait of dogs with idiopathic epilepsy**. Vet. Rec., 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27302918/>.

THOMAS, W.B. **Idiopathic epilepsy in dogs and cats**. Vet. Clin. North. Am Small Anim. Pract., 2010. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19942062/>.

TREIMAN, D.M. **GABAergic mechanisms in epilepsy**. J. epilepsy, 2001.

VOLLNER, L., BIENIEK, D., KORTE, F. HASHISH. XX. **Cannabidivarin, a new**

**hashish constituent.** Tetrahedron Lett., 1969. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5778489/>.

WALLACE, M., et al. **The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency, and duration in a model of temporal lobe epilepsy.** J. Pharmacol. Exp. Ther., 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12954810/>. Acesso em: 23/06/2021.

WALLACE, M.J., et al. **Assessment of the role of CB receptors in cannabinoid 1 anticonvulsant effects.** Eur. J. Pharmacol., 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11779037/>.

WATSON, F. et al. **Behavioural changes in dogs with idiopathic epilepsy.** Vet. Rec., 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31554714/>.

XAVIER, D.G. **Casística clínica e cirúrgica de uma clínica veterinária, na cidade de Camaquã/RS, durante o período de 2008 a 2011.** Equalis, 2012. Disponível em: <https://www.equalisveterinaria.com.br/wp-content/uploads/2018/12/Daniela-Goulart-Xavier.pdf>

ZUARDI, A.W. **Aspectos Históricos da Cannabis na Medicina e em Saúde Mental.** In: ZUARDI, A.W., et al. **Cannabis e Saúde Mental** – 1ª ed. São Paulo: FUNPEC, 2008.

ZYGMUNT, P.M., et al. **Studies on the effects of anandamide in rat hepatic artery.** Br. J. pharmacol., 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9422814/>.