

USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA EM CÃES : REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fernanda Miriam da Silva^{1*}, Kamille Vitória Reis de Sousa Oliveira², Samuel Mendes de Assis³, Milena Cardoso Gil⁴, Beatriz Vieira de Sales⁵, Nádia Santos Ribeiro⁶, Raquel Rodrigues Soares Santos⁷.

¹Discente no Curso de Medicina Veterinária – Sociedade Educacional de Santa Catarina - UNISOCIESC – Joinville/SC – Brasil – *fernandamiriam100@gmail.com

⁷Docente do Curso de Medicina Veterinária – Centro Universitário de Contagem – UNA Linha Verde – Contagem/MG – Brasil

INTRODUÇÃO

A crise ou ataque epilético é definido como a manifestação clínica de um excesso de atividade elétrica hipsincronizada nos neurônios do córtex cerebral produzindo uma alteração no estado da consciência, na atividade motora e na atividade autônoma. Representa uma alteração da função cerebral temporária que produzirá alguns sintomas ou outros, dependendo da localização do ataque (foco epileptogênico)¹. Na atualidade, uma das alternativas terapêuticas para a epilepsia canina é a *Cannabis Nativa* que vem demonstrando resultados satisfatórios através de diversos estudos realizados^{2,3}.

METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão bibliográfica sobre o uso terapêutico do Canabidiol para a epilepsia canina. Foi realizada pesquisas por meio artigos e revistas científicas, através das plataformas como Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), The Veterinary Journal. Entre o período de 2017 a 2022. Utilizando-se os seguintes descritores: “Cannabis”, “Canabidiol”, “Epilepsia”, “cães”, “tratamento”.

RESUMO DE TEMA

A epilepsia é a desordem neurológica mais comum nos cães, e atinge entre 0,5% e 5,7% da população nessa espécie, e ainda que existam variados medicamentos para limitar as crises, uma parcela dos cães é fármaco-resistente ou então sofre demasiadamente com os seus efeitos colaterais². Os tratamentos devem ser iniciados com o uso de fenobarbital ou brometo de potássio, no entanto, essas medicações não propiciam a resposta desejada em 20% a 30% dos animais².

Apesar de no mercado existirem diversos medicamentos alopáticos indicados para o controle da epilepsia, há dois grupos de pacientes que carecem de um tratamento diferente: os que não apresentam o resultado desejado no controle das crises e os que sofrem significativamente com os seus efeitos tóxicos. Assim, os compostos da *Cannabis sativa* ganham bastante importância, pois possuem um mecanismo de ação diferenciado e relativa ausência de toxicidade.⁴

A cannabis, popularmente conhecida como maconha, pertence à família Cannabaceae (família do cânhamo) e é uma erva de origem asiática de crescimento baixo e ramificada densa⁵. A planta contém numerosos (> 100) fitocanabinóides⁶. Entre estes, o canabidiol (CBD) e o tetraidrocanabinol $\Delta 9$ ($\Delta 9$ -THC) são os mais bem caracterizados. Em relação ao uso médico de produtos à base de cannabis, é importante considerar que os fitocanabinóides, incluindo CBD e $\Delta 9$ -THC, diferem em grande parte em relação à sua farmacodinâmica e cinética^{7,8}. Até agora, os mecanismos exatos de controle de crises epiléticas por CBD não foram elucidados em pacientes veterinários ou humanos. No entanto, algumas pesquisas apontam três alvos possíveis, o que pode ser relevante para os efeitos do CBD (Fig. 1)⁹.

Existem dados emergentes relativos à farmacocinética, segurança e eficácia da CBD em animais de estimação, particularmente para epilepsia e osteoartrose (OA)¹⁰. Sua utilização é milenar e atualmente a planta vem sendo estudada para o tratamento de doenças como o glaucoma, convulsões epiléticas e no alívio de dores e espasmos musculares. O principal composto químico estudado da planta é o canabidiol, por não ser psicoativo, o qual atua em diversos sistemas de receptores sem apresentar efeitos adversos tóxicos.¹¹

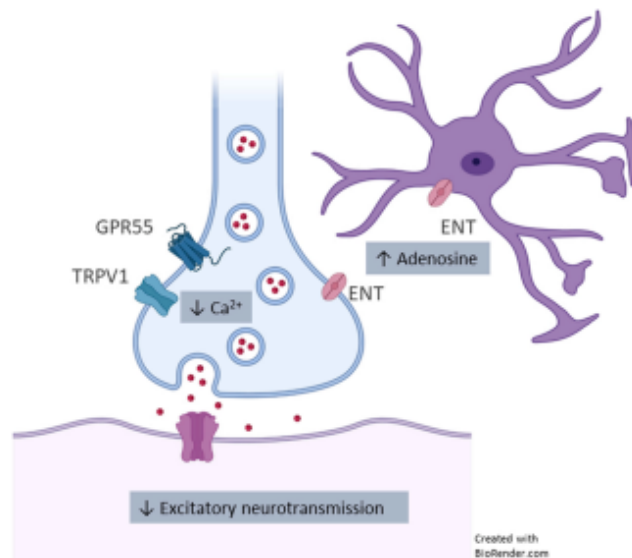


Figura 1: Mecanismos propostos dos efeitos anticonvulsivantes do canabidiol (CBD). (Fonte: *The Veterinary Journals*, 2022).

Tem sido sugerido que o CBD pode limitar a excitabilidade neuronal com base em redução das concentrações de cálcio intracelular pré-sináptico, que por sua vez previne a liberação excessiva de neurotransmissores¹². Evidências experimentais sugerem que esses efeitos sobre as concentrações de cálcio podem ser mediados por um antagonismo funcional nos receptores 55 acoplados a proteínas G (GPR55) e uma dessensibilização dos receptores vanilóides 1 (TRPV1). Além disso, um impacto do CBD nas concentrações de adenosina extracelular tem sido proposto como um mecanismo de ação¹². A adenosina pode atuar como um anticonvulsivante endógeno que contribui para o término da convulsão. Este efeito da adenosina foi proposto para ser mediado por um impacto sobre os fluxos de cálcio e potássio, que, por um lado, pode afetar a liberação de neurotransmissores pré-sinápticos e, por outro lado, pode contribuir para a hiperpolarização pós-sináptica, resultando em uma ativação reduzida dos receptores NMDA maternos Gluta¹³.

Em um estudo realizado com 26 cães com epilepsia idiopática intratável e fármaco refratário, entre outros fatores associados para avaliação, os cães foram aleatoriamente alocados a um grupo que recebeu óleo infundido com CBD com administração oral duas vezes por dia de 2,5 mg/kg de CBD (n = 12) e a um grupo placebo que recebeu o mesmo óleo sem CBD (n = 14). Os dados de convulsão das 16 semanas anteriores ao início do estudo foram considerados como dados de base para comparação com a fase de estudo. Enquanto a frequência média mensal de convulsões não foi afetada no grupo placebo, uma redução de 33% tornou-se evidente em cães tratados com CBD. As concentrações plasmáticas de CBD foram repetidamente analisadas 4, 8 e 12 semanas após o início do estudo. Curiosamente, uma correlação negativa foi confirmada entre a mudança por centagem na frequência das convulsões e os níveis plasmáticos de CBD³. Os autores concluíram que são necessários estudos de acompanhamento para avaliar a eficácia do CBD em populações maiores de pacientes caninos com epilepsia idiopática como base para conclusões robustas. Além disso, eles discutiram se doses mais altas podem ser necessárias para alcançar efeitos terapêuticos relevantes.

Outro ensaio clínico em 14 cães com nível de confiança idiopática (IVETF II) ou epilepsia idiopática presumida (IVETF I)¹⁴. Os cães



X Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente

receberam placebo ou extrato de cânhamo rico em CBD/ácido canabidiólico (CBDA) numa preparação de óleo de sésamo. O tratamento foi trocado após 3 meses. Durante a exposição ao CBD/CBDA, a frequência das crises, bem como o número de dias com atividade convulsiva foram significativamente menores do que durante a fase placebo¹⁴. O número de responsivos com uma redução de 50 % na frequência das convulsões ascendeu a seis dos 14 cães na fase de tratamento com CBD/CBDA, ao passo que uma respectiva redução não foi observada enquanto os cães estavam tomando placebo. Exceto por aumentos leves na fosfatase alcalina, sem alterações nas contagens de sangue e soro. Além disso, os dados argumentaram contra um impacto relevante nas concentrações séricas de fenobarbital, zonisamida e brometo. De acordo com relatos anteriores, os eventos adversos foram menores com sonolência e ataxia observadas em três e quatro cães, respectivamente¹⁴.

Um estudo com 6 cães da raça Beagle no qual teve objetivo de avaliar a interação entre o canabidiol (CBD) e o fenobarbital (PB) quando administrados simultaneamente a cães saudáveis. Onde houve 3 fases, foi realizada da seguinte forma: fase 1, determinação de CBD PK e avaliação da tolerabilidade de CBD por 3 protocolos de dose única de CBD (5 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg) seguidos por dosagem de CBD de 2 semanas; fase 2, Um estudo de PK de dose única, de 3 vias, cruzado, com administração de CBD (10 mg/kg), PB (4 mg/kg) ou CBD (10 mg/kg) mais PB (4 mg/kg); e fase 3, avaliação da administração crônica de PB (4 mg/kg, q 30 d) seguida de um estudo de CBD (10 mg/kg) de dose única. Embora houvesse variações nas variáveis CBD PK em cães que recebem CBD sozinho ou em conjunto com PB, não foram encontradas diferenças significativas nas variáveis CBD PK. Não foi observada diferença significativa nas variáveis PB PK de cães que receberam PB sozinhos ou com CBD. Durante a administração crônica de CBD, foram observados sinais gastrointestinais em 5 cães. Em doses diárias de 10 a 20 mg/kg/d, observou-se hipóxia em 5 cães e aumento das atividades séricas de fosfatase alcalina (ALP) (variação de 301 a 978 U/L) em 4 cães. Um aumento significativo na atividade de ALP foi observado com a administração crônica de CBD durante a fase 1 entre o dia 0 e o dia 14.¹⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos dados mostrados do uso da Cannabis para pacientes refratários a certos medicamentos e/ou decorrentes de epilepsia intratável, a integração desse composto na terapêutica traz resultados positivos. No entanto, seu uso deve ser acompanhado sempre com o Médico Veterinário. Além disso, é importante destacar a importância e necessidade de mais estudos aprofundados, visto que, em alguns países o uso da cannabis ainda é restrito, o que dificulta a ampliação de mais pesquisas na área, e, conseqüentemente, em tratamentos mais assertivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PUYO, M.S. CARACTERÍSTICAS Y PREVALENCIA DE LA EPILEPSIA EN LA ESPECIE CANINA Y FELINA [graduação]. Facultad de Veterinaria: Universidad Zaragoza, 2017.
2. SIQUEIRA, E. G M.; BOTTOSSO, B. M. Uso da Cannabis na epilepsia humana e canina. Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP, São Paulo, v. 19, n. 1, 2021.
3. MCGRATH, S. et al. Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. Journal of the American Veterinary Medical Association, Colorado, v. 154, n. 11, 2019.
4. RUSSO E.B. Cannabis and epilepsy: An ancient treatment returns to the fore. *Epilepsy Behav.* 2017;70(Pt B):292-297.
5. DE BRYNE, N.; HOLMES, D.; SANDLER, I.; STILES, E.; SZYMANSKIS, D.; MOODY, S.; NEUMANN, S.; ANADÓN, A. Cannabis, Cannabidiol Oils and Tetrahydrocannabinol—What Do Veterinarians Need to Know? *Animals* 2021, 11, 892.

6. AMIN, M.R., ALI, D.W., 2019. Pharmacology of medical cannabis. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1162, 151–165.
7. LUCAS, C.J., GALETTIS, P., SCHNEIDER, J., 2018. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology* 84, 2477–2482.
8. ALVES, P., AMARAL, C. TEIXEIRA, N., CORREIA-DA-SILVA, G., 2020. Cannabis sativa: much more beyond $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol. *Pharmacological Research* 157, 104822.
9. POTSCHKA, H. et al. Cannabidiol in canine epilepsy. *The Veterinary Journal.* 2022.
10. BRUTLAG, A. HOMMERDING, H. Toxicology of Marijuana, Synthetic Cannabinoids, and Cannabidiol in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2018;48(6):1087-1102.
11. MEDEIROS, F.C. et al. Uso medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia. *Braz. J. of Develop., Curitiba,* v. 6, n. 6, p. 41510-41523, jun. 2020.
12. GRAY, R.A., WHALLEY, B.J., 2020. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disorders* 22, 10–15.
13. PURNELL, B., MURUGAN, M., JANI, R., BOISON, D., 2021. The good, the bad, and the deadly: adenosinergic mechanisms underlying sudden unexpected death in epilepsy. *Frontiers in Neuroscience* 15, 708304.
14. GARCIA, G.A., et al. 2022. Safety and efficacy of cannabidiol-cannabidiolic acid rich hemp extract in the treatment of refractory epileptic seizures in dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 29, 9:939966.
15. DORAN, C.E. et al. Drug-drug interaction between cannabidiol and phenobarbital in healthy dogs. *American journal of veterinary research* vol. 83,1 86-94. 1 Nov. 2021.

APOIO:

