

USO DA CANNABIS NA EPILEPSIA humana e canina

Cannabis use in human and canine epilepsy

Emerson Gonçalves Martins de Siqueira¹; Bárbara Marchesin Bottosso^{2*}

***Autor Correspondente:** Bárbara Marchesin Bottosso. Rua João Ribeiro de Barros, 1850 - casa 6D, Vila Odim Antão, Sorocaba, SP, Brasil. CEP: 18090-602.

E-mail: barbarasorocaba@hotmail.com

Como citar: 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, DOI: <https://doi.org/10.36440/recmvz.v19i1.38128>.

Cite as: SIQUEIRA, E. G M.; BOTTOSSO, B. M. *Cannabis* use in human and canine epilepsy. **Journal of Continuing Education in Veterinary Medicine and Animal Science of CRMV-SP**, São Paulo, v. 19, n. 1, 2021, DOI: <https://doi.org/10.36440/recmvz.v19i1.38128>.

Resumo

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais prevalentes nos cães e é uma condição crônica de crises recorrentes. Apesar de existirem diversos medicamentos para o seu tratamento, muitos pacientes sofrem com seus efeitos tóxicos ou não obtêm o controle desejado das crises. Para esses pacientes, o uso da planta *Cannabis sativa* torna-se uma valiosa alternativa. A combinação farmacológica entre canabidiol e tetrahydrocannabinol apresenta-se como a melhor opção para o tratamento das crises epiléticas em humanos, com efeitos deletérios praticamente inexistentes e resposta terapêutica eficiente. O presente trabalho revisou a fisiopatologia da epilepsia e como a *Cannabis sativa* atua no seu controle. Concluiu-se que, na Medicina Veterinária, essa planta pode ser uma opção de tratamento para os animais que não conseguem reduzir a frequência, a duração ou a intensidade das crises epiléticas com os medicamentos disponíveis, por isso, faz-se necessário a realização de mais estudos em animais.

Palavras-chave: *Cannabis*. Canabidiol. Epilepsia. Cães.

Abstract

Epilepsy is one of the most prevalent neurological diseases in dogs, and it's a chronic condition of recurrent epileptic seizures. Although there are several drugs available for its treatment, many patients suffer their toxic effects or do not obtain the desired control of seizures. For such patients, the use of the *Cannabis sativa* plant becomes a valuable treatment alternative. The pharmacological combination between cannabidiol and tetrahydrocannabinol is the best option for the treatment of epileptic seizures in human, with virtually no deleterious effects and efficient therapeutic response. This paper revised the pathophysiology of epilepsy and how *Cannabis sativa* acts for controlling this disorder. It was concluded that, in Veterinary Medicine, this plant could be a treatment option

1 Docente, Instituto Bioethicus, Faculdade de Jaguariúna, Pós-graduação lato sensu em Neurologia Veterinária, Botucatu, SP, Brasil

2 Médica-veterinária, Universidade Federal de Lavras, Lavras, MG, Brasil



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

for animals that are unable to reduce the frequency, the duration or severity of the seizure with the available drugs. Therefore, it is necessary the development of further studies in animals.

Keywords: *Cannabis*. Canabidiol. Epilepsy. Dogs.

Introdução

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 colaterais (MCGRATH *et al.*, 2019). Esses pacientes possuem qualidade e expectativa de vida menores, pois têm risco maior de morte súbita na crise e risco de outras formas de mortalidade associadas à epilepsia, inclusive porque a epilepsia é um distúrbio progressivo associado à perda contínua de função e tecido cerebral (ROSENBERG *et al.*, 2015; VOLK *et al.*, 2015). Por essas razões, é de suma importância que tais pacientes tenham acesso a outras terapias. Na atualidade, a planta *Cannabis sativa* tem se mostrado como uma promissora opção terapêutica para pacientes com epilepsia (MCGRATH *et al.*, 2019).

Epilepsia

A crise epiléptica é um distúrbio cerebral complexo, causada por atividade elétrica de forma repetida, excessiva e hipsincrônica dos neurônios cerebrais (MARTINEZ; BAENA; LISETH, 2016; VOLK *et al.*, 2015). De acordo com a classificação feita pela International League Against Epilepsy (Liga Internacional contra a Epilepsia), em 2017, as crises podem ser classificadas como: crise generalizada, focal, combinação de generalizada e focal, e também há um grupo considerado como desconhecido (SCHEFFER *et al.*, 2017).

Na crise generalizada, a descarga no córtex cerebral ocorre de maneira difusa nos dois hemisférios e a consciência é afetada (MARTINEZ; BAENA; LISETH, 2016). A crise pode ser mioclônica, atônica, tônica e tônico-clônica (grande mal) (SCHEFFER *et al.*, 2017). Nos animais, essa última é a mais frequente, apresentando-se decúbito por queda, perda do estado de consciência, extensão rígida dos membros, apneia e, eventualmente, opistótono. (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Nas crises epilépticas parciais ou focais, há uma descarga neural anormal em uma região circunscrita do hemisfério cerebral, e geralmente estão relacionadas a processos infecciosos, origem traumática ou neoplasias (MARTINEZ; BAENA; LISETH, 2016).

As crises epilépticas focais são classificadas em três tipos: com atividade motora focal (por exemplo, piscar ritmado, espasmo facial ou empurrões rítmicos de uma extremidade), com atividade autonômica (como midríase, êmese) ou comportamental (mudança breve de comportamento, como inquietação e medo) (BERENDT *et al.*, 2015).

O status epilepticus consiste em crises epilépticas sucessivas, com recuperação incompleta entre os eventos. É uma emergência neurológica na clínica veterinária, com a taxa de mortalidade em torno de 25% (VARANDAS, 2017). Esses pacientes podem desenvolver dano cerebral permanente ou tornarem-se refratários aos fármacos. As causas do estado epiléptico são variadas, como toxicidades metabólicas, retirada repentina das medicações antiepilépticas e doenças cerebrais com características progressivas (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Na crise epiléptica, pode haver hipóxia cerebral transitória, causando necrose laminar central, a qual gera sinais neurológicos permanentes como cegueira cortical. É comum cães com status epilepticus apresentarem hipertermia, a qual intensifica a tumefação neuronal e edema cerebral (LORENZ; KORNEGAY, 2006), por isso é fundamental a administração de medicação apropriada para evitar as crises.

Na visão farmacológica, o sucesso da terapia antiepiléptica consiste em reduzir a excitabilidade do tecido neuronal, aumentando o tônus inibitório (MATOS *et al.*, 2017). 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 animais (MCGRATH *et al.*, 2019). Em nosso país, o fenobarbital é a medicação de primeira escolha em cães, pois age mais rapidamente que o brometo de potássio e outros fármacos acessíveis. Como monoterapia, o fenobarbital controla as crises epiléticas (reduz pelo menos 50% o número de crises) em 76% dos cães (AIELLO *et al.*, 2017). Quando esses fármacos não surtem o efeito desejado, há outras opções de medicamentos. Porém, cada um deles possui efeitos colaterais distintos. O fenobarbital em cães, por exemplo, pode ocasionar hepatotoxicidade, sedação, polidipsia, ataxia e polifagia (CHARALAMBOUS *et al.*, 2016).

Uma opção farmacológica para cães com epilepsia refratária, por exemplo, é a administração do levetiracetam. No entanto, foi observada que há uma redução significativa da biodisponibilidade do levetiracetam quando ele é associado ao fenobarbital, e o mesmo fenômeno ocorre quando é associado ao brometo de potássio, porém, com menor intensidade (MUÑANA ; OSBORNE-NETTIFEE; PAPICH, 2015).

Cannabis sativa

Nas últimas décadas, a ciência médica obteve significativos avanços nos estudos realizados para comprovar os benefícios da planta *Cannabis sativa* na área da saúde, pois a partir dela são extraídas substâncias químicas que se ligam em receptores específicos do organismo (ALBUQUERQUE NETO *et al.*, 2016). Em muitos países já foi aprovado o uso dos canabinoides para pacientes humanos (HERRERA; BURNEO, 2018). Os estudos sobre o uso da *Cannabis sativa* na Medicina Veterinária são incipientes, porém, a análise dos dados disponíveis sugere que a *Cannabis* também poderá oferecer diversos benefícios para os animais (REPETTI *et al.*, 2019).

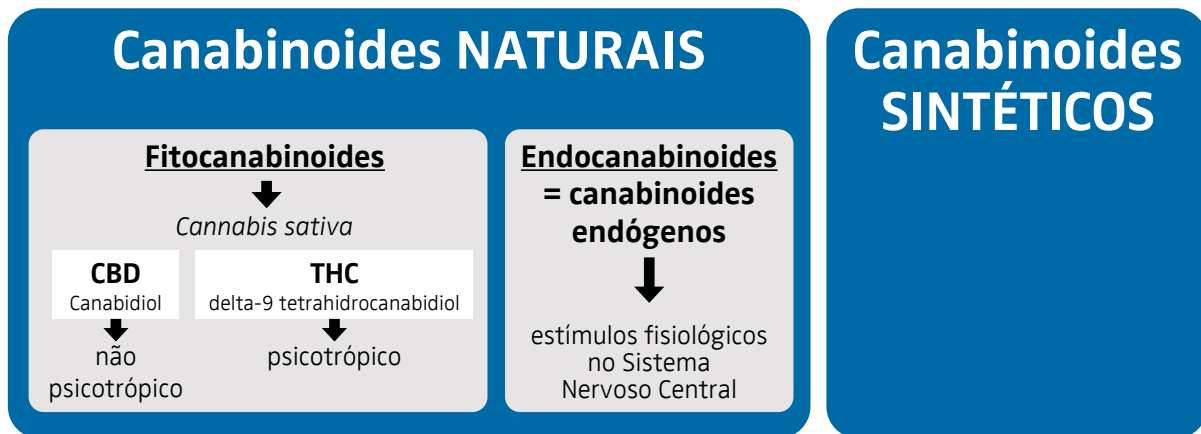
Apesar de no mercado existirem diversos medicamentos alopáticos indicados para o controle da epilepsia, há dois grupos de pacientes que carecem de um tratamento diferente: os que não apresentam o resultado desejado no controle das crises e os que sofrem significativamente com os seus efeitos tóxicos. Assim, os compostos da *Cannabis sativa* ganham bastante importância, pois possuem um mecanismo de ação diferenciado e relativa ausência de toxicidade (RUSSO, 2016).

Os canabinoides podem ser naturais (fitocannabinoides e endocannabinoides, estes também são chamados de canabinoides endógenos) ou sintéticos. Os fitocannabinoides são substâncias naturais extraídas de plantas pertencentes ao gênero *Cannabis*. Já os endocannabinoides também são naturais, mas produzidos pelo Sistema Nervoso Central (SNC), a partir de estímulos fisiológicos (PAMPLONA, 2014).

Na *Cannabis sativa* já foram identificadas mais de 104 fitocannabinoides, porém os principais são o canabidiol (CBD) e o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). A proporção de THC, psicotrópico, é maior que a de CBD, não psicotrópico, destaca-se ainda que a CBD já tem as suas propriedades antiepilépticas estabelecidas *in vitro* (MCGRATH *et al.*, 2019; ROSENBERG *et al.*, 2015). Se o THC for utilizado isoladamente, poderá causar sintomas psicóticos, como alucinação, aumento da percepção das cores, sons, texturas, e aumento exagerado do apetite; efeitos depressores, como relaxamento físico; e efeitos físicos, como taquicardia, xerostomia, midríase, hiperemia conjuntival, redução da acuidade auditiva, aumento da acuidade visual, broncodilatação, diminuição da percepção dolorosa, hipotermia, tonturas, incoordenação motora e hipotensão ortostática (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008; PAMPLONA, 2014).

Os canabinoides sintéticos são substâncias produzidas em laboratório mimetizando-se o THC ou CBD, como exemplo, Marinol® dos Estados Unidos, que é o THC sintético (PAMPLONA, 2014).

Figura 1 – Resumo dos tipos de canabinoides



Fonte: Os autores (2021).

Tanto em animais quanto nos humanos já foram identificados dois tipos de receptores para canabinoides: receptor endocanabinoide, tipo 1 (receptor CB1) e tipo 2 (receptor CB2) (ABRAMS, 2016).

O receptor CB1 localiza-se no SNC, no córtex frontal, cerebelo, núcleos da base, hipocampo e região límbica cerebral (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008; BRUCKI *et al.*, 2015; REPETTI *et al.*, 2019), mas também estão presentes na medula espinhal, gânglios da medula dorsal, células endoteliais, adipócitos, tecido muscular, hepatócitos e trato gastrointestinal, sistema nervoso entérico e nervos periféricos (ABRAMS, 2016; BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008; REPETTI *et al.*, 2019).

Os fitocanabinoides em geral e endocanabinoides agem no CB1, provocando diminuição da liberação de neurotransmissores (PAMPLONA, 2014), ou seja, inibindo neurotransmissores (NTs) na via final em terminais gabaérgicos (sinapses inibitórias do SNC) e, em menor dimensão, nos terminais glutamatérgicos (sinapses excitatórias do SNC), alterando mecanismos de plasticidade de sinapses inibitórias e excitatórias, tanto em curto quanto em longo prazo (BRUCKI *et al.*, 2015).

Dependendo do local onde os endocanabinoides são produzidos, eles produzem efeitos fisiológicos bastante distintos, como: redução do limiar de dor, regulação térmica e do apetite, modulação de processos cognitivos, funcionamento motor, sono, neurodesenvolvimento, neuroproteção e liberação de hormônios. A “tétrade” de efeitos canabinoides refere-se ao uso de altas doses de fitocanabinoides e inclui analgesia, sedação, hipotermia e catalepsia (CRIPPA *et al.*, 2005; PAMPLONA, 2014). Os endocanabinoides se ligam somente a receptores locais e são rapidamente inativados em condições fisiológicas (REVILLA, 2018).

O CBD possui afinidade muito baixa com receptores CB1 e CB2, mas é um grande agonista dos canais Potencial Receptor Transiente (TRP), receptores 5- hidroxitriptamina 1 alfa e receptores de glicina. Já a sua ação antagonista se dá pelos dos canais TRP da melastatina tipo 8, canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo T e receptor GPR55 acoplado à proteína G (ROSENBERG *et al.*, 2015). Os TRP são canais catiônicos que possuem uma grande variedade de mecanismos de ativação e são alvos de compostos derivados de plantas (ALMEIDA, 2011). Em função da característica não psicoativa do CBD, da ausência de efeitos colaterais e das propriedades antiepilépticas do CBD, essa substância possui grande potencial para ser utilizada como droga antiepiléptica (MCGRATH *et al.*, 2019).

O receptor CB2, por sua vez, encontra-se nas células do sistema imunológico (ABRAMS, 2016), baço, células B, células T, amígdalas e células microgliais ativadas (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008; REPETTI *et al.*, 2019). A ativação dos receptores CB2 pelos canabinoides suscita efeitos na modulação da dor e inflamação, além de aumentar a taxa de apoptose das células neoplásicas (ABRAMS, 2016; REPETTI *et al.*, 2019).

O THC liga-se igualmente nos receptores CB1 e CB2. Os outros fitocanabinoides possuem afinidade maior ou menor com um receptor ou outro (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008).

Os NTs realizam a comunicação entre os neurônios e, na crise epiléptica, os principais envolvidos são o GABA (ácido gama-amino-butírico, que é inibitório) e o glutamato (ácido glutâmico, que é excitatório) (TELES, 2017).

Em um estado normal, os potenciais de excitação pós-sinápticos são seguidos por estímulos inibitórios mediados pelo GABA. Mas quando há falha na inibição ou excesso de excitação, os neurônios ficam hipersincronizados e estimulam progressivamente uma maior quantidade de neurônios a fazer o mesmo e, assim, disparam uma crise. Isso gera uma excitotoxicidade glutaminérgica, com lesões e morte neuronal (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Esses disparos neuronais repetidos requerem grande atividade metabólica dos neurônios, que é exacerbada pela excitotoxicidade do glutamato e pela diminuição da inibição gabaérgica (BING, 2014).

A farmacologia do CBD é complexa, mas muitas de suas ações resultam da sua ação inibitória sobre a recaptação e degradação da anandamida, assim haverá ativação do receptor CB1 que realiza a inibição de NTs. Ou seja, o CBD interrompe o foco de origem da atividade epileptiforme proveniente de circuitos que se localizam em receptores CB1 de neurônios glutamatérgicos (neurotransmissores excitatórios) (MATOS *et al.*, 2017).

O organismo naturalmente produz canabinoides endógenos (endocanabinoides), ou seja, substâncias que se ligam (ativam) aos receptores CB1 e CB2 e causam alterações na sinalização intracelular (ABRAMS, 2016).

Os endocanabinoides são produzidos a partir de fosfolipídios de membrana, nos dendritos e corpo celular de neurônios pós-sinápticos (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008; BRUCKI *et al.*, 2015), são eles: anandamida (n-aracdonil-etanolamina) (PAMPLONA, 2014), 2-araquidonilglicerol (2-AG) (BRUCKI *et al.*, 2015) e 2-aracdonilgliceril éter (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008). Além disso, eles não ficam armazenados em vesículas, mas são liberados imediatamente após o estímulo pós-sináptico para agirem na modulação dos neurônios pré-sinápticos (neurotransmissão retrógrada), ou seja, são solicitados quando há necessidade de modular ou reparar a atividade de outros mediadores (ROSENBERG *et al.*, 2015). Em razão do envolvimento em um número maior de vias metabólicas, os níveis celulares e teciduais do 2-AG são maiores em comparação ao de anandamida (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016).

A ativação direta dos receptores metabotrópicos do NT glutamato, ou então a despolarização da célula pós-sináptica, resultam no aumento de cálcio intracelular, que por sua vez estimula cascatas do segundo mensageiro que suscitam a síntese de endocanabinoide e a sua ligação (ROSENBERG *et al.*, 2015) (ou do fitocanabinoides ou do canabinoides sintéticos) com seus respectivos receptores (BRUCKI *et al.*, 2015). Em seguida, ocorrem reações em diversos componentes intercelulares, como: abertura dos canais de potássio, inibição da enzima adenilato ciclase, diminuição da transmissão dos sinais e fechamento dos canais de cálcio, o que causa um decréscimo na liberação de neurotransmissores (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008).

O resultado da interação entre um canabinoide e o seu receptor depende de muitos fatores, inclusive de moléculas que competem com os sítios de ligação do receptor. Os agonistas dos receptores canabinoides podem ser classificados de acordo com a eficácia, que define a extensão máxima do sinal que esses fármacos transmitem às células, e com a potência de interação com o receptor canabinoide, que irá definir a dose efetiva do fármaco. Comparativamente, a potência e a eficácia do THC são menores em relação aos canabinoides sintéticos que, por sua vez, são mais potentes e eficazes que os agonistas endógenos (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008).

O sistema endocanabinoide (SEC) ou canabinoide endógeno (anteriormente chamado de sistema canabinérgico endógeno) engloba os endocanabinoides, suas enzimas de síntese e de catabolismo (metabolização) e seus respectivos receptores endocanabinoides (LESSA; CAVALCANTI; FIGUEIREDO, 2016; REVILLA, 2018).

Os efeitos dos endocanabinoides variam de acordo com a região do cérebro na qual tais NTs são produzidos. Já os fitocanabinoides desencadeiam efeitos em qualquer região do cérebro que possua receptores CB1. Eles atuam como moduladores do sistema endocanabinoide (MAIDA; DAENINCK, 2016).

Ao longo dos anos, percebeu-se que combinações de CBD e THC são melhor toleradas em comparação com o THC isolado, uma vez que o CBD equilibra os efeitos adversos do THC e diminui a suscetibilidade à psicose. Por essa razão, as indústrias farmacológicas atuais estão produzindo uma mistura desses dois fitocanabinoides (CBD e THC), em diferentes proporções, ao invés de THC puro (PAMPLONA, 2014).

A utilização de altas doses de THC em animais pode desencadear crises epiléticas, e acredita-se que esse fenômeno seja semelhante ao que ocorre em animais com uso de medicações para tal patologia quando a dose é alta. Como no caso de doses excessivas de carbamazepina suscitando crises tônicas (RUSSO, 2017).

McGrath *et al.* (2019) trabalharam com cães que apresentavam epilepsia idiopática intratável: um grupo recebeu óleo de CBD (2,5 mg/kg) via oral duas vezes ao dia durante 12 semanas, e o outro recebeu placebo. Os cães que utilizaram a *Cannabis sativa* tiveram uma significativa redução da atividade convulsiva (33%), e seus tutores não observaram alterações comportamentais. Porém, para ser considerado um tratamento efetivo, os cães deveriam apresentar redução da atividade convulsiva em 50% ou mais da frequência mensal das convulsões, o que não ocorreu. Assim, o autor sugere que novos estudos sejam realizados para o estabelecimento de uma dosagem mais alta de CBD capaz de reduzir o número de crises em valores iguais ou superiores a 50%.

Consroe *et al.* (1975) analisaram os efeitos pró-epiléticos do THC em animais e verificaram que parte dos efeitos deletérios, inclusive do CBD, sucederam-se somente quando as doses utilizadas eram praticamente letais.

Rosenberg *et al.* (2015) reuniram os resultados obtidos de 34 investigações que avaliaram o efeito do THC sobre crises de epilepsia em seis espécies animais. As constatações obtidas foram que o fitocanabinoide evitou as crises em 61,8%, facilitou o seu desencadeamento em 2,9%, apresentou efeitos mistos em 2,9% e não teve efeito significativo em 32,4%. Vale ressaltar que em ratos e camundongos foi constatado o efeito pró-epilético do THC, mas as diferenças de CB1 são espécie-específicas, podendo apresentar diferentes expressões. Além disso, o THC mostrou potencialização dos efeitos do fenobarbital e da fenitoína nos modelos com crises generalizadas. Em ratos e camundongos, o CBD reduziu 80,5% das crises epiléticas dos animais. Em nenhuma das espécies trabalhadas, o CBD mostrou efeito pró-epilético (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM, 1996).

Conclusão

Os efeitos adversos observados na Medicina Humana com o uso da *Cannabis sativa* nos ensaios para epilepsia são nulos, leves ou, no máximo, moderados e incluem diarreia, náusea, tonturas, fadiga, sonolência, fraqueza aumentada, alterações de humor, distúrbio da mucosa oral, odor desagradável do paladar, boca seca e sonolência. O THC é o responsável pelos efeitos mais fortes, por isso, em alguns países os laboratórios estão manipulando uma quantidade de CBD maior que a do THC, assim quando há efeitos adversos, eles advêm principalmente do CBD e portanto são mais brandos, como, por exemplo, sonolência (DEVINSKY *et al.*, 2016; ROSENBERG *et al.*, 2015).

A retirada do THC em ratos, que utilizaram o THC por tempo prolongado, desencadeou crises de rebote e respostas elevadas semelhantes à ansiedade. Já em macacos, foram observados sintomas de crise de abstinência, como agressividade, hiperirritabilidade e anorexia (ROSENBERG *et al.*, 2015).

Em cães, o uso do óleo de CBD (2,5mg /kg), duas vezes ao dia, durante 12 semanas, causou apenas o aumento significativo da atividade de fosfatase alcalina sérica (MCGRATH *et al.*, 2019). Já quando o THC e o CBD foram utilizados na proporção de 1: 1, não foram observados efeitos significativos de abstinência, intoxicação e intolerância, ou seja, acredita-se que o CBD possa neutralizar os efeitos dominantes do THC (ROSENBERG *et al.*, 2015).

Rosenberg *et al.* (2015) analisaram os resultados de investigações retrospectivas realizadas em animais e humanos e constataram que a administração da *Cannabis sativa* pode alterar o desenvolvimento do cérebro e a sua estrutura, gerando anormalidades funcionais de longa duração. Quando o seu uso é intenso ou precoce, pode causar, por exemplo, a diminuição do desenvolvimento ou integridade da substância branca, aumento da impulsividade e padrões anormais de ativação na realização de tarefas cognitivas.

A despeito de existirem diversas investigações analisando o uso do CBD e THC em neurologia, sobretudo em epilepsia, tanto no homem como nos animais, ainda há a necessidade da padronização de doses e a regulamentação do uso da *Cannabis* medicinal e dos seus derivados em Medicina Veterinária, no Brasil. &

Referências

- ABRAMS, D. I. Integrating *cannabis* into clinical cancer care. **Current oncology**, Toronto, v. 23, n. 2, p. 8-14, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3747/co.23.3099>. Disponível em: <http://www.current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/3099/2051>. Acesso em: 10 out. 2019.
- AIELLO, G. *et al.* Aspectos terapêuticos de cães com diagnóstico presuntivo de epilepsia idiopática. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 45, p. 1-9, 2017.
- ALBUQUERQUE NETO, W. F. *et al.* Effect of Canabidiol in the treatment of epilepsy. *In*: INTERNATIONAL CONFERENCE ON MULTIDISCIPLINARY SCIENCES, 2., 2016, Switzerland. **Anais [...]** Switzerland: Sciforum, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3390/mol2net-04-05529>. Disponível em: <https://sciforum.net/paper/view/5529>. Acesso em: 3 out. 2019.
- ALMEIDA, M. M. **Participação de Canais Potencial Receptor Transiente (TRP) no mecanismo de ação vasorrelaxante de rotundifolona em artéria mesentérica de rato**. 2011. 70 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2011.
- BERENDT, M. *et al.* International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. **BMC Veterinary Research**, Reino Unido, v. 11, n. 182, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0461-2>.
- BING, F. S. **Epilepsia em cães**. 2014. 75 p. Monografia (Medicina Veterinária) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.
- BONFÁ, L.; VINAGRE, R. C. O.; FIGUEIREDO, N. V. Uso de canabinoides na dor crônica e em cuidados paliativos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 58, n. 3, p. 267-279, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-70942008000300010>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942008000300010. Acesso em: 7 nov. 2019.
- BRUCKI, S. M. D. *et al.* Cannabinoids in neurology: Brazilian Academy of Neurology. **Academia Brasileira de Neurologia**, Rio de Janeiro, v. 73, n. 4, p. 371-374, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150041>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2015000400371. Acesso em: 3 out. 2019.
- CHARALAMBOUS, M. *et al.* Antiepileptic drugs' tolerability and safety: a systematic review and metaanalysis of adverse effects in dogs. **BMC Veterinary Research**, Reino Unido, v. 12, n. 79, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0703-y>. Disponível em: <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-016-0703-y>. Acesso em: 9 jan. 2020.
- CONSROE, P. F.; WOOD, G. C.; BUCHSBAUM, H. Anticonvulsant nature of marijuana smoking. **JAMA**, Chicago, v. 234, n. 3, p. 306–307, 1975.

- CRIPPA, J. A. *et al.* Efeitos cerebrais da maconha: resultados dos estudos de neuroimagem. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 27, n. 1, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000100016>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462005000100016&script=sci_arttext&lng=pt. Acesso em: 6 out. 2019.
- DEVINSKY, O. *et al.* Canabidiol em pacientes com epilepsia resistente ao tratamento: um ensaio intervencionista de rótulo aberto. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 15, n. 3, p. 270-278, 2016.
- HERRERA, M. L.; BURNEO, J. G. Síndrome de Lennox Gastaut: aproximación diagnóstica y avances terapéuticos: fármacos antiepilépticos, Canabidiol y otras alternativas. **Revista de Neuro-Psiquiatria**, [s.l.], v. 81, n. 2, p. 82-94, 2018. DOI: <https://doi.org/10.20453/rnp.v81i2.3337>
- LESSA, M. A.; CAVALCANTI, I. L.; FIGUEIREDO, N. V. Derivados canabinoides e o tratamento farmacológico da dor. **Revista Dor**, [s.l.], v. 17, n. 1, p. 47-51, 2016. DOI: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160012>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132016000100047. Acesso em: 9 nov. 2019.
- LORENZ, M. D.; KORNEGAY, J. N. **Neurologia Veterinária**. 4. ed. Barueri: Manole, 2006. p. 323-339.
- MAIDA, V.; DAENINCK, P. J. A user's guide to cannabinoid therapies in oncology. **Current Oncology**, [s.l.], v. 23, n. 6, p. 398-406, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3747/co.23.3487>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5176373/>. Acesso em: 1 out. 2019.
- MARTINEZ, R. A.; BAENA, P.; LISETH, E. Epilepsia em cães: revisão de tema. **Revista CITECSA**, La Paz, v. 6, n. 11, 2016.
- MATOS, R. L. A. *et al.* Uso do Canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, [s.l.], n. 9, v. 2, 786-814, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20170049>.
- 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. DOI: <https://doi.org/10.2460/javma.254.11.1301>.
- MUÑANA, K. R.; OSBORNE-NETTIFEE, J. A.; PAPICH, M. G. Effect of chronic administration of fenobarbital, or bromide, on pharmacokinetics of levetiracetam in dogs with epilepsy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Carolina do Norte, v. 29, n. 2, p. 614-619, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.12548>.
- NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. **NTP toxicology and carcinogenesis studies of 1-trans-delta(9)-tetrahydrocannabidiol (CAS No. 1972-08-3) in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage studies)**. **Natl Toxicol Program Tech Rep Ser**, [s.l.], v. 446, n. 1, p. 1-317, 1996.
- PAMPLONA, F. A. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de *Cannabis*? **Revista da Biologia**, [s.l.], v. 13, n. 1, p. 28-35, 2014. Acesso em: 16 out. 2019. DOI: <https://doi.org/10.7594/revbio.13.01.05>.
- REPETTI, C. S. F. *et al.* Perspectives in veterinary medicine on the use of cannabinoids as complementary palliative therapy for pain in cancer patients. **Ciência Rural**, [s.l.], v. 49, n. 2, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20180595>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782019000200600. Acesso em: 21 out. 2019.
- REVILLA, J. F. *et al.* The endocannabinoid system in canine steroid-responsive meningitis-arteritis and intraspinal spirocercosis. **Plos One**, [s.l.], v. 13, n. 2, p. 1-23, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187197>.
- ROSENBERG, E. *et al.* Cannabinoids and epilepsy. **Neurotherapeutics**, Nova York, v. 12, n. 4, p. 747-768, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0375-5>.

RUSSO, E. B. *Cannabis* and epilepsy: an ancient treatment returns to the fore. **Epilepsy & Behavior**, [s.l.], v. 70, p. 292-297, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.09.040>. Disponível em: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(16\)30412-7/abstract](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(16)30412-7/abstract). Acesso em: 21 out. 2019.

SCHEFFER, I. E. *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, [s.l.], v. 58, n. 4, p. 512–521, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.13709>. Disponível em: https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/ClassificationOfEpilepsies_Scheffer_et_al-2017-Epilepsia.pdf. Acesso em: 5 out. 2019.

TELES, R. T. A. **Efeito do treino na neurobioquímica cerebral do cão**. 2017. 71 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade de Évora, Évora, 2017.

VARANDAS, N. C. **Abordagem terapêutica em estado epilético canino**. 2017. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) – Escola Universitária Vasco da Gama, Coimbra, 2017.

VOLK, H. *et al.* A. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. **BMC Veterinary Research**, Reino Unido, v. 11, p. 1-2, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0461-2>.

Recebido: 27 de janeiro de 2021. Aprovado: 26 de julho de 2021.