



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DO ESTÁGIO
SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO**

MARIANA LIMA DE SOUZA

**USO TERAPÊUTICO DA CANNABIS MEDICINAL NA EPILEPSIA EM
CÃES:
REVISÃO DE LITERATURA**

**SÃO CRISTÓVÃO
2024**

Mariana Lima de Souza

Trabalho de conclusão do estágio supervisionado obrigatório na área de clínica médica e cirúrgica de cães e gatos

Uso terapêutico da cannabis medicinal na epilepsia em cães: revisão de literatura

Trabalho apresentado à Coordenação do curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do título de Médico Veterinário.

Orientador pedagógico: Prof. Dr. Leandro Branco Rocha

São Cristóvão- SE
2024

TERMO DE APROVAÇÃO

MARIANA LIMA DE SOUZA

**RELATÓRIO DO ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO NA ÁREA DE
CLÍNICA MÉDICA VETERINÁRIA**

Aprovado em 22 / 03 / 2024

Banca examinadora:



Prof. Dr. Leandro Branco Rocha

DMV-UFS



Prof. Dra. Jamile Prado dos Santos

DMV-UFS



M.V. Murilo Chagas Fontes Neto

Médico Veterinário

São Cristóvão/SE,

Março/2024

IDENTIFICAÇÃO

Aluna: Mariana Lima de Souza

Matrícula: 201800043253

Ano/semestre: 2023.2

LOCAL DE ESTÁGIO

Clínica Veterinária Pet & Zoo

Endereço: Rua Bosco Scaffs, 49, Inácio Barbosa, Aracaju- Se

Telefone: (79) 99907-2984

Supervisor: M.V. Adriano Cassius Santos Abreu

Carga horária: 224 horas

Centro Médico Veterinário Mr.Zoo

Endereço: Rua Vereador João Calazans, 579, Treze de Julho, Aracaju-Se

Telefone: (79) 3026-2700

Supervisor: M.V. Marcelo Alves Cunha

Carga Horária: 264 horas

Orientador de Estágio: Prof. Dr. Leandro Branco Rocha

Dedico este trabalho a todos os animais que passaram pela minha vida, mas principalmente a Estrelinha, minha cadelinha, a responsável por me mostrar o amor na sua forma mais puro e companheiro, por me fazer sentir que estava trilhando o caminho certo.

AGRADECIMENTOS

Como toda criança que sonha em se tornar Médica Veterinária, eu fui uma delas. Desde cedo ajudei a cuidar dos animais indefesos da rua e ficava triste quando me sentia impotente em não poder curá-los. Sonhei por longos 18 anos até poder entrar na universidade. Este é um agradecimento sincero a Mariana do passado que nunca desistiu em realizar seu sonho mesmo incerta se era decisão mais sábia a se tomar. Muito obrigada.

Aos meus pais que no meu último ano de ensino médio me incentivaram na escolha do curso e me incentivam até hoje a me tornar uma boa profissional e ser humano, e pelo apoio durante a minha jornada sempre estando presentes em minhas conquistas ou me dando conselhos. Vocês são meus maiores exemplos.

Ao meu irmão, por sempre estar presente, possuir um coração bondoso e disposto a ajudar as pessoas e os animais ao seu redor.

A minha cadelinha, Estrela, por me lembrar constantemente o amor que tenho pelos animais. Ela me ensina sobre cuidado e o amor existente entre humanos e animais.

A minha família de Manaus, que sempre vibra pelas minhas conquistas mesmo de longe, especialmente ao meu avô Raimundo Alcides.

Ao meu orientador, Professor Leandro Branco Rocha, por me mostrar os caminhos dentro da medicina veterinária, pelos ensinamentos como professor, por ser um grande profissional e referência na clínica médica e cirúrgica de cães e gatos. Também não poderia deixar de agradecer ao GEPA, meu grupo de estudos, extremamente importante durante o final da minha caminhada na graduação, todas as reuniões nas quartas a tarde, discussões de caso, ajudas nas monitorias.

A Liga de Cardiologia Veterinária (LICAVET), onde pude ajudar a fundar e participar como presidente. Foi extremamente importante como minha experiência profissional e pessoal. Não foi fácil liderar a LICAVET durante a pandemia, mas consegui com a ajuda de Maria Isabela, minha eterna vice-presidente. Sou extremamente grata por essa linda jornada cheia de lições.

Muito obrigada a todos os professores do departamento de Medicina Veterinária, foram longos anos juntos e muito conhecimento transmitido. Ao melhor técnico que o DMV poderia ter, Jeff, muito obrigada por sempre apoiar os alunos e nos ajudar nas aulas práticas.

Aos meus amigos que sempre estiveram comigo durante toda a trajetória da faculdade e os que eu acabei encontrando no meio do caminho, sou muito grata por todos os momentos que vivemos juntos, as risadas, os desesperos, as ajudas e principalmente pelo apoio que damos uns aos outros, sempre vibrando por cada conquista.

Também sou eternamente grata a todos os médicos veterinários que acompanhei ao longo da minha graduação, que me transmitiram tanto conhecimento e me deram a oportunidade de aprender.

Aos profissionais que encontrei durante o ESO da Pet&Zoo e Mr.ZOO, obrigada por todos os ensinamentos práticos, teórico, sobre a medicina veterinária e também sobre a vida. Levo todos comigo no coração.

Também quero agradecer aos estagiários que me acompanharam nessa trajetória do estágio supervisionado obrigatório, muito obrigada também pela companhia durante esse tempo.

Eu acredito que todas as pessoas que passam pelas nossas vidas, nos deixam uma marca e um aprendizado, por isso sou grata a todos.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	1
2.RELATÓRIO DE ATIVIDADES DESENVOLVIDAS.....	1
2.1. DESCRIÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO- CLÍNICA VETERINÁRIA PET&ZOO.....	1
2.2. ATIVIDADES REALIZADAS.....	9
2.3. DESCRIÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO- CENTRO MÉDICO VETERINÁRIO MR.ZOO.....	10
2.4. ATIVIDADES REALIZADAS.....	18
2.5. CASUÍSTICA.....	19
2.5.1. PET&ZOO.....	19
2.5.2. MR.ZOO.....	25
2.6. COMPARAÇÃO DOS CASOS ACOMPANHADOS NO ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO COM A GRADUAÇÃO.....	32
3. INTRODUÇÃO.....	32
3.2. METODOLOGIA.....	33
3.3. REVISÃO DE LITERATURA.....	34
3.3.1. HISTÓRIA DA CANNABIS NA MEDICINA VETERINÁRIA E EPILEPSIA.....	34
3.3.2. SISTEMA ENDOCANABINOIDE.....	35
3.3.3. RECEPTORES CB1 E CB2.....	36
3.3.4. ENDOCANABINOIDES.....	36
3.3.5. OUTROS RECEPTORES.....	37
3.3.6. CANABINOIDES.....	37
3.3.7. FITOCANABINOIDES.....	38
3.3.8. EFEITO COMITIVA.....	38
3.3.9. EFEITOS ADVERSOS.....	39
3.4. TRATAMENTO DA EPILEPSIA.....	39
3.4.1. PROBLEMAS TRATAMENTO CONVENCIONAL.....	39
3.4.2. TRATAMENTO COM CANNABIS.....	41
3.4.2.1. EFEITO ANTICONVULSIVNTE DO CBD IN VITRO.....	41
3.4.2.2. EFEITO ANTICONVULSIVANTE DO CBD EM HUMANOS.....	43
3.4.2.3. EFEITO ANTICONVULSIVANTE DO CBD EM CÃES.....	44

3.4.2.4. EFEITO ANTICONVULSIVANDO DO THC.....	46
3.5. LEGISLAÇÃO BRASILEIRA.....	49
3.6. CONSIDERAÇÕES FINAIS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	50
3.7. CONSIDERAÇÕES FINAIS DO ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO.....	51
4. REFERÊNCIAS.....	51

RESUMO

O presente trabalho de conclusão do curso tem o objetivo de relatar uma revisão de literatura sobre o uso terapêutica da cannabis medicinal em cães com epilepsia da disciplina do estágio supervisionado obrigatório (ESO) em Medicina Veterinária na Universidade Federal de Sergipe (UFS). Ademais, visa descrever as atividades realizadas pela discente Mariana Lima de Souza durante o ESO na Clínica Veterinária Pet&Zoo, durante 30 de outubro de 2023 a 8 de dezembro de 2023 e no Centro Médico Veterinário Mr. ZOO, durante 11 de dezembro de 2023 a 26 de janeiro de 2024 nos setores de clínica médica e clínica cirúrgica de cães e gatos, sob a supervisão de médicos veterinários. Faz parte deste trabalho, ainda, descrever os relatórios do estágio quanto a casuística de cada local, dentre os dados colhidos estão o número de pacientes atendidos durante o período, sexo, raça, setor, afecções e especialidades acompanhadas, e realizar a comparação dos casos vistos durante a graduação.

Palavras chaves: estágio, clínica medica e cirúrgica, *Cannabis sativa*

LISTA DE ABREVIATURAS

- 2-AG: 2-araquinoxidoilglicerol
AE: etanolamina araquinoxidoil ou anandamida
AHIM: Anemia hemolítica imunomediada
ALT: Alanina aminotransferase
ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST: Aspartato aminotransferase
CB1: Receptor canabinoide tipo 1
CB2: Receptor canabinoide tipo 2
CBC: Canabicomone
CBD: Canabidiol
CBG: Canabigerol
DRC: Doença renal crônica
ESO: Estágio supervisionado obrigatório
FA: Fosfatase alcalina
FIV: Vírus da imunodeficiência felina
GABA: Ácido gama aminobutírico
GPCR: receptores de membrana acoplados a proteína G
GPR119: receptor acoplado a proteína G 119
GPR18: receptor acoplado a proteína G 18
GPR55: Receptor acoplado a proteína G 55
GGT: Gama glutamil transferase
HAC: Hiperadrenocorticismo
LPI: Lipídio lisofosfatidilinositol
OSH: Ovariosalpingohisterectomia
PPAR: receptores ativados por proliferadores de peroxissoma
RDC: Resolução de Diretoria Colegiada
SNC: Sistema nervoso central
SNP: Sistema nervoso periférico
THC: Δ -9-tetraidrocanabinol
THCV: Tetrahidrocannabivarin
TPLO: Osteotomia de nivelamento do platô tibial
TRPV1: Receptor de potencial transitório vanilóide tipo 1

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fachada da clínica veterinária Pet&Zoo. Fonte: Arquivo pessoal.....	1
Figura 2- Figura 2 A: Recepção, Balcão para atendimento aos tutores e pacientes, uma balança, rações a venda; Figura 2 B e 2 C: espaço destinado aos tutores. Fonte: Arquivo pessoal.....	2
Figura 3- Figura 3 A: Consultório 1, mesa para exame físico, cadeiras, mesa de escritório com computador, armário de medicamentos. Fonte: Arquivo pessoal.....	3
Figura 4- Figura 4 A: Internamento, 7 baias, armários planejados, uma mesa de inox para procedimentos; Figura 4 B: 7 baias, um mini frigobar; Figura 4 C: mesa, gaveteiro de ampolas, armários de medicação e materiais de consumo, lixo de materiais perfuro cortantes, pranchetas dos pacientes. Fonte: Arquivo pessoal.....	3
Figura 5- Figura 5 A e Figura 5 B: Sala de soro. Fonte: Arquivo pessoal.....	4
Figura 6- Baias de doenças infecciosas. Fonte: Arquivo pessoal.....	4
Figura 7- Figura 7A: Centro cirúrgico, mesa cirúrgica, cadeiras, foco cirúrgico, monitor multiparamétrico; Figura 7 B: mesa de inox, TV, ultrassom odontológico. Fonte: Arquivo pessoal.....	5
Figura 8- Sala de diagnóstico por imagem. Fonte: Arquivo pessoal.....	6
Figura 9- Figura 9A e Figura 9 B: Sala de fisioterapia; Figura 9 C: Piscina da fisioterapia. Fonte: Arquivo pessoal.....	6
Figura 10- Figura 10 A: Baias do hotel, Figura 10 B: Pátio destinado a recreação dos animais hospedados no hotel. Fonte: Arquivo pessoal.....	7
Figura 11- Espaço do banho e tosa. Fonte: Arquivo pessoal.....	7
Figura 12- Figura 12 A e Figura 12 B: almoxarifado da clínica, Figura 11 C:Área de esterilização dos materiais cirúrgicos. Fonte: Arquivo Pessoal.....	8
Figura 13- Figura 13 A: Laboratório da patologia clínica, uma pia, uma cadeira, um microscópio, uma máquina de hematologia, uma máquina de bioquímico, um contador de células; Figura 12 B:uma geladeira, uma centrífuga, um banho maria, leitor de exame 4Dx; Figura 12 C: mesa de escritório, duas cadeiras de escritório, uma impressora, um caderno para anotar resultados dos exames laboratoriais, um notebook. Fonte: Arquivo pessoal.....	8
Figura 14- Figura 14 A e Figura 14 B: Fachada do Centro Médico Veterinário MrZOO. Fonte: Mr.ZOO.....	10

Figura 15- Figura 15 A e Figura 15 B: Recepção do primeiro andar do Centro Médico Veterinário- Mr ZOO. Fonte: Mr. ZOO.....	11
Figura 16- Corredor do primeiro andar. Fonte: Mr: ZOO.....	11
Figura 17- Sala para realização dos exames de ultrassonografia. Fonte: Mr.ZOO.....	12
Figura 18- Consultório do primeiro andar. Fonte: Arquivo pessoal.....	12
Figura 19- Sala de coleta. Fonte: Mr ZOO.....	13
Figura 20- Sala para atendimentos emergenciais. Fonte: Mr ZOO.....	13
Figura 21- Sala de diagnóstico por imagem. Fonte: Mr ZOO.....	14
Figura 22- Internamento. Fonte: Mr ZOO.....	14
Figura 23- Almoxarifado da Mr. Zoo. Fonte: Mr ZOO.....	15
Figura 24- Figura 24 A e Figura 24B: Centro cirúrgico. Fonte: Mr ZOO.....	15
Figura 25- Figura 25 A e Figura 25 B: Recepção do segundo andar. Fonte: Mr ZOO.....	16
Figura 26- Consultório para atendimento de especialidade. Fonte: Mr ZOO.....	16
Figura 27- Laboratório de patologia clínica. Fonte: Mr ZOO.....	17
Figura 28- Internamento de felinos. Fonte: Mr ZOO.....	17
Figura 29- Representação do sistema endocanabinóide. Os endocanabinóides anandamida (AEA) e o 2-araquidonoil glicerol 2 são sintetizados na membrana pós-sináptica dos receptores e hidrolizados pelas enzimas amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e monoacilglicerol lipase (MAGL), respectivamente. Ao serem transportados pelos transportadores de membrana endocanabinoide (EMT), agem nos seus receptores específicos, o receptor canabinoide tipo 1 (CB1) e o receptor canabinoide tipo 2 (CB2), presentes na membrana dos neurônios pré-sinápticos, desencadeando na liberação de neurotransmissores na fenda sináptica. Fonte: Patricio et al, 2020.....	35
Figura 30- Esquema dos efeitos anticonvulsivantes do CBD. Ao se ligar aos receptores TRPV1 e GPR55, o CBD induz redução da concentração do cálcio intracelular nos receptores pré-sinápticos, prevenindo a liberação de neurotransmissores na fenda de neurônios pós sinápticos e reduz a excitabilidade. O canabidiol também atua reduzindo a recaptação da adenosina através da inibição do transporte da adenosina, aumentando seus níveis extracelulares. Fonte: Potschka et al., 2022.....	42
Figura 31- Esquema do CBD agindo sob os receptores GPR55 e inibindo a ligação do lipídio lisofosfatidilinositol (LPI). Fonte: Devinsky et al, 2024.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Descrição de todos os casos vistos na clínica veterinária Pet&Zoo em caninos e felinos.....	23
Tabela 2- Descrição dos casos vistos no centro Médico Veterinário Mr.ZOO em caninos e felinos.....	28
Tabela 3- Descrição dos casos/procedimentos não vistos durante a graduação.....	32

LISTA DE GRÁFICO

Gráfico 1: Representação da quantidade de especialidades acompanhadas durante os estágios na clínica médica e cirúrgica.....	19
Gráfico 2: Representação da quantidade de pacientes atendidos classificados por espécie e sexo.....	20
Gráfico 3: Representação das raças caninas atendidas na Clínica Veterinária Pet&Zoo.....	20
Gráfico 4: Representação de raças felinas atendidas na Clínica Veterinária Pet&Zoo.....	21
Gráfico 5: Representação da quantidade de casos atendidos por setores na clínica veterinária Pet&Zoo	21
Gráfico 6: Representação da quantidade de especialidades acompanhadas na clínica veterinária Pet&Zoo.....	22
Gráfico 7: Representação da quantidade de procedimento cirúrgicos acompanhados na clínica veterinária Pet&Zoo.....	25
Gráfico 8: Representação da quantidade de pacientes atendidos classificados por espécie e sexo.....	25
Gráfico 9: Representação das raças caninas atendidas no Centro Médico Veterinário Mr.ZOO.....	26
Gráfico 10: Representação das raças felinas atendidas no Centro Médico Veterinário Mr.ZOO.....	26
Gráfico 11: Representação da quantidade de casos atendidos por setores no Centro Médico Veterinário Mr.ZOO.....	27
Gráfico 12: Representação da quantidade de especialidades acompanhadas no Centro Médico Veterinário Mr.ZOO.....	27
Gráfico 13: Representação da quantidade de procedimento cirúrgicos acompanhados no Centro Médico Veterinário Mr.ZOO.....	31

1.INTRODUÇÃO

Este relatório tem como objetivo apresentar as atividades realizadas durante o período de estágio supervisionado obrigatório (ESO) na Clínica Veterinária Pet&Zoo, situadas em Aracaju-SE, durante o período de 30/10/2023 a 08/12/2023, e no Centro Médico Veterinário Mr.ZOO, durante 11/12/2023 a 26/01/2024 totalizando uma carga horária de 488 horas. O plano de atividades foi desenvolvido sob a orientação do Prof. Dr. Leandro Branco Rocha.

O estágio na Pet&Zoo foi realizado sob supervisão do M.V. Adriano Cassius Santos Abreu, onde a discente pode acompanhá-lo e aos demais médicos veterinários, dentre especialidades como cardiologia, neurologia, ortopedia, ultrassonografia, dermatologia, radiologia, fisioterapia, anestesiologia, cirurgia, além da clínica médica.

No Centro Médico Veterinário Mr. ZOO, a discente estava sob supervisão do M.V Marcelo Alves Cunha, acompanhando-o nas consultas e outros médicos veterinários, incluindo diversas especialidades como neurologia, ortopedia, cardiologia, ultrassonografia, radiologia, dermatologia, endocrinologia, nefrologia, cirurgia, anestesiologia, além de também poder acompanhar os casos do Centro de recuperação.

Dessa forma, o presente trabalho tem como intuito descrever os locais de estágio supervisionado obrigatório (ESO), as tarefas executadas pela estagiária, a casuística acompanhada e elaborar uma revisão de literatura sobre o uso terapêutico da cannabis medicinal na epilepsia em cães.

2.RELATÓRIO DE ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

2.1. DESCRIÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO- CLÍNICA VETERINÁRIA PET&ZOO

A clínica veterinária Pet&Zoo fica localizada na rua Bosco Scaffs, número 45, Bairro Inácio Barbosa na cidade de Aracaju-SE (Figura 1).



Figura 1: Fachada da clínica veterinária Pet&Zoo.

Fonte: Arquivo pessoal.

A clínica desenvolve atividades nas áreas da clínica médica, clínica cirúrgica, internamento, dentre os atendimentos especializados que ocorrem através de prestadores de serviço ao local, serviço de banho e tosa e hotel.

Seu funcionamento ocorre de segunda a sexta das 8h às 18h por atendimento marcado, no sábado das 8h às 14h. No caso de animais internos, o internamento funciona durante 24 horas, todos os dias de semana, contando sempre com um médico veterinário para dar assistência aos pacientes.

Dentre as instalações, há a recepção para retirada de dúvidas, agendamento de consultas, retornos e exames, realização de pagamentos e uma sala de espera para que os tutores e pacientes possam se acomodar aguardado pelo atendimento do Médico Veterinário. A recepção detém de uma estrutura apropriada para a espera dos pacientes, com cadeiras, TV, água, café e biscoitos, além de produtos na estante para a venda como rações, coleiras, medicamentos, dentre outros (Figura 2 A, Figura 2 B, Figura 2 C).



Figura 2: Figura 2 A: Recepção, Balcão para atendimento aos tutores e pacientes, uma balança, rações a venda; Figura 2 B e 2 C: espaço destinado aos tutores.

Fonte: Arquivo pessoal.

Há 2 consultórios para o atendimento clínico, com mesas de atendimento, cadeiras para os tutores e o médico veterinário, mesa para avaliação física do paciente, suporte para soro, computadores integrados ao sistema Vetus, armários contendo o material necessário para o atendimento, soro, gaze, agulhas, seringas, glicosímetro, álcool, éter, clorexidina, água oxigenada dentre outros materiais, e uma pia para a higiene pessoal (Figura 3).

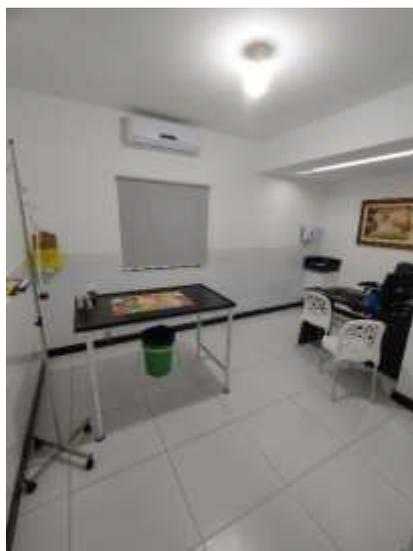


Figura 3: Consultório 1, mesa para exame físico, cadeiras, mesa de escritório com computador. **Fonte:** Arquivo pessoal.

O internamento contém 14 baias para a acomodação dos animais, além de ter uma mesa de aço inoxidável para a realização de procedimentos, suportes para soro, armários para armazenar o material de consumo necessários, como agulhas, seringas, soros, medicamentos, álcool, clorexidina, éter, água oxigenada, tapetes higiênicos, aparelhos para aferir pressão, caixas para nebulização, caixas de transporte. Também, uma mesa com computador para que o médico veterinário possa consultar as medicações e procedimentos necessários para cada paciente interno, e um mini frigobar para armazenamento de medicamentos que necessitam de refrigeração (Figura 4 A, Figura 4 B e Figura 4 C).



Figura 4 A: Internamento, 7 baias, armários planejados, uma mesa de inox para procedimentos; **Figura 4 B:** 7 baias, um mini frigobar; **Figura 4 C:** mesa, gaveteiro de ampolas, armários de medicação e materiais de consumo, lixo de materiais perfuro cortantes, pranchetas dos pacientes.

Fonte: Arquivo pessoal.

A sala de fluidoterapia é um espaço na clínica destinado a pacientes que necessitam realizar reposição hidroeletrólítica, onde os tutores podem acompanhar juntamente a eles enquanto realizam a terapia, ou quando há animais com estados mais críticos e necessitam de monitoramento constante. Na sala há uma mesa de aço inoxidável, um armário com

medicamentos, e materiais necessários para procedimentos ambulatoriais, ar condicionado, duas cadeiras, além de duas baias para acomodar pacientes (Figura 5A e Figura 5B).



Figura 5 A e Figura 5 B: Sala de fluidoterapia.
Fonte: Arquivo pessoal.

As baias de doenças infecciosas são separadas do internamento comentado acima e se localizam nos fundos da clínica veterinária. Neste setor há 4 baias destinadas aos animais com doenças infecciosas, os quais não ficam em contato com o restante da clínica e apenas médicos veterinários podem ter acesso ao local (Figura 6).



Figura 6: Baias de doenças infecciosas.
Fonte: Arquivo pessoal.

O centro cirúrgico é equipado com uma mesa cirúrgica, uma mesa de aço inoxidável para a acomodação dos instrumentais cirúrgicos durante a cirurgia, um foco cirúrgico, aparelho de anestesia inalatória, um monitor multiparamétrico para avaliar o paciente no trans cirúrgico, um ultrassom odontológico, um cilindro de oxigênio, uma TV, duas cadeiras, uma mesa para acomodar materiais como soro, álcool, éter, clorexidina alcoólica, clorexidina degermante, água oxigenada, gaze, atadura e materiais para realização do curativo pós cirurgia. Outro armário planejado contendo uma pia para a limpeza das mãos e materiais, e embaixo armários para armazenar seringas, agulhas, cateteres, luvas de procedimento, e outro armário maior contendo aventais cirúrgicos, luvas cirúrgicas, toucas, propés, máscaras, medicamentos, como anestésicos, sedativos, antibióticos, anti-inflamatórios, fios de sutura e instrumentais esterilizados. (Figura 7A e Figura B).



Figura 7 A: Centro cirúrgico, mesa cirúrgica, cadeiras, foco cirúrgico, monitor multiparamétrico; **Figura 7 B:** mesa de inox, TV, ultrassom odontológico

Fonte: Arquivo pessoal.

A sala de diagnóstico por imagem é destinada para a realização de exames ultrassonográficos e de radiografias, contém uma mesa de mármore, uma cadeira para acomodação do médico veterinário, uma mesa para apoiar os aparelhos necessários ao exame e um suporte para a máquina de raio-x (Figura 8).



Figura 8: Sala de diagnóstico por imagem.

Fonte: Arquivo pessoal.

A sala de fisioterapia é destinada apenas a realização de atividades fisioterapêuticas por uma médica veterinária, e conta com uma piscina na parte externa a sala, próximo ao pátio de recreação dos cães (Figura 9 A, Figura 9 B, Figura 9 C).



Figura 9 A e Figura 9 B: Sala de fisioterapia; **Figura 9 C:** Piscina da fisioterapia.

Fonte: Arquivo pessoal

A clínica também tem um setor de hotel para cachorros, com 6 baias próximas e um pátio destinado a atividades recreativas (Figura 10 A e Figura 10 B).



Figura 10 A: Baias do hotel, **Figura 10 B:** Pátio destinado a recreação dos animais hospedados no hotel.

Fonte: Arquivo pessoal.

O setor de banho e tosa funciona para dar banho nos cães e gatos internados ou externos a clínica (Figura 11).



Figura 11: Espaço do banho e tosa.

Fonte: Arquivo pessoal.

O almoxarifado da clínica veterinária é destinado ao armazenamento dos produtos de limpeza, mantas, toalhas e panos de limpeza, e uma parte separada com a autoclave e uma pia (Figura 12 A, Figura 12 B, Figura 12 C).



Figura 12 A e Figura 12 B: almoxarifado da clínica, **Figura 12 C:** Área de esterilização dos materiais cirúrgicos.
Fonte: Arquivo pessoal.

O laboratório de patologia clínica é composto por um microscópio, uma máquina de hematologia, um bioquímico semiautomático e outra automática, uma máquina de banho maria, uma centrífuga, uma geladeira, um leitor de exames SNAP, um contador de células e um homogeneizador (Figura 13 A, Figura 13 B, Figura 13 C).



Figura 13 A: Laboratório da patologia clínica, uma pia, uma cadeira, um microscópio, uma máquina de hematologia, uma máquina de bioquímico, um contador de células; **Figura 13 B:** uma geladeira, uma centrífuga, um banho maria, leitor de exame 4Dx; **Figura 13 C:** mesa de escritório, duas cadeiras de escritório, uma impressora, um caderno para anotar resultados dos exames laboratoriais, um notebook.
Fonte: Arquivo pessoal.

Quanto a composição da equipe, esta é composta por 8 médicos veterinários, dos quais 7 destes realizam atividades na clínica médica e cirúrgica e um responsável pelo laboratório de patologia clínica. Contudo, há o revezamento durante os dias da semana com os 7 médicos veterinários da rotina, sempre com três veterinários no dia, dois deles realizando atendimentos clínicos, procedimentos cirúrgicos e não cirúrgicos, emergenciais, anestésias, e um fica apenas no internamento. Durante o plantão noturno, um médico veterinário fica responsável pelos

pacientes do internamento e suas medicações. Os atendimentos de especialidades são realizados por médicos veterinários terceirizados, dentre as especialidades, há neurologia, oncologia, dermatologia, ortopedia, hematologia, cardiologia, endocrinologia e oftalmologia.

2.2. ATIVIDADES REALIZADAS

A aluna participou das atividades do estágio obrigatório de segunda a sexta das 8h às 18h. Ao chegar na clínica, a mesma se dirigia ao internamento, iniciando o exame clínico com aferição dos parâmetros de cada paciente interno (frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), coloração da mucosa, hidratação, temperatura, pulso e ausculta cardiorrespiratória). Em seguida acontecia a administração de medicamentos. O próximo horário da aferição dos parâmetros ocorria às 14 horas e depois às 18 horas, neste último, com a administração dos medicamentos. A aluna pode realizar alguns procedimentos no internamento, sob a supervisão do médico veterinário responsável pelo internamento, como a passagem de sonda uretral e nasogástrica, coleta de sangue, limpeza de curativos.

Os atendimentos da clínica médica ocorrem das 8h às 12h, e depois das 14h às 18h. A discente acompanhou os atendimentos e participou da aferição de pressão, ausculta cardíaca e respiratória, aferição de temperatura, limpando os materiais após o uso e auxiliando o médico veterinário durante coletas de materiais biológicos para realização de exames laboratoriais. Após as consultas, a aluna discutia os casos com os médicos veterinários, retirava suas dúvidas e realizava anotações e coleta de dados de cada paciente. A mesma também acompanhou as consultas com os médicos veterinários especializados prestadores de serviço para a clínica, como ultrassonografia, radiografia, neurologistas, dermatologista, cardiologistas, entre outros. A discente também era permitida a levar os materiais coletados para realização dos exames laboratoriais até o laboratório de patologia clínica e participou do processo de preparo de lâminas de citologia, posteriormente sua visualização no microscópio, processou amostras de sangue para leitura na máquina de hematologia, preparo do capilar para visualização do hematócrito, dentre outros.

As cirurgias ocorriam nas terças e quintas, contudo, em casos de urgência ou emergência, podendo ser realizada cirurgia em outro dia da semana. A discente participou do preparo do centro cirúrgico, separando os materiais necessários como instrumentais cirúrgicos, aventais, luvas estéreis, toucas, máscaras. A aluna pode atuar como auxiliar do cirurgião e no pós-cirúrgico com a realização do curativo do paciente. Dentre as cirurgias vistas estão a ovariosalpingohisterectomia, orquiectomia, uretostomia, herniorrafia, osteossíntese ulnar, cesárea, etc. Caso não fosse possível o auxílio do cirurgião durante a cirurgia, a aluna podia

acompanhar o anestesista e o protocolo utilizado e também da administração dos medicamentos no pós-cirúrgico.

2.3. DESCRIÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO- CENTRO MÉDICO VETERINÁRIO MR.ZOO

O Centro Médico Veterinário Mr. Zoo fica localizado na rua Rua Vereador João Calazans, 579-13 de Julho, Aracaju-SE (Figura 14).



Figura 14 A e Figura 14 B: Fachada do Centro Médico Veterinário Mr.Zoo.

Fonte: Mr. Zoo

Esse Centro Médico funciona 24 horas com atendimento clínico emergencial e internamento. Os profissionais atendem consultas de clínica médica e suas especialidades, clínica cirúrgica, realização de exames de imagem como ultrassonografia e radiografia, além do internamento. A recepção do primeiro andar da clínica possui um balcão com duas recepcionistas responsáveis por atender inicialmente os tutores para agendamento de horários de consultas, retirada de dúvidas e realização de pagamentos. Também, o mesmo cômodo possui cadeiras confortáveis para acomodar os tutores durante a espera das consultas, ar condicionado, uma bancada com cafeteira e outra com bebedouro e biscoitos para os tutores (Figura 15 A e Figura 15 B).



Figura 15 A e Figura 15 B: Recepção do primeiro andar do Centro Médico Veterinário- Mr Zoo
Fonte: Mr Zoo

Para o tutor e o animal se dirigirem até a consulta, eles se deparam com um corredor no qual contém 8 portas, são quatro consultórios, sendo um para a realização de exames de ultrassonografia, uma sala destinada aos exames de radiologia, uma sala de coleta para exames de sangue, uma sala destinada a atendimentos emergenciais e uma porta para o internamento (Figura 16).

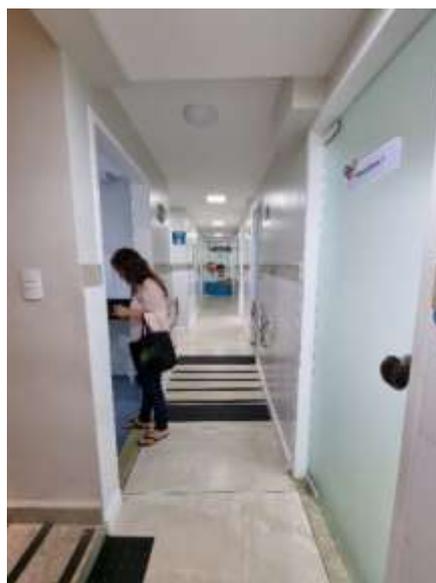


Figura 16: Corredor do primeiro andar
Fonte: Mr: Zoo

O consultório 1 é destinado a realização de exames de ultrassonografia. Esse espaço contém uma mesa com computador e cadeira para a acomodação do médico veterinário, cadeiras para o tutor sentar, uma bancada de mármore com um colchão para acomodar o animal para a realização do exame, um aparelho de ultrassonografia, uma pia para higienização das mãos, um móvel planejado para guardar materiais de consumo e um ar condicionado (Figura 17).



Figura 17: Sala para realização dos exames de ultrassonografia.

Fonte: Mr Zoo

Os outros três consultórios são onde ocorrem as consultas com os clínicos médicos do dia. Nelas contém uma mesa com computador, uma cadeira para o médico veterinário e mais duas cadeiras destinadas aos tutores, uma bancada de mármore para o exame físico do animal, um móvel planejado para guardar os materiais de consumo e uma pia para a higienização das mãos do profissional (Figura 18).

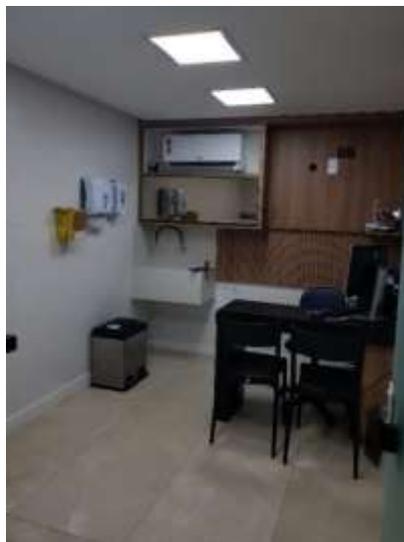


Figura 18: Consultório do primeiro andar

Fonte: Arquivo pessoal

A sala de coleta é destinada para a coleta de exames de sangue. Ela contém armários planejados contendo insumos necessários para a realização da coleta de sangue como seringas, escalpe, luvas, tubos para hemograma, bioquímico, álcool, clorexidina alcoólico, éter, água oxigenada, algodão, dentre outros (Figura 19).



Figura 19: Sala de coleta
Fonte: Mr Zoo

A sala de emergência é destinada apenas para atendimentos emergenciais. Nela contém os materiais necessários para a realização deste atendimento, como medicamentos de emergência, aparelho para aferir pressão, aparelho para dosar lactato e o glicosímetro, materiais destinados a realização de acesso venoso, termômetro, uma mesa para o exame físico, cilindro de oxigênio (Figura 20).



Figura 20: Sala para atendimentos emergenciais
Fonte: Mr Zoo

A sala de diagnóstico por imagem contém um aparelho de raio-x fixo e um aparelho de ultrassom (Figura 21).



Figura 21: Sala de diagnóstico por imagem
Fonte: Mr Zoo

O internamento contém duas mesas de mármore para a realização de parâmetros clínicos e medicação dos animais, uma pia para higienização dos materiais utilizados, outra pia para a higienização dos profissionais, um armário planejado para acomodar os materiais de insumo, um micro-ondas para esquentar comida dos animais e bolsas de água, um liquidificador, 15 baias para os animais e cinco bombas de infusão (Figura 22).



Figura 22: Internamento
Fonte: Mr Zoo

Ainda, no primeiro andar, há um banheiro e o almoxarifado destinado ao armazenamento de todos os materiais necessários para o funcionamento da clínica (Figura 23).



Figura 23: Almojarifado da Mr. Zoo
Fonte: Mr Zoo

O centro cirúrgico também fica no primeiro andar, são duas salas de cirurgia (Figura 24 A e Figura 24 B). Ambas contêm uma mesa de inox para a realização da cirurgia, um foco de luz, outra mesa de inox para colocar os instrumentais cirúrgicos, um móvel planejado com os materiais cirúrgicos como fios, luvas estéreis, as caixas de instrumentais, dentre outros, um aparelho de anestesia inalatória, uma bomba de infusão e outra de seringa.

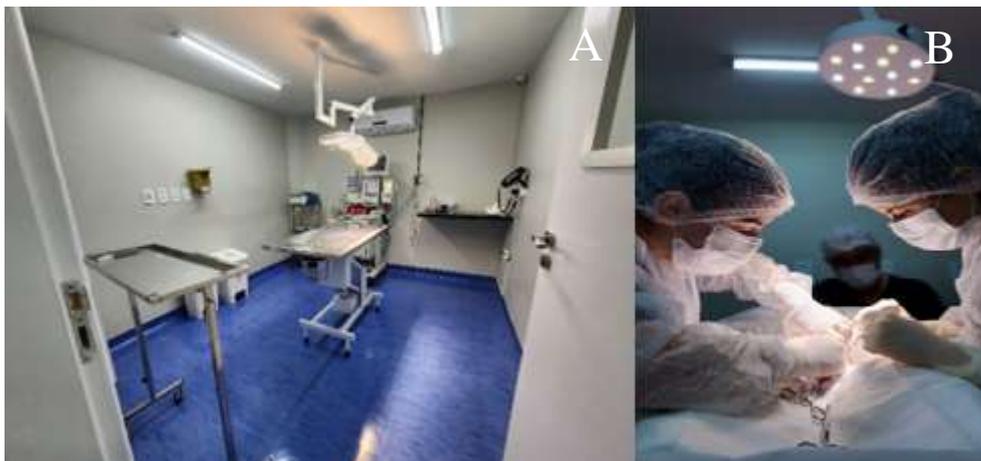


Figura 24 A e Figura 24B: Centro cirúrgico
Fonte: Mr Zoo

O segundo andar conta com uma ampla recepção (Figura 25 A e Figura 25 B), um consultório destinado aos atendimentos de especialidades (Figura 26), um consultório para atendimentos de clínica médica, o laboratório de patologia clínica, a sala de esterilização dos materiais, um internamento exclusivo para gatos, um banheiro, a sala de call center, a sala de administração, a copa para os funcionários e uma sala com área de descanso para os funcionários.



Figura 25 A e Figura 25 B: Recepção do segundo andar
Fonte: Mr Zoo

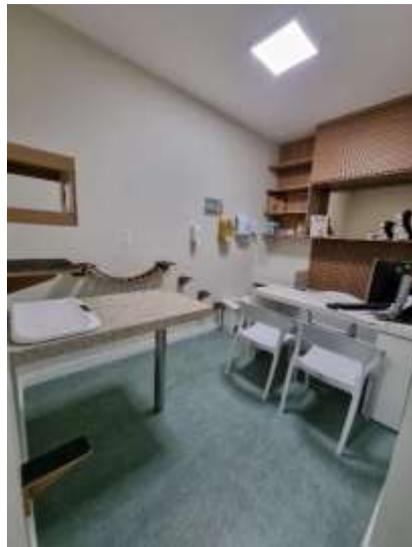


Figura 26: Consultório para atendimento de especialidade
Fonte: Mr Zoo

O laboratório de patologia clínica contém um microscópio, uma máquina de hematologia, um bioquímico automático, uma máquina de banho maria, uma centrífuga, uma geladeira, um leitor de exames SNAP, um contador de células e um homogeneizador e uma hemogasometria (Figura 27).



Figura 27: Laboratório de patologia clínica
Fonte: Mr Zoo

O internamento de felinos possui cinco baias, um armário planejado para guardar os materiais de consumo e uma mesa (Figura 28).



Figura 28: Internamento de felinos
Fonte: Mr Zoo

Quanto a equipe, esta é composta por 14 médicos veterinários e sete enfermeiros. Dentre esses, seis veterinários são responsáveis pelo plantão diurno os quais se revezam em dias alternados na rotina, sempre com três médicos veterinários na clínica médica. O internamento possui três médicos veterinários e cinco enfermeiros no plantão diurno, os quais se revezam em dias

alternados contendo sempre dois médicos veterinários e três enfermeiros a disposição. Para o plantão noturno, cinco médicos veterinários e dois enfermeiros se revezam também em dias alternados, devendo ficar sempre dois profissionais a noite e um enfermeiro. No laboratório, há dois médicos veterinários patologistas clínicos e dois técnicos de laboratório. Uma cirurgiã e um anestesistas responsáveis por realizar as cirurgias nos dias definidos ou outro dia, em caso de emergência. Quanto as especialidades atendidas na clínica, os atendimentos são realizados por médicos veterinários terceirizados, como oncologia, dermatologia, cardiologia, pneumologia, nefrologia, endocrinologia, neurologia, ortopedia e oftalmologia.

2.4. ATIVIDADES REALIZADAS

A aluna participou das atividades do estágio obrigatório de segunda a sexta das 8h às 18h. Inicialmente a aluna acompanhou os atendimentos da clínica médica nas segundas, quartas e sexta, observando os casos clínicos, realizando anotações e aferição de parâmetros clínicos junto aos médicos veterinários. No final de cada consulta, a mesma podia tirar suas dúvidas e discutir os casos clínicos, além de higienizar a mesa do exame físico e material, como termômetro para os próximos atendimentos. Também, participou dos exames de ultrassonografia e radiologia quando preciso. Quando ocorria emergência, a discente se direcionava a sala de emergência para o atendimento emergencial ao paciente junto ao clínico até a estabilização e internação do animal. A estabilização contava com a oxigenação prévia do paciente antes mesmo do histórico clínico, em seguida a aferição dos parâmetros clínicos em conjunto com a anamnese. Os próximos passos iam depender da necessidade do paciente no momento e da sua apresentação clínica.

A aluna pode revezar alguns dias no internamento para aprender a rotina e os principais parâmetros avaliados no local, eram a frequência cardíaca, a frequência respiratória, o pulso, o tempo de preenchimento capilar, a coloração da mucosa, o borborigmo, a pressão arterial sistêmica. Ela aprendeu a realizar o balanço hídrico de cada paciente, as perdas e os ganhos, o cálculo de fluido e de alimentação, o cálculo de potássio. Além de perceber algumas particularidades do internamento para evitar contaminação cruzada. Cada paciente era avaliado de forma individualizado conforme sua necessidade e classificação de ala médica.

Nas terças e quintas a discente participava das cirurgias, mas em situações de emergência elas poderiam acontecer em outro dia da semana. A aluna era responsável por organizar o centro cirúrgico e os materiais necessários para cada cirurgia. Além de participar auxiliando os procedimentos juntamente à cirurgiã. No pós-cirúrgico, ela era encarregada em fazer o curativo

do paciente e avaliar temperatura e a glicemia, até a estabilização do mesmo pela equipe do internamento.

2.5. CASUÍSTICA

Foram atendidos 253 casos durante o estágio obrigatório, dos quais 93 foram vistos na Clínica Veterinária Pet&Zoo, enquanto 160 casos no Centro Médico Veterinário Mr. ZOO. Nesses números são inclusos atendimentos da clínica médica, clínica cirúrgica, atendimentos emergenciais e pacientes internos. No total, foram atendidos 192 cães, 60 gatos e um teiú. Foram contabilizadas no total 260 afecções no total das especialidades vistas na rotina a partir dos diagnósticos realizados nos atendimentos, sendo a dermatologia a especialidade mais presente com 47 casos, seguida da nefrologia com 35 casos (Gráfico 1).

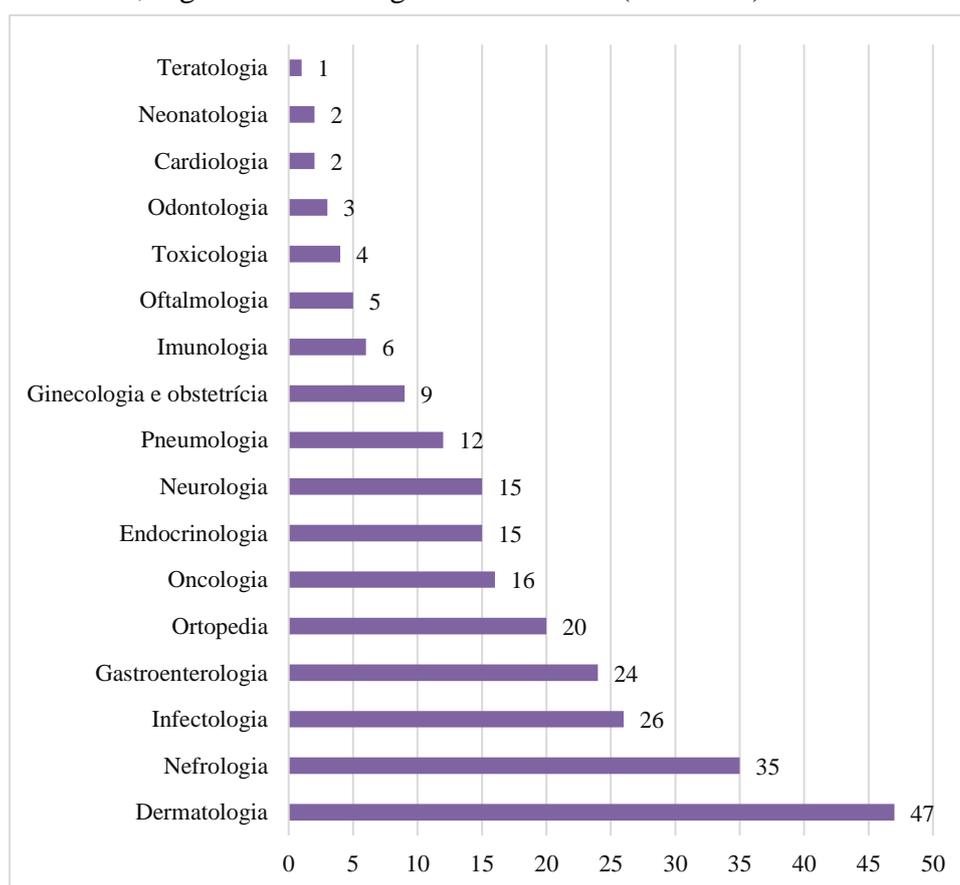


Gráfico 1: Representação da quantidade de especialidades acompanhadas durante os estágios na clínica médica e cirúrgica.

2.5.1.PET&ZOO

Na clínica veterinária Pet&Zoo, foram acompanhados 93 atendimentos dos quais 54 eram caninos e 39 felinos. Dentre os sexos, 48 fêmeas das quais 32 caninos e 16 felinos, e 45 machos, com 22 caninos e 23 felinos (Gráfico 2).

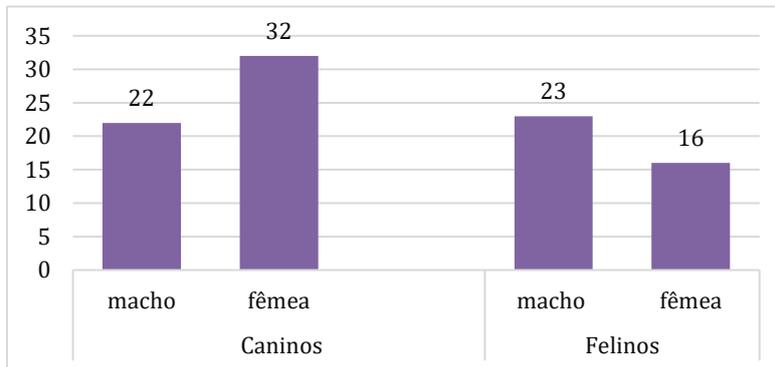


Gráfico 2: Representação da quantidade de pacientes atendidos classificados por espécie e sexo.

Do total de casos acompanhados, 69 foram da clínica médica, enquanto 24 foram da clínica cirúrgica. Entretanto, dentre esses números, houveram pacientes que foram contabilizados tanto na clínica médica quanto na clínica cirúrgica.

As raças caninas vistas durante o estágio nesta clínica foram Bulldog Francês, Chihuahua, Cocker Spaniel, Fox Paulistinha, Maltês, Pastor Suíço, Pitbull, Poodle, Rottweiler, Shih tzu, Spitz Alemão, SRD, Teckel e Yorkshire. Dentre o mais comum está o SRD (13), seguida do Shih tzu, (12) como mostra o gráfico 3.

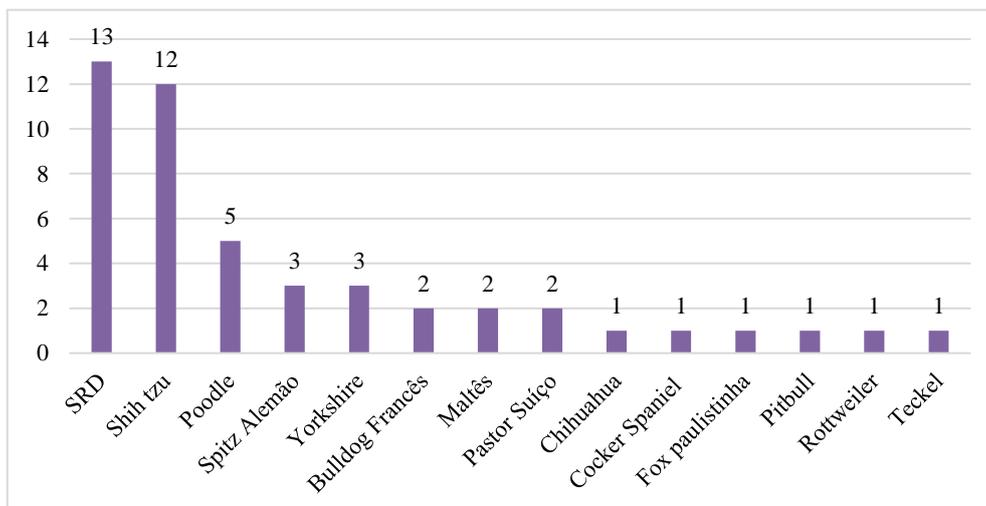


Gráfico 3: Representação das raças caninas atendidas na Clínica Veterinária Pet&Zoo.

Enquanto os felinos, foram atendidos apenas gatos SRD, 27 na clínica médica e 10 na clínica cirúrgica (Gráfico 4).

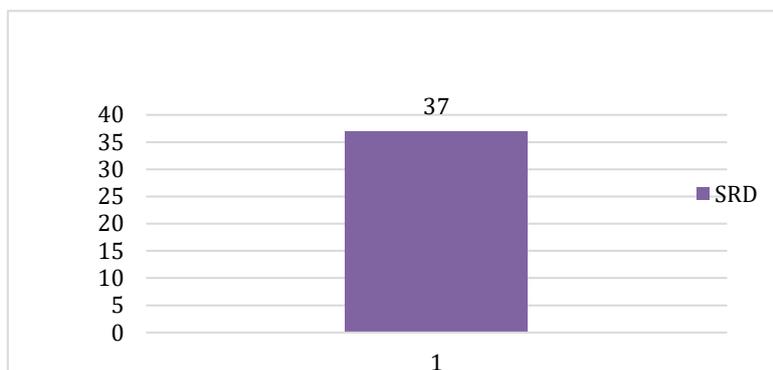


Gráfico 4: Representação de raças felinas atendidas na Clínica Veterinária Pet&Zoo

Os setores da clínica médica também foram contabilizados e classificados quanto a setor clínico, fisioterapia, urgência e emergência como é possível visualizar no gráfico abaixo (Gráfico 5). Os atendimentos emergenciais foram referentes a quadro clínicos da cinomose, crises convulsivas, intoxicação por paracetamol, doença renal crônica, hipersensibilidade a vacina, leishmaniose, contusão pulmonar, intoxicação por sapo, rompimento da uretra e fratura do úmero e tríade neonatal. Os atendimentos da urgência contaram com sintomatologias clínicas devido a piometra, miíase, platinossomose, sarna demodécica, neoplasia testicular, esporotricose, lipidose hepática, trauma, fratura mandibular e obstrução uretral. E por fim, o setor de fisioterapia realizou atendimentos para casos de hérnia de disco, tumor encefálico, mielopatia degenerativa, escoliose e fratura lombossacra.

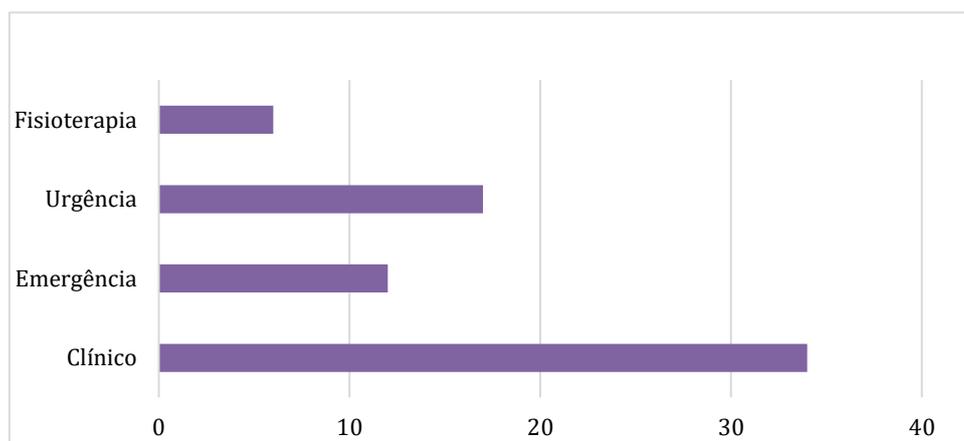


Gráfico 5: Representação da quantidade de casos atendidos por setores na clínica veterinária Pet&Zoo

Durante os atendimentos clínicos, foram contabilizadas as especialidades vistas segundos os diagnósticos. Dessa forma, foi possível definir e quantificar o número de especialidades atendidas na rotina clínica na Pet&Zoo. A mais vista foi a dermatologia (18), seguida da

nefrologia (13), a gastroenterologia (10), a ortopedia (9), a infectologia (7), neurologia (6), ginecologia e obstetrícia(6), pneumologia (4), oncologia (4), imunologia (3), miologia (3), toxicologia (2), neonatologia (2), endocrinologia (2), cardiologia (1), oftalmologia (1), odontologia (1) (Gráfico 6).

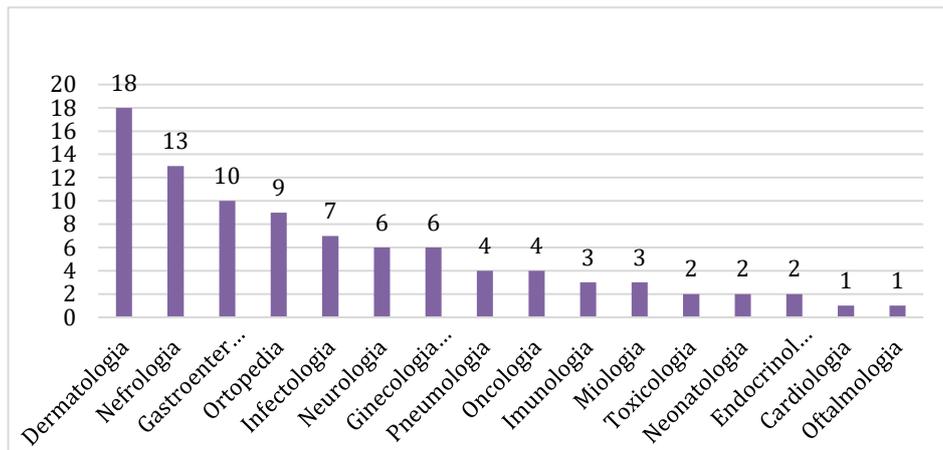


Gráfico 6: Representação da quantidade de especialidades acompanhadas na clínica veterinária Pet&Zoo.

Quanto às afecções acompanhadas na clínica, a tabela 1 mostra os diagnósticos encontrados e especifica a espécie e a quantidade de animais acometidos. Houveram pacientes com mais de um diagnóstico, portanto, esses foram contabilizados mais de uma vez. Na dermatologia foram vistos casos de Ácaro (3), Malasseziose (2), Lesões fúngicas (2), Feridas (2) Pododermatite fúngica (1), Hipersensibilidade alimentar (1), Miiase (1), Otite (1), Sarna demodécica (1), Microsporose (1), Otohematoma (1), Acne felina (1), Lynxacarus (1). Na nefrologia, a doença renal crônica (5), obstrução uretral (4), cistite (2), urolítiase (1), rompimento uretral (1). Na ortopedia, displasia coxofemoral (2), frouxidão do ligamento cruzado cranial (1), luxação de patela (1), escoliose (1), fratura lombossacra (1), fratura mandibular (1), pectus carinatum (1), fratura umeral (1). Na miologia, hérnia perineal (1), hérnia umbilical (1), trauma (1). Na gastroenterologia, ancylostomose (2), lipidose hepática (2), complexo gengivite estomatite felina (2), Platinossomose (1), Gastrite (1), doença periodontal (1), colangiohepatite felina (1). Na neurologia, hérnia de disco (2), mielopatia degenerativa (1), convulsão (1), tumor encefálico (1), disfunção cognitiva (1). Na infectologia, cinomose (2), esporotricose (1), leishmaniose (1), erlichiose (1), FELV (1), FIV (1). Na pneumologia, colapso de taqueia (2), contusão pulmonar (1), sinusite (1). Na oncologia, tumor mamário (2), neoplasia testicular (1), linfoma esplênico (1). Na toxicologia, intoxicação por paracetamol (1), intoxicação por sapo (1). Na ginecologia e obstetrícia, piometra (3), distocia (2), mumificação fetal (1). Na neonatologia, tríade neonatal (2). Na endocrinologia, hiperadrenocorticismo (1) e diabetes melitus (1). Na cardiologia, a

degeneração mixomatosa da valva mitral (1) Na oftalmologia, blefarite (1). Na imunologia, alergia ocular (1), hipersensibilidade vacinal (1), esplenite (1). Na odontologia, doença periodontal (1). Podemos concluir que a discente observou casos diversos dentro da clínica médica de pequenos animais.

Tabela 1: Descrição de todos os casos vistos na clínica veterinária Pet&Zoo em caninos e felinos.

AFECCÇÕES	CANINOS	FELINOS
Ácaro		2
Acne felina		1
Adenoma prostático	1	
Alergia ocular	1	
Ancylostoma	1	1
Blefarite		1
Cinomose	2	
Cistite		1
Colangiohepatite felina		1
Colapso traqueal	2	
Contusão pulmonar	1	
Complexo gengivite estomatite		2
Convulsão	1	
Degeneração mixomatoma da valva mitral	1	
Diabetes melitus	1	
Disfunção cognitiva	1	
Displasia coxofemoral	2	1
Distocia	2	
Doença renal crônica	3	2
Doença periodontal	1	
Erlichiose	1	
Escoliose	1	
Esplenite	1	
Esporotricose		1
FELV		1
FIV		1
Fratura do úmero	1	
Fratura lombossacra	1	
Fratura mandibular		1
Frouxidão do ligamento cruzado cranial	1	
Gastrite	1	
Hérnia de disco	2	
Hérnia perineal	1	
Hérnia umbilical	1	

Hiperadrenocorticismo	1	
Hipersensibilidade a vacina		1
Intoxicação por paracetamol	1	
Intoxicação por sapo	1	
Leishmaniose	1	
Lesões fúngicas	1	1
Linfoma esplênico	1	
Lipidose hepática		2
Luxação de patela	1	
Lynxacarus		1
Malasseziose	2	
Microsporose		1
Mielopatia degenerativa	1	
Miíase		1
Mordedura	1	
Mumificação fetal		1
Neoplasia testicular	1	
Nódulo mamário	2	
Obstrução uretral		3
Otite	1	1
Otohematoma	1	
Pectus carinatum	1	
Piometra	3	
Platinossomose		1
Pododermatite fúngica	1	
Rompimento uretral	1	
Sarna demodécida	1	
Sinusite	1	
Tríade neonatal		2
Tumor encefálico	1	
Urolitíase	1	

Na clínica cirúrgica, foram realizados 24 procedimentos cirúrgicos. A ovariossalpingo-histerectomia (OSH) foi predominante com 8 procedimentos, seguido da cesariana, esplenectomia, orquiectomia e tartarectomia, com dois procedimentos cada. Em seguida, a uretrostomia, redução de fratura mandibular, correção de otohematoma, mastectomia, heniorrafia, extração dentária, exere de pele para biopsia e ablação testicular, com apenas um procedimento realizado (Gráfico7).

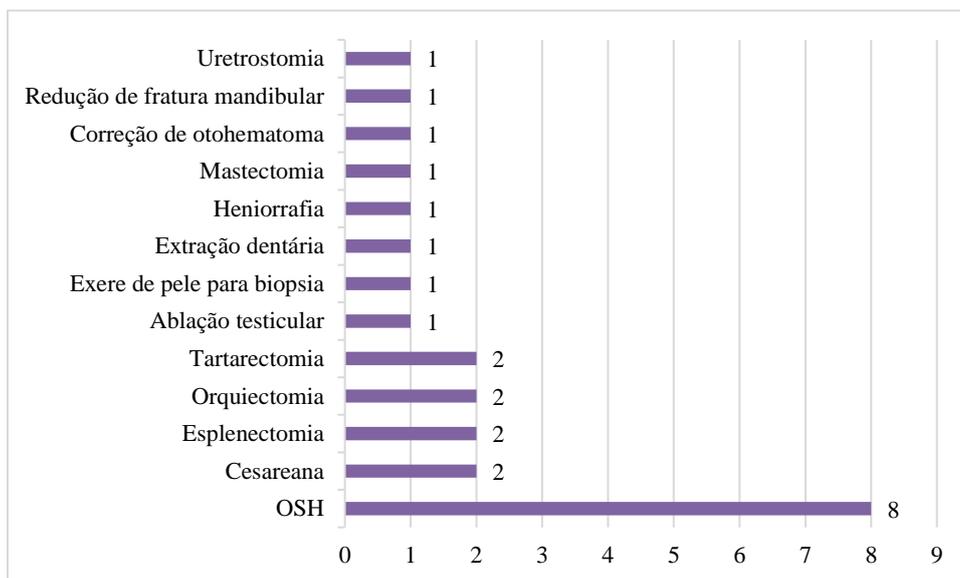


Gráfico 7: Representação da quantidade de procedimento cirúrgicos acompanhados na clínica veterinária Pet&Zoo.

2.5.2.MR.ZOO

No Centro Médico Veterinário Mr. ZOO, foram acompanhados 160 atendimentos dos quais 138 eram caninos, 21 felinos e um teiú. Dentre os sexos, 92 eram fêmeas, das quais 80 caninos e 14 felinos e 66 machos, dos quais 58 eram caninos, 7 felinos e um teiú (Gráfico 8).

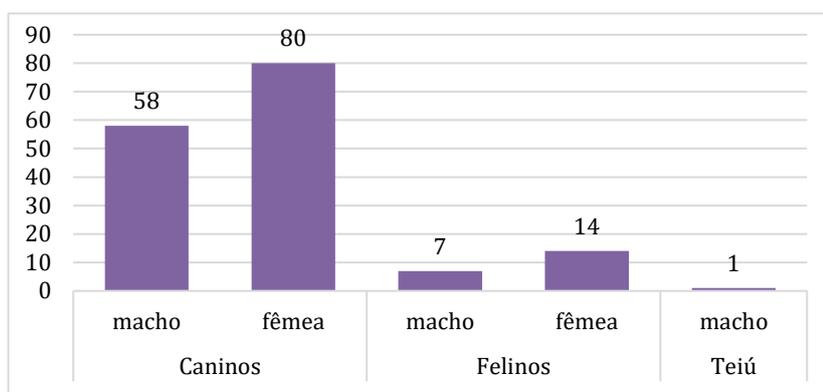


Gráfico 8: Representação da quantidade de pacientes atendidos classificados por espécie e sexo.

Do total de casos acompanhados, 126 foram da clínica médica, enquanto 34 foram da clínica cirúrgica.

Quanto as raças caninas, a raça que mais prevaleceu na rotina clínica foi o Shih tzu com 43 casos, seguido do Spitz Alemão com 15 casos (Gráfico 9).

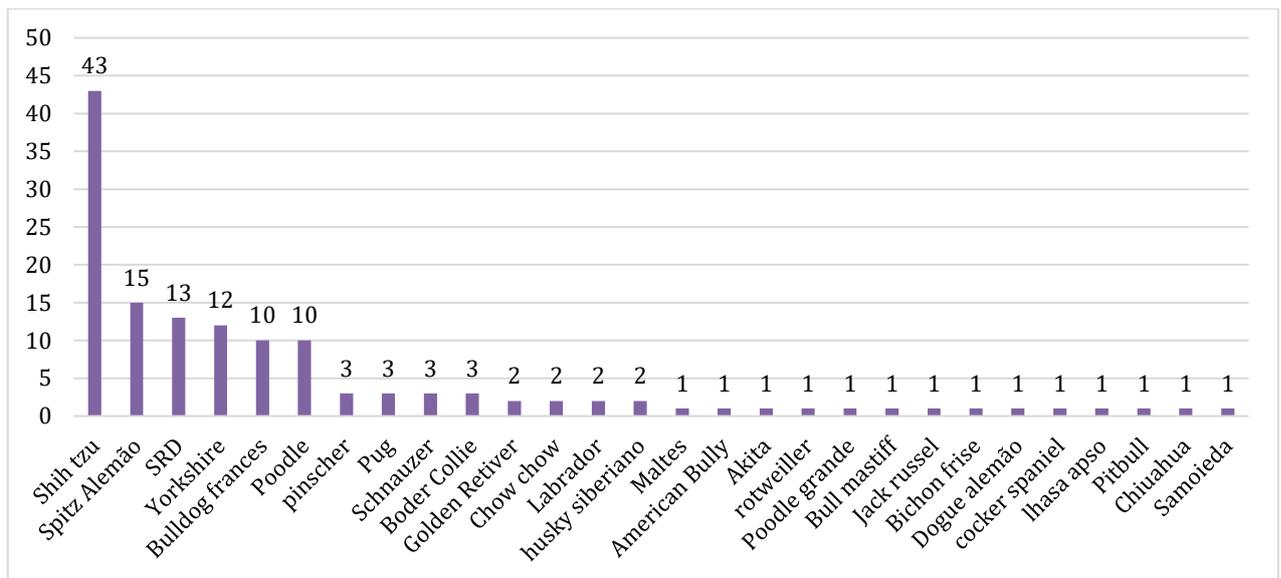


Gráfico 9: Representação das raças caninas atendidas no Centro Médico Veterinário Mr.ZOO

Entre os felinos, 24 eram SRD e apenas um da raça Persa (Gráfico 10).

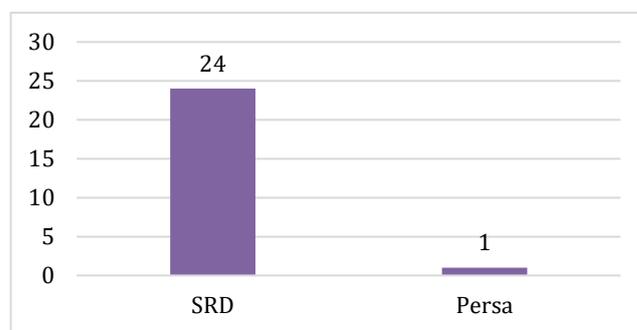


Gráfico 10: Representação das raças felinas atendidas no Centro Médico Veterinário Mr.ZOO

Os setores da clínica médica acompanhados foram a emergência, urgência e clínico. Dentre os atendimentos emergenciais, houve um trauma após o paciente cair de escada, dispneia por hérnia diafragmática, intoxicação por planta e paciente com crise epiléptica. Dentre os pacientes classificados como urgente estava paciente com sintomatologias devido à pancreatite, gastroenterite hemorrágica, anemia severa devido à erlichiose, piometra aberta, hipertensão arterial pulmonar, fecaloma, fratura de metatarso, trauma por atropelamento, hiperadrenocorticism, linfoma, edema pulmonar, doença renal crônica, tríade felina, carcinoma mamário, degeneração mixomatosa da valva mitral, gastrite e leishmaniose. Essa classificação foi definida a partir da sintomatologia apresentada pelo animal no momento do atendimento e se a patologia colocava a vida do mesmo em risco (Gráfico 11).

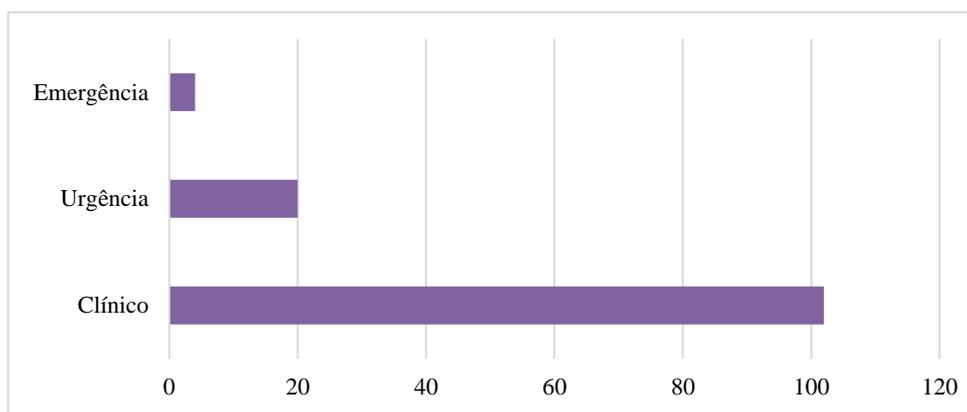


Gráfico 11: Representação da quantidade de casos atendidos por setores no Centro Médico Veterinário Mr.ZOO

Quanto a especialidade, a mais prevalente foi a dermatologia com 29 casos, seguido da nefrologia com 22 e infectologia com 19, dentre outras como mostra o gráfico 12, as quais contaram com diversas enfermidades.

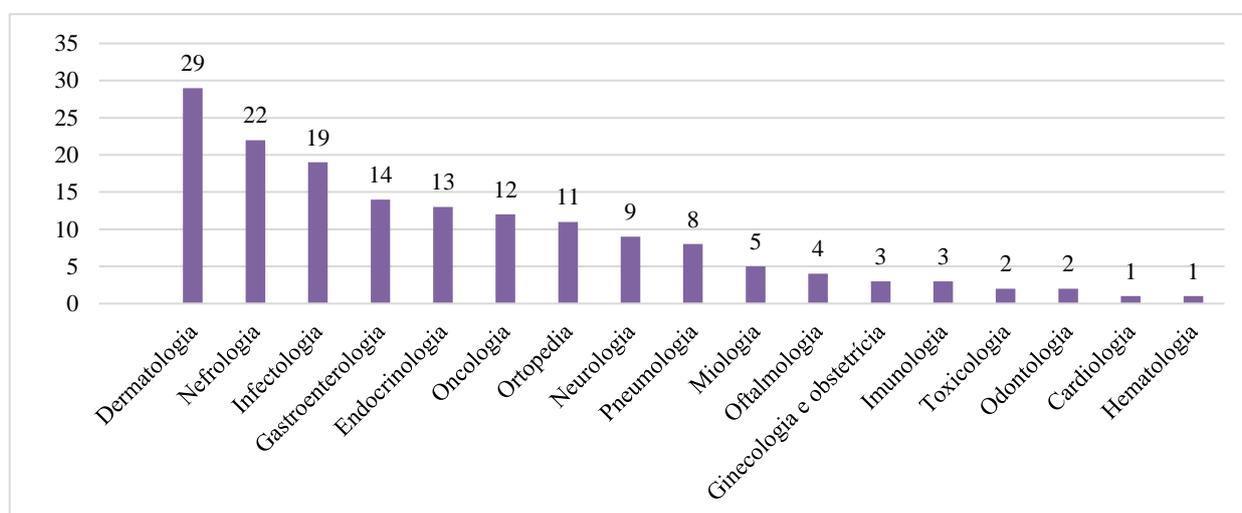


Gráfico 12: Representação da quantidade de especialidades acompanhadas no Centro Médico Veterinário Mr.ZOO.

As afecções da rotina clínica, estão descritas na tabela 2 com os diagnósticos encontrados, a espécie e a quantidade de animais acometidos. Houveram pacientes com mais de um diagnóstico, portanto, esses foram contabilizados mais de uma vez. Na dermatologia, atopia (9), otite (5), fístula interdigital (2), pododermatite (2), malasseziose (2), prega vulvar (2), sarna demodécica (1), dermatofitose (1), ferida (1), fimose adquirida (1), inflamação da glândula perianal (1), orquite (1), nódulo cutâneo (1). Na nefrologia, doença renal crônica (9), cálculo uretral (4), cistite (5), cálculo vesical (4). Na gastroenterologia, Enterite (2), fecaloma (2), gastrite (2), colangiohepatite (1), disbiose intestinal (1), doença inflamatória intestinal (1),

gastrite crônica (1), gastroenterite hemorrágica (1), gastroenterite medicamentosa (1), tríade felina (1), shunt porto sistêmico (1). Na infectologia, erlichiose (7), leishmaniose (6), FIV (2), anaplasmosse (1), giardiose (1), babesiose (1), complexo respiratório felino (1). Na ortopedia, displasia coxofemoral (5), ruptura do ligamento cruzado cranial (2), diminuição do espaço intervertebral (1), fratura metatarso (1), fratura condilo umeral (1), luxação de patela (1). Na endocrinologia, hiperadrenocorticism (5), alopecia x (4), pancreatite (3), hiperplasia mamária (1). Na pneumologia, síndrome do braquicefálico (3), bronquite crônica (1), colapso de traqueia (1), edema pulmonar (1), hipertensão arterial pulmonar (1), hipoplasia traqueal (1). Na neurologia, hérnia de disco (5), síndrome da causa equina (2), epilepsia (1), disfunção cognitiva (1). Na oncologia, nódulo mamário (3), linfoma (1), linfoma alimentar (1), mastocitoma (1), neoplasia esplênica (1), neoplasia gástrica (1), neoplasia intramedular (1), carcinoma mamário (1), neoplasia hepática (1), neoplasia de bexiga (1). Na oftalmologia, ceratoconjuntivite seca (1), conjuntivite bacteriana (1), prolapso de 3 pálpebra (1), uveíte (1). Na miologia, trauma (3), hérnia diafragmática (1), hérnia umbilical (1). Na imunologia, esplenite (1), farmacodermia (1), reação ao fio de sutura (1). Na ginecologia e obstetrícia, piometra (2), distocia (1). Na toxicologia, intoxicação alimentar (1), intoxicação por planta (1). Na odontologia, doença periodontal (2). Na teratologia, criptoquirdismo (1) Na cardiologia, a degeneração mixomatosa da valva mitral (1).

Tabela 2: Descrição dos casos vistos no centro Médico Veterinário Mr.ZOO em caninos e felinos

AFECCÕES	CANINOS	FELINOS
Anemia hemolítica imunomediada	1	
Alergia alimentar	1	
Alopecia	1	
Alopecia X	3	
Anaplasmosse	1	
Atopia	9	
Babesiose	1	
Bronquite crônica	1	
Cálculo na bexiga	4	
Cálculo uretral	2	3
Carcinoma mamário		1
Ceratoconjuntivite seca	1	

Cistite	4	1
Colangiohepatite	1	
Colapso de traqueia	1	
Complexo respiratório felino		1
Conjuntivite bacteriana	1	
Criptorquidismo	1	
Degeneração mixomatoma da valva mitral	1	
Demodex	1	
Dermatite fúngica	1	
Dermatofitose	1	
Diminuição do espaço intervertebral	2	
Disbiose intestinal		1
Disfunção cognitiva	1	
Displasia coxofemoral	5	
Distocia	1	
Doença inflamatória intestinal	1	
Doença periodontal	2	
Doença renal crônica	5	4
Edema pulmonar	1	
Enterite	2	
Epilepsia idiopática	1	
Erlichiose	7	
Esplenite	1	
Farmacodermia	1	
Fecaloma		2
Ferida	1	
Fimose adquirida	1	
Fístula interdigital	2	
Fiv		2
Fratura côndilo umeral	1	
Fratura de metatarso		1
Gastrite	1	

Gastrite crônica	1	
Gastroenterite hemorrágica	1	
Gastroenterite medicamentosa	1	
Giardiose	1	
Hiperadrenocorticismo	5	
Hérnia de disco	1	
Hérnia diafragmática	1	
Hérnia umbilical	1	
Hiperplasia mamária		1
Hipertensão arterial pulmonar	1	
Hipoplasia traqueal	1	
Inflamação da glândula perianal	1	
Intoxicação alimentar	1	
Intoxicação por planta	1	
Leishmaniose	6	
Linfoma	1	
Linfoma alimentar		1
Luxação de patela	1	
Malasseziose	2	
Mastocitoma	1	
Neoplasia esplenica	1	
Neoplasia gástrica	1	
Neoplasia intramedular	1	
Nódulo cutâneo	1	
Nódulo mamário	3	
Obstrução uretral	3	1
Orquite	1	
Otite	5	
Pancreatite	3	
Piometra	2	
Pododermatite	2	
Prega vulvar	2	

Prolapso da 3 palpebra	1	
Reação fio de sutura	1	
Ruptura de ligamento cruzado cranial	2	
Shunt porto sistêmico	1	
Síndrome da cauda equina	2	
Síndrome do braquicefálico	3	
Trauma	3	
Tríade felina		1
Tumor hepático	1	
Tumor na bexiga	1	
Uveíte	1	

A clínica cirúrgica contou com 36 procedimentos. Houveram animais que fizeram mais de uma cirurgia, e todas foram contabilizadas. Nesta clínica veterinária, também prevaleceu a cirurgia de ovariosalpingo-histerectomia com 4 desses procedimentos, seguido da uretrostomia, cistotomia, mastectomia parcial e esplenectomia total com 3, entre outras como mostra no gráfico 13. A penectomia do hemipênis foi feita no teiú atendido devido ao prolapso do hemipênis.

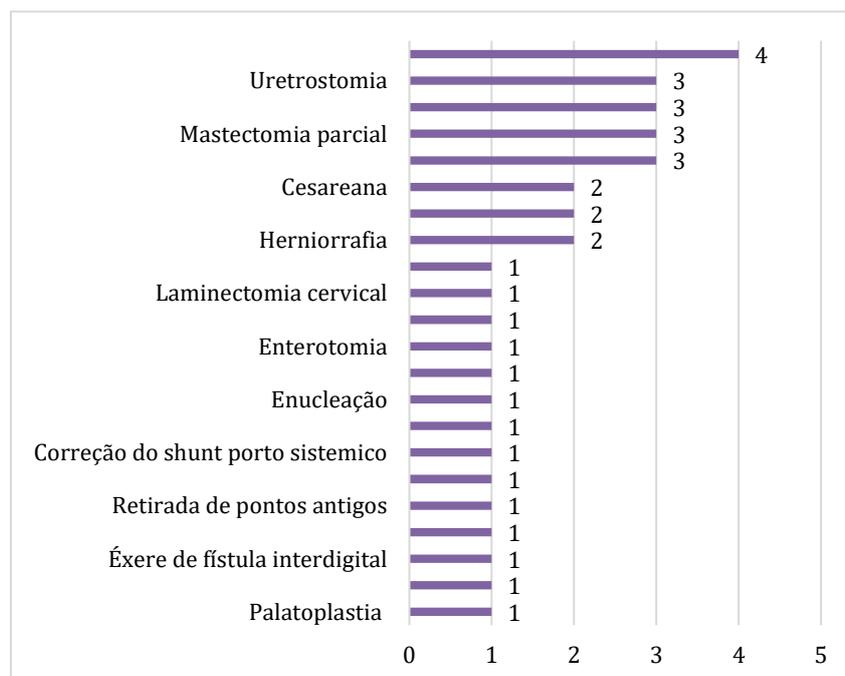


Gráfico 13: Representação da quantidade de procedimento cirúrgicos acompanhados no Centro Médico Veterinário Mr.ZOO.

2.6. COMPARAÇÃO DOS CASOS ACOMPANHADOS NO ESTÁGIO SUPERVISIONADO OBRIGATÓRIO COM A GRADUAÇÃO

Em relação a casuística acompanhada nas duas clínicas veterinárias onde os estágios foram realizados, 97,24% dos casos clínicos e procedimentos foram vistos na graduação, sejam em aulas teóricas, grupos de estudos, ligas acadêmicas ou estágios extracurriculares. Os 2,76% que não foram vistos, estão descritos na tabela 3. Os casos descritos como não vistos estão relacionados a diagnósticos de doenças mais específicas a algumas raças como a mielopatia degenerativa, mais comum em cães da raça pastor suíço, a escoliose devido à má redução de fratura na região lombossacra, a colangiohepatite felina e a neoplasia intramedular por serem menos frequentes na rotina. Dentre os procedimentos cirúrgicos não vistos na graduação, está a correção do shunt porto sistêmico e ablação testicular, visto que não são comumente realizados na rotina veterinária.

Tabela 3: Descrição dos casos/procedimentos não vistos durante a graduação
Casos clínicos/procedimentos não vistos na graduação

Colangiohepatite felina
Mielopatia degenerativa
Escoliose
Ablação testicular
Neoplasia intramedular
Correção de shunt porto sistêmico
Penectomia do hemipênis

3. USO TERAPÊUTICO DA CANNABIS MEDICINAL NA EPILEPSIA EM CÃES

3.1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é um estado transitório de sintomas decorrentes da atividade neuronal anormal excessiva no cérebro, e manifesta-se de diferentes maneiras, oriunda de etiologias variadas (De Risio et al., 2015). Define-se devido à recorrência periódica e imprevisível de convulsões, estipulando duas ou mais crises durante um mês. As causas dos disparos anormais, apesar de ainda mal compreendidos, parecem envolver canais iônicos neuronais e um desequilíbrio entre as funções sinápticas excitatórias e inibitórias (Neto, 2015).

A epilepsia pode ser classificada em sintomática ou secundária (extracranial ou intracranial) e idiopática ou primária. A epilepsia idiopática ou primária pode ser suspeita quando não há nenhuma causa base identificada e uma predisposição familiar é presumida, mais comum nos

cães do que nos gatos. Mas se as crises forem oriundas de uma alteração encefálica estrutural, podemos classificá-las como sintomática ou secundária (Neto, 2015; Taylor, 2015). As causas intracranianas são anomalias, inflamação, neoplasia, infarto, traumas no encéfalo. E dentre as causas extracranianas, há ingestão de toxinas ou metabólitos, ou ainda desajustes endócrinos, menos frequentes (Taylor, 2015).

Durante as crises epiléticas pode haver hipóxia cerebral transitória, desencadeando necrose laminar central, e conseqüentemente sinais neurológicos permanentes (Lorenz e Kornegay, 2006). Por isso, esses pacientes devem ser medicados apropriadamente para evitar a ocorrência das crises, reduzindo a excitabilidade do tecido neuronal. Os fármacos anticonvulsivantes agem potencializando a ação de neurotransmissores inibitórios como o GABA, inibindo a função de canais de sódio e cálcio, e a liberação do glutamato (excitatório) (Arandas, 2006).

Os fármacos de escolha para o início do tratamento são o fenobarbital ou brometo de potássio devido a sua fácil disponibilidade, baixo custo e longa trajetória no tratamento da epilepsia (Bhatti et al., 2015). Entretanto, tais medicações não propiciam uma resposta desejada em 20 a 30% dos animais (McGrath et al., 2019). Cada um desses medicamentos possui efeitos colaterais, por exemplo, o fenobarbital pode levar a hepatotoxicidade, sedação, polidipsia, ataxia e polifagia (Charalambous et al., 2016).

Dessa maneira, os compostos da *Cannabis sativa*, por possuírem um mecanismo de ação diferenciado e baixa toxicidade, podem ser aliados no tratamento em pacientes que não apresentam resultados desejados no controle das crises convulsivas e os que sofrem com os efeitos tóxicos dos medicamentos convencionais (Russo, 2017).

Muitos estudos tem mostrado eficácia da planta em controlar a epilepsia em humanos com síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox-Gastaut, esclerose tuberosa complexa e pacientes com epilepsia refratária (Tzadok et al., 2024; Devinsky et al., 2016). As pesquisas in vitro também conseguem demonstrar resultados eficazes (Gray e Whalley., 2020; Potschka et al., 2022; Rosemberg et al., 2023).

Com os bons resultados na medicina humana, estudos têm sido realizados em cães, afim de avaliar as respostas no controle da epilepsia refratária em busca de uma nova terapêutica com menos efeitos adversos e redução no potencial nas crises convulsivas.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sobre o uso medicinal da cannabis de forma que crie embasamento científico para o uso em cães com epilepsia.

3.2. METODOLOGIA

Esta revisão de literatura é do tipo narrativa, com coleta, análise e descrição de dados, publicações científicas. As plataformas utilizadas para levantamento bibliográfico foram: PubMed, SciELO, Elsevier, Google acadêmico e Periódico Capes. Dentre os parâmetros utilizados para seleção das publicações foram os seguintes:

- As palavras chaves foram *cannabis*, *veterinary*, *dogs*, *epilepsy*, *cannabidiol*, Δ^9 -*tetrahydrocannabinol*.
- Publicações de pesquisas científicas sobre a terapia com o canabidiol e Δ^9 -tetrahydrocannabinol na epilepsia publicadas nos últimos 10 anos.
- Trabalhos de estudos clínicos, pesquisas científicas e relatos de caso publicados em periódicos, excluindo monografias, dissertações, teses e trabalhos publicados em anais de eventos.

3.3 REVISÃO DE LITERATURA

3.3.1. HISTÓRIA DA CANNABIS NA EPILEPSIA.

Ao longo da história, há vários relatos do uso da *Cannabis sativa* como um importante aliado no controle de convulsões. Em 1800 a.c., no oriente médio, os antigos sumérios faziam referência a cannabis para uma série de doenças incluindo a epilepsia. A planta era utilizada por civilizações antigas da Ásia e norte da África para o tratamento de muitas doenças (Friedman e Sirven, 2016).

Em 1839, o médico inglês William O'Shaughnessy, recebeu em sua casa um bebê de 40 dias apresentando convulsões contínuas. O médico tentou vários medicamentos usados na medicina do século 19, mas sem sucesso. Sem saber mais o que fazer, O'Shaughnessy administrou algumas gotas sublingual do óleo de cannabis, cessando as crises (Friedman e Sirven, 2016).

Muitas crianças que nascem com síndromes que levam a crises epiléticas refratárias se beneficiam do uso do canabidiol (CBD), uma das substâncias encontradas na cannabis. Um dos casos é Charlotte Figi, paciente com Síndrome de Dravet. Aos três meses de idade começou a apresentar convulsões e com cinco anos ela tinha cerca de 300 convulsões crônico-tônicas por semana (50/dia), mesmo fazendo o uso de medicamentos antiepiléticas e dieta cetogênica. Charlotte iniciou o tratamento com doses de extrato de CBD sublingual de 2 mg CBD/lb por dia e aumentou a dose para 4 mg CBD/ lb por dia. Três meses depois, as crises diminuíram 90%, resultando em duas a três por mês. Ela começou a fazer atividades sem assistência, como andar e falar. A redução nas dosagens do extrato resultou na volta das convulsões, comprovando os efeitos terapêuticos (Maa e Figi, 2014).

Na Medicina Veterinária, há poucos estudos randomizados e com diferenças em sua metodologia sobre o uso dos compostos de forma isolada ou em conjunto da cannabis em cães com epilepsia refratária (McGrath et al., 2019; Garcia et al., 2022; Whalley et al., 2019).

3.3.2 SISTEMA ENDOCANABINOIDE

O sistema endocanabinóide (Figura 29) está presente em todos os seres vivos, sejam vertebrados ou invertebrados, e tem como função garantir a homeostase do organismo, principalmente entre o sistema nervoso central e o sistema imunológico (Makriyannis, 2014).

Os componentes do referido sistema incluem receptores canabinoides, ligantes endógenos chamados de endocanabinoides e as enzimas envolvidas no catabolismo dos endocanabinoides. Os principais receptores presentes nesse sistema são os receptores canabinoides do tipo 1 (CB1) e os receptores canabinoides do tipo 2 (CB2), os quais estão distribuídos ao longo do organismo, principalmente pelo sistema nervoso central e periférico e em órgãos do sistema imune, respectivamente (Brutlag e Hommerding, 2018). Esses receptores participam de inúmeros processos biológicos do organismo como a plasticidade neuronal, dor, ansiedade, inflamação, neuro-inflamação, sistema imune, regulação metabólica e crescimento ósseo (Silver, 2019).

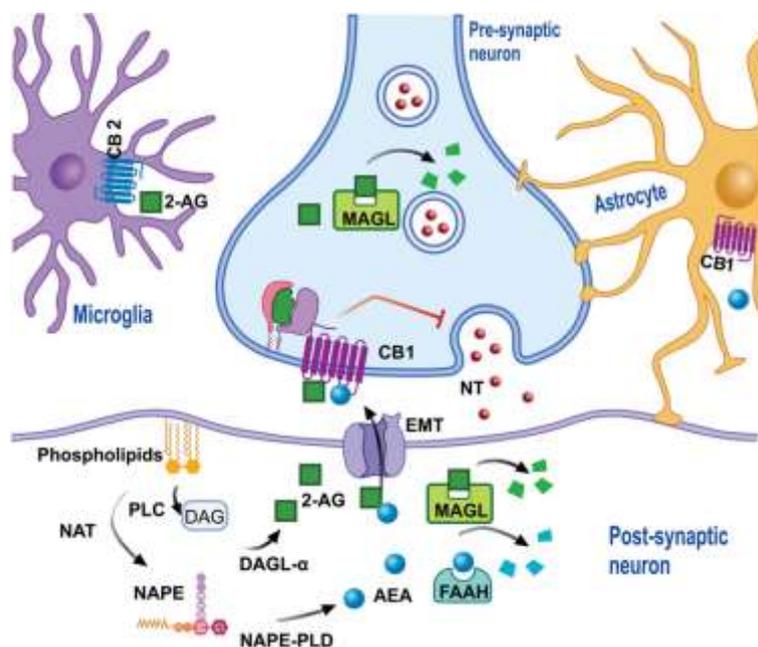


Figura 29: Representação do sistema endocanabinóide. Os endocanabinóides anandamida (AEA) e o 2-araquidonoil glicerol 2 são sintetizados na membrana pós-sináptica dos receptores e hidrolizados pelas enzimas amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e monoacilglicerol lipase (MAGL), respectivamente. Ao serem transportados pelos transportadores de membrana endocanabinoide (EMT), agem nos seus receptores específicos, o receptor canabinoide tipo 1 (CB1) e o receptor canabinoide tipo 2 (CB2), presentes na membrana dos neurônios pré-sinápticos, desencadeando na liberação de neurotransmissores na fenda sináptica.

Fonte: Patricio et al, 2020.

3.3.3. RECEPTORES CB1 E CB2

O receptor canabinoide tipo 1 (CB1) e o receptor canabinoide tipo 2 (CB2) são receptores de membrana acoplados a proteína Gi (GPCR), e quando ativados, inibem a adenilato ciclase com consequente fechamento dos canais de cálcio, abertura dos canais de potássio e estimulação das proteínas quinases (Godoy-Matos et al., 2006). Esses receptores estão presentes em neurônios pré-sinápticos e agem através da sinalização sináptica retrógrada para inibir a liberação de neurotransmissores de neurônios pré-sinápticos (Brutlag e Hommerding, 2018).

O CB1 é um receptor metabotrópico encontrado em neurônios pré-sinápticos do Sistema Nervoso Central (SNC) e em menor concentração no Sistema Nervoso Periférico (SNP). Desencadeia efeitos essencialmente inibitórios sob a liberação de neurotransmissores presentes no SNC como os gabaérgicos, glutaminérgicos e dopaminérgicos, acetilcolina, histaminérgicos, entre outros. Inibem a excitabilidade neuronal e a plasticidade sináptica. Além disso, exercem controle sob a função motora, cognitiva, memória, analgesia, neuro proteção por conta da sua localização no cérebro (Brutlag e Hommerding, 2018).

O receptor CB1 é distribuído em abundância no hipocampo, córtex cerebral e nos núcleos do gânglio da base (Silver, 2019). Além disso, estudos revelaram a presença desses receptores em altas quantidades na medula oblonga, tronco cerebral e cerebelo de cães (Herkenham et al., 1990). Este receptor também está presente em pequenas quantidades em órgãos e células do sistema imune e hematopoiético como o baço, linfonodos, timo, pulmão, macrófagos e leucócitos (Zou e Ujendra, 2018).

Os receptores CB2 estão presentes nas células do sistema imune, micróglia e no baço (Silver, 2019). Estes receptores aumentam sua expressão na regulação da resposta imunológica, bem como na modulação da dor e inflamação, através da supressão da liberação de citocinas inflamatórias, redução da ativação e migração de células imunes para áreas inflamadas e diminuição da dor (Zubrzycki et al., 2014).

3.3.4. ENDOCANABINOIDES

Os endocanabinóides são agonistas endógenos dos receptores CB1 e CB2, sendo os de maior relevância a etanolamina araquidonoil ou anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), este último presente em maior número de vias metabólicas, níveis celulares e teciduais (Brutlag e Hommerding, 2018).

A anandamina e o 2-araquidonoil glicerol estão fisiologicamente ligados a funções como comer, dormir, relaxar, esquecer e proteger, e são encontrados, principalmente, em animais que

hibernam (Lessa et al., 2016). São derivados de ácidos graxos, poli-insaturados de cadeia longa, principalmente do ácido araquidônico (Silver, 2019). Após sua produção, a qual acontece por alterações crônicas ou agudas da homeostase celular, eles são liberados pelos neurônios pós-sinápticos e se ligam a receptores pré-sinápticos nos receptores CB1, os quais agem de forma parácrina ou autócrina, produzindo ações inibitórias sob a liberação de neurotransmissores, como o ácido gama aminobutírico (GABA) ou o glutamato. A anandamina e a 2-AG possuem tempo de meia-vida rápido, uma vez que são rapidamente captados por transportadores de células neuronais e hidrolizados pelas enzimas amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e monoacilglicerol lipase (MAGL), respectivamente (Patricio et al., 2020).

3.3.5. OUTROS RECEPTORES

Os endocanabinoides possuem outros receptores alvo, modulando respostas anti-inflamatória, anti-tumoral, analgésica e miorelaxante em outros sistemas, o que garante maior amplitude para tratamentos alternativos em diversas doenças. Dentre os receptores podemos citar o receptor acoplado a proteína G, como o GPR55, GPR18 e o GPR119, os quais possuem uma estrutura similar ao CB1 e CB2. Além desses, há também o receptor de potencial transitório vanilóide (TRPV) (Franco, Smid, Viegas, 2021).

O receptor GPR55 é amplamente expresso pelo corpo, particularmente no sistema nervoso e está envolvido na liberação intracelular de Ca^{2+} e geração da corrente excitatória (Reddy, 2023). Podem estar envolvidos na transmissão sensorial, analgesia, regulação energética, neuroproteção, modulação do cálcio e regulação de convulsões. O receptor GPR18 é expresso no cerebelo, intestino delgado, sistema imune, pulmões e órgãos reprodutivos, e desempenha papéis neuroprotetores e ativa células da micróglia frente a uma injúria neuronal. O receptor GPR119 está presente no pâncreas e no trato gastrointestinal, possui funções em múltiplos processos fisiológicos como regulação energética, homeostase da glicose e controle do apetite. O receptor TRPV1 é expresso no sistema nervoso central e no sistema nervoso periférico, sua função envolve a redução da nocicepção por meio da modificação dos sistemas da dor do organismo (Hazzah et al., 2020).

3.3.6. CANABINOIDES

O termo canabinoide engloba os endocanabinoides, os fitocanabinoides e os canabinoides sintéticos. Os fitocanabinoides são encontrados na planta, e possuem mais de 100 substâncias com grande potencial terapêutico, sendo as mais exploradas na medicina o CBD (canabidiol),

THC (Δ -9-tetraidrocanabinol), CBC (canabicromone), CBG (canabigerol) e o THCV (tetrahidrocannabivarin). (Franco, Smid, Viegas, 2021)

Os endocanabinoides e os fitocanabinoides tem efeitos biológicos similares, os quais se influenciam mutuamente, podendo interagir em sinergismo ou em oposição entre eles. Contudo, os efeitos dos fitocanabinoides, ainda assim, podem ser mais potentes e com meia vida maior que os dos endocanabinóides (Russo, 2011).

Os canabinoides sintéticos são produzidos laboratorialmente não sendo derivados diretamente da planta. Estes são usados para estudos pré-clínicos, pesquisas e produção de medicamentos. Entretanto, apesar dos canabinoides sintéticos possuírem efeitos semelhantes aos derivados da planta, eles possuem efeitos mais potentes e efeitos colaterais mais graves. Por isso, muitos países proíbem ou restringe o uso dos canabinoides sintéticos (Lessa et al., 2016).

3.3.7. FITOCANABINOIDES

Os fitocanabinoides são componentes encontrados dentro da *Cannabis sativa*, sendo o THC e o CBD os mais estudados e conhecidos. O THC é o fitocanabinoide conhecido por possuir efeitos psicoativos mais potentes, apresenta ação agonista no receptor CB1 e CB2, sob maior efeito no primeiro receptor (Harrison et al., 2019). Além dos efeitos psicoativos, possuem atividade analgésica, relaxante muscular e antiespasmódica (Pacher et al., 2006).

O canabidiol (CBD), por outro lado, age como um modulador alostérico negativo. Apresenta baixa afinidade pelos receptores CB1 e CB2, possuindo um complexo efeito farmacológico sobre outros receptores, como ativação do receptor potencial transitório vanilóide tipo 1 (TRPV1) e o receptor acoplado a proteína G 55 (GPR55), aumento da ativação dos receptores de serotonina 5-HT_{1A} e diminuição da recaptação dos endocanabinoides (Harrison et al., 2019). Além disso, o CBD atua atenuando os efeitos adversos do THC, como seus efeitos psicóticos e sintomas de ansiedade, memória a curto prazo e apetite (Lee et al., 2018). Também possui papel anticonvulsivante (Jones et al., 2010), neuro protetor, anti-inflamatório, analgésico, ansiolítico, sedativo, antiemético, e relaxante muscular (Dos Santos et al., 2021).

Os fitocanabinóides também possuem atividade sobre a inibição das enzimas lipo-oxigenase e ciclo-oxigenase, auxiliando no controle da dor e inflamação (Massi et al., 2012).

3.3.8. EFEITO COMITIVA

O efeito comitiva é usado para descrever os efeitos encontrados devido às diversas interações realizadas entre os canabinoides, canabinoides sintéticos e endocanabinoides, envolvendo ações sinérgicas ou antagonistas, e potencializando a ação um do outro (Russo, 2018).

Portanto, diversos defensores da cannabis acreditam que o uso da soma de vários componentes leva a efeitos terapêuticos superiores, quando comparados aos canabinoides usados de forma isolada (Ferber et al., 2019).

3.3.9. EFEITOS ADVERSOS

Efeitos adversos podem ser relatados no uso de superdoses dos canabinoides, e são vistas 1 a 3 horas após a ingestão, devido ao tempo de meia vida longo do THC em cães pelo armazenamento no tecido adiposo (Brutlag e Hommerding, 2018). Além disso, a demora do início dos sinais clínicos também está relacionada ao tempo que o THC leva para fazer a primeira passagem no fígado pós ingestão (Fitzgerald et al., 2013). Os cães são mais sensíveis às propriedades psicoativas do THC que os humanos, devido à abundância de receptores CB1 encontrados no cerebelo dos caninos. Logo, os efeitos adversos do THC mais comuns são ataxia e depressão. Outros sinais comuns são o vômito, incontinência urinária, sensibilidade aumentada a sons, midríase, hiperestesia, ptialismo e bradicardia. Dentre os sinais menos comuns estão a agitação, agressividade, bradipneia, hipotensão, taquicardia e nistagmo. A intoxicação com THC possui morbidade alta e baixa mortalidade (Brutlag e Hommerding, 2018).

Em contraste, o CBD é mais bem tolerado em altas doses e possui menos efeitos adversos com uma ampla margem de segurança em humanos e animais. Os problemas estão associados a metabolização da droga, problemas hepáticos, por exemplo, ou a um déficit na excreção. Em um estudo realizado sobre o uso do CBD no tratamento de pacientes epiléticos humanos, observaram-se efeitos adversos do CBD como sonolência, diminuição do apetite e diarreia em 36% deles (Harrison et al., 2019). Em um estudo experimental em cães saudáveis, no qual foram administrados óleo predominantemente de CBD com doses de 62 mg/kg, efeitos adversos foram vistos incluindo gastrointestinais (náusea, êmese, diarreia), apatia, hiperestesia e sinais neurológicos (temores musculares e ataxia). Análises do sangue revelaram elevação da enzima Fosfatase alcalina (FA) (Vaughn et al., 2020). Trabalhos anteriores descreveram que a dose segura para administrar o extrato de cannabis rico em CBD é de 2-10 mg/kg por via oral (Bartner et al., 2018).

3.4. TRATAMENTO DA EPILEPSIA

3.4.1. PROBLEMÁTICAS DO TRATAMENTO CONVENCIONAL

O objetivo do tratamento convencional em cães epiléticos é a completa eliminação das crises sem haver efeitos colaterais, todavia, no dia a dia o que é observado é a redução das frequências e gravidades das convulsões (Neto, 2015).

Acredita-se que 25% dos cães com epilepsia apresentam a forma refratária da doença, ou seja, apesar das dosagens de concentração de anticonvulsivantes em níveis terapêuticos e as causas estruturais e metabólicas descartadas, a atividade convulsivante se mantém recorrente. O aumento de sinapses para o neurotransmissor glutamato está entre as causas de refratariedade (Neto, 2015).

Muitos efeitos adversos tem sido reportados com o uso de fármacos antiepiléticos, mas as evidências por trás da severidade desses efeitos não têm sido sistematicamente compiladas (Charalambous et al., 2016). Portanto, uma revisão sistemática reuniu vários trabalhos publicados sobre os efeitos adversos encontrados no uso de medicamentos antiepiléticos em cães para ajudar os clínicos na rotina de pacientes epiléticos (Charalambous et al., 2016).

O fenobarbital, dentre os fármacos antiepiléticos, possui maior tempo de uso na medicina veterinária ao longo da história. Charalambous et al. (2016) compilou 27 estudos, os quais descreviam o fenobarbital apresentando efeitos adversos tipo 1, ou seja, dose dependente, os mais comuns foram aumento da atividade as enzimas Fosfatase alcalina (FA) e alanina aminotransferase (ALT), sedação, ataxia, polidipsia, poliúria, polifagia, síndrome do eutireoideo doente, hiperatividade, aumento da atividade da enzima Gama glutamil transferase (GGT), diminuição de albumina e diarreia. Os menos comuns, vômito, prurido, hepatopatia/toxicidade crônica, aumento da enzima AST, colesterol, atividade dos ácidos biliares e bilirrubina, agressividade, anorexia e diminuição de proteínas totais. Outros 25 estudos relataram a presença de efeitos adversos tipo 2, ou seja, idiossincráticos ou imprevisíveis, os mais comuns são sinais hematológicos como anemia, trombocitopenia, leucopenia ou pancitopenia, seguido de pancreatite, dermatite necrótica superficial.

O brometo de potássio é indicado como primeira terapia quando necessária a adição junto ao fenobarbital devido ao baixo controle das crises epiléticas apesar de concentrações adequadas plasmáticas do fenobarbital. Também é seguro e efetivo para tratamento da epilepsia como monoterapia em cães com disfunção hepática, raças de porte grande e cães com efeitos adversos pelo fenobarbital (Taylor, 2015). Dentre os efeitos adversos tipo 1, as alterações neurológicas são as mais comuns, como ataxia, sedação, poliúria, polidipsia, polifagia, paraparesia, hiperatividade, vômito, aumento das enzimas FA e ALT. Os menos comuns, a diarreia, anorexia,

agressividade e tetraparesia, problemas de pele, síndrome do eutireoideo doente, anisocoria, hepatopatia. Outros nove estudos relataram efeitos adversos gastrointestinais do brometo de potássio, a pancreatite sendo a mais recorrente (Charalambous et al., 2016).

O levatiracetam em cães é usado como fármaco adicional para controle das crises parciais e generalizadas e tem como efeitos adversos mais comuns o vômito, a sedação, seguidos de ataxia e hiperatividade (Podell et al., 2015). A imipetoína tem sido o fármaco de escolha após o fenobarbital na Europa por demonstrar segurança e alta tolerabilidade em cães (Bhatti et al., 2015). Os efeitos adversos mais comuns da imipetoína incluem sinais neurológicos e gastrointestinais, como ataxia, polifagia, sedação, hiperatividade, vômito, diarreia, aumento da concentração sérica de creatinina, desorientação e polidipsia (Charalambous et al., 2016).

3.4.2. TRATAMENTO COM CANNABIS

3.4.2.1. EFEITO ANTICONVULSIVANTE DO CBD IN VITRO

O CBD tem demonstrado efeitos positivos e relevantes em estabelecer a fisiologia normal da função neuronal em amplos espectros convulsivos em modelos animais. Estudos experimentais demonstraram algumas possibilidades que podem estar envolvidos em tais efeitos, como a modulação intracelular de Ca^{+} , que possui papel crucial na liberação de neurotransmissores, e envolve ação dos receptores GPR55 e TRPV1; e o aumento da concentração extracelular de adenosina (Gray e Whalley, 2020). Sugere-se que o CBD age diminuindo o cálcio intracelular de duas formas. A primeira é através do receptor GPR55, o qual exerce aumento no cálcio dentro da célula e modula a expressão de genes. A ação antagonista do CBD sob o receptor GPR55 medeia a diminuição do cálcio intracelular. A segunda forma é pelo receptor TRPV1, quando estimulado, ativa os canais de sódio e cálcio intracelulares aumentando a atividade sináptica. Ao sofrer ligação do CBD, o qual possui efeito agonista, leva a ativação e uma rápida dessensibilização da atividade desse receptor. Conseqüentemente, há diminuição da excitabilidade neuronal (Potschka et al., 2022).

O outro mecanismo envolve a inibição da recaptação da adenosina, uma vez que essa molécula endógena é capaz de controlar a excitabilidade neuronal e qualquer interrupção patológica na homeostase da adenosina pode afetar os estímulos excitatórios do Sistema Nervoso Central (SNC). Acredita-se que a diminuição da concentração de adenosina contribui para o desenvolvimento da epilepsia. Portanto, o aumento das concentrações extracelulares dessa molécula pode exercer ações anticonvulsivantes. Esse mecanismo é devido a ação pré e pós sináptica da adenosina no receptor A1, um receptor de membrana acoplados a proteína Gi, e quando ativado inibem o influxo pré-sináptico de Ca^{+} e há a hiperpolarização pós-sináptica

através do aumento dos canais de potássio, reduzindo a liberação do glutamato. Sugere-se que CBD tem a capacidade de inibir os transportadores de recaptção de adenosina na micróglia/astrocitos, aumentando sua concentração extracelular (Gray e Whalley, 2020) (Figura 30).

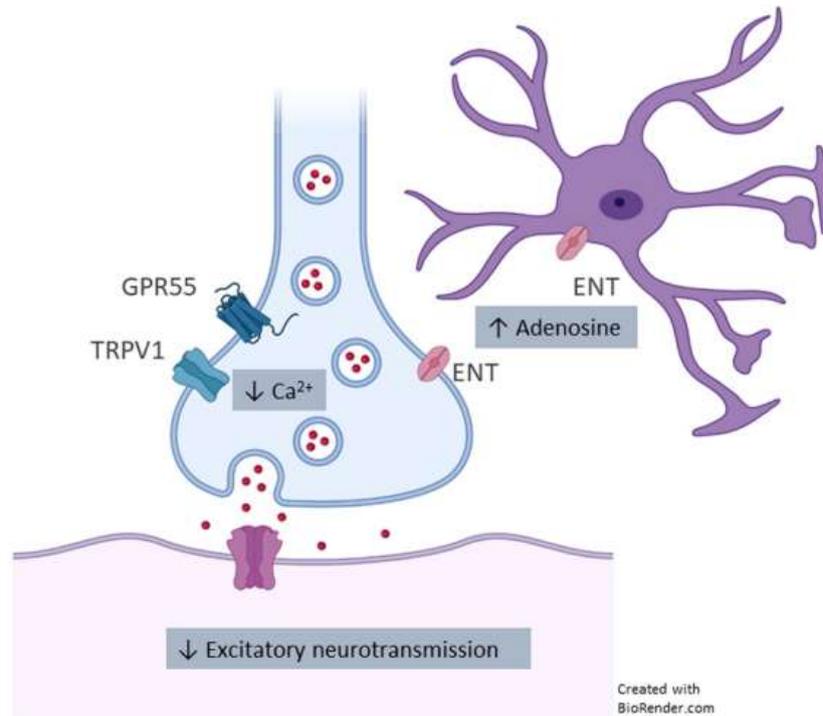


Figura 30: Esquema dos efeitos anticonvulsivantes do CBD. Ao se ligar aos receptores TRPV1 e GPR55, o CBD induz redução da concentração do cálcio intracelular nos receptores pré-sinápticos, prevenindo a liberação de neurotransmissores na fenda de neurônios pós sinápticos e reduz a excitabilidade. O canabidiol também atua reduzindo a recaptção da adenosina através da inibição do transporte da adenosina, aumentando seus níveis extracelulares.
Fonte: Potschka et al., 2022.

Um estudo pré-clínico foi capaz de desvendar uma nova ação exercida pelo CBD sobre os receptores GPR55. Esse estudo demonstrou que o CBD, além de ser um antagonista do receptor GPR55, ele também age bloqueando a ação de um dos seus ligantes, o lipídio lisofosfatidilinositol (LPI) (Figura 31). O LPI desempenha um mecanismo duplo dependente do receptor GRP55 para elevar a capacidade de excitação neuronal, ele aumenta a transmissão excitatória pré-sináptica seguido de uma redução gradual e prolongada na ação inibitória pós-sináptica, uma vez que impulsiona o fluxo de Ca^{+} nos corpos celulares de neurônios e em terminais excitatórios pré-sinápticos do hipocampo, produzindo um efeito pró-excitatório geral. Logo, o CBD ao se ligar no receptor GPR55 atua bloqueando o aumento pré-sináptico de Ca^{+} mediado pelo LPI, e conseqüentemente impede a liberação do neurotransmissor glutamato (Rosemberg et al., 2023).

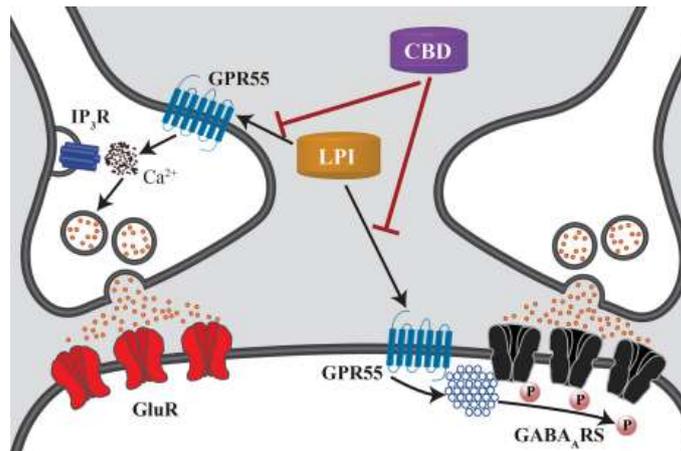


Figura 31: Esquema do CBD agindo sob os receptores GPR55 e inibindo a ligação do lipídio lisofosfatidilinositol (LPI).
 Fonte: Devinsky et al, 2024.

3.4.2.2. EFEITOS ANTICONVULSIVANTE DO CBD EM HUMANOS

O uso do CBD em pesquisas realizados em humanos tem sido conduzido em pacientes que apresentam três diferentes síndromes, a Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox- Gastaut e na esclerose tuberosa complexa, doenças responsáveis por causar crises epilépticas severas com início na infância, demonstrando resultados promissores na diminuição da frequência das convulsões.

Tzadok et al. (2024) realizou um estudo multicêntrico retrospectivo para avaliar a eficácia e segurança do CBD purificado em crianças e jovens adultos com epilepsia refratária, Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox- Gasteaut e esclerose tuberosa complexa. Um total de 139 pacientes, com média de 12 anos de idade, foram tratados com CBD purificado, a dose média de 12,5 mg/kg durante 9 meses. Os resultados encontrados foram 41,1% dos pacientes com redução de 50% da frequência das crises convulsiva, 7,2% dos pacientes não tiveram nenhuma melhora e 9,3% ficaram totalmente livres das crises convulsivas (Tzadok et al., 2024).

Em outro estudo, conduzido por Devinsky et al. (2016), com 214 pacientes entre dois a 30 anos de idade com epilepsia refratária, foram tratados com CBD purificado, dose 2 a 5 mg/kg/dia, as quais foram estabelecidas até a intolerância ou a dose máxima de 25 ou 50 mg/kg/dia. Dentre as análises feitas, cerca de 36,5% dos pacientes apresentaram redução de convulsões motoras e cinco pacientes não apresentaram mais convulsões. 56% dos pacientes com convulsões atônicas apresentaram mais de 50% de redução das crises.

Nos dois estudos foram observados resultados similares apresentando redução na taxa de crises convulsivas dos pacientes com o uso do óleo de CBD purificado.

3.4.2.3. EFEITO ANTICONVULSIVANTE DO CBD EM CÃES

McGrath et al. (2019), realizou um ensaio clínico controlado cego randomizado em 26 cães com epilepsia idiopática, refratários ao tratamento com fármacos antiepilépticas como o fenobarbital, brometo de potássio, levatiracetam e a zonisamida. Dois grupos foram divididos, 12 cães no grupo CBD e 14 cães no grupo placebo, ambos faziam uso de medicamentos antiepilépticos. Foram administrados para os animais do grupo CBD, óleo de infusão CBD na dose 2,5 mg/kg, duas vezes ao dia, via oral durante 12 semanas, e para o grupo placebo, com o mesmo óleo sem CBD durante o mesmo tempo e frequência. No grupo CBD houve redução significativa na frequência de convulsões de 33% quando comparadas ao grupo placebo. Contudo, a proporção de cães responsivos (diminuição > 50% da atividade convulsiva) ao tratamento foi similar nos dois grupos. A concentração plasmática de CBD está correlacionada a diminuição da frequência das convulsões. Os autores do trabalho acreditam que a dose escolhida para o estudo tenha sido baixa, uma vez que não há uma dose terapêutica estabelecida para tratar crises convulsivas em cães e esses animais já eram refratários aos fármacos antiepilépticas, reduzindo a resposta ao tratamento. A dose escolhida para o trabalho foi estabelecida proporcionalmente a dose eficaz em humanos, conforme mostram os estudos. No referido estudo, dentre os efeitos adversos foi relatado o aumento da enzima hepática ALT no grupo CBD, o que pode estar relacionado a coadministração com os medicamentos anticonvulsivos (McGrath et al., 2019).

Um estudo mais recente, duplo-cego randomizado, realizado por Rozenta et al. (2023), em 51 cães que apresentavam resistência à terapia convencional para epilepsia idiopática, encontrou resultados similares. Os tutores e os pesquisadores não tinham conhecimento da ordem de tratamento até o final do estudo. Após a ordem da terapia estabelecida, foram administrados nos 13 primeiros cães o óleo de semente de cânhamo infundido com CBD ou apenas o óleo de semente de cânhamo (placebo), 5 mg/kg/dia durante 12 semanas e então, após 4 semanas do período de eliminação, o óleo oposto, aliado a administração de fármacos antiepilépticas já realizadas antes do estudo. Entretanto, devido à baixa resposta ao tratamento a dose foi aumentada para 9 mg/kg/dia para os 48 cães restantes. Embora, não tenha sido encontrada diferenças no número de resposta (redução de >50% do total de convulsões) entre os grupos de tratamento, houve uma redução de 24,1% de convulsões diárias em animais recebendo CBD, e aumento de 5,8% das convulsões diárias em cães do grupo placebo (Rozenta et al., 2023). Dentre os efeitos adversos, a diminuição de apetite e vômito foram os mais frequentes nos cães que receberam o CBD quando comparados ao grupo placebo. Outros achados foram o aumento

das enzimas hepáticas AST e ALT, relatadas em outros estudos com o CBD usado de forma crônica. Esses achados podem indicar um potencial para injúria hepática ao administrar o CBD em conjunto com fármacos antiepilépticas. O estudo concluiu que não houveram muitas diferenças na resposta entre o grupo que usou o CBD e o grupo placebo, entretanto, deve-se considerar que a maioria dos animais já eram resistentes a medicamentos antiepilépticas (Rozenta et al., 2023).

Garcia et al. (2022) realizou um estudo cruzado randomizado com 14 cães com epilepsia idiopática durante 24 semanas, primeiro recebendo tratamento com placebo durante 12 semanas a cada 12 horas e depois desse tempo, os mesmos animais, receberam o extrato de CBD/CBDA na dose de 2 mg/kg via oral na mesma duração e frequência. A frequência das crises epiléticas reduziu em toda a população de cães analisados em média de 8 convulsões durante 12 semanas do tratamento com o placebo para cinco convulsões durante 12 semanas do tratamento com extrato de CBD/CBDA. Dentre os 14 animais que participaram do estudo, 6 obtiveram redução de 50% das crises epiléticas quando administrado o extrato de CBD e nenhum animal teve redução de 50% quando administrado o placebo. Os eventos adversos observados foram sonolência (3/14) e aumento transitório da ataxia (4/14). O extrato de cannabis utilizado no estudo também continha pequenas quantidades de THC.

Os estudos de McGrath et al. (2019) e Rozenta et al. (2023) obtiveram resultados similares, os grupos do CBD e os grupos placebo não tiveram respostas estatisticamente significativas durante o tratamento, apesar de haver uma redução no quadro de convulsão no primeiro grupo. Acredita-se que essa baixa resposta está correlacionada a refratariedade dos pacientes ao tratamento com os medicamentos antiepilépticos utilizados anteriormente ao estudo.

Muitos estudos realizados em humanos resistentes a fármacos antiepilépticas sugerem que após a falha no primeiro e segundo medicamento anticonvulsivante, a probabilidade de haver uma resposta eficaz se torna baixa para os tratamentos subsequentes (Rozenta et al., 2023). Os estudos também destacaram a necessidade de descobrir a dose terapêutica do extrato de CBD purificado em cães para tratar as convulsões, o intervalo entre doses e a concentração eficaz no sangue do composto. O primeiro estudo realizou a dosagem da concentração de CBD no sangue dos animais após o uso, e relatou uma correlação negativa entre a média da concentração de CBD no plasma e percentual na frequência média das crises epiléticas. O segundo estudo não padronizou o momento correto da coleta de sangue para dosar a concentração plasmática de CBD para análise em relação ao horário de administração da dose, visto que o tempo de meia vida desta molécula é rápida, faz se necessário a padronização em estudos futuros. O aumento das enzimas hepáticas nos dois trabalhos foi outro fator preocupante para os pesquisadores, e

acredita-se estar relacionado ao uso concomitante com medicamentos antiepilépticas. Em humanos, os canabinoides são metabolizados pela enzima hepática CYP e o CBD é um importante inibidor dessa enzima, e acredita-se que nos cães não seja diferente. Essa inibição pode estar associada com os efeitos adversos relacionados a injúria hepática da coadministração dos medicamentos antiepilépticos (Rozena et al., 2023). Mais estudos necessitam ser realizados junto a dosagens dos ácidos biliares, para avaliar se a função hepática é comprometida com o uso dessas medicações.

Em contrapartida o estudo de Garcia et al. (2022) apresentaram resultados interessantes no controle das crises epiléticas utilizando o extrato rico em CBD/CBDA com pequenas quantidades de THC, uma vez que todos os animais obtiveram redução das crises convulsivas e 6/14 cães com redução de mais de 50% das crises.

3.4.2.4. EFEITO ANTICONVULSIVANTE DO THC

Alguns estudos realizados em 1970, demonstraram efeitos anticonvulsivantes do THC, e em outros trabalhos, efeitos proconvulsivantes (Chesher e Jackson, 1974; Sofia, Solomon e Barry, 1976). Os efeitos opostos, dependem da ação agonista do THC no receptor CB1 sob os neurônios glutamatérgicos ou GABAérgico. O THC produz efeitos antiepilépticos ao inibir os efeitos excitatórios da transmissão glutamatérgica e efeitos proconvulsivantes ao inibir os efeitos inibitórios do GABA (Santos et al., 2015).

Estudos experimentais e clínicos em humanos, não consideravam os efeitos do THC terapêuticos na epilepsia, não sendo recomendado para o tratamento (Rosenberg et al., 2017). Portanto, era recomendado observar se haviam concentrações de THC em preparações de CBD, devido a casos de piora do quadro clínico da epilepsia em indivíduos que usaram o óleo de cannabis enriquecido em CBD com 3-4% de THC (Crippa et al., 2016). Mas estudos mais recentes têm mostrado o benefício do uso THC no controle de crises convulsivas em modelos animais (Lyndsey et al., 2020; Whalley et al., 2019).

Um estudo experimental conduzido por Lyndsey et al. (2020), realizou experimentos afim de desvendar os efeitos anticonvulsivantes do THC em conjunto com o CBD para pacientes com Síndrome de Dravet. Foram induzidas convulsões por hipertermia nos modelos de camundongos com Síndrome de Dravet. Os grupos foram divididos em sem tratamento, CBD, THC ou CBD+THC, e analisados no dia 18 ao dia 31, pós nascimento.

Neste estudo foram utilizados modelos de camundongos com a Síndrome de Dravet. Baixas doses de THC (0,1-0.3 mg/kg via intraperitoneal) tiveram efeitos anticonvulsivantes. O mesmo não teve influência em induzir ou aumentar a frequência e a severidade das convulsões não

foram afetadas. A dose anticonvulsivante do CBD isolado foi de 100 mg/kg, via intraperitoneal. O tratamento em conjunto do CBD+THC aumentou a severidade de convulsões espontâneas quando administrado cronicamente por via oral. A concentração plasmática e cerebral de CBD e THC foram significativamente altas quando comparadas à monoterapia. Essa combinação resultou em quantidades plasmáticas de THC 4x maiores de quando administrado sozinho, o que gerou uma hipótese que altas concentrações de THC ocasionaram efeitos proconvulsivantes, levando a baixa taxa de sobrevivência dos modelos e aumentando a severidade das crises convulsivas. Para avaliar essa hipótese, foi realizada altas doses de THC, 200 mg/kg por via oral, e concentrações plasmáticas de THC foram semelhantes aos encontrados quando co-administrado com o CBD, as quais não ocasionaram convulsões espontâneas e nem aumento da mortalidade. Dessa forma, os efeitos convulsivantes observados devido a combinação parecem não ser atribuídos ao aumento das concentrações plasmáticas de THC e sim ao aumento de CBD, contradizendo outros estudos que afirmavam o contrário (Sofia, Solomon e Barry.,1976).

No momento em que a associação foi feita por via intraperitoneal (forma aguda), 12 mg/kg de CBD e 0,1 mg/kg de THC, resultaram em um efeito anticonvulsivante melhor do que quando usado essas substâncias de forma isolada (Lyndsey et al.,2020). Outros estudos foram capazes de encontrar resultados semelhantes quanto ao uso dos fitocanabinoides de forma aguda em modelos animais para tratar dor e epilepsia (Casey et al.,2017; Samarut et al.,2019). Acredita-se que esse efeito anticonvulsivante pode estar associado a uma modulação complementar nos alvos que regulam a excitabilidade neuronal. Enquanto, o THC age nos receptores CB1 reduzindo a ação excitatória do glutamato, o CBD age simultaneamente em receptores GPR55, TRPV1 e receptores GABA (Lyndsey et al.,2020).

Whalley et al. (2019), realizou um estudo investigando os efeitos do uso prolongado de diferentes extratos da cannabis na atividade convulsiva em camundongos e cães, afim de desvendar diferenças na sinalização do sistema endocanabinóide interespecies. Os camundongos foram divididos em três grupos, o grupo baixa dose (n=25) 1,08 mg/kg THC+1 mg/kg CBD; grupo altas doses (n= 25) 40,5 mg/kg THC+37,5 mg/kg CBD; e o grupo placebo (n=19), todos uma vez ao dia via oral durante 13 semanas. Cinco camundongos de cada grupo foram eutanasiados ao final do 2º dia, na semana 4, 8 e 13 para avaliação bioanalítica e avaliação da função do receptor CB1. Os caninos, raça Beagle, foram divididos em cinco grupos, grupo placebo veículo etanol, propilenoglicol 50% vv e óleo de hortelã pimenta (n=8); grupo água purificada (n=8); grupo baixa dose (n=8) 2,7mg/kg THC+2,5 mg/kg CBD, grupo dose intermediária (n=8)13,5mg/kg THC+12,5 mg/kg CBD, grupo dose alta (n=8) 27mg/kg

THC+25 mg/kg CBD, durante 56 semanas (4 semanas de habituação + 52 semanas em estado estacionário) diariamente, uma vez ao dia por via oral.

Dentre os resultados encontrados, foi visto que a exposição prologada a extratos de cannabis causou convulsões espontâneas e generalizadas em camundongos, mas não nos cães. Também foi visto concentrações mais altas de THC, e menores de 11-hidroxi-THC (11-OH-THC), metabólito ativo, e CBD em camundongos, enquanto que nos cães foram encontradas maior concentração de 11-OH-THC que o THC. Ainda, nos camundongos essa exposição prolongada de THC em altas doses prejudicou a sinalização mediada pelo receptor CB1, acredita-se que esse mecanismo pode estar relacionado a exacerbação da convulsão em ratos.

No grupo dos cães, não foram observados sinais associados a convulsão, dentre os sinais clínicos vistos foram o ptialismo, atribuído ao veículo excipiente. No grupo de altas doses, sinais neurológicos (hipoatividade, ataxia e tremor) e respiração abdominal, taquipneia, refluxo, vômito, diarreia e desidratação. Durante o tratamento os sinais clínicos vistos foram divididos em sinais neurológicos relacionados a dose (hipoatividade, ataxia e tremor), aparência magra manifestada sem saber se a causa estava relacionada ao tratamento, horário, dose ou relação sexual claros, uma vez que todos os cães consumiram mais de 75% da comida oferecida todos os dias; sinais gastrointestinais e sinais respiratórios (ptialismo, dispneia e respiração abdominal). Esse foi o primeiro estudo a avaliar os efeitos do uso prolongado do extrato de cannabis em cães com epilepsia.

Portanto, concluiu-se haver diferenças interespecies na sinalização do sistema endocanabinóide, uma vez que os camundongos apresentaram uma maior sensibilidade ao THC, exibindo convulsões induzidas pelo extrato de cannabis, enquanto os cães não demonstraram.

Kostic et al. (2023) realizou uma pesquisa sobre a expressão e distribuição dos receptores CB1 no hipocampo de cães com epilepsia de diversas etiologias. Eles avaliaram 19 tecidos cerebrais de caninos, e dividiram em grupo controle (n=7), grupo epilepsia idiopática (n=5) e grupo epilepsia estrutural (n=7). Foi visto que animais com epilepsia idiopática apresentaram expressão diminuída dos receptores canabinoides tipo 1 (CB1) em comparação ao grupo controle, enquanto que os cães com epilepsia estrutural, apresentaram aumento da expressão de CB1. O aumento da expressão de receptores CB1 na epilepsia estrutural pode estar envolvido com o surgimento de novas fibras de interneurônio e/ou como um mecanismo compensatório do Sistema endocanabinóide levando a uma maior expressão de CB1 em células excitatórias. Dessa forma, os endocanabinóide poderiam atuar tanto em neurônios glutamérgicos, suprimindo as convulsões, como em gabaérgicos, promovendo convulsões. Já a diminuição da

expressão de receptores CB1 na epilepsia idiopática, pode estar ligada ao encolhimento da formação do hipocampo devido a progressão da doença. Os estudos sugerem que a redução da expressão deste receptor diminua o limiar convulsivo nos animais, provocando convulsões espontâneas (Kostic et al., 2023).

No mesmo estudo, ainda avaliaram a região em que os receptores canabinoide tipo 1 são expressos, e a presença do CB1 foi confirmada apenas em astrócitos. Acredita-se que o método utilizado de coloração de imunofluorescência do CB1 nos corpos neuronais, microtúbulos e vesículas sinápticas não são viáveis em cães (Kostic et al., 2023). Logo, novos estudos devem ser produzidos para avaliar esses achados, uma vez que o sistema endocanabinóide astrocítico pode estar relacionado a mecanismo de epilepsia, como já comentado em outros estudos (Sano et al., 2021).

3.5. LEGISLAÇÃO BRASILEIRA

Em 2015, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 3, incluiu o canabidiol na lista de controle especial, prevista na portaria SVS/MS nº 344/98 (Brasil, 2015).

Em 2019, uma nova RDC nº 327 foi publicada pela ANVISA, na qual dispõe sobre os procedimentos para a concessão da autorização sanitária para a fabricação e a importação, comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e a fiscalização de produtos de cannabis para o uso humano.

De acordo com essa RDC, os produtos derivados de cannabis, devem possuir predominantemente o CBD e no máximo 0,2% de THC. Somente poderão conter mais de 0,2% de THC em situações destinadas ao cuidado paliativo para pacientes sem alternativas terapêuticas e em situações clínicas terminais. Além disso, os produtos da cannabis podem ser prescritos quando não houver outras opções terapêuticas no mercado, não devendo incluir razões de custos, conveniência ou necessidade operacional (Brasil, 2019).

O paciente deve assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual deve conter os dados do produto de cannabis. Em seguida, a ANVISA é quem concederá a autorização, segundo a legislação vigente, quanto a fabricação e importação da cannabis, sendo a autorização com o prazo improrrogável de 5 anos (Brasil, 2019).

Segundo o Artigo 22 da RDC nº 327 (2019), “Apenas as empresas fabricantes que possuam Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) de medicamentos emitido pela Anvisa ou as empresas importadoras que cumprem com as Boas Práticas de Distribuição e

Armazenamento de medicamentos, podem solicitar a Autorização Sanitária e fabricar os produtos de Cannabis”.

A prescrição dos produtos à base de cannabis deve ser restrita aos médicos legalmente habilitados pelo Conselho Federal de Medicina, logo, a ANVISA prevê a importação de produtos à base de cannabis para uso humano (Brasil, 2019). No caso da Medicina Veterinária o órgão responsável pela regulamentação de medicamentos sujeitos a prescrição de uso veterinário é realizado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), e o mesmo não elaborou nenhuma normativa ao uso da cannabis medicinal na Medicina veterinária. Dessa forma, o médico veterinário pode prescrever produtos à base de cannabis devido a Portaria 344/98 que estabelece prescrição médica, veterinária ou odontológica para insumos sob o controle especial, e canabidiol já se encontra nesta lista (Brasil, 1998).

Ainda assim, o Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV) recomenda que antes de prescrever o tratamento com os derivados da cannabis, o médico veterinário leve o caso ao Judiciário e obtenha uma autorização judicial para poder realizar a prescrição, garantindo a segurança jurídica do exercício profissional, uma vez que não há uma legislação que ampare a prescrição dos produtos à base de Cannabis na medicina veterinária (CFMV, 2022). Hoje em dia, há associações com autorização judicial para que médicos veterinários possam solicitar a prescrição desses produtos.

Em 2023, a ANVISA e o MAPA divulgaram seu desejo em revisar a lista de adendos da Portaria 344, afim de incluir o uso veterinário de forma mais clara na regulamentação, entretanto, ainda não foi realizado (Mano, 2023).

Em 2022, saiu uma nova RDC nº 660 que afirma, segundo o Artigo 3º “Fica permitida a importação, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado para tratamento de saúde, de Produto derivado de Cannabis”. Dessa forma, os interessados devem se cadastrar junto à Anvisa, por meio do formulário eletrônico para importação do produto, disponível no Portal de Serviços do Governo Federal.

3.6. CONSIDERAÇÕES FINAIS DA REVISÃO DE LITERATURA

A terapia com a cannabis para epilepsia tem efeitos promissores em humanos e em cães como relatado. Entretanto, mais pesquisas devem ser realizados in vivo e in vitro a fim de entender todos os mecanismos de ação intracelular do canabidiol (CBD) e do Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) e sua influência no controle de crises convulsivas na medicina veterinária para responder a questões ainda não esclarecidas como a dose terapêutica a ser usada em cães, a concentração plasmática ideal de para diminuir as convulsões, a associação entre o uso concomitante de CBD

e os medicamento antiepiléticos convencionais, a relação do aumento das enzimas e função hepática e os efeitos adversos com o uso crônico do CBD. Além disso, o uso do CBD associado ao THC, também se mostrou eficaz em reduzir a frequência das crises convulsivas de modelos animais, através dos seus efeitos sinérgicos, mostrando um potente aliado ao tratamento na epilepsia. Portanto, mais estudos utilizando esses dois fitocanabinoides devem ser realizados especificamente em cães, uma vez que, como exposto, há diferenças interespecies na sinalização do sistema endocanabinóide.

3.7. CONSIDERAÇÕES FINAIS DO ESTÁGIO OBRIGATÓRIO

O estágio supervisionado no setor de clínica médica e clínica cirúrgica de pequenos animais na Clínica Veterinária Pet&Zoo e no Centro Médico Veterinário Mr. ZOO, proporcionaram muitos conhecimentos práticas e teóricos, além de ensinamentos relacionados a trabalho em equipe. Tal experiência foi de suma importância para amadurecimento profissional, permitindo um conhecimento mais amplo da teoria vista durante os anos de faculdade colocados em prática. Além da experiência pessoal em conhecer novos profissionais, ter contato com tutores e seus animais, e entender muitas questões morais e éticas que envolvem a Medicina Veterinária. Portanto, o ESO é de extrema importância para nos introduzir no mercado profissional e fazer entender como devemos agir em situações cotidianas que envolvam o conhecimento teórico, prático, mas acima de tudo pessoal.

4.REFERÊNCIAS

ARANDAS, F.S., SENA, E.P. Drogas antiepiléticas. In: Silva P (ed.). 7. ed., cap. 43. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p. 416-23, 2006.

BARTNER, L.R. et al. Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 delivery methods at 2 different dosages to healthy dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v.82, n.3, p.178–83. 2018.

BHATTI, S. F.M. et al. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. **BMC Veterinary Research**. v.11, n.176, 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria Nº 344 de 12 de maio de 1998. Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Disponível em

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html. Acesso em 23 de fevereiro de 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N°3 de 26 de janeiro de 2015. Dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS n° 344, de 12 de maio de 1998. Diário Oficial da União, 26 de janeiro de 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N° 327 de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>. Acesso em 22 de fevereiro de 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N° 660, de 30 de março de 2022. define os critérios e os procedimentos para a importação de produto derivado de cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde. Publicada no Diário da União Oficial n° 62, de 31 de março de 2022.

BRUTLAG, A.B.; Hommerding, H. Toxicology of Marijuana, Synthetic Cannabinoids, and Cannabidiol in dogs and cats. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v.48, n.6, p. 1087–1102, 2018.

CASEY, S. L.; ATWAL, N.; VAUGHAN, C. W. Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. **Pain**, v.158, n.12, p.2452–2460, 2017.

CERISOLA, A. et al. Tuberous sclerosis complex: diagnosis and current treatment. **Medicina (Buenos Aires)**, n.3, p.71-75, 2022.

CFMV orienta sobre o uso veterinário de produtos de Cannabis. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA, 2022. Disponível em: <https://www.cfmv.gov.br/cfmv-orienta-sobre-o-uso-veterinario-de-produtos-de-cannabis/comunicacao/noticias/2022/04/20/>. Acesso em 23 de fevereiro de 2024.

CHARALAMBOUS. et al. Antiepileptic drugs' tolerability and safety – a systematic review and meta-analysis of adverse effects in dogs. **BMC Veterinary Research**, v.12, n.79, 2016.

CHESHER, G. B.; JACKSON, D. M. Anticonvulsant effects of cannabinoids in mice: Drug interactions within cannabinoids and cannabinoid interactions with phenytoin. **Psychopharmacologia**, v.37, n.3, p.255–264, 1974.

CRIPPA, J.A. et al. Delta9- THC intoxication by cannabidiol-enriched *cannabis* extract in two children with refractory epilepsy: Full remission after switching to purified cannabidiol. **Frontiers in Pharmacology**, v.30, n.7, p. 359, 2016.

DE RISIO, L. et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. **BMC Veterinary Research**, v.11, n.148, 2015.

DEVINSKY, O. et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open label interventional trial. **The Lancet Neurology**, v.15, n.3, p.270-278, 2016.

DEVINSKY, O. et al. Cannabinoid treatments in epilepsy and seizure disorders. **Physiological reviews**, v.104, p. 591-649, 2024.

DOS SANTOS, R.G; HALLAK, J.E.C, CRIPPA, J.A.S. Neuropharmacological effects of the manis phytocannabinoids: a narrative review. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, n.1264, p.29-45, 2021

FERBER, S.G. et al. The “entourage effect”: terpenes coupled with cannabinoids for the treatment of mood disorders and anxiety disorders. **Current Neuropharmacology**, v.18, n.2, p.87-96, 2019.

FITZGERALD, K.T.; BRONSTEIN, A.C.; NEWQUIST, K.L. Marijuana poisoning. **Top Companion Animal Medicine**, v.28, n.1, p.8–12, 2013.

FRANCO, G.R.R.; SMID, S.; VIEGAS, C. Phytocannabinoids: General aspects and pharmacological potential in neurodegenerative diseases. **Current neuropharmacology**, v.19, n.4, p.449-464, 2021.

FRIEDMAN, D.; SIRVEN, J.I. Historical perspective on the medical use of *cannabis* for epilepsy: Ancient times to the 1980s. **Epilepsy & Behavior**, n.70, p. 298-301, 2016

GARCIA, G.A. et al. Safety and efficacy of cannabidiol-cannabidiolic acid rich hemp extract in the treatment of refractory epileptic seizures in dogs. **Frontiers in veterinary science**, v.9, 2022.

GODOY-MATOS, A.F. et al. O Sistema Endocanabinóide: Novo Paradigma no Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.50, n.2, p.390-399, 2006.

GRAY, R.A.; WHALLEY, J.B. The proposed mechanisms of actions of CBD in epilepsy. **Epileptic Disorders: international epilepsy journal with videotape**, n.22, p.10-15, 2020.

HARRISON, J.V; BAUER, B.A.; MAUCK, F.K. Clinicians' Guide to cannabidiol and hemp oils. **Mayo Clinic Proceedings**, v.94, n.9, p.1840-1851, 2019.

HATOUM, N.S. et al. Cannabichromene and delta 9-tetrahydrocannabinol: interactions relative to lethality, hypothermia and hexobarbital hypnosis. **General Pharmacology**, v.12, n.5, p.357–362, 1981

HAZZAH, T. et al. *Cannabis* in Veterinary Medicine: A critical Review. **AHVMA Journal**, n.61, p.17-41, 2020.

HERKENHAM, M. et al. Cannabinoid receptor localization in brain. **Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America**, v.87, n.5, p.1932–1936, 1990.

JONES, N.A. et al. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.332, n.2, p.569–577, 2010.

KOSTIC, D. et al. Hippocampal expression of the cannabinoid receptor type 1 in canine epilepsy. **Scientific reports**, v. 13, n. 3138, 2023.

LEE, G. et al. Medical *cannabis* for neuropathic pain. **Current Pain Headache Reports**, v.22, n.8, p.1-12, 2018.

LESSA, M.A., et al. Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. **Revista Dor**, v.17, n.1, p.47-51, 2016.

LORENZ, M. D.; KORNEGAY, J. N. *Neurologia Veterinária*. 4. ed. Barueri: Manole, p. 323-339, 2006.

LYNDSEY, L.A. et al. Interactions between cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol in modulating seizure susceptibility and survival in a mouse model of Dravet syndrome. **British Journal of Pharmacology**, v.177, n.18, p.4261-4274, 2020.

MAA, E.; FIGI, P. The case for medical marijuana in epilepsy. **Epilepsia**, n.55, p.783-786, 2014.

MAKRIYANNIS, A. 2012 division of medicinal chemistry award address. Trekking the cannabinoid road: a personal perspective. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.57, n.10, p.3891-911, 2014.

MANO, C.L. Uso da cannabis medicinal na medicina veterinária. Consultor Jurídico. 28 de novembro de 2023. Publicado em <https://www.conjur.com.br/2023-nov-28/uso-da-cannabis-medicinal-na-medicina-veterinaria>. Acesso 23 de fevereiro de 2024.

MASSI, P. et al. Cannabidiol as potential anticancer drug. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.72, n.2, p.303-312, 2012.

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**, v.154, n.11, p.1301-1308, 2019.

NETO, J.P.A. Epilepsia e Convulsão. JERICÓ, M.M. et al. Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos. **Roca**, 1 ed, p.6217- 6268, 2015.

PACHER, P; BATKAI, S; KUNOS G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. **Pharmacology Reviews**, v.58, n.3, p.389-462, 2006.

PATRICIO, F. et al. Cannabidiol as therapeutic target: evidence of its neuroprotective and neuromodulatory function in parkinson's disease. **Journal Frontier of Pharmacology**, v.11, 2020.

PODELL, M. et al. ACVIM Small animal consensus on seizure management in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.30, n.2, p.477-490, 2016.

POTSCHKA, H. et al. Cannabidiol in canine epilepsy. **The Veterinary Journal.**, v.290, p.1-7, 2022.

- REDDY, D.S. Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies. **Experimental neurology**, v.359, p.1-19, 2023.
- ROSEMBERG, E.C. et al. Cannabidiol modulates excitatory-inhibitory ratio to counter hippocampal hyperactivity. **Elsevier Inc**, v.111, n.8, p.1282-1300, 2023.
- ROSENBERG, E.C.; PATRA, P.H.; WHALLEY, B.J. Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. **Epilepsy and Behavior**, v. 70, p. 319–327, 2017
- ROZENTAL, A.J. et al. The efficacy and safety of cannabidiol as adjunct treatment for drug-resistant idiopathic epilepsy in 51 dogs: A double-blinded crossover study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.37, n.6, p.2291-2300, 2023.
- RUSSO, E. B. *Cannabis* and epilepsy: an ancient treatment returns to the fore. **Epilepsy & Behavior**, v.70, p. 292-297, 2017.
- RUSSO, E.B. Taming THC: potential *cannabis* synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British Journal of Pharmacology**, v.163, n.7, p.1344-1364, 2011.
- RUSSO, E.B. The case for the entourage effect and conventional breeding of clinical *cannabis*: no “strain,” no gain. **Frontiers in Plant Science**, v.9, n.9, p.1969, 2018.
- SAMARUT, E. et al. Single and synergistic effects of cannabidiol and Δ -9-tetrahydrocannabinol on zebrafish models of neuro-hyperactivity. **Frontiers in Pharmacology**, v.10, 2019.
- SANO, F. et al. Reactive astrocyte-driven epileptogenesis is induced by microglia initially activated following status epilepticus. **JCI Insight**, v. 6, n.9, 2021.
- SANTOS, R.G. et al. Phytocannabinoids and epilepsy. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v.40, n.2, p.135-143, 2015.
- SILVER, J.R. The endocannabinoid system of animals. **Animals (Basel)**, v.9, n.9, p.686, 2019.

SOFIA, R. D.; SOLOMON, T. A.; BARRY, H. Anticonvulsant activity of Δ^9 -tetrahydrocannabinol compared with three other drugs. **European Journal of Pharmacology**, v.35, n.1, p.7–16, 1976

TAYLOR, M.S. Seizures and Other Paroxysmal Events. NELSON, R.W; COUTO, C.G. Small Animal Internal Medicine. **Elsevier**, 5 ed, p.2926-2962, 2015.

TZADOK, M. et al. Real- Life Experience with purified cannabidiol treatment for refractory epilepsy: A multicenter retrospective study. **Elsevier Inc**, v.150, p. 91-96, 2024.

VAUGHN, D.; KULPA, J.; PAULIONIS, L. Preliminary investigations of the safety of escalating cannabinoids doses in healthy dogs. **Frontiers in veterinary Science**, v.11, n.7, p.1-13, 2020.

WHALLEY, J.B. et al. Species-specific susceptibility to cannabis-induced convulsions. **British Journal of Pharmacology**, v.176, n.10, p.1506-1523, 2019.

ZOU, S.; UJENDRA, K. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. **International journal of molecular sciences**, v.19, v.3, p.833-856, 2018.

ZUBRZYCKI, M. et al. A new face of endocannabinoids in pharmacotherapy. Part I: protective role of endocannabinoids in hypertension and myocardial infarction. **Journal of physiology and pharmacology**, v.65, n.2, p.171-181, 2014.