

# CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

## O USO DE CANABIDIOL NA TERAPÊUTICA EM CÃES COM EPILEPSIA E DOR

THE USE OF CANNABIDIOL IN THERAPY IN DOGS WITH EPILEPSY AND PAIN



Como citar esse artigo:

Bastos RM, Bonorino RP. O USO DE CANABIDIOL NA TERAPÊUTICA EM CÃES COM EPILEPSIA E DOR. Anais do 24º Simpósio de TCC do Centro Universitário ICESP. 2022(24); 925-932.

Rafaela Moraes Bastos  
Rafael Prange Bonorino

### Resumo

**Introdução:** A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns em cães e é uma doença crônica com crises recorrentes. Embora diversos medicamentos estejam disponíveis para tratamento, muitos pacientes sofrem com seus efeitos tóxicos ou não conseguem alcançar o controle de crise necessário. Para esses pacientes, o uso da planta cannabis torna-se uma opção valiosa. A combinação farmacológica entre canabidiol e THC é uma das opções para o tratamento de convulsões em humanos, com poucos efeitos deletérios e respostas terapêuticas eficazes quando não há resposta no tratamento homeopático convencional. O CBD ainda está sendo estudado e não há uma dose efetiva.

**Objetivo:** Fazer uma revisão bibliográfica sobre o uso de compostos derivados da planta cannabis para controle da dor e epilepsia em cães, por meio de uma revisão sistemática, mostrando sua eficácia e as limitações do uso da planta na medicina veterinária. **Metodologia:** As buscas eletrônicas foram realizadas no Google Scholar, selecionando trabalhos publicados mundialmente entre 2010 e 2020, através dos descritores: Cães; Canabidiol; Epilepsia; Tratamento. Incluíram-se estudos publicados em português e inglês, disponíveis na íntegra. A amostra final foi constituída por 23 artigos. **Resultados:** Os resultados sugerem que a planta pode ser uma opção terapêutica na medicina veterinária para animais que não conseguem reduzir a frequência, duração ou intensidade das crises com os medicamentos existentes, sendo necessário mais pesquisas em animais. **Considerações Finais:** Concluiu-se que o composto do canabidiol é uma boa alternativa terapêutica para pacientes que não estão respondendo aos tratamentos medicamentosos existentes no mercado e aqueles com efeitos colaterais exacerbados.

**Palavras-Chave:** 1. Cães; 2.Canabidiol; 3.Epilepsia; 4.Tratamento.

### Abstract

**Introduction:** Epilepsy is one of the most common neurological diseases in dogs and is a chronic disease with recurrent seizures. Although several medications are available for treatment, many patients suffer from their toxic effects or fail to achieve the necessary seizure control. For these patients, the use of the cannabis plant becomes a valuable option. The pharmacological combination between cannabidiol and THC is one of the options for the treatment of seizures in humans, with few deleterious effects and effective therapeutic responses when conventional homeopathic treatment fails. CBD is still being studied and there is no effective dose. **Objective:** To conduct a literature review on the use of compounds derived from the cannabis plant for pain control and epilepsy in dogs, through a systematic review, showing their efficacy and the limitations of the use of the plant in veterinary medicine. **Methodology:** Electronic searches were conducted in Google Scholar, selecting papers published worldwide between 2010 and 2020, using the descriptors: Dogs; Cannabidiol; Epilepsy; Treatment. Studies published in Portuguese and English, available in full, were included. The final sample consisted of 23 articles. **Results:** The results suggest that the plant may be a therapeutic option in veterinary medicine for animals that are unable to reduce the frequency, duration or intensity of seizures with existing medications, with further research in animals being required. **Final Considerations:** It was concluded that the cannabidiol compound is a good therapeutic alternative for patients who are not responding to existing drug treatments in the market and those with exacerbated side effects.

**Keywords:** 1. Dogs; 2.Cannabidiol; 3.Epilepsy; 4.Treatment.

**Contato:** rafaela.bastos@suouicesp.com.br; rafael.bonorino@icesp.edu.br

### Introdução

A epilepsia é uma doença neurológica crônica caracterizada na maioria dos casos por crises recorrentes e persistentes. Esta é uma síndrome de múltiplas causas que podem ser idiopáticas ou primárias, sintomáticas ou secundárias ou desconhecidas. Segundo Carneiro *et al.* (2018), a epilepsia idiopática é decorrente de uma disfunção hereditária do cérebro e é mais comum em cães, com algumas raças mais acometidas, como Pastor Alemão, Beagle e Dachshund. A terapia empregada varia de acordo com a gravidade das crises, mas, como destacou Lacerda (2009), a medicação é prescrita quando ocorrem duas ou mais crises em um curto período de tempo. O fenobarbital e o brometo de potássio são os principais medicamentos para o tratamento de convulsões, mas o uso prolongado, além dos efeitos colaterais, pode tornar os pacientes resistentes ao tratamento (Nevis, 2010).

O tratamento com canabidiol é eficaz em pacientes refratários a barbitúricos ou outros anticonvulsivantes por apresentarem mecanismos

de ação diferenciados e efeitos colaterais mais bem tolerados pelos pacientes (Carvalho, 2017). Portanto, este resumo tem como objetivo demonstrar o uso e a eficácia do canabidiol no tratamento da epilepsia.

A planta de cannabis tem uma variedade de compostos conhecidos como fitocanabinóides, incluindo THC (*tetrahydrocannabinol*) e CBD (canabidiol). Ambos os compostos atuam no sistema endocanabinóide, um modulador fisiológico presente em mamíferos com potencial terapêutico incluindo potencial anti-inflamatório, antitumoral, redutor da pressão intraocular, analgesia, antiemético, ansiolítico, antipsicótico e anticonvulsivante (MAÍRA, 2018).

Um composto de interesse terapêutico em cães no tratamento da epilepsia é o CBD - porque o THC é tóxico para os cães. Segundo Prinold (2019), o uso do óleo de canabidiol é eficaz na redução da dor e das convulsões em cães sem efeitos colaterais. Em países onde a cannabis é legalizada, foram encontrados comestíveis contendo CBD e níveis muito baixos ou zero de THC (BEYNEM, 2018).

A dor é considerada o quinto sinal vital mais importante depois da temperatura corporal, pulso, pressão e respiração. Mais e mais deste sintoma tem sido estudado para encontrar uma solução. Como suas causas são variadas, seu tratamento também deve incluir técnicas que vão desde a psicologia até a medicação. A fisioterapia é parte importante dessa abordagem, principalmente no caso de dores musculoesqueléticas e secundárias ao câncer. (OTERO, 2005)

O objetivo deste trabalho foi relatar o uso de compostos derivados da planta cannabis para controle da dor em animais, por meio de uma revisão sistemática, mostrando sua eficácia e as limitações do uso da planta na medicina veterinária.

A revisão sistemática, realizada em banco de dados eletrônico, inclui relatos de casos de uso da planta cannabis em animais para o manejo da dor em pacientes, além de estudos que demonstram a eficácia e segurança da planta para uso na medicina. As buscas eletrônicas foram realizadas no Google Scholar, selecionando trabalhos publicados mundialmente entre 2010 e 2020.

Os resultados preliminares correspondem a 1650 trabalhos. A análise preliminar com base no título resultou em 32 trabalhos selecionados, após esta etapa foram excluídos os trabalhos que não puderam obter o trabalho completo, 16 foram obtidos, outra etapa incluindo leitura de resumos e materiais e métodos e trabalhos foram excluídos. Apenas dados laboratoriais e, em seguida, focando em resultados clínicos usando o composto, levaram a 5 trabalhos desta revisão sistemática

## Referencial Teórico

### Epilepsia

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns em cães e é uma doença crônica com crises recorrentes. Embora diversos medicamentos estejam disponíveis para tratamento, muitos pacientes sofrem com seus efeitos tóxicos ou não conseguem alcançar o controle de crise necessário.

As convulsões são distúrbios cerebrais complexos causados pela atividade elétrica repetitiva, excessiva e hipersincronizada dos neurônios cerebrais. De acordo com a classificação de 2017 da *International League Against Epilepsy*, as crises podem ser divididas em: generalizadas, focais, combinadas generalizadas e focais e um grupo considerado desconhecido (SCHEFFER et al. 2017).

Nas crises generalizadas, o disparo cortical ocorre de forma difusa em ambos os hemisférios e a consciência é afetada. As convulsões podem ser mioclônicas, atônicas, tônicas e tônico-clônicas

(grande mal). Em animais, esta última é a mais comum, com úlceras de decúbito devido a quedas, perda de consciência, extensão rígida de extremidades, apnéia e eventualmente opistótono (MARTINEZ; AENA; LISETH, 2016).

Nas crises parciais ou focais, ocorrem disparos neurais anormais em regiões definidas dos hemisférios cerebrais, muitas vezes associados a processos infecciosos, origens traumáticas ou tumores (MARTINEZ; BAENA; LISETH, 2016).

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

O estado de mal epilético consiste em convulsões consecutivas com recuperação incompleta entre os eventos. Trata-se de uma emergência neurológica em clínicas veterinárias com taxa de mortalidade de aproximadamente 25% (VARANDAS, 2017). Esses pacientes podem desenvolver danos cerebrais permanentes ou ser refratários à medicação. O estado de mal epilético tem uma variedade de causas, como toxicidade metabólica, interrupção abrupta de fármacos antiepiléticos e doença cerebral com características progressivas (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Nas crises epiléticas, pode ocorrer hipóxia cerebral transitória, levando à necrose laminar central, resultando em sintomas neurológicos permanentes, como cegueira cortical. A hipertermia é comum em cães com status epilepticus, o que exacerba o edema neuronal e o edema cerebral (LORENZ; KORNEGAY, 2006), sendo necessário o uso de medicação adequada para prevenir convulsões.

Do ponto de vista farmacológico, o sucesso da terapia antiepilética está na redução da excitabilidade do tecido neuronal e no aumento dos tónus inibitórios (MATOS et al., 2017). O tratamento deve ser iniciado com fenobarbital ou brometo de potássio, porém, esses fármacos não fornecem a resposta desejada em 20 a 30% dos animais (MCGRATH et al., 2019).

Em nosso país, o fenobarbital é o fármaco de escolha para cães porque funciona mais rápido que o brometo de potássio e outras fármacos acessíveis. Como monoterapia, o fenobarbital controlou as convulsões em 76% dos cães (reduziu o número de convulsões em pelo menos 50%) (AIELLO et al., 2017). Quando esses medicamentos não têm o efeito desejado, existem outras opções de medicamentos. No entanto, cada um deles tem efeitos colaterais diferentes. Por exemplo, o fenobarbital em cães pode causar hepatotoxicidade, sedação, polidipsia, ataxia e

polifagia (CHARALAMBOUS et al. 2016).

Por exemplo, a opção farmacológica para cães com epilepsia refratária é administrar levetiracetam. No entanto, observou-se que quando o levetiracetam foi associado ao fenobarbital, sua biodisponibilidade foi significativamente reduzida, e o mesmo fenômeno ocorreu quando associado ao brometo de potássio, porém em menor intensidade (MUÑANA; OSBORNE-NETTIFEE; PAPICH, 2015).

### **Cannabis Sativa**

Nas últimas décadas, a ciência médica avançou significativamente nas pesquisas para demonstrar os benefícios da planta cannabis no campo da saúde, pois as substâncias químicas extraídas dela se ligam a receptores específicos no organismo (ALBUQUERQUE NETO *et al.*, 2016). Em muitos países, os canabinóides foram aprovados para uso em pacientes humanos (HERRERA; BURNEO, 2018). A pesquisa sobre o uso de cannabis na medicina veterinária está em seus estágios iniciais, mas a análise dos dados existentes sugere que a cannabis também pode proporcionar múltiplos benefícios aos animais (REPETTI *et al.*, 2019).

Embora existam vários medicamentos alopáticos no mercado para o controle da epilepsia, existem dois grupos de pacientes que necessitam de tratamentos diferentes: aqueles que não têm o efeito desejado no controle de suas crises e aqueles que sofrem severamente com os efeitos tóxicos. A cannabis tornam-se importantes porque possuem diferentes mecanismos de ação e são relativamente atóxicas (RUSSO, 2016).



Figura 1: fases da *Cannabis sativa* Fonte: [https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Cannabis\\_sativa\\_Koehler\\_drawing.jpg](https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Cannabis_sativa_Koehler_drawing.jpg)

Os canabinóides podem ser naturais (fitocanabinóides e endocanabinóides, também

conhecidos como endocanabinóides) ou sintéticos. Os fitocanabinóides são substâncias naturais extraídas da planta de cannabis. Os endocanabinóides também são naturais, mas são produzidos pelo sistema nervoso central (SNC) a partir de estímulos fisiológicos (PAMPLONA, 2014).

### **O Sistema Endocanabinoide**

Os canabinóides são substâncias presentes na planta cannabis, e seus benefícios são diversos, com efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores e analgésicos. Os principais fitocanabinóides conhecidos são o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) e o canabidiol (CBD). O CBD, o principal componente da planta, não é psicoativo e compõe cerca de 40% de seu extrato. Na década de 1990, o sistema endocanabinoide foi descoberto e estudos relataram a importância desse novo sistema na manutenção da homeostase por meio da produção fisiológica de endocanabinóides (CERETTA, 2015; GODOYMATOS *et al.*, 2006).

O sistema endocanabinoide é um importante sistema que mantém harmoniosamente a homeostase do organismo, atuando principalmente no sistema nervoso central (SNC) e no sistema imunológico (ESCOBAR, 2018).

Nesse sistema, existem receptores e agonistas endógenos, que formam uma rede de comunicação entre o sistema nervoso central e periférico (GODOY-MATOS *et al.*, 2006). O sistema consiste basicamente em dois receptores canabinóides tipo 1 e 2 (CB1 e CB2), endocanabinóides, enzimas metabólicas e transportadores de membrana (COSTA, 2017).

A descoberta dos primeiros receptores canabinóides ocorreu em meados da década de 1990, após a descoberta da existência de dois receptores principais chamados CB1 e CB2 e seus ligantes endógenos. Esses receptores canabinóides são receptores de membrana acoplados à proteína G (GPCRs). Quando o receptor é ativado após a ligação a um agonista, ocorre uma reação em cadeia, como: inibição da enzima de amplificação adenilato ciclase; fechamento dos canais de cálcio e abertura dos canais de potássio; e estimulação das proteínas quinases. Devido a todas essas interações, os neurotransmissores são reduzidos e eficazes para o controle da dor (ASCENÇÃO *et al.*, 2016).

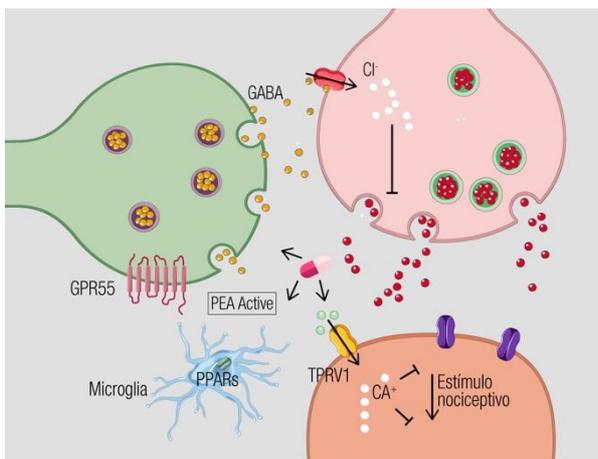


Figura 2: Sistema Endocanabinoide Fonte: <https://activepharmaceutica.com.br/blog/o-que-e-o-sistema-endocanabinoide-e-como-ele-atua-em-nosso-organismo>

Os estímulos produzem uma série de mecanismos dentro da célula, e os estímulos podem ser hormônios ou neurotransmissores. Esses mecanismos são chamados de transdução de sinal e podem ocorrer de duas maneiras: por meio de receptores dentro da célula ou por meio de receptores de superfície ou membrana celular. As proteínas G representam um grupo de proteínas que estão acopladas à membrana celular e contêm três subunidades chamadas  $\alpha$  ( $\alpha$ ),  $\beta$  ( $\beta$ ) e  $\gamma$  ( $\delta$ ). A ativação das proteínas G ocorre por estimulação com agonistas (EVORA; NOBRE, 1998). Os canabinóides se ligam principalmente às proteínas  $G_i/o$ , mas também interagem com as proteínas  $G_s$  ou  $G_q$  (COSTA, 2017).

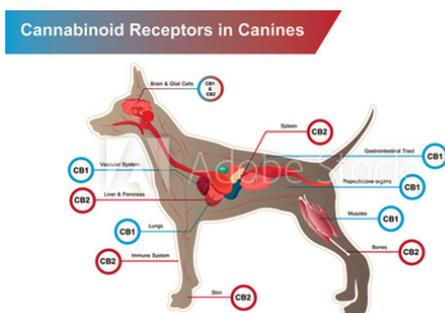


Figura 3: Receptores do Sistema Endocanabinoide. Fonte: <https://www.cannabisesaude.com.br/cannabis-medicinal-e-o-mundo-pet/>

O CB1 é o receptor GPCR mais abundante no cérebro, principalmente em neurônios pré-sinápticos do sistema nervoso central, mas também é menos abundante no sistema nervoso periférico em comparação aos receptores CB2 e tecido adiposo (GODOY-MATOS *et al.*, 2006).

Os receptores CB1 distribuídos no sistema nervoso central são responsáveis por efeitos psicoativos que alteram a função cerebral, humor,

comportamento e consciência. Esses receptores estão densamente distribuídos no sistema nervoso central, presentes na substância negra, cerebelo, hipocampo, estriado e parte reticular do córtex cerebral, e também são responsáveis por afetar neurotransmissores pré-sinápticos, causando alterações na percepção, função motora, apetite, dorme, neurodesenvolvimento e liberação hormonal (COSTA, 2017).

Outro receptor bem conhecido é o CB2, que está localizado principalmente nos sistemas imunológico e hematopoético, ou seja, nas células imunes, microglia e baço. Quando ativado, afeta a proteína  $G_i$ , promove a inibição da adenilato ciclase e ativa a cascata da proteína quinase ativada por mitógeno, também conhecida como MAPK, cujo principal papel é regular as funções celulares, incluindo mitose, apoptose celular, expressão gênica, diferenciação, e outras ações que mantenham a homeostase (COSTA, 2017). Esses receptores aumentam proporcionalmente aos estímulos inflamatórios e são ainda mais expressos em neurônios que sofreram algum tipo de lesão, apresentando potentes efeitos anti-inflamatórios (ESCOBAR, 2018).

## A Dor e a Função Terapêutica Da Cannabis

A dor na rotina clínica veterinária é um dos aspectos mais importantes do bem-estar animal, de responsabilidade exclusiva do paciente e deve ser evitada ou minimizada para melhorar o conforto e a qualidade de vida. Para isso, os veterinários devem estar familiarizados com a fisiologia da dor e os comportamentos adequados que promovam a analgesia (COUTINHO, 2012).

O processo de percepção e transmissão da dor inicia-se com um estímulo, possivelmente causado por trauma, isquemia ou inflamação, que promove a liberação de mediadores inflamatórios, que por sua vez ativam receptores específicos da dor, chamados nociceptores. Os nociceptores são terminações nervosas que, quando estimuladas, enviam respostas ao sistema nervoso central que reconhece a dor (ALEIXO *et al.*, 2017).

O tratamento da dor neuropática é difícil e controverso, mas com o uso de opioides, comuns na rotina clínica, a dor pode ser modulada. Compostos contendo canabinóides e opióides têm propriedades analgésicas, que juntos sugerem que eles interagem funcionalmente com receptores localizados em regiões semelhantes do sistema nervoso. Está cientificamente comprovado que os receptores  $\mu$ , um dos principais receptores opióides, e CB1 estão localizados nos mesmos neurônios no corno dorsal superficial da medula espinhal.

Os receptores canabinóides tipo 2 localizados no tecido linfóide, quando estimulados, ajudam a mediar as células imunes a liberar

citocinas que reduzem a dor e a inflamação. No cérebro, os receptores CB1 regulam a liberação de neurotransmissores, previnem a hiperatividade neuronal, promovem sedação e reduzem a ansiedade, afetando a regulação da dor (BUSHLIN *et al.*, 2010). As áreas pré-sinápticas dos axônios também estão envolvidas nos mecanismos de modulação da dor, quando os receptores estão ligados aos canabinóides, inibem os impulsos nervosos devido à inibição da adenilato ciclase (ASCENÇÃO *et al.*, 2016)

### Aspectos Farmacológicos e Estudos Clínicos

A farmacocinética dos produtos feitos com cannabis foi testada em medicina veterinária para explicar o mecanismo de ação em animais. Um estudo de Trapero *et al.* (2020) avaliou a farmacocinética de produtos contendo canabinóides em 6 cães. Nesta experiência, os cães foram pulverizados 3 vezes por dia durante 14 dias e o sangue foi recolhido várias vezes antes e após a dosagem. O estudo demonstrou que esses animais toleraram e desenvolveram o perfil farmacocinético esperado, com níveis máximos de canabinóides detectados em uma a duas horas, indicando acúmulo gradual após múltiplas doses de tratamento.

No trabalho de Martello *et al.* (2019) avaliaram a eficácia de uma nova dieta suplementar, com o objetivo principal de reduzir a dor crônica e melhorar a mobilidade em cães diagnosticados com osteoartrite, administrada em comprimidos contendo ingredientes naturais como canabidiol fenóis, extratos de *Boswellia serrata* e melão. O olíbano possui propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, enquanto o extrato de pepino possui propriedades antioxidantes, além de suas propriedades anti-inflamatórias.

Os comprimidos foram administrados por via oral durante trinta dias consecutivos e a dose diária foi calculada de acordo com as instruções do fabricante (*Candioli Pharma*). Cada comprimido de 1,2 g contém 10,08 mg de pepino, 35,64 mg de óleo de semente de cânhamo, 150 mg de *Casperome*® (*Boswellia serrata Roxb.*) e 2,4 mg de canabidiol 99,9% puro. Estima-se que cada animal receba aproximadamente 2,04 a 2,56 mg de canabidiol por 15 kg por dia.

Oito dos dez cães completaram o estudo, um cão foi diagnosticado com uma doença não relatada em 21 dias pós iniciado o experimento o segundo cão, o tutor decidiu parar de tomar o suplemento por razões desconhecidas. Os cães foram submetidos a análises médicas nos dias 0, 15 e 30, nas quais os mentores responderam a questionários para medir a dor e a progressão dos pacientes.

Oito cães apresentaram redução significativa da dor principalmente entre 15 e 30

dias, apresentando excelentes resultados e demonstrado por estudos que o CBD tem sucesso mesmo em doses baixas em comparação com outros estudos, vale ressaltar que o composto não é puro, mas relacionado a ingredientes naturais que melhoram a eficácia e palatabilidade, pois os animais não têm problemas com a administração.

Apostas *et al.* (2018) também publicaram trabalho sobre melhora clínicas em cães diagnosticados com osteoartrite. Antes do estudo com CBD foram utilizados, óleo de peixe e/ou glucosamina e sulfato de condroitina durante o período do estudo, sem alterações nesses medicamentos antes ou durante o período do estudo, que levou dez semanas. Inicialmente, vários cães foram recrutados para o experimento, um cão foi removido devido a osteossarcoma na inscrição, os outros cães apresentaram alterações durante o estudo devido a torção gástrica induzida por óleo placebo, diarreia e dermatite recorrente nos pés, e assim apenas 8 cães concluíram o estudo.

O óleo CBD resultou em pontuações de dor significativamente mais baixas em comparação com a linha de base avaliada nas semanas 2 e 4. Não houve diferenças nos valores bioquímicos séricos entre o placebo e o óleo CBD, exceto que a fosfatase alcalina (ALP) mostrou um aumento significativo ao longo do tempo desde a linha de base até a semana 4, com 9 de 16 cães apresentando esse aumento. (Apostas *et al.*, 2018)

A glicose aumentou em 80% nos cães que receberam placebo em cada ponto de tempo, e os níveis de creatinina em cães que receberam óleo CBD e aqueles que receberam óleo placebo aumentaram ao longo do tratamento, embora todos os valores tenham permanecido dentro dos valores de referência.

Embora os animais tenham apresentado resultados positivos na dor, também houve alguns efeitos colaterais, como aumento da fosfatase alcalina e creatinina, mesmo dentro dos parâmetros ideais, fator que deve ser observado ao longo do tempo. Comparado ao trabalho de Álava (2019), o trabalho de Martello *et al.* (2019) e Kogan *et al.* (2020) também usaram compostos à base de cannabis para tratar a osteoartrite em cães em doses maiores do que todos os relatos de casos nesta revisão.

Brutlag e Hommerding (2018), pesquisadores norte-americanos publicaram um estudo examinando a farmacocinética do CBD em 30 cães administrados com óleo de CBD microencapsulado a 10mg/kg a 20mg/dia kg por 6 semanas, menções não específicas incluem enzimas hepáticas elevadas sem evidência clínica correspondente de doença.

Outro fator destacado neste trabalho é que, em altas doses, podem ocorrer efeitos adversos relacionados ao sistema renal, apontando que a

insuficiência renal aguda pode ser uma doença secundária causada por altas doses de canabinóides, mesmo que incomum. Murphy *et al.* (2012), a Wyong Health foi notificada pelas autoridades de saúde pública de 3 pessoas hospitalizadas com lesão renal aguda, todas as quais supostamente usaram canabinóides sintéticos.

O estudo relata que esses casos podem estar relacionados ao uso de canabinóides ou à presença de certas nefrotoxinas que não foram identificadas anteriormente como toxicidades. Após a notificação do caso, surgiram mais 16 casos em outros estados. Os autores enfatizam que os profissionais de saúde devem estar atentos ao potencial nefrotóxico em usuários de produtos canabinóides sintéticos.

Um estudo de Kogan *et al.* (2020) teve como objetivo usar o óleo CBD para tratar a dor crônica em 37 cães diagnosticados com osteoartrite, 32 cães completaram com sucesso 90 dias de tratamento e 5 cães não iniciaram um regime de tratamento devido a problemas de saúde anteriores. A dose utilizada inicialmente foi de 0,25mg/kg e foi ajustada ao longo do tempo, variando de 0,5mg/kg a 0,75mg/kg a cada 12 horas.

Para os animais que estavam recebendo gabapentina, a dose foi reduzida para avaliar a capacidade do óleo CBD de diminuir a dose de gabapentina necessária para observar o conforto do cão. No final do estudo de 90 dias, nenhum dos cães apresentou melhora na dor, conforme apoiado por seus instrutores e avaliações veterinárias.

A dose final de CBD usada pelos dois cães foi de 2mg/kg a cada 12 horas, e o estudo não disse por que não houve resultados positivos ou se os animais estavam usando gabapentina. Durante o estudo, 5 cães não receberam a administração de gabapentina, outros 27 usaram medicamentos relacionados ao CBD, 10 cães pararam de tomar gabapentina e permaneceram bem durante todo o experimento, 13 cães não conseguiram interromper o uso e continuaram a associar os dois medicamentos, mas 11 cães deles conseguiram reduzir suas doses.

O CBD no presente estudo aumentou a eficácia do bloqueio da inflamação aguda que pode levar à progressão da doença e neuropatia articular. Ellis *et al.* (2019) publicaram um relato de caso sobre o uso de CBD para dor crônica em éguas. O animal tinha 4 anos de idade e apresentava grande sensibilidade e desconforto na região da cernelha, o exame não revelou nada que justificasse esse comportamento, então se suspeitou de siringomielia, trauma, dor neuropática idiopática como causa de hiperestesia cutânea e alodinia mecânica.

O animal foi tratado com dexametasona, gabapentina, magnésio/vitamina E, prednisolona e

acupuntura sem sucesso e sem alívio clínico. O tratamento com CBD começa com uma dose de 0,5 mg/kg de lente pura, administrada duas vezes ao dia com alimentos. Trinta e seis horas após o início do tratamento, os sintomas clínicos dos animais melhoraram significativamente, a dor e o desconforto foram bastante reduzidos, a dose de CBD foi reduzida pela metade após 60 dias e os animais retornaram ao mesmo estado de sintomas clínicos dentro de um dia, posteriormente retornou para a dose inicial, e após diminuir gradualmente para a manutenção em 150 mg, cerca de 0,3 mg/kg.

Segundo os autores, o tratamento foi 90% eficaz, sem alterações indesejadas e foi considerado um sucesso. Assim, o uso de compostos à base de cannabis para o tratamento de dores crônicas em pequenos e grandes animais tem apresentado resultados satisfatórios, promovendo excelente analgesia e conforto aos pacientes.

### **Considerações Finais**

A partir dos resultados obtidos, pode-se observar a eficácia do composto à base de cannabis, que proporciona a eficácia na terapia, auxiliando na promoção da analgesia em doenças crônicas, seja usado isoladamente ou em associação com outros fármacos. Para pacientes idosos preconizam-se em função de suas comorbidades e na queda de imunidade e por possíveis alteração da função hepática e renal, iniciar o medicamento com baixas doses.

Um fator observado por meio deste estudo é que há poucos trabalhos publicados sobre relatos de casos de uso de canabinóides na medicina veterinária, tanto no Brasil quanto no exterior. A escassez pode estar relacionada às limitações das normativas nacionais e religiosas, pois a mesma no uso medicinal tem ocorrido gradativamente em todo o mundo.

### **Agradecimentos:**

Agradeço a todos que me ajudaram a chegar até aqui.

## Referências:

EVORA, Paulo Roberto B.; NOBRE, Fernando. **O papel das G-proteínas na fisiopatologia das doenças cardiovasculares**. Arq Bras Cardiol, v. 72, n. 2, p. 209-29, 1999.

OTERO, P.E. **Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais**. [tradução: Mercedes Fernandez Sanabria, Rodrigo Fernandez Diaz, Luciana Ohara Camignotto]. – São Caetano do Sul, SP: Interbook, 2005.

GODOY-MATOS, Amélio F. de 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.

HONÓRIO, Káthia Maria; ARROIO, Agnaldo; SILVA, Albérico Borges Ferreira da. **Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa**. Química nova, v. 29, n. 2, p. 318-325, 2006

CARLINI, Elisaldo Araújo. **A história da maconha no Brasil**. Jornal brasileiro de psiquiatria, v. 55, n. 4, p. 314-317, 2006.

BUSHLIN, Ittai; ROZENFELD, Raphael; DEVI, Lakshmi A. **Cannabinoid–opioid interactions during neuropathic pain and analgesia**. Current opinion in pharmacology, v. 10, n. 1, p. 80-86, 2010.

COUTINHO, Ana Filipa Oliveira Samúdio Viana. **Subjetividade na avaliação da dor animal**. 2012. Tese de Doutorado. Universidade Técnica de Lisboa. Faculdade de Medicina Veterinária.

MURPHY, Tracy D. et al. **Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use — multiple states**, 2012.

RIBEIRO, Alison. **Efeitos do canabidiol, um canabinóide derivado da Cannabis sativa, em um modelo murino de inflamação pulmonar aguda: uma avaliação imune-neuroendocrinológica**. 2012. Tese (Doutorado em Patologia Experimental e Comparada) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo

FONSECA, B. M. et al. **O Sistema Endocanabinóide—uma perspectiva terapêutica**. Acta Farmacêutica Portuguesa, v. 2, n. 2, p. 37-44, 2013.

DE CARVALHO, Cristiane Ribeiro et al. **Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol**. 2016 Tese de Doutorado. Universidade Técnica de Lisboa. Faculdade de Medicina Veterinária.

LANDA, Leoš; SULCOVA, A.; GBELEC, Petr. **The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review**. Veterinární medicína, v. 61, n. 3, 2016.

CERETTA, Renan Antonio. **Avaliação dos efeitos do Canabidiol sobre os parâmetros inflamatórios e comportamentais em modelo experimental de meningite pneumocócica**. 2016. Tese (Doutorado) – Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense.

ALEIXO, G. A. S. et al. **Tratamento da dor em pequenos animais: fisiopatologia e reconhecimento da dor (revisão de literatura: parte I)**. Medicina Veterinária (UFRPE), v. 10, n. 1-4, p. 19-24, 2017.

ASCENÇÃO, Marina Doles; LUSTOSA, Victor Rodrigues; DA SILVA, Ledismar José. **Canabinoides no tratamento da dor crônica**. Revista de Medicina e Saúde de Brasília, v. 5, n. 3, 2017.

COSTA, Rafaela. **Análise das evidências científicas do uso do canabidiol em doenças psiquiátricas e neurológicas**. 2017. Dissertação (Mestrado) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina.

VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde, v. 29, n. 1, p. 54-63, 2017. DE JESUS, Antonio Carlos Justo et al. **Legalização da maconha para fins medicinais**. Revista Do Curso De Direito Do Centro Universitário Brazcubas, v. 1, n. 1, 2017.

MMWR. Morbidity and mortality weekly report, v. 62, n. 6, p. 93, 2013. PHILPOTT, Holly T.; O'BRIEN,

- Melissa; MCDUGALL, Jason J. **Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis.** Pain, v. 158, n. 12, p. 2442, 2017.
- BRUTLAG, Ahna; HOMMERDING, Holly. **Toxicology of marijuana, synthetic cannabinoids, and cannabidiol in dogs and cats.** Veterinary Clinics: Small Animal Practice, v. 48, n. 6, p. 1087-1102, 2018.
- ESCOBAR, Maíra Barros. **O potencial do canabidiol na terapêutica veterinária: revisão de literatura.** 2018. Trabalho de conclusão de curso (Graduação) – Centro de ciências agrárias, Universidade Federal de Roraima.
- GAMBLE, Lauri-Jo et al. **Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs.** Frontiers in veterinary science, v. 5, p. 165, 2018.
- ANVISA. **Entenda: produtos derivados de Cannabis.** Brasil, 2019. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/entenda-produtos-derivados-de-cannabis/219201/](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/entenda-produtos-derivados-de-cannabis/219201/).
- DEABOLD, Kelly A. et al. **Single-dose pharmacokinetics and preliminary safety assessment with use of CBD-rich hemp nutraceutical in healthy dogs and cats.** Animals, v. 9, n. 10, p. 832, 2019.
- DE ÁLAVA, Adriana Furtado. **Cannabis de uso medicinal para el tratamiento de dolor crónico de un labrador retriever con osteoartritis: relato del caso.** 2019. Tese (Doutorado) – Facultad de Veterinaria, Universidad de la Republica.
- MARTELLO, E. et al. **Effects on pain mobility of a new diet supplement in dogs with osteoarthritis: A pilot Study.** Annals of Clinical Laboratory Research, v. 7, n. 2, p. 304, 2019.
- ELLIS, K. L.; CONTINO, E. K. **Treatment using cannabidiol in a horse with mechanical allodynia.** Equine Veterinary Education, 2019.
- FERNÁNDEZ-TRAPERO, María et al. **Pharmacokinetics of Sativex® in Dogs: Towards a Potential Cannabinoid-Based Therapy for Canine Disorders.** Biomolecules, v. 10, n. 2, p. 279, 2020.
- KOGAN, Lori; HELLYER, Peter; DOWNING, Robin. (2020). **The Use of Cannabidiol Rich Hemp Oil Extract to Treat Canine Osteoarthritis-Related Pain: A Pilot Study.** AHVMA Journal, v. 28, p. 35-45, 2020.