



USO DA CANNABIS EM CÃES COM DOENÇAS CRÔNICAS: QUAIS AS EVIDÊNCIAS?

CANNABIS USE IN DOGS WITH CHRONIC DISEASES: WHAT IS THE EVIDENCE?

CONSUMO DE CANNABIS EN PERROS CON ENFERMEDADES CRÓNICAS: ¿CUÁL ES LA EVIDENCIA?

Isabella Velasco Barbosa Garcia¹, Brenda Lauanny Ribeiro da Silva², Caroline Rodrigues Montozo Lopes³, Natalia Cruz Ferrara⁴, Maria Eduarda Veraldo Ramos⁵, Giovana Boletti Perim⁶, Clara Helena Revoredo⁷, Fabiane Carr Goês Ferreira⁸, Brenda Vieira Silva⁹, Nathalia Helena Patricio Carvalho¹⁰, Francisco Armando Sarmiento Menção de Oliveira¹¹, Thayná Marcondes Morato Mateus¹²

e391742

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i9.1742>

PUBLICADO: 09/2022

RESUMO

Objetivo: O presente estudo tem como objetivo principal explorar o uso de Canabinóides nos casos de doenças crônicas na espécie canina, analisando sua relevância, farmacodinâmica, capacidade terapêutica e efeitos positivos e negativos no tratamento. **Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa que investigou a produção do conhecimento sobre o uso de Cannabis em cães com doenças crônicas e suas evidências. Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: LILACS, MEDLINE, PUBMED e SciELO, no período de 2018 a 2022. Os termos de busca utilizados foram: Cannabis, dor crônica, cães, tratamento e qualidade de vida. A coleta de dados se deu em março de 2022. **Revisão:** A Cannabis é uma planta pertencente à família *Cannabaceae* e apresenta propriedades medicinais. Em alguns países, a Cannabis e seus derivados são utilizados de forma legal para fins medicinais em humanos. Entretanto, na Medicina Veterinária, as pesquisas acerca do seu uso ainda estão em fases iniciais, devido a vasta diversidade química de sua composição e ações no sistema fisiológico de diferentes animais. Diante disso, existem poucos relatos *in vivo* da Cannabis em animais, porém, sua aplicação como analgésico e anticonvulsivante demonstra-se relevante. Há interesse no estudo do Cannabidiol, derivado da planta, como analgésico em cães, principalmente por este não ser aditivo nem alucinógeno. **Considerações finais:** Diante do exposto, verifica-se a importância da busca de conhecimento acerca do uso da Cannabis em cães com dores crônicas, visto que, apresenta ação analgésica nesta espécie, entretanto, é necessário maior estudo para afirmar a segurança de sua aplicação terapêutica nestes animais.

PALAVRAS-CHAVE: Cannabis. Dor Crônica. Cães; Tratamento. Qualidade de Vida.

ABSTRACT

Objective: The present study has as main objective to explore the use of Cannabinoids in cases of chronic diseases in dogs, analyzing its relevance, pharmacodynamics, therapeutic capacity and positive and negative effects in the treatment. **Methods:** A narrative review was conducted that investigated the production of knowledge about the use of Cannabis in dogs with chronic diseases and its evidence. The following databases were searched: LILACS, MEDLINE, PUBMED and SciELO, in the period from 2018 to 2022. The search terms used were Cannabis, chronic pain, dogs, treatment and quality of life. Data collection took place in March 2022. **Review:** Cannabis is a plant belonging to the *Cannabaceae* family

¹ Universidade Federal de Viçosa

² Upis- União Pioneira de integração social

³ Universidade Castelo Branco UCB - Rio de Janeiro/RJ

⁴ Universidade Metodista de São Paulo - UMESP

⁵ Universidade Anhembi Morumbi - UAM

⁶ Universidade de Araraquara - UNIARA

⁷ Universidade de Araraquara - UNIARA

⁸ Universidade Castelo Branco - UCB

⁹ Universidade Castelo Branco - UCB

¹⁰ Universidade Castelo Branco - UCB

¹¹ Universidade Castelo Branco - UCB

¹² Universidade Anhembi Morumbi- UAM



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CANNABIS EM CÃES COM DOENÇAS CRÔNICAS: QUAIS AS EVIDÊNCIAS?

Isabella Velasco Barbosa Garcia, Brenda Lauanny Ribeiro da Silva, Caroline Rodrigues Montozo Lopes, Natalia Cruz Ferrara, Maria Eduarda Veraldo Ramos, Giovana Boletti Perim, Clara Helena Revoredo, Fabiane Carr Goês Ferreira, Brenda Vieira Silva, Nathalia Helena Patricio Carvalho, Francisco Armando Sarmento Menção de Oliveira, Thayná Marcondes Morato Mateus

*and has medicinal properties. In some countries, Cannabis and derivatives are used legally for medicinal purposes in humans. However, in Veterinary Medicine, research on its use is still in its early stages, due to the vast chemical diversity of its composition and actions on the physiological system of different animals. Therefore, there are few in vivo reports of Cannabis in animals, but its application as an analgesic and anticonvulsant has been shown to be relevant. There is interest in studying Cannabidiol, a derivative of the plant, as an analgesic in dogs, mainly because its neither additive nor hallucinogen. **Final considerations:** Given the above, it is important to seek knowledge about the use of cannabis in dogs with chronic pain, since it has analgesic action in this species, however, further study is needed to affirm the safety of its therapeutic application in these animals.*

KEYWORDS: Cannabis. Chronic Pain. Dogs. Treatment. Quality of Life.

RESUMEN

Objetivo: El presente estudio tiene como objetivo principal explorar el uso de Cannabinoides en casos de enfermedades crónicas en la especie canina, analizando su relevancia, farmacodinámica, capacidad terapéutica y efectos positivos y negativos en el tratamiento. Métodos: Se realizó una revisión narrativa en la que se investigó la producción de conocimiento sobre el uso de Cannabis en perros con enfermedades crónicas y su evidencia. Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: LILACS, MEDLINE, PUBMED y SciELO, en el período comprendido entre 2018 y 2022. Los términos de búsqueda utilizados fueron: cannabis, dolor crónico, perros, tratamiento y calidad de vida. La recogida de datos tuvo lugar en marzo de 2022. Reseña: El cannabis es una planta perteneciente a la familia de las cannabáceas y tiene propiedades medicinales. En algunos países, el cannabis y sus derivados se utilizan legalmente con fines medicinales en humanos. Sin embargo, en Medicina Veterinaria, la investigación sobre su uso está todavía en sus fases iniciales, debido a la gran diversidad química de su composición y a las acciones sobre el sistema fisiológico de los diferentes animales. Por lo tanto, hay pocos informes in vivo del Cannabis en animales, pero su aplicación como analgésico y anticonvulsivo es relevante. Hay interés en el estudio del cannabidiol, derivado de la planta, como analgésico en perros, principalmente porque no es adictivo ni alucinógeno. Consideraciones finales: Debido a la exposición, se comprueba la importancia de la búsqueda de conocimiento sobre el uso del Cannabis en perros con enfermedades crónicas, ya que, al presentar una acción analgésica en esta especie, es necesario un mayor estudio para afirmar la seguridad de su aplicación terapéutica en los animales.

PALABRAS CLAVE: Cannabis. Dolor crónico. Perros; Tratamiento. Calidad de vida.

INTRODUÇÃO

A cannabis, popularmente conhecida como maconha, pertence à família *Cannabaceaea* (família do cânhamo) e é uma erva de origem asiática de crescimento baixo e ramificada densa (DE BRIYNE *et al.*,2021).

É de conhecimento público que o uso de *cannabis* e seus derivados vem ascendendo de forma importante desde o ano 2000. Muitos países na América do Norte e Europa já possuem leis que autorizam a utilização de *cannabis* para fins medicinais em humanos, visto que seu cultivo tem sido amplamente empregado não só para fins industriais, mas também para fins alimentícios como por exemplo na fabricação do óleo das sementes de cânhamo (DE BRIYNE *et al.*,2021).

Tendo em vista suas propriedades medicinais, médicos veterinários e cuidadores de animais de companhia buscam a cada dia mais informações sobre suas propriedades terapêuticas, bem como de seus derivados. Vale salientar que, é necessária muita cautela. As pesquisas acerca do uso



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CANNABIS EM CÃES COM DOENÇAS CRÔNICAS: QUAIS AS EVIDÊNCIAS?
Isabella Velasco Barbosa Garcia, Brenda Lauanny Ribeiro da Silva, Caroline Rodrigues Montozo Lopes, Natalia Cruz Ferrara, Maria Eduarda Veraldo Ramos, Giovana Boletti Perim, Clara Helena Revoredo, Fabiane Carr Goês Ferreira, Brenda Vieira Silva, Nathalia Helena Patricio Carvalho, Francisco Armando Sarmento Menção de Oliveira, Thayná Marcondes Morato Mateus

medicinal em animais ainda estão em fases iniciais, e tal fato se deve ao risco real de intoxicação que apresenta a planta. Existem mais de 750 compostos bioativos contidos na erva (*Cannabis sativa*), explicitando sua diversidade química. Entre tais compostos estão *fitocanabinoides*, *terpenoides*, *flavonoides*, entre outros. Tal diversidade química leva a necessidade de um real conhecimento prévio no que concerne ao processo biomolecular desencadeado no organismo. Clinicamente, por motivos de ordem legal, o qual circunda a anexação a produtos de *cannabis* em protocolos terapêuticos tanto humanos como animais, ainda existem poucos relatos *in vivo* na área da medicina veterinária, outrossim sua aplicação como analgésico e anticonvulsivante tem sido expressiva (HAZZAH *et al.*, 2020).

Apesar de relatos sobre a seguridade toxicológica das propriedades da *cannabis*, tais estudos têm como base testes feitos em humanos e roedores. Em relação a seu uso em animais, diversos estudos publicados cursam diretamente sobre os benefícios e eficiência do uso de *canabinóides*, e também sobre a interação medicamentosa no tratamento de espasticidade por exemplo, ou da dor causada por esclerose múltipla, e até para estágios de câncer avançados (VAUGHN *et al.*, 2020). Várias Pesquisas também focam o funcionamento dos receptores *canabinóides* tipo 1 (CB1) e o tipo 2 (CB2), e demonstraram que o uso da erva pode abrandar sintomas da esclerose múltipla, dor por inflamação ou neuropatias (REPETTI *et al.*, 2019).

Para Vogt *et al.* (2019), existe um demérito relacionado à condição legal de tal erva, como droga ilícita, o que pode se tornar um impeditivo nos avanços nos estudos, para conduta e uso terapêutica, principalmente quando se menciona seu poder tóxico em pequenos animais. No Colorado, por exemplo, em seguida de sua legalização, foi observado e constatado um acréscimo importante de casos de animais intoxicados.

O presente estudo tem como objetivo principal explorar o uso de *Canabinóides* nos casos de doenças crônicas na espécie canina, analisando sua relevância, farmacodinâmica, capacidade terapêutica e possíveis efeitos positivos e negativos no tratamento, através da análise do risco-benefício de sua utilização em tais casos.

O aumento do interesse na aplicação da *cannabis* como alternativa de tratamento para algumas condições na medicina veterinária fez com que a substância tenha se tornado objeto de estudo em inúmeras publicações. Para diferentes doenças, têm sido considerado o uso de substâncias derivadas da *cannabis*, como o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), e *canabidiol* (CBD) ou análogos. Dentre os benefícios terapêuticos da planta, podem-se citar os efeitos anticonvulsivos, anti-inflamatórios, analgésicos, antitumorais, antipsicóticos e ansiolíticos, antidepressivos e antioxidantes, também demonstrando eficiência em tratar esclerose múltipla, desordens gastrointestinais e do sistema nervoso, vômitos, insônia, náuseas, glaucoma (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018; CINDY; VASANTHA, 2021; HAZZAH *et al.*, 2020). É necessário ressaltar que o potencial terapêutico de tal substância é baseado na medicina humana, uma vez que estudos nessa área direcionados à medicina veterinária ainda são escassos (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018). Na área da saúde animal, ela tem



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CANNABIS EM CÃES COM DOENÇAS CRÔNICAS: QUAIS AS EVIDÊNCIAS?
Isabella Velasco Barbosa Garcia, Brenda Lauanny Ribeiro da Silva, Caroline Rodrigues Montozo Lopes, Natalia Cruz Ferrara, Maria Eduarda Veraldo Ramos, Giovana Boletti Perim, Clara Helena Revoredo, Fabiane Carr Goês Ferreira, Brenda Vieira Silva, Nathalia Helena Patricio Carvalho, Francisco Armando Sarmiento Menção de Oliveira, Thayná Marcondes Morato Mateus

sido utilizada principalmente para tratamento de epilepsia, processos inflamatórios, ansiedade, dor derivada da osteoartrite e outros tipos de dor, como neuropática e oncológica (CINDY; VASANTHA, 2021; DE BRIYNE *et al.*, 2021; CINDY; VASANTHA, 2021).

REVISÃO

1. SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

O sistema *endocanabinóide* está presente em diversos tecidos do corpo e pode ser encontrado em animais vertebrados e em algumas espécies de invertebrados (RITTER *et al.*, 2020; ROCCA; DI SALVO, 2020; CINDY; VASANTHA, 2021). É um mecanismo que fornece regulação para a homeostase, modulação de funções biológicas, além do controle da dor e atenuação da inflamação (GAMBLE *et al.*, 2018; HAZZAH *et al.*, 2020). Esse sistema tem a característica de modular respostas sinápticas ao fazer uma sinalização neuromoduladora (HAZZAH *et al.*, 2020; ROCCA; DI SALVO, 2020). É composto por neurotransmissores, denominados *endocanabinóides* que interagem com seus respectivos receptores, com atuação no sistema nervoso central e periférico (VOGT *et al.*, 2019; REPETTI *et al.*, 2019)

Tal sistema possui três componentes principais: ligantes endógenos conhecidos como *endocanabinóides* (eCBs), receptores acoplados à proteína G e as enzimas responsáveis por ativar, transportar e degradar os eCBs (HAZZAH *et al.*, 2020; CINDY; VASANTHA, 2021). Sintetizados por enzimas no neurônio pós-sináptico e formados por precursores de fosfolípidios inativos incorporados na membrana da célula os *endocanabinóides* endógenos podem agir de forma *autócrina* ou *parácrina* e são liberados particularmente por estímulos excitatórios, sendo os mais estudados a *anandamida* (AEA) e 2-aracuidonoilglicerol (2-AG). Para que seja possível a ligação com os receptores, os eCBs necessitam de proteínas transportadoras devido sua natureza hidrofóbica, por isso as proteínas ligantes de ácidos graxos fazem o seu transporte no citoplasma aquoso. Dessa forma os *endocanabinóides* são entregues aos receptores das superfícies das células pré-sinápticas e essa ligação produz funções de neurotransmissão, sendo a principal a inibição da *Adenilato ciclase* e de canais de cálcio, estimulação de quinases e canais de potássio (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018; REPETTI *et al.*, 2019; HAZZAH *et al.*, 2020, CINDY; VASANTHA, 2021). Para os cães, estes receptores *canabinóides* e os próprios ligantes podem ser encontrados na pele, trato gastrointestinal, articulações, tecidos epiteliais de embriões, órgãos sensoriais, tecido tireoidiano e em concentrações mais altas sistema nervoso central e periférico (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018; ROCCA; DI SALVO, 2020).

Os receptores mais reconhecidos são os receptores *canabinóides* tipo 1 (CB1) e o tipo 2 (CB2). O primeiro é amplamente distribuído no sistema nervoso central e tem concentrações baixas no sistema nervoso periférico, apresentando características neuroanatômicas e ação farmacológica semelhante aos receptores opióides, os quais fazem uma modulação do processamento nociceptivo no cérebro sendo responsáveis pelos efeitos psicotrópicos. Tais receptores estão envolvidos com a



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CANNABIS EM CÃES COM DOENÇAS CRÔNICAS: QUAIS AS EVIDÊNCIAS?
Isabella Velasco Barbosa Garcia, Brenda Lauanny Ribeiro da Silva, Caroline Rodrigues Montozo Lopes, Natalia Cruz Ferrara, Maria Eduarda Veraldo Ramos, Giovana Boletti Perim, Clara Helena Revoredo, Fabiane Carr Goês Ferreira, Brenda Vieira Silva, Nathalia Helena Patricio Carvalho, Francisco Armando Sarmento Menção de Oliveira, Thayná Marcondes Morato Mateus

funções cognitivas como emoções, memória e também percepção, controle do movimento, neuroproteção, fome e em doenças degenerativas. O CB1 em cães apresenta maiores densidades em cerebelo (DE BRIYNE *et al.*, 2021) Já o receptor tipo 2 apresenta maior concentração no sistema nervoso periférico e nas células do tecido imunológico, nos linfócitos B e T, células natural killer, macrófagos, baço, amígdalas e em leucócitos, sendo responsáveis por mediar estímulos para a liberação de β -endorfina endógenas e também para a liberação de citocinas, nas dores neuropáticas, influenciando diretamente na redução da atividade da fibra C. Tais receptores também são auxiliares da desinflamação e cronicidade da dor, além da regulação de reações imunes (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018; REPETTI *et al.*, 2019; HAZZAH *et al.*, 2020; CINDY; VASANTHA, 2021; DE BRIYNE *et al.*, 2021).

Além dos receptores mais prevalentes CB1 e CB2, existem outros com relevância, que fazem parte de uma rede de interações que podem ligar-se aos *endocanabinóides* ou não, como o receptor GPR55, GPR18, GPR119, receptor vanilóide (TRPV1) e receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PAARs) (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018; HAZZAH *et al.*, 2020).

Podem existir ainda ligações com ligantes exógenos como nos casos de *fitocanabinóides da canábis*, os quais apresentam a capacidade de interagir com o sistema endocanabinóide. Os dois principais são o delta-9-*tetrahydrocannabinol*(THC), constituinte psicoativo, e *canabidiol*(CBD), que não possui propriedades psicoativas. O primeiro interage com o receptor CB1 como agonista e antagonista para mediar os efeitos psicoativos e com o receptor CB2 como um agonista parcial nos efeitos imunológicos e anti-inflamatórios; já o CBD interage indiretamente com os receptores alterando a potência e eficiência do ligante sem ativar o receptor, além de ser um antagonista do CB1/CB2 agonistas e tem interação com outros receptores, as suas ações vão repercutir no cérebro, como anti-inflamatório, analgésico, antidepressivo e ansiolítico, além de potencial antiepilético (HAZZAH *et al.*, 2020; VERRICO *et al.*, 2020; ROCCA; DI SALVO, 2020; CINDY; VASANTHA, 2021).

2. INDICAÇÕES

As substâncias derivadas da *Cannabis* possuem diferentes indicações dependendo da concentração de cada componente. Enquanto substâncias que contém CBD predominante, com pouca ou nenhuma concentração de THC, têm demonstrado possuir efetividade no tratamento de convulsões, ansiedade e dor branda, formulações com uma quantidade dominante de THC, sem concentração relevante de CBD podem ser usadas para dor grave, como oncológica e neurológica. Os compostos onde as concentrações de THC e CBD são equivalentes têm melhor efeito no tratamento de dor moderada a severa, bem como em alterações gastrointestinais e algumas neoplasias (HAZZAH *et al.*, 2020).

Existe um grande interesse no estudo do *canabidiol* para controle de dor em cães, principalmente por não ser aditiva e alucinógena, uma vez que as drogas atualmente utilizadas nesses casos, como opioides, anti-inflamatórios não esteroidais e corticosteróides, podem apresentar efeitos



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CANNABIS EM CÃES COM DOENÇAS CRÔNICAS: QUAIS AS EVIDÊNCIAS?
Isabella Velasco Barbosa Garcia, Brenda Lauanny Ribeiro da Silva, Caroline Rodrigues Montozo Lopes, Natalia Cruz Ferrara, Maria Eduarda Veraldo Ramos, Giovana Boletti Perim, Clara Helena Revoredo, Fabiane Carr Goês Ferreira, Brenda Vieira Silva, Nathalia Helena Patricio Carvalho, Francisco Armando Sarmento Menção de Oliveira, Thayná Marcondes Morato Mateus

colaterais severos e indesejados. Em um estudo realizado em ratos, foi observado que o *canabidiol* possui efeitos que anulam ou reduzem a percepção e transmissão de estímulos que causam dor nos casos de artrite e osteoartrite. Existem, porém, resultados conflitantes em diferentes estudos sobre tal efeito, sendo necessárias maiores informações para que o CBD se estabeleça como uma opção de tratamento para controle da dor (CINDY; VASANTHA, 2021).

A inflamação é um mecanismo de defesa natural do organismo contra agentes invasores, sendo mediada por quimiocinas e citocinas inflamatórias. A ocorrência crônica desse processo, no entanto, acaba se tornando prejudicial ao indivíduo. O *canabidiol* (CBD) têm demonstrado eficiência em modular o processo inflamatório ao atuar como um *canabinóide* exógeno no sistema *endocanabinóide*, limitando a entrada de células imunes nos tecidos, inibindo a proliferação de leucócitos T efetores e induzindo sua apoptose, promovendo a reprodução de células regulatórias de linfócitos T e suprimindo citocinas e quimiocinas inflamatórias, como TNF- α , IFN- γ , IL-10, IL-6 e GM-CSF (CINDY; VASANTHA, 2021).

A utilização da *cannabis* na medicina veterinária, porém, ainda precisa ser devidamente explorada, uma vez que alguns estudos indicam que o potencial terapêutico é muito maior do que se sabe atualmente. Estudos realizados *in vitro* sugerem que os *canabinóides* podem possuir atividade antineoplásica, por exemplo, ao induzir apoptose, impedir proliferação angiogênica e inibir proliferação tumoral. Além disso, a *cannabis* pode ser utilizada como tratamento paliativo, análogo ao que ocorre na medicina humana, como em casos de pacientes que estão passando por sessões quimioterápicas, ajudando na redução de náuseas, inapetência e vômitos. Contudo, estudos mais aprofundados sobre doses, métodos de extração e tipos de compostos a serem utilizados são necessários (HAZZAH *et al.*, 2020). Além dos principais *canabinóides* estudados, como o CBD e o THC, outras substâncias presentes na *cannabis* parecem possuir potencial terapêutico. O *palmitoiletanolamida* (PEA) é uma substância análoga à *anandamida* (AEA), que é um *endocanabinóide* sintetizado em situações de dano tecidual e processos inflamatórios. O PEA possivelmente atua potencializando o efeito da AEA no receptor TRPV1, reduzindo a liberação de mediadores de diversas células inflamatórias. Seus efeitos têm sido estudados no tratamento de distúrbios alérgicos e atópicos, e em desordens celulares mediadas por mastócitos (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018). Outras substâncias que demonstraram atividade terapêutica são os *fitocanabinóides* ácido *canabigerólico* (CBGA) e o Ácido *tetrahydrocanabinólico* (THCA), que possuem a capacidade de atuar inibindo a enzima COX-2, que é uma enzima pró-inflamatória produtora de prostaglandinas (HAZZAH *et al.*, 2020).

No ano de 2018, a *Food and Drug Administration* (FDA) autorizou o primeiro medicamento *canabinóide* para o tratamento de convulsões relacionadas a duas formas pediátricas graves de epilepsia, síndrome de *Lennox-Gastaut* e síndrome de *Dravet*. Devido a suas propriedades anticonvulsivantes, as pesquisas foram levadas posteriormente para a área da medicina veterinária. Há inúmeros mecanismos envolvidos nos efeitos anticonvulsivantes do CBD, mas seu real mecanismo de ação ainda não foi descoberto. Na atualidade, as investigações vêm sendo centralizadas na



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CANNABIS EM CÃES COM DOENÇAS CRÔNICAS: QUAIS AS EVIDÊNCIAS?
Isabella Velasco Barbosa Garcia, Brenda Lauanny Ribeiro da Silva, Caroline Rodrigues Montozo Lopes, Natalia Cruz Ferrara, Maria Eduarda Veraldo Ramos, Giovana Boletti Perim, Clara Helena Revoredo, Fabiane Carr Goês Ferreira, Brenda Vieira Silva, Nathalia Helena Patricio Carvalho, Francisco Armando Sarmento Menção de Oliveira, Thayná Marcondes Morato Mateus

diminuição da excitabilidade neuronal do CBD modulando o cálcio intracelular e na inibição do transporte de adenosina (HAZZAH *et al.*, 2020).

Em um ensaio clínico feito por Hazzah *et al.* (2020) com cães que apresentavam epilepsia idiopática intratável e de ocorrência natural pode-se observar uma redução na frequência média de convulsões no grupo de óleo dominante de CBD em comparação com o grupo placebo, porém, usando como parâmetro de eficácia, o cão que sofre uma redução de pelo menos 50% na frequência de convulsões, não houve diferença no número de respondedores entre o grupo que recebeu o óleo dominante de CBD e o grupo placebo. Surpreendentemente, encontrou-se uma correlação negativa entre a frequência de convulsões e as concentrações plasmáticas de CBD. Apesar de promissor, pesquisas são necessárias para indicar a serventia do CBD como anticonvulsivante em cães com epilepsia idiopática (HAZZAH *et al.*, 2020).

De acordo com Gamble *et al.* (2018), os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são utilizados como tratamento para osteoartrite (OA) em cães, embora eficaz, pode não proporcionar alívio adequado da dor e pode ter efeitos colaterais potenciais que impossibilitam seu uso, especialmente em pacientes com doenças nos rins ou no trato gastrointestinal e em pacientes idosos. Embora a *gabapentina* ou *amantadina* sejam agentes farmacológicos recomendados, existem poucos indícios de sua eficiência em cães com dor crônica ou neuropática associada à OA. Sendo a dor o principal sintoma da OA, é também o primeiro objeto de intervenção. Nas revisões mais atuais é comparado a efetividade das farmacoterapias para redução da dor na OA e concluem que os opióides são os mais eficientes. Mas, no geral, o tamanho do efeito em todas as farmacoterapias é pequeno, sinalizando a necessidade de tratamentos adicionais (VERRICO *et al.*, 2020).

Vários estudos foram feitos em cães com osteoartrite, especificamente no estudo apresentado por Gamble *et al.* (2018), os cães foram separados em dois grupos, onde um seria administrado placebo a cada 12h e outro em que seria administrado 2 mg/kg de CBD a cada 12 h por um período de 4 semanas. Os cães foram avaliados por um veterinário, sendo analisados a dor, claudicação e avaliação do peso e pelo seu tutor usando o inventário de dor breve canina (CBPI) e a escala de atividade de Hudson. Pode-se notar uma melhora na dor e aumento na atividade durante o tratamento com CBD em comparação com a semana inicial. Mas em relação à claudicação, o uso de AINEs demonstrou uma diminuição que não foi visualizada com o uso de CBD.

Há também um outro estudo demonstrado por Verrico *et al.*, (2020) para a avaliação e tratamento de claudicação por OA. Nesse estudo toda a medicação foi descontinuada por pelo menos duas semanas antes da inscrição e os cães não foram autorizados a receber qualquer medicação, além da medicação do estudo, durante o período de 4 semanas. Durante o período de estudo, os cães foram aleatoriamente designados para receber placebo, 20mg/dia de CBD puro, 50mg/kg de CBD puro ou 20mg/dia de CBD *lipossomal*. A mobilidade dos cães, avaliada por caminhar, correr e ficar em pé de uma posição sentada e deitada, foi analisada por um médico veterinário no início e no dia 30. Os tutores também avaliaram os cães antes do tratamento e nas semanas 4 e 6 usando o Índice de Dor



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CANNABIS EM CÃES COM DOENÇAS CRÔNICAS: QUAIS AS EVIDÊNCIAS?
Isabella Velasco Barbosa Garcia, Brenda Lauanny Ribeiro da Silva, Caroline Rodrigues Montozo Lopes, Natalia Cruz Ferrara,
Maria Eduarda Veraldo Ramos, Giovana Boletti Perim, Clara Helena Revoredo, Fabiane Carr Goês Ferreira, Brenda Vieira Silva,
Nathalia Helena Patricio Carvalho, Francisco Armando Sarmento Menção de Oliveira, Thayná Marcondes Morato Mateus

Crônica de Helsinque. Neste estudo foi notado que não houve mudança na avaliação do animal que foi tratado com placebo ou 20mg/kg de CBD puro. Porém, nas administrações de 50mg/kg de CBD puro e 20mg/kg de CBD *lipossomal* pode-se observar tanto pelos tutores quanto pelos veterinários uma melhora significativa nos escores de qualidade de vida.

E, por fim, um estudo de Hazzah *et al.* (2020) avaliaram o efeito de doses crescentes de um óleo dominante de CBD derivado de cânhamo em cães com dor associada à OA. Uma avaliação informal da marcha e da dor foi realizada por um veterinário no início do estudo. Para cada cão foi administrado oralmente 0,25 mg/kg de óleo CBD a cada 24 horas por 3 dias e a cada 12 horas a partir de então e as classificações de dor do veterinário e dos tutores foram avaliadas a cada duas semanas por um intervalo de 90 dias. A dose de CBD foi ampliada de 0,5 para 0,75 mg/kg/dose até que um nível admissível de dor fosse obtido. Dos cães que foram beneficiados com óleo CBD, a dose necessária para atingir o nível desejado de dor foi de 0,3 a 4,12 mg/kg a cada 12 horas. Alguns cães que estavam fazendo uso de *gabapentina* no momento da inscrição foram capazes de suspender a *gabapentina* após a inclusão do óleo CBD nos seus protocolos de controle da dor e outros cães puderam reduzir sua dose de *gabapentina*. Apesar de a grande maioria dos cães aparentar se beneficiar do CBD, a falta de um grupo placebo e medidas objetivas de resultados para qualificar a claudicação podem ter tido um impacto considerável no resultado positivo percebido.

Diante de uma vasta linha de indicações para utilização de *canabinóides* em animais, além de muitos estudos comprovando sua eficiência em amplos aspectos em prol de diversos tratamentos, o principal fator limitante até o momento está relacionado à dosagem prescrita. Embora o sistema *endocanabinóides* de humanos e mamíferos sejam similares, nem todos os *canabinóides* podem ser manipulados em animais. O fator considerado limitante para a dosagem de produtos derivados de cannabis para os animais, é o THC. Principalmente os cães, possuem maior concentração de receptores CB1 (*receptor canabinóide*) em seu cerebelo. Sendo considerado um composto psicoativo e possuindo maior número de ligações específicas entre THC e CB1, o THC pode facilmente sobrecarregar e comprometer o funcionamento do organismo desta espécie (RITTER *et al.*, 2020).

3. CONTRAINDICAÇÕES

Diante de uma vasta linha de indicações para utilização de *canabinóides* em animais, além de muitos estudos comprovando sua eficiência em amplos aspectos em prol de diversos tratamentos, o principal fator limitante até o momento está relacionado à dosagem prescrita. Embora o sistema *endocanabinóides* de humanos e mamíferos sejam similares, nem todos os *canabinóides* podem ser manipulados em animais. O fator considerado limitante para a dosagem de produtos derivados de cannabis para os animais, é o THC. Sendo assim, considerando ser um composto psicoativo e possuindo maior número de ligações específicas entre THC e CB1, o THC pode facilmente sobrecarregar e comprometer o funcionamento do organismo desta espécie, principalmente pelo fato que os cães possuem maior concentração de receptores CB1 em seu cerebelo (RITTER *et al.*, 2020).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CANNABIS EM CÃES COM DOENÇAS CRÔNICAS: QUAIS AS EVIDÊNCIAS?
Isabella Velasco Barbosa Garcia, Brenda Lauanny Ribeiro da Silva, Caroline Rodrigues Montozo Lopes, Natalia Cruz Ferrara, Maria Eduarda Veraldo Ramos, Giovana Boletti Perim, Clara Helena Revoredo, Fabiane Carr Goês Ferreira, Brenda Vieira Silva, Nathalia Helena Patricio Carvalho, Francisco Armando Sarmiento Menchão de Oliveira, Thayná Marcondes Morato Mateus

Quando os cães ingerem altas doses de THC, acidentalmente ou decorrente de uma overdose, os sinais clínicos manifestados indicam principalmente ataxia estática. Nesta conformidade, os animais apresentam uma postura de cavalo de serra, ou seja, se movimentam para frente e para trás de modo que tenham que se esforçar para não cair. A exposição a altas doses de THC também pode levar à incontinência urinária, letargia, agitação, taquicardia ou bradicardia, hipersalivação e hipotermia. É válido considerar que a maioria dos animais intoxicados conseguem se recuperar totalmente através de suporte de monitoramento. Além disso, ao contrário dos medicamentos opióides, não existem receptores *canabinóides* na função respiratória no cérebro, sendo assim, mesmo diante de uma grave intoxicação, a substância não deprime o sistema respiratório dos animais (HAZZAH *et al.*, 2020).

4. POSOLOGIA

Os *canabinóides* (CBD) geralmente são administrados via oral através de óleo, cápsulas ou *spray*. Após a publicação de diversos ensaios clínicos, o *spray* contendo os ingredientes ativos THC e CBD foi aprovado para uso, com prescrição, sendo o mesmo permitido apenas em esquemas de dosagem em casos de pacientes com dores oncológicas e neuropáticas (REPETTI *et al.* 2019). O óleo de CBD é bastante eficaz no alívio da dor crônica, aguda e também na ansiedade, causando a redução da gravidade das crises que o animal pode apresentar. Seus benefícios vêm sendo cada vez mais comprovados através de testes e estudos. Pesquisas apontam também que a maior procura pelos tutores por tal substância foi para alívio de dores, redução da inflamação e alívio do estresse (NICHOLS; KAPLAN, 2020; KOGAN *et al.*, 2019).

Para Hazzah *et al.* (2020), o uso de *cannabis* em pacientes veterinários é multifacetado e único em comparação com outras drogas e produtos botânicos. A maioria das drogas segue o padrão farmacocinético familiar (PK), revelando uma curva de dose linear, logo expondo a relação linear direta entre o aumento da dose e o aumento da eficácia até que o nível máximo de eficácia seja atingido. Em um estudo randomizado, duplo-cego, cruzado e controlado por placebo que incluiu 16 cães com manifestações de dor evidenciados pelos tutores, índice radiográfico de OA, claudicação e inquietação à palpação articular, o qual objetivava estudar um extrato industrial de cânhamo reconstituído em azeite, incluindo essencialmente *canabidiol* e baixa concentração de demais *fitocannabinóides*, os cães receberam 2 mg/kg de CBD ou placebo administrados via oral a cada 12 horas por 4 semanas. Antes do tratamento começar os cães foram avaliados para saber qual o grau de dor, o nível de atividade, o grau de claudicação e a sustentação do membro. Os cães que foram tratados com CBD exibiram uma diminuição relevante na dor e um crescimento no nível de atividade em semelhança com a linha de base e placebo, porém não se apresentou uma grande diferença em relação ao grau de claudicação e ao suporte do membro (GAMBLE *et al.* 2018).

Mediante o exposto, para que se consiga resultados altamente satisfatórios na manipulação de medicamentos derivados de cannabis ou derivados de cânhamo, é preciso eliminar o risco de acidental de THC através de indicações específicas, além da fiscalização quanto a qualidade e



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CANNABIS EM CÃES COM DOENÇAS CRÔNICAS: QUAIS AS EVIDÊNCIAS?
Isabella Velasco Barbosa Garcia, Brenda Lauanny Ribeiro da Silva, Caroline Rodrigues Montozo Lopes, Natalia Cruz Ferrara, Maria Eduarda Veraldo Ramos, Giovana Boletti Perim, Clara Helena Revoredo, Fabiane Carr Goês Ferreira, Brenda Vieira Silva, Nathalia Helena Patricio Carvalho, Francisco Armando Sarmento Menção de Oliveira, Thayná Marcondes Morato Mateus

segurança do medicamento, visto que estes produtos, legalmente, devem possuir uma concentração de menos de 0,3% de THC em sua formulação (WALLACE *et al.*,2020). Contudo, o CBD manifesta poucos efeitos colaterais, tornando assim a sua indicação altamente benéfica, além de possuir uma margem de segurança ampla em humanos e animais (HAZZAH *et al.*, 2020). Para o uso correto e efetivo de cannabis ou qualquer um de seus derivados, é imprescindível o acompanhamento médico, pois é durante o mesmo que será prescrita qual a dosagem ideal do medicamento. Tal dosagem depende de fatores como: para qual doença será usado, peso corporal, idade, o uso ou não de algum medicamento, entre outros (WALLACE *et al.*,2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilidade da *Cannabis* (planta da Família *Cannabaceae*) em animais possui diversos estudos publicados recentemente sobre os benefícios e eficiência do uso como opção de tratamento. Dando importância a suas propriedades medicinais, médicos veterinários e pesquisadores buscam a cada dia mais informações sobre suas propriedades terapêuticas, bem como de seus derivados e qual seria a dosagem ideal para cada doença. Com o aumento do interesse nos benefícios da planta para tratar algumas condições na medicina humana e veterinária, passou a considerar o uso de substâncias derivadas como o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), e canabidiol (CBD) ou análogos. Como principais efeitos tem-se: anticonvulsivante, anti-inflamatórios, analgésicos, antitumorais, antipsicóticos, ansiolíticos, antidepressivos e antioxidantes, tratamento de esclerose múltipla, distúrbios gastrointestinais e do sistema nervoso. Em animais a mesma tem sido utilizada principalmente para tratar epilepsia, processos inflamatórios, ansiedade, dor derivada da osteoartrite e outros tipos de dor, como neuropática e oncológica. A indicação da planta na medicina veterinária ainda não é tão vasta pois as pesquisas estão em fase inicial, além da dificuldade na legalização da maconha em diversos países. Contudo, sabe-se que o fator limitante está relacionado à dosagem que deve ser prescrita. Embora o sistema *endocanabinóide* de humanos e mamíferos sejam similares, nem todos os *canabinóides* podem ser utilizados em animais, sendo o potencial do THC nas ligações nervosas o responsável por essa limitação. Devido a essas diferenças entre as reações da planta no corpo humano animal, faz-se necessário a aplicação de estudos clínicos e experimentais dele, que avaliem diretamente as propriedades em pacientes veterinários mensurando os limites toxicológicos do uso para tratamentos.

REFERÊNCIAS

- 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.
- CINDY, H. J.; RUPASINGHE, HP Vasantha. Cannabidiol-based natural health products for companion animals: Recent advances in the management of anxiety, pain, and inflammation. **Research in Veterinary Science**, v. 140, p. 38-46, 2021.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DA CANNABIS EM CÃES COM DOENÇAS CRÔNICAS: QUAIS AS EVIDÊNCIAS?

Isabella Velasco Barbosa Garcia, Brenda Lauanny Ribeiro da Silva, Caroline Rodrigues Montozo Lopes, Natalia Cruz Ferrara, Maria Eduarda Veraldo Ramos, Giovana Boletti Perim, Clara Helena Revoredo, Fabiane Carr Goês Ferreira, Brenda Vieira Silva, Nathalia Helena Patricio Carvalho, Francisco Armando Sarmento Menção de Oliveira, Thayná Marcondes Morato Mateus

DE BRIYNE, Nancy et al. Cannabis, Cannabidiol Oils and Tetrahydrocannabinol—What Do Veterinarians Need to Know?. **Animals**, v. 11, n. 3, p. 892, 2021.

DELLA ROCCA, Giorgia; DI SALVO, Alessandra. Hemp in veterinary medicine: from feed to drug. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, p. 387, 2020.

GAMBLE, Lauri-Jo et al. Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs. **Frontiers in veterinary science**, p. 165, 2018.

HAZZAH, Trina et al. Cannabis in veterinary medicine: a critical review. **AHVMA**, v. 61, p. 25, 2020.

KOGAN, Lori et al. US veterinarians' knowledge, experience, and perception regarding the use of cannabidiol for canine medical conditions. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 5, p. 338, 2019.

NICHOLS, James M.; KAPLAN, Barbara LF. Immune responses regulated by cannabidiol. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 5, n. 1, p. 12-31, 2020.

REPETTI, Cláudia Sampaio Fonseca et al. Perspectives in veterinary medicine on the use of cannabinoids as complementary palliative therapy for pain in cancer patients. **Ciência Rural**, v. 49, 2019.

RITTER, Sivan et al. Cannabis, One Health, and Veterinary Medicine: Cannabinoids' Role in Public Health, Food Safety, and Translational Medicine. **Rambam Maimonides Medical Journal**, v. 11, n. 1, 2020.

VAUGHN, Dana; KULPA, Justyna; PAULIONIS, Lina. Preliminary investigation of the safety of escalating cannabinoid doses in healthy dogs. **Frontiers in veterinary science**, p. 51, 2020.

VOGT, Nadine A. et al. A survey of veterinary student attitudes concerning whether marijuana could have therapeutic value for animals. **Plos one**, v. 14, n. 7, p. e0219430, 2019.

VERRICO, Chris D. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 2191, 2020.

WALLACE, Jean E. et al. Motivations and expectations for using cannabis products to treat pain in humans and dogs: a mixed methods study. **Journal of cannabis research**, v. 2, n. 1, p. 1-12, 2020.