

Uso terapêutico de Canabidiol em cães: Uma revisão narrativa

Therapeutic use of Cannabidiol in dogs: A narrative review

Uso terapéutico del Cannabidiol en perros: Una revisión narrativa

Recebido: 01/08/2024 | Revisado: 15/08/2024 | Aceitado: 16/08/2024 | Publicado: 21/08/2024

Jéssica Guimarães Braga

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0316-1993>
Centro Universitário de Lavras, Brasil
E-mail: jesticagb50@souunilavras.com

Letícia Abreu Caresia

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1264-0414>
Centro Universitário de Lavras, Brasil
E-mail: leticiacaresia@souunilavras.com

Bruna Resende Chaves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0382-2360>
Centro Universitário de Lavras, Brasil
E-mail: brunaruflla@gmail.com

Resumo

O canabidiol (CBD) é um extrato fitocanabinóide não psicotrópico da *Cannabis sativa*. O CBD está sendo cada vez mais explorado como uma alternativa ou auxílio aos tratamentos convencionais de afecções e distúrbios de saúde em cães. Diversos estudos apoiam os benefícios do CBD como no controle de convulsões, dores agudas e crônicas e prurido. Outras eficácias preliminares apontam seu papel na resposta inflamatória, imuno moduladora, antiproliferativa e de morte celular associada. Este trabalho visa realizar uma análise bibliográfica recente e atualizada com evidências científicas confiáveis associadas aos mecanismos de ação do CBD, incluindo farmacocinética, segurança, regulação e eficácia na melhoria de patologias em cães.

Palavras-chave: Canabinoides; *Cannabis sativa*; Cão; Sistema endocanabinóide.

Abstract

Cannabidiol (CBD) is a non-psychotropic phytocannabinoid extract from *Cannabis sativa*. CBD is increasingly being explored as an alternative to conventional treatments for a e therapeutic role. Several studies support the benefits of CBD such as controlling seizures, acute and chronic pain and decreased pruritus. Other preliminary efficacies point to its role in the inflammatory, immunomodulatory, antiproliferative and associated cell death response. This work aims to carry out a recent and updated bibliographical analysis with reliable scientific evidence related to the mechanisms of action of CBD, including pharmacokinetics, safety, regulation and efficacy in improving pathology in dogs.

Keywords: Cannabinoids; *Cannabis sativa*; Dogs; Endocannabinoid system.

Resumen

El cannabidiol (CBD) es un extracto fitocannabinóide no psicotrópico procedente del *Cannabis sativa*. El CBD se está explorando cada vez más como una alternativa a los tratamientos convencionales por su papel terapéutico. Diversos estudios avalan los beneficios del CBD como el control de las convulsiones, el dolor agudo y crónico y la disminución del prurito. Otras eficacias preliminares apuntan a su papel en la respuesta inflamatoria, inmunomoduladora, antiproliferativa y de muerte celular asociada. Este trabajo pretende realizar un análisis bibliográfico reciente y actualizado con evidencia científica fiable relacionada con los mecanismos de acción del CBD, incluyendo farmacocinética, seguridad, regulación y eficacia en la mejora de la patología en perros.

Palabras clave: Canabinoides; *Cannabis sativa*; Perros; Sistema endocannabinóide.

1. Introdução

A *Cannabis sativa* é originalmente da Ásia Central; entretanto, na atualidade, sua disseminação é global, podendo crescer até 5 metros de altura (Barbagallo et al., 2019). Esta planta é documentada ao longo da história em diversas culturas, como Índia, China, Pérsia medieval e, posteriormente, na Europa, com diversas utilidades, como grãos, fibras para papel, têxteis, cordas, óleos, medicamentos e uso recreativo (Landa et al., 2016). Ao longo dos anos, as pesquisas utilizando o canabidiol foram

prejudicadas pelo fato de a planta ser considerada uma droga ilícita devido ao seu efeito psicoativo e potencial de dependência (Cindy & Rupasinghe, 2021).

No Brasil, é proibida a posse, aquisição e transporte de *C. sativa* segundo o artigo 16 da Lei nº 6.368, de 21 de outubro de 1976. Entretanto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) permite a comercialização e produção de óleos de canabidiol com teor de tetraidrocannabinol (THC) de até 0,2%, salvo exceções para cuidados paliativos exclusivos para pacientes em alternativa terapêutica e em situações clínicas irreversíveis ou terminais. Atualmente, existem 18 óleos aprovados pelo órgão (ANVISA, 2022).

Com a comercialização do óleo de canabidiol, o uso terapêutico popularizou-se; entretanto, existem poucas informações sobre a farmacologia e farmacocinética em cães (Lebkowska-Wieruszewska et al., 2019). Existem mais de 500 compostos químicos e 100 fitocannabinóides identificados na *C. sativa*. Destes, o THC é o principal canabinóide psicoativo (responsável pelo uso recreacional) e o CBD é o extrato não psicotrópico com potencial terapêutico (Obafemi et al., 2015).

Com o uso medicinal da planta, o sistema endocanabinóide tem sido estudado com entusiasmo, com o intuito de entender e compreender todo o mecanismo gerado no organismo por meio de sua ativação (Landa et al., 2016). O sistema endocanabinóide é composto por receptores e sinalizadores, cuja principal função é regular o organismo e mantê-lo em homeostase. Dessa forma, os receptores CB1 e CB2 são os principais; o primeiro é encontrado principalmente no sistema nervoso central, enquanto o segundo é encontrado em células e órgãos responsáveis pela manutenção do sistema imunológico (Silver, 2019).

Os pesquisadores classificaram os canabinóides como substâncias químicas que interagem com receptores específicos e, assim, foram divididos em três grupos: fitocannabinóides (canabinóides vegetais), canabinóides endógenos (endocanabinóides), que podem ser encontrados em humanos e animais, e, por fim, os canabinóides sintéticos (Landa et al., 2016).

Estudos apontam que o uso de CBD em pequenos animais melhora os sinais clínicos associados a algumas patologias, como osteoartrite, prurido, dor crônica, epilepsia, e tem potencial de ação na diminuição da ansiedade e agressividade em cães e gatos (Alvarenga et al., 2023).

É relatado que os produtos de CBD promovem melhoria na qualidade de vida e reduzem a percepção da dor em animais (Andrade et al., 2022). Nesse sentido, este trabalho visa relatar, por meio de uma revisão narrativa, a utilização de fitocannabinóides e seus efeitos terapêuticos em afecções relatadas, demonstrando sua eficácia, assim como limitações, dentro da medicina veterinária.

2. Metodologia

O levantamento dos dados baseou-se nos aspectos da revisão narrativa de literatura, sendo este um método de pesquisa que se propõe a investigar determinada temática. Através da abordagem qualitativa, foram selecionados artigos com o objetivo de agrupar e elucidar obras que abordam o uso terapêutico do canabidiol em diversas afecções. Por intermédio da classificação e análise de diversos artigos, foram selecionados artigos nacionais e internacionais correlacionados ao assunto.

Durante o período de agosto de 2023 a janeiro de 2024, foi realizada uma busca eletrônica atualizada nas seguintes bases de dados: Google Scholar, Periódicos Capes, PubMed, SciELO e Scopus. Utilizou-se a seguinte combinação de palavras-chave: "Cannabidiol" OR "CBD" OR "CBD oil" AND "dog" OR "canine". Devido ao grande número de resultados encontrados, foi realizada uma busca restrita apenas com o uso das palavras-chave "CBD AND Dog" na base de dados PubMed, obtendo-se um total de 141 resultados. Em seguida, foi aplicado o filtro de data de publicação, considerando apenas artigos publicados de 2013 a janeiro de 2024, totalizando 82 resultados.

3. Resultados e Discussão

3.1 O sistema canabinóide e endocanabinóides

O sistema endocanabinóide é encontrado em praticamente todas as espécies de animais domésticos, sendo necessário compreender este mecanismo para o desenvolvimento de aplicações clínicas dos efeitos dos endocanabinóides, que estão presentes naturalmente no organismo, e dos fitocanabinóides, que estão presentes na *Cannabis sativa* (Silver, 2019).

O Δ -9-tetraidrocanabinol (THC) é o canabinóide psicotrópico encontrado na *C. sativa* e auxilia na atividade biomédica presente na planta. Descobriu-se que os canabinóides não psicotrópicos, como o canabidiol (CBD), o canabigerol (CBG), o canabicromeno (CBC), entre outros, têm atividade biomédica semelhante ao THC, sem o efeito colateral de intoxicação (Silver, 2019).

O receptor canabinóide 1 (CB1 ou CBR1) pertence à família de GPCRs do tipo rodopsina Classe A (Matsuda, 1990), e o segundo receptor, da mesma família, foi encontrado e denominado receptor canabinóide 2 (CB2 ou CBR2) (Munro, 1993). Os receptores CB1 e CB2 participam de diversos processos biológicos, como dor (Khasabova, 2008), ansiedade (Gray, 2015), inflamação (Nakajima, 2006), função imunológica (Sulcova, 1998), regulação metabólica (Jesudason, 2008), entre outros.

Os ligantes endógenos que se ligam aos receptores canabinóides (CBR) são os endocanabinóides (ECB), como a araquidonoil etanolamida (AEA), uma amida de ácido graxo de cadeia longa (Mechoulam, 1992). Este endocanabinóide gera sentimentos de bem-estar e é considerado a "molécula da felicidade" (Silver, 2019).

O éster desta amida de ácido graxo, 2-araquidonoil glicerol (2-AG), foi descoberto em 1995 (Pertwee, 2000). Ambos os compostos podem ligar-se a qualquer um dos receptores endocanabinóides (CB1 e CB2). Estimulados pela elevação intracelular de íons de cálcio, secundário à despolarização neural, os ECBs são produzidos por enzimas localizadas na membrana celular (Silver, 2019).

O nível constitutivo dos endocanabinóides varia de acordo com o tecido específico em que são encontrados. Esses níveis dependem da taxa de produção, menos a taxa de degradação enzimática (Silver, 2019). Dessa forma, o sistema endocanabinóide é dividido em três categorias: ligantes endógenos, receptores de membrana e enzimas de desativação (Silver, 2019).

Após sua liberação neuronal pós-sináptica, os endocanabinóides atuam nos receptores pré-sinápticos. Além disso, eles modulam a liberação de neurotransmissores, inibindo o influxo de cálcio intracelular e, conseqüentemente, a liberação de neurotransmissores (Silver, 2019).

Os endocanabinóides são rapidamente reabsorvidos e catabolizados, resultando em uma meia-vida curta e, portanto, em uma atividade bastante breve. Estão sujeitos à rápida recaptção celular e depois são degradados por enzimas do sistema endocanabinóide. Outro mecanismo de transporte de endocanabinóides leva os ECBs para dentro da célula, onde se acumulam para sua degradação enzimática (Silver, 2019).

O sistema endocanabinóide é um componente na regulação da maioria dos aspectos da fisiologia animal. Nesse sentido, o receptor CB1 está presente no coração, vasos sanguíneos, fígado, pulmões, sistema digestivo, gordura e espermatozoides (Mackie, 2008). O sistema nervoso central é o locus primário do receptor CB1, com altas concentrações no córtex, hipocampo, saída dos gânglios da base e cerebelo. Os cães apresentam muitos receptores canabinóides no cerebelo, tronco cerebral e medula oblonga (Herkenham, 1990). Outros locais para o receptor canabinóide 1 incluem o sistema nervoso periférico, bem como os tecidos cardiovascular, imunológico, gastrointestinal e reprodutivo (Silver, 2019).

O receptor canabinóide 2 é encontrado principalmente em células do sistema imunológico, baço e amígdalas (Pertwee, 2001). Os receptores CB1 e CB2 são estruturalmente semelhantes, apesar de apresentarem diferentes localizações anatômicas nos sistemas nervoso central e imunológico, respectivamente. O papel imunológico dos receptores CB2 é modular a liberação de citocinas. A inibição da adenilato ciclase leva à ativação dos receptores CB2 nos linfócitos pelos canabinóides, podendo

reduzir as respostas celulares e humorais presentes em um desafio imunológico (Condie, 1996).

A ativação de linfócitos pode resultar no estímulo das cascatas de proteína quinase por mitógeno (MAPK), modificando os níveis de cálcio intracelular e a modulação de canais iônicos, resultando na liberação de neurotransmissores (Howlett, 2002). Além dos níveis intracelulares de cálcio, a ativação dos canais de potássio é um mecanismo de sinalização para o receptor CB2 (Silver, 2019).

As proteínas de ligação aos ácidos graxos (FABP) são necessárias para transportar os endocanabinóides para dentro da célula, onde se ligam aos receptores canabinóides na membrana mitocondrial externa. Esses receptores CB1 mitocondriais alteram o metabolismo energético da célula, reduzindo a atividade na cadeia de transporte de elétrons (Silver, 2019).

3.2 Farmacologia dos canabinóides

O canabidiol é classificado como uma molécula altamente lipofílica, e seu comportamento cinético ainda não foi totalmente elucidado. A absorção gastrointestinal do CBD foi relatada como baixa, com a biodisponibilidade oral resultando em menos de 19% na forma de cápsula contendo CBD como matéria-prima (Samara, 1988). Fatores como raça, idade, percentual de gordura e condição corporal dos pacientes desempenham um papel na farmacocinética do CBD (Gamble, 2018).

Na prática veterinária, o CBD geralmente é administrado por via oral. No entanto, a baixa biodisponibilidade, associada à grande variabilidade individual observada, é um desafio na identificação de um regime posológico apropriado, uma vez que uma dose adequada do medicamento em intervalos de tempo específicos precisa ser administrada para obter uma resposta farmacológica adequada (Di Salvo, 2023).

O CBD é um antagonista alostérico não competitivo com afinidade para se ligar aos receptores canabinóides (Pettitt, 2015). Contudo, o perfil cinético do CBD não é totalmente conhecido em cães, embora vários estudos sobre a farmacocinética do CBD tenham sido realizados. Essa lacuna pode se dever às diferentes condições e métodos testados, como diferentes veículos oleosos, formas farmacêuticas, tipo de CBD e via de administração (Di Salvo, 2023).

3.3 Analgesia em osteoartrite

A osteoartrite canina (OA) é uma doença que causa degeneração nas articulações de cães, caracterizada por inflamação crônica das estruturas articulares internas e externas, resultando em dor, inchaço, deformidade articular, limitação dos movimentos e, eventualmente, incapacidade irreversível (Anderson, 2020).

A causa da OA em cães é desconhecida, mas os fatores de risco associados incluem idade, raças grandes e sobrepeso (Anderson, 2020). A OA é considerada uma doença crônica e incurável. Assim, o objetivo do tratamento é aliviar a dor, retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida do animal (Pettitt, 2015).

Um fator importante é o manejo da dor. A dor leve a moderada no estágio agudo de OA pode ser bem controlada com medicamentos analgésicos. No entanto, a dor moderada a intensa pode ser controlada por analgesia multimodal, que inclui protocolos combinando diversos fármacos, como opioides, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), anestésicos locais, agonistas do receptor alfa-2 adrenérgico, entre outros (Monteiro, 2023).

Os AINEs não são eficazes para a dor crônica e para uso a longo prazo, mas são o tratamento padrão para dores leves no estágio agudo (Chanthawat, 2023). Como efeito adverso, eles aumentam o risco de úlcera péptica e insuficiência renal, especialmente entre idosos e aqueles com doenças renais e gastrointestinais (Monteiro-Steagall, 2013). Dessa forma, o CBD poderia ser considerado uma nova terapia alternativa para aliviar a dor em cães que sofrem de OA.

3.4 Epilepsia

A epilepsia é uma condição neurológica crônica definida por crises convulsivas recorrentes, que podem ter origem

genética suspeita, origem genética confirmada ou origem desconhecida (Berendt, 2015). É considerada a condição neurológica mais comum em cães e apresenta manifestações que variam de leves a graves, sendo a última frequentemente associada à eutanásia devido à deterioração da qualidade de vida e bem-estar, o que destaca a necessidade de medidas adequadas de controle e manejo das crises (Wessmann, 2014).

O fenobarbital e o brometo de potássio são as principais opções entre os medicamentos anticonvulsivantes utilizados para o tratamento da epilepsia; entretanto, esses medicamentos podem ser ineficazes no controle de convulsões em até 30% dos cães epiléticos (Muñana, 2013). Ademais, esses fármacos apresentam diversos efeitos adversos, o que indica a necessidade de abordagens terapêuticas alternativas (Charalambous, 2016).

O canabidiol foi descrito como um tratamento eficaz para convulsões, uma vez que demonstrou propriedades anticonvulsivantes *in vitro* (Jones, 2010), bem como *in vivo* em roedores (Klein, 2017). Em humanos, vários ensaios clínicos demonstraram a eficácia do CBD na diminuição da frequência de convulsões em pacientes com resistência a medicamentos (Silvestro, 2019). Entretanto, poucos estudos foram realizados em cães, mas os resultados obtidos foram positivos (Rozental, 2023).

3.5 Dermatite Atópica

A dermatite atópica canina (DAC) é uma afecção alérgica cutânea inflamatória e pruriginosa comum, caracterizada pela produção excessiva de imunoglobulina E (IgE) contra alérgenos. A DAC é considerada uma doença relevante na rotina veterinária, uma vez que afeta uma quantidade significativa de cães.

Devido à natureza multifatorial e crônica da doença, regimes terapêuticos multimodais e integrativos são frequentemente indicados (Nuttall, 2013). O papel do sistema endocanabinóide na homeostase da pele já foi elucidado, e sabe-se que sua desregulação contribui para dermatopatias. Sua função em células especializadas da pele revela um expressivo potencial terapêutico (Mariga, 2023).

3.6 Resposta Inflamatória

O CBD atua como agente anti-inflamatório e imunomodulador, podendo influenciar respostas inatas ou adaptativas. Essas e outras atividades biológicas do CBD foram elucidadas com muito mais frequência na medicina humana do que na medicina veterinária. Embora existam poucos estudos sobre o uso terapêutico do CBD em cães, a farmacocinética e a tolerabilidade do CBD estão sendo amplamente estudadas (Gugliandolo, 2021).

3.7 Propriedades Antineoplásicas

Resultados encorajadores foram relatados sobre o uso de CBD no tratamento de câncer devido às suas propriedades antineoplásicas diretas, isoladamente ou em combinação com terapias convencionais (Matsuda, 1990). A indução de apoptose foi observada em modelos de cultura celular e parece envolver numerosas vias de sinalização celular que levam à apoptose e/ou autofagia (Galve-Roperh, 2000; Powles, 2005; Sultan, 2018).

Na pesquisa baseada em canabinóides em modelos de tumores humanos, o glioblastoma multiforme tem sido um foco importante. Estudos demonstram redução na viabilidade celular de linhagens de células de gliomas quando tratadas com CBD. Além disso, foram relatadas reduções sinérgicas na viabilidade celular em combinação com radiação ionizante e/ou agentes que danificam o DNA, tanto *in vitro* quanto em modelos murinos de xenoenxerto (Deng, 2017; Macru, 2010; Scott, 2014).

Com base nas informações contidas no título e resumo, apenas os estudos que avaliaram o uso de CBD na terapêutica de afecções, independentemente da via de administração, foram cotados. Dessa maneira, foram encontrados 10 artigos, 5 (50%)

sobre Osteoartrite, 2 (20%) sobre epilepsia, 1 (10%) sobre dermatite atópica, 1 (10%) sobre efeitos na inflamação e 1 (10%) sobre resposta antiproliferativa e de morte celular.

O Quadro 1, mostra os resultados dos estudos analisados que foram selecionados pelos procedimentos metodológicos propostos nesse trabalho. Foram incluídos a quantidade de animais utilizados, dose e o produto de a base de *Cannabis sativa* escolhido.

Quadro 1 - Resultados obtidos nos trabalhos selecionados na revisão narrativa.

Autor	Ano	Afecção	Nº de Animais	Posologia e tipo de Cannabidiol
Verrico et. al	2020	Osteoartrite	20	4 grupos: 1. Placebo 2. 20 mg/dia (0,5 mg/kg) de CBD puro 3. 50 mg/dia (1,2 mg/kg) de CBD puro 4. 20 mg/dia de CBD lipossomal
Brioschi et. al	2020	Osteoartrite	21	2 grupos: 1. Placebo 2. 2 mg/kg BID de Cannabidiol Transmucosal oral
Gamble et. al	2018	Osteoartrite	29	2 grupos: 1. Placebo 2. 2 mg/kg BID de óleo de CBD
Shilo-Benjamini et. al	2023	Osteoartrite	6	5mg/kg SC, dose única, IM CBD lipossomal
Kogan et. al	2020	Osteoartrite	37	0,25mg/kg BID de óleo de CBD
Loewinger et. al	2022	Dermatite Atópica	32	2mg/kg BID de CBD/CBDA
Mcgrath et. al	2019	Epilepsia	26	2 grupos: 1. Placebo 2. 2,5 mg/kg BID de óleo de CBD
Rozental et. al	2023	Epilepsia	51	12 cães - 5mg/kg/dia 39 cães - 9mg/kg/dia Intercalando Placebo ou CBD por 3 meses com intervalo de 1 mês entre trocas.
Gugliandolo et. al	2021	Resposta inflamatória	6	Estudo <i>ex vivo</i> : LPS 100 ng/mL por 24 horas na presença ou não de CBD 50 e 100 µg/mL
Henry et. al	2021	Resposta antiproliferativa e de morte celular associada	5 sistemas diferentes de cultura de células caninas	2,5 -10 µg/mL de CBD

Fonte: Autores (2024).

3.8 Resultados do Controle da Dor em Cães com Osteoartrite

No trabalho de Verrico et al. (2020), o CBD foi avaliado quanto à sua capacidade de modular citocinas pró-inflamatórias *in vitro* e em modelos murinos de inflamação induzida. Em seguida, validaram a capacidade de uma formulação lipossomal de aumentar a biodisponibilidade em camundongos e humanos.

A equipe explorou o potencial terapêutico do CBD não encapsulado, denominado puro, e do CBD encapsulado em lipossoma por meio de um estudo duplo-cego randomizado. Este estudo foi controlado por placebo e conduzido ao longo de 4 semanas, *in vitro* e em modelos de camundongos, demonstrando que o CBD atenuou significativamente a produção das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- α , ao mesmo tempo que elevou os níveis de IL-10, uma citocina anti-inflamatória.

No estudo com cães, observou-se uma diminuição significativa da dor e um aumento da mobilidade de forma dose-dependente com o uso do CBD em animais com osteoartrite. O estudo relatou que o CBD lipossomal (20 mg/dia) foi tão eficaz quanto a dose mais elevada de CBD puro (50 mg/dia) na melhora do quadro clínico. Além disso, o hematócrito, o perfil metabólico extenso e o bioquímico não indicaram nenhum impacto prejudicial significativo da administração do canabidiol durante o período de 4 semanas em que o estudo foi realizado.

Brioschi et al. (2020) propôs avaliar a eficácia no controle da dor durante 12 semanas com o uso de canabidiol oral transmucoso (OTM) associado a um protocolo multimodal para dor crônica em cães afetados por osteoartrite. Para isso, 20 cães foram aleatoriamente divididos em dois grupos: o grupo CBD e o grupo C. No primeiro, foi administrado CBD OTM a 9 cães na dose de 2 mg/kg a cada 12 horas, juntamente com o protocolo terapêutico multimodal que incluía anti-inflamatório, gabapentina e amitriptilina. No grupo C, composto por 12 cães, apenas o protocolo farmacêutico foi empregado, sem a administração do CBD.

Os animais foram avaliados pelos tutores com base no sistema de pontuação Canine Brief Pain Inventory antes do tratamento e após cada semana subsequente de tratamento. A pontuação foi significativamente menor no grupo CBD do que no grupo C nas três primeiras semanas de administração, e o Índice de Qualidade de Vida foi significativamente maior no grupo CBD na primeira semana. Isso demonstra que a associação com o OTM CBD apresentou resultados promissores e foi eficaz no controle da dor multimodal em cães com osteoartrite.

Gamble et al. (2018) relataram a farmacocinética oral e a eficácia analgésica de um óleo à base de canabidiol para cães com osteoartrite. Foi conduzido um estudo cruzado, randomizado, cego e controlado por placebo, em que cães receberam óleo de CBD (2 mg/kg) a cada 12 horas por 4 semanas. Após um período de eliminação de 2 semanas, foi administrado óleo placebo por mais 4 semanas, seguindo a mesma posologia.

A avaliação veterinária inicial e os questionários realizados com os proprietários antes do início de cada tratamento, assim como na semana 2 e na semana 4, em conjunto com a hematologia, bioquímica sérica e exames físicos realizados em cada consulta, permitiram acompanhar os resultados. A farmacocinética apresentou uma meia-vida de eliminação de 4,2 horas, sem efeitos colaterais observados, exceto por um aumento na fosfatase alcalina durante o tratamento com CBD. O sistema Canine Brief Pain Inventory e o escore de atividade de Hudson revelaram uma diminuição significativa na dor e um aumento na atividade dos animais com o uso do óleo de CBD, sugerindo que a dose de 2 mg/kg BID pode ajudar a aumentar o conforto e a atividade em cães com osteoartrite.

Shilo-Benjamini et al. (2023) também avaliaram a farmacocinética, segurança e eficácia terapêutica do CBD, mas seu estudo foi realizado com administração subcutânea de canabidiol lipossomal como terapia analgésica adicional em cães com osteoartrite. O procedimento foi realizado em 6 cães, com uma dose única de 5 mg/kg SC, e eles foram monitorados por seis semanas por meio das concentrações plasmáticas de CBD, exames de sangue, dados coletados por um colar de monitoramento de atividade, questionário aos tutores sobre o bem-estar e escore de dor avaliado pelo veterinário.

Os resultados mostraram a presença de concentrações plasmáticas de CBD durante 6 semanas, com efeitos colaterais

mínimos, demonstrando uma redução da dor e um aumento do bem-estar animal associado ao tratamento multimodal para osteoartrite em cães.

Kogan et al. (2019) realizaram um estudo com 37 cães utilizando extrato de cânhamo e óleo de suas sementes. Cânhamo e maconha são da mesma espécie, a *Cannabis sativa*; no entanto, para a planta ser considerada cânhamo, ela deve conter até 0,3% de THC, sendo 33 vezes menos do que o encontrado na maconha. Toda a sua estrutura pode ser usada para a extração de canabinóides, o que a torna uma boa opção terapêutica.

O período desse ensaio clínico piloto foi de 90 dias, com o intuito de avaliar os efeitos do extrato para dor crônica em cães com osteoartrite. Eles foram submetidos a um exame físico inicial que incluiu análise de marcha, perfil metabólico, palpação sistemática da dor, mapeamento dos padrões de dor e entrevista com o tutor. A cada avaliação quinzenal, utilizou-se a avaliação física e padrões de avaliação da dor para registrar o progresso; os parâmetros metabólicos foram repetidos ao final do estudo.

Dos 37 cães, 32 completaram o estudo, e 30 demonstraram melhor suporte à dor. Ademais, dos 23 cães que tomavam gabapentina no início do estudo, 10 conseguiram descontinuar o fármaco e 11 tiveram a dose diária reduzida com a adição do óleo de CBD. Dessa forma, o estudo apontou que a adição do óleo de CBD derivado do cânhamo parece diminuir a dor, melhorar a mobilidade e a qualidade de vida. No entanto, a redução da gabapentina pode ser tanto pela alteração na analgesia quanto pela leve sedação causada pelo extrato.

3.9 Resultado do Uso de CBD para Controle de Prurido Causado pela Dermatite Atópica

Loewinger et al. (2022) utilizaram uma mistura equitativa de CBD e ácido canabidiólico (CBDA), que é a forma precursora do ácido carboxílico do CBD, apontado como semelhante e possivelmente com melhor absorção do que o CBD em cães. Esse estudo foi realizado com 32 cães com dermatite atópica em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, onde os cães foram designados aleatoriamente para receber a dose de 2 mg/kg da mistura de CBD e CBDA ou placebo por 4 semanas.

Os parâmetros foram avaliados através do Índice de Extensão e Gravidade da Dermatite Atópica Canina e pela Escala Visual Analógica de Prurido, avaliados pelos veterinários e proprietários, respectivamente, no dia anterior ao início do estudo, no dia 14 e no dia 28 após o início do tratamento. Ademais, hemograma completo, perfil bioquímico sérico e bioensaio de citocinas foram realizados antes do início do estudo e no dia 28.

Como resultado, observaram que a mistura de CBD e CBDA, como terapia adicional, diminuiu o prurido no grupo que recebeu o tratamento; entretanto, não diminuiu as lesões cutâneas associadas à dermatite atópica canina.

3.10 Resultado do Uso de CBD para Controle e Gerenciamento de Epilepsia

No estudo de McGrath et al. (2019), foi avaliado o efeito da administração oral de CBD, em conjunto com o tratamento epilético convencional, na frequência de convulsões em cães com epilepsia idiopática, através de um ensaio clínico randomizado, cego e controlado.

Foram utilizados 26 cães epiléticos, distribuídos em um grupo de tratamento chamado CBD, contendo 12 animais, e outro grupo placebo, contendo 14 animais. O grupo CBD recebeu óleo de CBD na dose de 2,5 mg/kg duas vezes por semana, em adição aos tratamentos antiepiléticos existentes. Dessa forma, para parâmetros de avaliação, observaram-se os efeitos adversos, a atividade convulsiva e a concentração plasmática de CBD entre os grupos.

No final do estudo, o grupo CBD apresentava 9 cães, e o grupo placebo, 7 cães, após algumas exclusões durante o trabalho. O grupo CBD apresentou uma redução significativa na frequência de convulsões e um aumento na atividade da fosfatase alcalina sérica em comparação com o grupo placebo. Entretanto, a proporção de cães considerados respondedores ao tratamento, com diminuição $\geq 50\%$ na atividade convulsiva, foi semelhante entre os grupos. As concentrações plasmáticas de CBD foram

correlacionadas com a redução da frequência das convulsões. Dessa forma, o autor concluiu que são necessárias pesquisas adicionais para determinar se uma dosagem maior de CBD seria mais eficaz na redução da atividade convulsiva.

Rozental et al. (2023) realizaram um estudo cruzado duplo-cego, controlado por placebo, em 51 cães, com o intuito de avaliar a adição de CBD na terapêutica, associado a pelo menos um anticonvulsivante, e o efeito sobre a frequência das crises convulsivas e possíveis efeitos adversos.

Esse estudo foi conduzido com duas doses superiores às usadas no estudo de McGrath et al. (2019), onde a dosagem de 5 mg/kg/dia foi utilizada em 12 cães, e a de 9 mg/kg/dia, nos 39 cães restantes. Os animais foram designados aleatoriamente para receber CBD ou placebo durante 3 meses, com um período de intervalo de 1 mês entre os tratamentos. Os parâmetros avaliados foram o número de convulsões diárias e os dias em que houve convulsão.

Como resultado, em ambas as doses, as enzimas hepáticas apresentaram elevação; entretanto, o canabidiol diminuiu o total de convulsões e os dias de convulsões significativamente em comparação ao placebo, quando administrado na dose de 9 mg/kg/dia.

3.11 Efeitos do CBD na Resposta Inflamatória Canina

Em um estudo *ex vivo* pioneiro com sangue total canino estimulado por LPS, Gugliandolo et al. (2021) investigaram as propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras do CBD, especificamente na resposta inflamatória canina. Eles realizaram a estimulação total do sangue de cães saudáveis com LPS 100 ng/mL por 24 horas, na presença ou ausência de CBD 50 µg/mL e 100 µg/mL.

Foi relatada uma redução na produção de IL-6 e fator TNF- α , que são as principais citocinas pró-inflamatórias que conduzem a resposta inflamatória e a ativação das células imunológicas, no grupo tratado com CBD. Contudo, os níveis de IL-10, uma citocina anti-inflamatória e mediadora reguladora do sistema imunológico, não foram alterados. Além disso, no grupo tratado com CBD, houve uma redução na expressão de Nf- κ B e COX-2. O Nf- κ B é um regulador chave da resposta inflamatória, controlando a expressão de vários mediadores pró-inflamatórios, incluindo a COX-2.

3.12 Resposta Antiproliferativa e de Morte Celular Associada ao Uso de CBD

Henry et al. (2021) realizaram um estudo que explorou a resposta antiproliferativa e de morte celular associada ao tratamento *in vitro* de linhagens celulares contendo câncer canino, apenas com CBD e em associação a quimioterápicos comuns. Ademais, investigaram as principais vias proliferativas potencialmente envolvidas na resposta ao tratamento com CBD.

Relataram que o CBD reduziu significativamente a proliferação de células neoplásicas em comparação ao CBDA em cinco linhas celulares neoplásicas, com a dosagem variando de 2,5 a 10 g/mL. A proliferação celular foi reduzida de forma sinérgica ou aditiva quando combinado o uso de CBD e vincristina, um popular quimioterápico em cães. Dessa forma, demonstraram que o CBD é eficaz no impedimento rápido da proliferação celular e na indução de autofagia e apoptose em linhas celulares neoplásicas; entretanto, são necessários mais ensaios clínicos para compreender a eficácia e a interação com a quimioterapia.

4. Considerações Finais

A partir dos resultados obtidos, o uso de CBD demonstra ser uma ferramenta importante a ser estudada como terapia adicional e integrativa aos tratamentos convencionais, uma vez que foi possível observar sua eficácia no tratamento de diversas afecções. O CBD promoveu um auxílio significativo na analgesia em cães com osteoartrite, reduziu o prurido em cães com dermatite atópica, diminuiu a frequência de convulsões em pacientes epiléticos, apresentou ação sobre a resposta inflamatória e

imunomodulação em cães, e demonstrou eficácia no impedimento rápido da proliferação celular, bem como na indução de autofagia e apoptose em linhas celulares neoplásicas.

Embora se observe um aumento nas pesquisas sobre o assunto, a literatura publicada sobre a temática ainda é escassa, possivelmente devido às restrições legislativas em vigor em cada país. É de suma importância mais pesquisas sobre essas e outras possíveis afecções onde o uso de cannabidiol pode apresentar potencial terapêutico.

Referências

- Anderson, K. L., et al. (2020). Risk factors for canine osteoarthritis and its predisposing arthropathies: A systematic review. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00049>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2022, August 1). Anvisa aprova mais três produtos de Cannabis para uso medicinal. Retrieved from <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-mais-tres-produtos-de-cannabis-para-uso-medicinal>. Accessed August 1, 2024.
- Barbagallo, S., Finocchiaro, S., & Ahmadi, M. (2018). Veterinary medical use of cannabis, cannabinoid receptors and endocannabinoids system in mammals. *The Veterinary Clinics*, 48(6), 1087–1102.
- Berendt, M., et al. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Veterinary Research*, 11(1).
- Brioschi, F. A., et al. (2020). Oral transmucosal cannabidiol oil formulation as part of a multimodal analgesic regimen: Effects on pain relief and quality of life improvement in dogs affected by spontaneous osteoarthritis. *Animals: An Open Access Journal from MDPI*, 10(9), 1505.
- Charalambous, M., et al. (2016). Antiepileptic drugs' tolerability and safety – a systematic review and meta-analysis of adverse effects in dogs. *BMC Veterinary Research*, 12(1).
- Condie, R. M., et al. (1996). Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase-mediated signal transduction and interleukin 2 (IL-2) expression in the Murine T-cell line, EL4.IL-2. *The Journal of Biological Chemistry*, 271(22), 13175–13183.
- Corsato Alvarenga, I., et al. (2023). Assessment of cannabidiol use in pets according to a national survey in the USA. *The Journal of Small Animal Practice*, 64(8), 513–521.
- De Andrade, D. F., Gewehr, J. L. H., & De Almeida, E. A. (2022). Safety and efficacy of the therapeutic use of cannabis-based products in the treatment of dogs: An integrative review. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 7(6), 736–744.
- Deng, L., et al. (2017). Quantitative analyses of synergistic responses between cannabidiol and DNA-damaging agents on the proliferation and viability of glioblastoma and neural progenitor cells in culture. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 360(1), 215–224.
- Di Salvo, A., Conti, M. B., & Della Rocca, G. (2023). Pharmacokinetics, efficacy, and safety of cannabidiol in dogs: An update of current knowledge. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1130148>
- Galve-Roperh, I., et al. (2000). Anti-tumoral action of cannabinoids: Involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nature Medicine*, 6(3), 313–319. <https://doi.org/10.1038/73125>
- Gamble, L.-J., et al. (2018). Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 5. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00049>
- Gray, J. M., et al. (2015). Corticotropin-releasing hormone drives anandamide hydrolysis in the amygdala to promote anxiety. *The Journal of Neuroscience*, 35(9), 3879–3892. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2840-14.2015>
- Gugliandolo, E., et al. (2021). Effect of cannabidiol (CBD) on canine inflammatory response: An ex vivo study on LPS stimulated whole blood. *Veterinary Sciences*, 8(9), 185. <https://doi.org/10.3390/vetsci8090185>
- Henry, J. G., et al. (2021). The effect of cannabidiol on canine neoplastic cell proliferation and mitogen-activated protein kinase activation during autophagy and apoptosis. *Veterinary and Comparative Oncology*, 19(2), 253–265. <https://doi.org/10.1111/vco.12618>
- Herkenham, M., et al. (1990). Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(5), 1932–1936. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.5.1932>
- Howlett, A. C. (2002). The cannabinoid receptors. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 68–69, 619–631.
- Jesudason, D., & Wittert, G. (2008). Endocannabinoid system in food intake and metabolic regulation. *Current Opinion in Lipidology*, 19(4), 344–348.
- Jones, N. A., et al. (2010). Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 332(2), 569–577.
- Khasabova, I. A., et al. (2008). A decrease in anandamide signaling contributes to the maintenance of cutaneous mechanical hyperalgesia in a model of bone cancer pain. *The Journal of Neuroscience*, 28(44), 11141–11152.

- Klein, B. D., et al. (2017). Evaluation of cannabidiol in animal seizure models by the epilepsy therapy screening program (ETSP). *Neurochemical Research*, 42(7), 1939–1948.
- Kogan, L., Hellyer, P., & Downing, R. (2020). The use of cannabidiol-rich hemp oil extract to treat canine osteoarthritis-related pain: A pilot study. *AHVMA Journal*, 58.
- Landa, L., Sulcova, A., & Gbecic, P. (2016). The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: A review. *Veterinarni Medicina*, 61(3), 111–122.
- Lebkowska-Wieruszewska, B., et al. (2019). Pharmacokinetics of Bedrocan®, a cannabis oil extract, in fasting and fed dogs: An explorative study. *Research in Veterinary Science*, 123, 26–28.
- Loewinger, M., et al. (2022). The effect of a mixed cannabidiol and cannabidiolic acid based oil on client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 33(4), 329.
- Mackie, K. (2008). Cannabinoid receptors: Where they are and what they do. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(s1), 10–14.
- Marcu, J. P., Christian, R. T., Lau, D., Zielinski, A. J., Horowitz, M. P., Lee, J., Pakdel, A., Allison, J., & Limbad, C. (2010). Cannabidiol enhances the inhibitory effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival. *Molecular Cancer Therapeutics*, 9(1), 180–189.
- Mariga, C., Verbruggen, E., Vanhaecke, L., Paeppe, D., Daminet, S., & Hesta, M. (2023). Dermatological evaluation in dogs with atopic dermatitis treated with full-spectrum high cannabidiol oil: A pre study part 1. *Frontiers in Veterinary Science*, 10.
- Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., & Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346(6284), 561–564.
- McGrath, S., Bartner, L. R., Rao, S., Packer, R. A., & Gustafson, D. L. (2019). 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*, 254(11), 1301–1308.
- Monteiro, B. P., Dycus, D. L., Duarte, J. D., Kieves, N. R., & Steagall, P. V. (2023). 2022 WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. *The Journal of Small Animal Practice*, 64(4), 177–254.
- Monteiro-Steagall, B. P., Steagall, P. V. M., & Lascelles, B. D. X. (2013). Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(5), 1011–1019.
- Muñana, K. R. (2013). Management of refractory epilepsy. *Topics in Companion Animal Medicine*, 28(2), 67–71.
- Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61–65.
- Nakajima, Y., Furuichi, Y., Biswas, K. K., Hashiguchi, T., Kawahara, K., Yamaji, K., Uchimura, T., Izumi, Y., Maruyama, I., & Tancharoen, S. (2006). Endocannabinoid, anandamide in gingival tissue regulates the periodontal inflammation through NF- κ B pathway inhibition. *FEBS Letters*, 580(2), 613–619.
- Nuttall, T., Uri, M., & Halliwell, R. (2013). Canine atopic dermatitis – What have we learned? *The Veterinary Record*, 172(8), 201–207.
- Obafemi, A. I., Vearrier, D., Goodloe, J. M., & Weachter, R. (2015). Cluster of acute toxicity from ingestion of synthetic cannabinoid-laced brownies. *Journal of Medical Toxicology: Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, 11(4), 426–429.
- Patikorn, C., Appleyard, C. B., Melendez, M., & Leamy, K. A. (2023). Efficacy and safety of cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of animal intervention studies. *Frontiers in Veterinary Science*, 10.
- Pertwee, R. G. (2000). Cannabinoid receptor ligands: Clinical and neuropharmacological considerations, relevant to future drug discovery and development. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 9(7), 1553–1571.
- Pertwee, R. G. (2001). Cannabinoid receptors and pain. *Progress in Neurobiology*, 63(5), 569–611.
- Pettitt, R. A., & German, A. J. (2015). Investigation and management of canine osteoarthritis. *In Practice*, 37(S1), 1–8.
- Powles, T., te Poele, R., Shamash, J., Chaplin, T., Propper, D., Joel, S., Oliver, T., & Liu, W. M. (2005). Cannabis-induced cytotoxicity in leukemic cell lines: The role of the cannabinoid receptors and the MAPK pathway. *Blood*, 105(3), 1214–1221.
- Rozental, A. J., Monteiro, B. P., Bordas, E., White, R. S., & Steagall, P. V. M. (2023). 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*, 37(6), 2291–2300.
- Samara, E., Bialer, M., & Mechoulam, R. (1988). Pharmacokinetics of cannabidiol in dogs. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 16(3), 469–472.
- Scott, K. A., Dalgleish, A. G., & Liu, W. M. (2014). The combination of cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol enhances the anticancer effects of radiation in an orthotopic murine glioma model. *Molecular Cancer Therapeutics*, 13(12), 2955–2967.
- Shilo-Benjamini, Y., Buskila, Y., Tahiroglu, M., Benjamin, S., & Schachor, T. (2023). Therapeutic efficacy and pharmacokinetics of liposomal-cannabidiol injection: A pilot clinical study in dogs with naturally-occurring osteoarthritis. *Frontiers in Veterinary Science*, 10.
- Silver, R. J. (2019). The endocannabinoid system of animals. *Animals: An Open Access Journal from MDPI*, 9(9), 686.

Silvestro, S., Mammana, S., Cavalli, E., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2019). Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Efficacy and security in clinical trials. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *24*(8), 1459.

Sulcova, E. (1998). Biphasic effects of anandamide. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *59*(2), 347–352.

Sultan, A. S., Marie, M. A., & Sheweita, S. A. (2018). Novel mechanism of cannabidiol-induced apoptosis in breast cancer cell lines. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, *41*, 34–41.

Verrico, C. D., Wesson, S., Kondela, K. N., Hofferek, C. J., Vazquez-Perez, J., Blair, E., Dunner, K., & Decker, W. K. (2020). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain*, *161*(9), 2191–2202.

Wessmann, A., Volk, H. A., Parkin, T., & Ortega, M. (2014). Evaluation of quality of life in dogs with idiopathic epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *28*(2), 510–514.

Yu, C. H. J., & Rupasinghe, H. P. V. (2021). Cannabidiol-based natural health products for companion animals: Recent advances in the management of anxiety, pain, and inflammation. *Research in Veterinary Science*, *140*, 38–46