

Paulo César Leão Eliam

O sistema endocanabinóide como alternativa terapêutica em distúrbios
neurológicos de cães e gatos

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de
Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário.

Preceptor: Professor Antonio Carlos Paes .

Botucatu, 2022

Paulo César Leão Eliam

O sistema endocanabinóide como uma alternativa terapêutica em
desordens neurológicas de cães e gatos

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de
Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário.

Área de concentração: Farmacologia e terapêutica animal

Preceptor: Professor Antonio Carlos Paes .

Coordenador de Estágios: Professor José Paes de Oliveira Filho

Botucatu, 2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Eliam, Paulo César Leão.

O sistema endocanabinóide como uma alternativa
terapêutica em desordens neurológicas de cães e gatos / Paulo
César Leão Eliam. - Botucatu, 2022

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina
Veterinária) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia

Orientador: Antonio Carlos Paes

Capes: 50501046

1. Cães - Doenças. 2. Gatos - Doenças. 3. *Cannabis*.
4. Neurologia. 5. Terapias alternativas. 6. Canabinóides.

Palavras-chave: Canabinóides; *Cannabis sp.*; Cão; Gato;
Neurologia; Terapia alternativa.

Resumo

A *Cannabis sp.* participa da história da humanidade há milênios, sendo utilizada para diferentes fins. Na década de 90, evidências anedóticas de efeitos benéficos para distúrbios neurológicos ascenderam às descobertas sobre um sistema de sinalização celular interativo aos componentes da planta, denominado como sistema endocanabinóide (SEC). Ensaios de deleção gênica demonstraram a importância do SEC para diversos processos fisiológicos dos animais e também em processos patofisiológicos a partir da expressão alterada de componentes como receptores, enzimas e ligantes em doenças de diversas etiologias. Da mesma forma, esse interesse cresceu na medicina veterinária ao ponto de que ensaios pré-clínicos e clínicos fossem conduzidos, demonstrando bons resultados preliminares. Mesmo assim, as evidências indicam a necessidade de mais estudos sobre esse tema. Este trabalho tem como objetivo revisar a fisiologia do sistema endocanabinóide, além de abordar ensaios pré-clínicos e clínicos com o uso de canabinóides em distúrbios neurológicos de cães e gatos.

Palavras-chave: *Cannabis sp.*, canabinóide, neurologia, terapia alternativa, cão, gato

Abstract

The *Cannabis sp.* plant has participated in the history of humanity for millennia, being used for different purposes. In the 1990s, anecdotal evidence of beneficial effects for neurological disorders led to the discovery of a cell signaling system that interacts with the plant components, called the endocannabinoid system (SEC). Gene deletion assays demonstrated the importance of SEC for several physiological processes in animals, and also in pathophysiological processes from the altered expression of components such as receptors, enzymes and ligands in diseases of different etiologies. Likewise, this interest grew in veterinary medicine to the point that pre-clinical and clinical trials were conducted, demonstrating good preliminary results. Nevertheless, evidence indicates the need for further studies on this topic. This work aims to review the physiology of the endocannabinoid system, in addition to addressing pre-clinical and clinical trials with the use of cannabinoids in neurological disorders of dogs and cats.

Key-words: *Cannabis sp.*, cannabinoid, alternative therapy, neurology, dog, cat

Sumário

1. Introdução	07
2. Desenvolvimento.....	08
2.1 Sinalização canabinóide em cães e gatos.....	08
2.2 O sistema endocanabinóide em desordens neurológicas de cães e gatos.....	12
2.3 O uso de canabinóides em cães e gatos.....	14
3. Conclusão.....	18
4. Referências bibliográficas.....	19

1. Introdução

Diversas formas de uso da *Cannabis sp.* acompanham a humanidade há milênios. Durante o Império Romano, Plínio redigiu uma enciclopédia denominada "História Natural" e nos livros 19 e 20 a planta é citada como fonte de cordas, redes e remédios. Já no século XIX, o médico irlandês William Brooke O'Shaughnessy conduziu experimentos utilizando extrações de *Cannabis sp.* em diferentes espécies animais, incluindo cães, em que observou-se o aumento do apetite e ataxia em altas doses (CROCQ, 2020). Hoje em dia, a comercialização e prescrição de medicamentos à base de *Cannabis sp.* para humanos é regulamentado até mesmo no Brasil por meio das Resoluções da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de números 327 e 660, conferidas em 9 de dezembro de 2019 e 30 de março de 2022, respectivamente (BRASIL, 2019; BRASIL, 2022). Em contrapartida, não existem regulamentações sobre esse tópico para pacientes veterinários no Brasil.

A *Cannabis sp.* é uma *Cannabaceae* dióica que produz centenas de compostos a partir do metabolismo secundário. Os mais estudados incluem os fitocanabinóides Canabidiol (CBD) e o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) (REN *et al.*, 2021). Essas moléculas foram inicialmente caracterizadas na década de 1960, a partir do surgimento de evidências subjetivas do potencial terapêutico da *Cannabis sp.* para doenças neurológicas. Subsequentemente, os estudos acerca da atividade dos fitocanabinóides em modelos animais levaram à descoberta de receptores específicos e seus ligantes endógenos, denominados como endocanabinóides (eCB) (MECHOULAM, 2023).

Atualmente, o sistema endocanabinóide (SEC) é objeto de estudo em diversas áreas de conhecimento, inclusive na medicina veterinária. Trabalhos utilizando modelos de diferentes espécies animais indicam alterações em diversos componentes do SEC em processos patofisiológicos (SILVER, 2019). Aparentemente, essas alterações ocorrem como uma tentativa de restabelecimento homeostático do organismo e abrem espaço para investigações sobre o efeito de moduladores que atuam através do SEC em busca de efeitos terapêuticos para múltiplas doenças (CRISTINO; BISOGNO; DI MARZO, 2020).

A despeito de evidências subjetivas seculares, a utilização de fitocanabinóides em ensaios clínicos envolvendo enfermidades neurológicas iniciou-se apenas nas últimas

décadas. Resultados indicando um efeito benéfico em ensaios clínicos humanos despertou o interesse de médicos veterinários e de tutores sobre o assunto, demandando que estudos envolvendo cães e gatos também fossem feitos. De fato, estudos pré-clínicos foram conduzidos e mostraram que o CBD e o THC são seguros para cães e gatos (CHICOINE *et al.*, 2020; KULPA *et al.*, 2021). Entretanto, ensaios clínicos controlados ainda são escassos, principalmente na neurologia veterinária (POTSCHKA *et al.*, 2022).

2. Desenvolvimento

2.1 Sinalização canabinóide em cães e gatos

O sistema endocanabinóide (SEC) trata-se de um sistema endógeno de sinalização celular. Ele está presente em grande parte das espécies animais, desde vertebrados como cães e gatos, até em alguns invertebrados como o cavalo-marinho e o mexilhão. A *Hydra vulgaris*, um cnidário considerado um dos primeiros animais a desenvolver uma rede neural, expressa um SEC que possivelmente influencia seu comportamento alimentar (SILVER, 2019).

Os endocanabinóides são derivados de fosfolipídios de membrana e ligam-se nos receptores canabinóides tipo 1 (CBR1) e tipo 2 (CBR2). Em mamíferos, enquanto o CBR2 é expresso principalmente em tecidos periféricos e órgãos linfóides, o CBR1 está presente em grande quantidade no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), majoritariamente na membrana pré-sináptica de neurônios. Trabalhos empregando técnicas como imunohistoquímica e Western Blot mostraram a ocorrência de CB1R em diferentes locais do SNC e SNP de cães saudáveis (FREUNDT-REVILLA *et al.*, 2017; CHIOCCETTI *et al.*, 2019). Estruturas que tiveram intensa expressão de CB1R incluem os córtices cerebral e cerebelar, hipocampo, gânglio da raiz dorsal, células gliais e ependimárias, além das células de Schwann no SNP (FREUNDT-REVILLA *et al.*, 2017). Sugere-se que a redução na coordenação motora observada com o uso de altas doses de THC em cães pode ser explicada pela elevada densidade de CB1R no cerebelo e no gânglio basal dessa espécie quando comparado com humanos. Outro ponto interessante foi a menor intensidade de CB1R em estruturas do SNC de animais idosos quando comparado com animais jovens, indicando uma possível deiscência do SEC em animais idosos (FREUNDT-REVILLA *et al.*, 2017).

Atualmente, o CBR1 e o CBR2 são bem caracterizados em diferentes aspectos. Ambos são receptores inibitórios e estão na maioria das vezes acoplados à proteína Gi/o (HUA *et al.*, 2020). Quando ativados por um agonista, a redução no monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) por meio da inibição da adenilato ciclase ocasiona em diversas cascatas intracelulares, além do recrutamento de beta-arrestinas que derivam sinalizações independentes. Entretanto, a sinalização desses receptores pode ser diversa e em contextos específicos complexos formados por CBR1 e proteínas Gs/o e Gq/11 já foram relatados (HUA *et al.*, 2020). Os receptores canabinóides podem tornar-se ainda mais diversos com a formação de heterodímeros entre CB1R, CB2R e outros receptores acoplados à proteína G ou associados a canais iônicos (KOFALVI *et al.*, 2020). Ademais, outros receptores celulares também são investigados em conjunto com CB1R e CB2R, como alguns receptores acoplados à proteína G órfãos (*e.g.* GPCR55, GPCR110, GPCR119), canais iônicos (*e.g.* TRPV1, TRPM8) e receptores nucleares (*e.g.* PPAR α , PPAR γ) (CRISTINO; BISOGNO; DI MARZO, 2020).

Como dito anteriormente, os endocanabinóides (eCB) são mediadores lipídicos que incluem amidas, ésteres e éteres de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa. O primeiro eCB descoberto foi a N-araquidonoiletanolamida ou Anandamida (AEA), isolada a partir de cérebros de porcos (MECHOULAM, 2023). Esse eCB pertencente à família das N-aciletanolaminas (NAE) comporta-se como um agonista parcial de CB1R e CB2R. Apesar da principal via de biosíntese da AEA ocorrer a partir da hidrólise de N-araquidonoilfosfatidiletanolamina (NAPE) por uma fosfolipase D específica para NAPE (NAPE-PLD), esse processo parece ser redundante e vias alternativas também já foram relatadas (MOCK; GAGESTEIN; VAN DER STELT, 2022). A AEA é hidrolisada por duas isoformas da enzima alostérica denominada hidrolase de amida de ácido graxo dos tipos 1 (FAAH-1) e 2 (FAAH-2), formando ácido araquidônico (AA) e etanolamida (DAINESE *et al.*, 2020). Outro eCB com grande importância é o monoacilglicerol chamado 2-araquidonoilglicerol (2-AG), inicialmente isolado a partir do intestino de cães (MECHOULAM, 2023). Com o aumento dos níveis intracelulares de Ca²⁺, a ação da fosfolipase C sobre fosfatidilinositol-4,5-bifosfato leva a formação de diacilgliceróis (DAG), que são posteriormente hidrolisados em 2-AG por duas isoformas de diacilglicerol lipases: diacilglicerol lipase α (DAGL- α) e β (DAGL- β). Assim como para a AEA, vias alternativas de síntese de 2-AG também já foram relatadas, mas as

quantidades de 2-AG isoladas em diferentes tecidos são maiores comparando-se com a AEA. O 2-AG é metabolizado principalmente por uma monoacilglicerol lipase (MAGL) gerando AA e glicerol (BAGGELAAR; MACCARRONE; VAN DER STELT, 2018). Endocanabinóides adicionais são relatados e estão sob constante investigação, a exemplo de outras N-aciletanolamidas (*e.g.* Palmitoiletanolamida (PEA)) e outros ácidos graxos associados a aminoácidos ou a neurotransmissores (*e.g.* N-acilglicina e N-acildopamina) (CRISTINO; BISOGNO; DI MARZO, 2020).

Diferentemente de outros neurotransmissores que são armazenados em vesículas, os eCB são produzidos sob demanda, sendo transportados até seu sítio de ligação e depois rapidamente degradados. Outro ponto interessante envolve o mecanismo excepcional de sinalização dos eCB no sistema nervoso, que são retrogradamente produzidos pelo neurônio pós-sináptico para ligarem-se em receptores do neurônio pré-sináptico. Outros tipos celulares, como as células gliais, também participam da sinalização canabinoide produzindo eCB ou expressando seus receptores. Apesar de diversas peculiaridades, é importante ressaltar que o SEC apresenta componentes com intensa promiscuidade. Rotas metabólicas redundantes e afinidade por diferentes receptores são características marcantes dos eCB. Um exemplo simples trata-se de um dos metabólitos da hidrólise de AEA e 2-AG: o ácido araquidônico (AA), uma molécula sabidamente bioativa. Deveras, a mesma enzima responsável pela oxidação do AA em prostaglandinas, a cicloxigenase-2 (COX-2), também oxida os eCB em seus respectivos eicosanóides (ALHOUAYEK; MUCCIOLI, 2014). Por fim, um tópico que também deve ser abordado é o transporte intracelular de eCB. Esse tema ainda é controverso e os ensaios laboratoriais para investigá-lo são complexos devido à rápida degradação dos eCB, mas algumas hipóteses recorrentes são: difusão simples ou facilitada de eCB através da membrana celular, a existência de um transportador transmembrana específico para eCB e de algumas proteínas responsáveis pelo transporte citosólico dessas moléculas (BAGGELAAR; MACCARRONE; VAN DER STELT, 2018; MOCK; GAGESTEIN; VAN DER STELT, 2022).

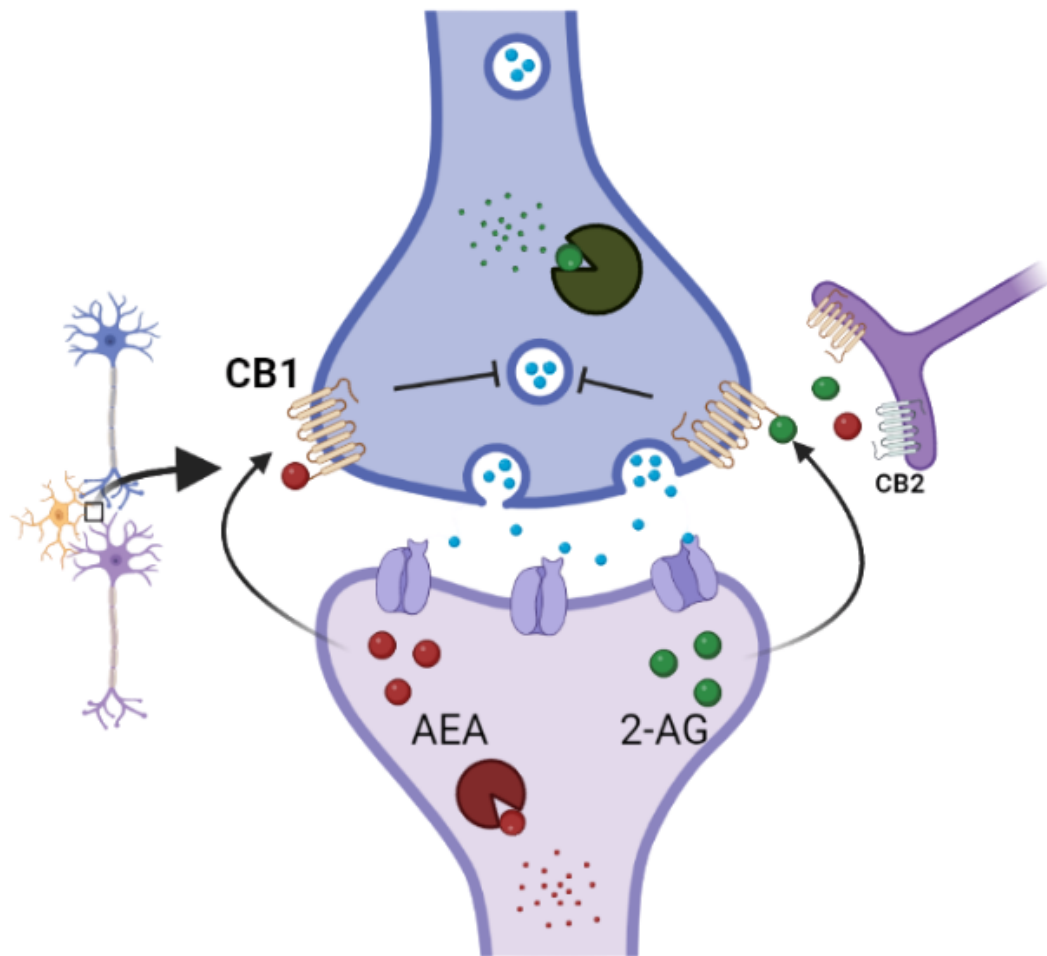


Figura 1: Sinalização canabinóide no sistema nervoso central e periférico. Os endocanabinóides são sintetizados a partir de diferentes estímulos, como o aumento intracelular de íons Ca^{2+} . Após a biossíntese no neurônio pós-sináptico, os endocanabinóides são transportados até os receptores canabinóides pré-sinápticos (CB1, CB2), sendo rapidamente degradados por vias enzimáticas e não-enzimáticas posteriormente. Os receptores canabinóides estão, na maioria das vezes, acoplados à proteína Gi , resultando em um efeito inibitório a partir da inibição da adenilato ciclase. O agonismo a esses receptores pode resultar na inibição da liberação de outros neurotransmissores, como o glutamato, na fenda sináptica. É importante pontuar que a micrógliia também participa da sinalização canabinóide, tanto expressando os receptores, como sintetizando endocanabinóides.

Por último, é importante que se diga que o SEC não atua isoladamente *in vivo* e apesar de mostrar-se essencial para diversos processos fisiológicos, é preciso ter em

mente que a neurociência ainda precisa de novos métodos investigativos que melhor elucidem a sinalização celular do sistema nervoso. É preciso estar atento ao fato de que organismos vivos são mais complexos que um único sistema de sinalização celular, valendo-se citar outros sistemas como: glutamatérgico, GABAérgico, opióide, glicinérgico, canais iônicos e muitos outros componentes moleculares que atuam em conjunto ao SEC. Como esses diversos sistemas influem entre si e como isso se relaciona com aspectos fisiológicos e patofisiológicos são perguntas que ainda merecem atenção (LOVINGER *et al.*, 2022).

2.2 O sistema endocanabinóide em desordens neurológicas de cães e gatos

Os componentes do SEC estão alterados em diferentes modelos experimentais de doenças neurológicas. A partir disso, a utilização de agonistas ou antagonistas para receptores canabinóides em busca de efeitos clinicamente relevantes tornou-se um objeto de intenso estudo. Um dos resultados desses esforços é a aprovação pela U.S Food and Drug Administration (FDA), em 2018, de um medicamento à base de CBD para tratamento da síndrome de Dravet e da síndrome de Lennox-Gastaut em crianças. Outro evento importante trata-se da aprovação em diversos países do comercialmente chamado Sativex®, um spray bucal à base de *Cannabis sp.* com proporções semelhantes de CBD e THC, utilizado para reduzir a espasticidade muscular associada à esclerose múltipla (CRISTINO; BISOGNO; DI MARZO, 2020). Da mesma forma, as alterações do SEC também são relatadas em cães com desordens neurológicas. Em um estudo retrospectivo, cães diagnosticados com epilepsia idiopática apresentaram níveis de AEA no líquido cerebrospinal significativamente maiores quando comparados com animais saudáveis, de modo que esse aumento foi correlacionado com a severidade e duração da doença (GESELL *et al.*, 2013). Apesar disso não ser consensual, é relatado que o aumento de eCB e receptores associados se dá por um mecanismo de proteção, e não como um fator que contribui para a patofisiologia das doenças (GESELL *et al.*, 2013; FERNANDEZ-TRAPERO *et al.*, 2017).

Outro estudo recente avaliou o perfil do SEC em cães com duas doenças inflamatórias do sistema nervoso central (SNC), mas que apresentam etiologia distintas, a meningite arterite responsiva a esteróides (MARE) e a espirocercose intraespinal (FREUNDT-REVILLA *et al.*, 2018). As análises do líquido cerebrospinal e soro

plasmático dos cães mostraram níveis elevados de eCB nos animais acometidos por ambas doenças, quando comparado com animais saudáveis. Interessantemente, cães com MARE tratados com glicocorticóides apresentaram níveis de eCB no soro e no líquido semelhantes ao grupo controle. Utilizando a técnica de imunohistoquímica, os autores ainda avaliaram a expressão de CB2R em múltiplas localizações de tecidos do SNC nos diferentes grupos, encontrando uma maior expressão nos cães com MARE ou espirocercose intraespinhal comparado com tecidos linfóides de cães saudáveis (FREUNDT-REVILLA *et al.*, 2018). Em gatos, o SEC também apresenta-se alterado em doenças como a gengivoestomatite crônica, mas faltam trabalhos elucidando tal aspecto em alterações neurológicas dessa espécie (POLIDORO *et al.*, 2021).

Os componentes do SEC também possuem papel importante no funcionamento glial. Alterações neurológicas desmielinizantes em humanos e animais de laboratório, como em modelos de esclerose múltipla e de esclerose lateral amiotrófica (ELA), demonstram alterações complexas no SEC (CRISTINO; BISOGNO; DI MARZO, 2020). Em 2009 foi demonstrado, por meio de um estudo de associação do genoma completo, uma mutação em *SOD1* relacionada à patogênese da mielopatia degenerativa em cães, que assemelha-se em diversos aspectos com a ELA em humanos (AWANO *et al.*, 2008). Ainda na mielopatia degenerativa canina, foi descrito o aumento em duas vezes quando comparado com o grupo controle na expressão gênica e na expressão proteica de CB2R em astrócitos, principalmente na substância cinzenta da coluna vertebral (FERNANDEZ-TRAPERO *et al.*, 2017).

Mais recentemente, também utilizando a metodologia de associação do genoma completo, foi possível demonstrar uma correlação entre duas mutações não sinônimas no gene *NAPEPLD* com a etiologia da leucoencefalomielopatia degenerativa em cães das raças Leonberger e Rottweiler. Esse gene codifica a produção da enzima NAPE-PLD, principal enzima responsável pela via anabólica da AEA. Os autores sugerem que essas mutações podem levar a uma produção errônea de endocanabinóides como a AEA e outras N-aciletanolamidas, resultando na desmielinização axonal dada a importância desses lipídeos sinalizatórios (MINOR *et al.*, 2018).

A expressão alterada em estados de doença reitera a importância do SEC na manutenção homeostática do organismo. Entender melhor tais mudanças em doenças neurológicas de diferentes etiologias pode tornar o SEC uma ferramenta para o

desenvolvimento de métodos diagnósticos promissores, bem como de tratamentos que propiciem resultados clinicamente relevantes [(GESELL *et al.*, 2013; FREUNDT-REVILLA *et al.*, 2018; MINOR *et al.*, 2018; ANDERSEN-RANBER; BERENDT; GREDAL, 2021).

2.3 O uso de canabinóides em cães e gatos

A partir do metabolismo secundário, as plantas fêmeas de *Cannabis sp.* produzem centenas de compostos denominados como fitocanabinóides. Além disso, a planta produz outros fitoquímicos como terpenos, alcalóides e flavonóides que também podem apresentar atividade biológica. O uso de fitocanabinóides é atualmente objeto de estudos em diferentes áreas da medicina veterinária, incluindo a oncologia, dermatologia e analgesia [24, 25, 26]. Em humanos, o uso de fitocanabinóides para o tratamento de doenças neurológicas vem se intensificando e apresentando bons resultados. Prova disso é a aprovação do CBD e do THC em diversos países para tratamento de diferentes desordens neurológicas em humanos (CRISTINO; BISOGNO; DI MARZO, 2020). Em cães e gatos, o uso de fitocanabinóides ainda é incipiente e a maioria dos trabalhos publicados focam principalmente na farmacologia desses compostos, incluindo diversas vias de administração (CHICOINE *et al.*, 2020; HANNON *et al.*, 2020; AMSTUTZ *et al.*, 2022; KULPA *et al.*, 2021).

Os canabinóides apresentam baixa biodisponibilidade quando administrados por via oral devido ao efeito de primeira passagem ou outra metabolização sistêmica. Apesar disso, a natureza lipofílica dessas moléculas garante uma boa distribuição tecidual, atravessando até mesmo a barreira hematoencefálica com facilidade. Ainda assim, a exposição aguda ou crônica a extratos de cannabis contendo doses de THC variando de 0,1 mg/kg a 27 mg/kg e 2 mg/kg a 25 mg/kg de CBD mostraram-se seguras para cães quando administrados por via oral. Ataxia, hipoatividade/hiperestesia, êmese e diarreia foram os efeitos adversos mais relatados com o uso de altas doses de fitocanabinóides e apresentaram desfechos autolimitantes (CHICOINE *et al.*, 2020; WHALLEY *et al.*, 2019). Interessantemente, um trabalho recente avaliou o risco pró-convulsivante do uso crônico de extratos de Cannabis em cães e ratos e concluiu que ratos tiveram comportamentos epileptiformes durante o estudo, enquanto os cães não. Os autores

indicam que isso pode ser um resultado para além de uma farmacocinética individual, mas também de uma farmacodinâmica e uma sinalização endocanabinóide espécie-específicas (WHALLEY *et al.*, 2019). Isso é uma informação relevante que auxilia na melhor posologia para cada espécie animal. Em gatos, por exemplo, o uso de formulações com diferentes proporções de THC e CBD com doses de até 30,5 mg/kg de CBD e até 41,5 mg/kg de THC foi bem tolerado com a administração por via oral. Nesse caso, alguns efeitos adversos como êmese e diarreia ainda foram associados a intolerância ao veículo oleoso utilizado (KULPA *et al.*, 2021).

Outras informações disponíveis que devem ser consideradas nos cães incluem o tempo para concentração plasmática máxima de 1 a 2 horas e o tempo de meia vida do CBD e do THC em média de 2 a 3 horas. Apesar do tempo de meia vida ter um valor relativamente baixo, alguns trabalhos relatam a deposição de fitocanabinóides em tecidos gordurosos resultando em uma fase de eliminação prolongada de 12 a 24 horas (CHICOINE *et al.*, 2020). Isso poderia ser associado a intoxicações, principalmente pelo uso crônico e com doses escaladas de fitocanabinóides, mas isso não foi verificado em ensaios farmacológicos de longa duração (WHALLEY *et al.*, 2019).

Apesar dos fitocanabinóides serem aparentemente seguros para cães e gatos, a mesma coisa não ocorre com os canabinóides sintéticos (CS). É importante pontuar que o uso humano de CS vem aumentando mundialmente como uma alternativa ao uso recreativo da *Cannabis sp.*, mas as características farmacocinéticas desses compostos diferem dos fitocanabinóides. Enquanto o THC, que é responsável pelos efeitos intoxicantes da *Cannabis sp.*, atua como agonista parcial de CB1R com baixa eficácia; os CS são agonistas totais de CB1R com alta eficácia, demandando doses muito menores para a ocorrência de efeitos tóxicos (CULLER; VIGANI, 2019). Os sinais da intoxicação por CS em cães são mais severos que os ocorridos por fitocanabinóides e incluem ataxia, mudança comportamental, convulsão, alterações cardiovasculares e coma. Esses casos exigem suporte médico veterinário, sendo que terapias à base de emulsões lipídicas por via intravenosa e terapia extracorpórea mostraram-se eficazes para o tratamento de cães intoxicados (WILLIAMS; WELLS; MCLEAN, 2015; CULLER; VIGANI, 2019).

No Brasil, atualmente diversos medicamentos à base de *Cannabis sp.* ou de fitofármacos derivados estão registrados junto à ANVISA para comercialização nacional,

além de outros produtos que têm permissão de importação (BRASIL, 2019; BRASIL, 2022). A maioria desses produtos são financeiramente custosos e isso faz com que muitos pacientes recorram às Associações de Cultivo, que possuem *Habeas Corpus* para o plantio, produção e comercialização de produtos a base de *Cannabis sp.* Entretanto, é necessário dizer que os produtos de Associações não são submetidos ao rigor farmacêutico que a produção de um medicamento exige, sendo comercializados como fitoterápicos. Esses fitoterápicos carecem, na maioria das vezes, de um Certificado de Análise laboratorial constando níveis de garantia de fitocanabinóides e outros fitoquímicos, tal qual a presença de contaminantes como pesticidas, metais pesados, micotoxinas e outros contaminantes microbiológicos.

Em verdade, um grupo de pesquisa brasileiro validou um método analítico de cinco fitocanabinóides por Cromatografia Líquida de alta Eficiência e relataram alta variabilidade na composição química de produtos nacionais (CARVALHO *et al.*, 2020). Até mesmo em países onde a *Cannabis sp.* encontra-se em um processo de regulamentação mais avançado, como nos Estados Unidos da América, os produtos comercializados podem apresentar variações nos níveis de fitocanabinóides e até mesmo contaminações indesejadas (WAKSHLAG *et al.*, 2020). Essas informações evidenciam a necessidade de uma padronização na produção de fitoterápicos a base de *Cannabis sp.*, como também expõe a necessidade da emissão de Certificados de Análise desses produtos, constando a maior quantidade possível de fitocanabinóides, metais pesados, pesticidas ou herbicidas, contaminantes microbiológicos e possíveis solventes utilizados em suas produções.

Poucos estudos clínicos avaliando o uso de canabinóides na neurologia veterinária foram conduzidos até agora (MCGRATH *et al.*, 2019; GARCIA *et al.*, 2022). Em um deles, cães diagnosticados com epilepsia idiopática receberam uma dose de 2,5 mg/kg de CBD por 12 semanas de forma adjuvante às terapias antiepilépticas convencionais, sendo que ao final uma correlação negativa entre a concentração plasmática de CBD e a frequência de crises convulsivas foi encontrada. Apesar disso, o trabalho contava com um tamanho amostral pequeno e não houve diferença estatística entre os números de cães que responderam ao tratamento nos grupos “CBD” e “placebo” (MCGRATH *et al.*, 2019). Quanto aos efeitos adversos, o único referido foi o aumento de fosfatase alcalina sérica em alguns cães do grupo “CBD”. Efeitos adversos semelhantes

foram observados por pesquisadores ao investigarem o perfil farmacocinético da co-administração de CBD e de fenobarbital em cães (DORAN *et al.*, 2022). Isso pode ter ocorrido devido à já conhecida interação do CBD sobre isoenzimas hepáticas de biotransformação. Uma alternativa para garantir efeitos mais seguros é a dosagem sérica periódica de CBD em animais sob uso constante desse fitocanabinóide, da mesma forma que já ocorre com o uso crônico de fenobarbital (DORAN *et al.*, 2022). Ademais, novos estudos que avaliem as interações farmacológicas dos canabinóides com drogas antiepiléticas convencionais também se fazem necessários. Quanto aos felinos, não existem trabalhos semelhantes até então, evidenciando a necessidade de estudos clínicos também para essa espécie animal (POTSCHKA *et al.*, 2022).

Os mecanismos moleculares da ação de alguns fitocanabinóides são constantemente investigados. Alguns deles, como o CBD, parecem não atuar sobre receptores canabinóides, mas sim em outros receptores associados ao SEC. Mais especificamente sobre a ação antiepilética do CBD, uma das hipóteses é a de que o esse fitocanabinóide pode ligar-se ao receptor de potencial transitório vanilóide 1 (TRPV1), dessensibilizando-o e inibindo sua sinalização (POTSCHKA *et al.*, 2022). Mesmo assim, esses mecanismos ainda devem ser melhor elucidados, principalmente no que diz respeito a interações entre diferentes fitocanabinóides. Também seria produtivo esclarecer como os fitocanabinóides interferem nos próprios endocanabinóides e outros neurotransmissores.

O SEC como uma alternativa terapêutica não se limita ao uso de fitocanabinóides. Recentemente, a suplementação de endocanabinóides, como ocorre com a administração oral de palmitoiletanolamida (PEA), também apresentou bons resultados preliminares e hipotetiza-se efeitos benéficos em doenças como a síndrome da disfunção cognitiva canina (GUGLIANDOLO *et al.*, 2020; SCUDERI; GOLINI, 2021). Os mecanismos envolvidos nessa estratégia são o aumento de endocanabinóides (AEA, 2-AG) por inibição competitiva de enzimas de degradação, bem como a interação com receptores associados ao SEC, como os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR). Interessantemente, formulações de PEA ultramicronizada foram desenvolvidas com a estratégia de aumentar sua biodisponibilidade, resultando em concentrações séricas cerca de cinco vezes maiores que a administração de PEA não-micronizada (SCUDERI; GOLINI, 2021). Até mesmo em terapias

não-farmacológicas, como no caso de reparo de nervos periféricos por meio da eletroacupuntura, podem haver componentes do SEC envolvidos em seus mecanismos de ação (WANG *et al.*, 2019). Resultados como esses são relevantes para o desenvolvimento de terapêuticas que atuam por meio do SEC, que não os fitocanabinóides.

3. Conclusão

SEC participa de processos fisiológicos e sua relevância em cada um deles será melhor explicada com o avanço de novos métodos de estudo. Ademais, esse sistema é um candidato promissor para a busca de novas vias terapêuticas na neurologia veterinária, seja no desenvolvimento de fármacos ou na elucidação dos mecanismos de intervenções não-farmacológicas.

Como uma das principais ferramentas que atuam por meio do SEC, o interesse pela *Cannabis sp.* segue em constante crescimento globalmente e relatos de caso sobre o uso de canabinóides na neurologia veterinária são comuns, muito embora a quantidade de ensaios clínicos sejam escassos. Ainda, trabalhos englobando o uso de fitocanabinóides em cães, para além da neurologia, sofrem com resultados heterogêneos e metodologias divergentes. Além disso, uma grande lacuna acerca de informações sobre o uso de canabinóides em gatos foi encontrada, com apenas alguns trabalhos farmacológicos publicados. A falta de ensaios clínicos utilizando canabinóides em gatos expõe a necessidade de mais estudos sobre o tema para essa espécie animal (YU; RUPASINGHE, 2021).

Outro problema de grande importância trata-se da padronização de extratos de *Cannabis sp.* É importante esclarecer como produtos derivados dessa planta devem ser produzidos e utilizados: se como medicamentos ou como fitoterápicos. No caso de medicamento, um Certificado de Análise contendo níveis de fitocanabinóides e possíveis contaminantes devem acompanhar o produto (YU; RUPASINGHE, 2021). Destaca-se também que medicamentos devem estar registrados juntos aos Órgãos Sanitários do país (BRASIL, 2019; BRASIL, 2022). Produtos fitoterápicos não exigem tal rigor e podem apresentar efeitos terapêuticos inconsistentes ou causar intoxicações pela presença de contaminantes, por exemplo. Esse tema é de difícil resolução, e estudos interdisciplinares

envolvendo estratégias agronômicas e farmacêuticas poderiam nortear o desenvolvimento de produtos de baixo custo e com uma padronização adequada.

Ensaios clínicos de grande escala, de longa duração, com metodologias replicáveis e com o uso de formulações padronizadas, poderiam fornecer evidências mais robustas sobre o tratamento de doenças neurológicas em cães e gatos utilizando canabinóides (DORAN *et al.*, 2022; MORROW; BELSHAW, 2020). Ademais, novos estudos que avaliem as interações farmacológicas dos canabinóides com drogas convencionais da neurologia veterinária também seriam de grande valia, bem como as investigações sobre interações entre os diversos fitoquímicos presentes em extratos integrais de *Cannabis sp.* (YU; RUPASINGHE, 2021).

4. Referências bibliográficas

- ALHOUAYEK, M., MUCCIOLI, G. G. (2014). COX-2-derived endocannabinoid metabolites as novel inflammatory mediators. In *Trends in Pharmacological Sciences* (Vol. 35, n. 6, p. 284–292). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.03.001>
- AMSTUTZ, K. *et al.* (2022). Single dose and chronic oral administration of cannabigerol and cannabigerolic acid-rich hemp extract in fed and fasted dogs: Physiological effect and pharmacokinetic evaluation. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 45, n. 3, p. 245–254. <https://doi.org/10.1111/jvp.13048>
- ANDERSEN-RANBERG, E., BERENDT, M., GREDAL, H. (2021). Biomarkers of non-infectious inflammatory CNS diseases in dogs: Where are we now? Part 2 — Steroid responsive meningitis-arteritis. In *Veterinary Journal* v.. 273, 105692. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105692>
- AWANO, T. *et al.* (2008). *Genome-wide association analysis reveals a SOD1 mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis.* www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0812297106
- BAGGELAAR, M. P., MACCARRONE, M., VAN DER STELT, M. (2018). 2-Arachidonoylglycerol: A signaling lipid with manifold actions in the brain. In *Progress in Lipid Research* (Vol. 71, p. 1–17). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2018.05.002>
- BRASIL (Ministério da Saúde). **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução de Diretoria Colegiada RDC número 327 de 9 de dezembro de 2019. <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=11/12/2019&jornal=515&pagina=194>
- BRASIL (Ministério da Saúde). **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução de Diretoria Colegiada RDC número 660 de 30 de março de 2022.

<https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=31/03/2022&jornal=515&pagina=333>

CARVALHO, V. M. *et al.* (2020). Cannabinoids quantification in medicinal cannabis extracts by high performance liquid chromatography. *Quimica Nova*, v. 43, n. 1, p. 90–97. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170457>

CHICOINE, A. *et al.* (2020). Pharmacokinetic and Safety Evaluation of Various Oral Doses of a Novel 1:20 THC:CBD Cannabis Herbal Extract in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, n. 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.58340>

CHIOCCHETTI, R. *et al.* (2019). Cellular Distribution of Canonical and Putative Cannabinoid Receptors in Canine Cervical Dorsal Root Ganglia. *Frontiers in Veterinary Science*, 6. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00313>

CRISTINO, L., BISOGNO, T., DI MARZO, V. (2020). Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 16, n. 1, p. 9–29). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>

CROCQ, MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci.*, ano 2020, v. 22, n. 3, p. 223–228. [10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq](https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq)

CULLER, C. A., VIGANI, A. (2019). Successful treatment of a severe cannabinoid toxicity using extracorporeal therapy in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v. 29, n. 6, p. 674–679. <https://doi.org/10.1111/vec.12899>

DAINESE, E. *et al.* (2020). The endocannabinoid hydrolase FAAH is an allosteric enzyme. *Scientific Reports*, v. 10, n. 2292. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59120-1>

DORAN, C. E. *et al.* (2022) Drug-drug interaction between cannabidiol and phenobarbital in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, ano 2022, v. 83, n. 1,. *Pharmacology*. <https://doi.org/10.2460/ajvr.21.08.0120>

FERNANDEZ-TRAPERO, M. *et al.* (2017). Upregulation of CB2 receptors in reactive astrocytes in canine degenerative myelopathy, a disease model of amyotrophic lateral sclerosis. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 10(5), 551–558. <https://doi.org/10.1242/dmm.028373>

FREUNDT-REVILLA, J *et al.* (2017) Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB1) in normal canine central and peripheral nervous system. *PLoS ONE* v. 12, n. 7: e0181064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181064>.

FREUNDT-REVILLA, J. *et al.* (2018). The endocannabinoid system in canine steroid-responsive meningitis-arteritis and intraspinal spirocercosis. *PLoS ONE*, v. 13, n. 2. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187197>

GARCIA, G. A. *et al.* (2022) Safety and efficacy of cannabidiol-cannabidiolic acid rich hemp extract in the treatment of refractory epileptic seizures in dogs. *Front. Vet. Sci.* 9:939966. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.939966>

GESELL, F. K. *et al.* (2013). Alterations of endocannabinoids in cerebrospinal fluid of dogs with epileptic seizure disorder. *BMC Vet Res* v. 9, n. 262. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-262>.

GUGLIANDOLO, E. *et al* (2020). Palmitoylethanolamide and related ALIAMides: Prohomeostatic lipid compounds for animal health and wellbeing. In *Veterinary Sciences* (Vol. 7, n. 2). MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/vetsci7020078>

- HANNON, M. B. *et al.* (2020). Serum cannabidiol, tetrahydrocannabinol (THC), and their native acid derivatives after transdermal application of a low-THC *Cannabis sativa* extract in beagles. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 43, n. 5, p. 508–511. <https://doi.org/10.1111/jvp.12896>
- HUA, T. *et al.* (2020). Activation and Signaling Mechanism Revealed by Cannabinoid Receptor-Gi Complex Structures. *Cell*, v. 180, n. 4, p. 655–665.. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.008>
- INKOL, J. M., HOCKER, S. E., MUTSAERS, A. J. (2021). Combination therapy with cannabidiol and chemotherapeutics in canine urothelial carcinoma cells. *PLoS ONE*, v. 16, n. 8. e0255591 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255591>
- KOFALVI, A. *et al.* (2020). Control of glutamate release by complexes of adenosine and cannabinoid receptors. *BMC Biology*, v. 18, n. 9. <https://doi.org/10.1186/s12915-020-0739-0>
- KULPA, J. E. *et al.* (2021). Safety and tolerability of escalating cannabinoid doses in healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 23, n. 12, p. 1162–1175. <https://doi.org/10.1177/1098612X211004215>
- 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*, v. 33, n. 4, 329–e77. <https://doi.org/10.1111/vde.13077>
- LOVINGER, D. M. *et al.* (2022). Local modulation by presynaptic receptors controls neuronal communication and behaviour. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 23, n. 4, p. 191–203). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00561-0>
- MCGRATH, S. *et al.* (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*, v. 254, n. 11, p. 1301–1308. <https://doi.org/10.2460/javma.254.11.1301>
- MECHOULAM, R. A Delightful Trip Along the Pathway of Cannabinoid and Endocannabinoid Chemistry and Pharmacology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, ano 2023, v. 63, n. 1, 9 jul. 2022. DOI <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051921-083709>.
- MINOR, K. M. *et al.* (2018). Canine NAPEPLD-associated models of human myelin disorders. *Scientific Reports*, v. 8, n. 5818. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23938-7>
- MOCK, E. D., GAGESTEIN, B., VAN DER STELT, M. (2022). Anandamide and other N-acylethanolamines: A class of signaling lipids with therapeutic opportunities. In *Progress in Lipid Research*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101194>
- MORROW, L., BELSHAW, Z. (2020). Does the addition of cannabidiol to conventional antiepileptic drug treatment reduce seizure frequency in dogs with epilepsy? In *Veterinary Record* (Vol. 186, n. 15, p. 492–493). British Veterinary Association. <https://doi.org/10.1136/vr.m1593>
- POLIDORO, G. *et al.* (2021). Expression of cannabinoid and cannabinoid-related receptors in the oral mucosa of healthy cats and cats with chronic gingivostomatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 23, n. 8, p. 679–691. <https://doi.org/10.1177/1098612X20970510>

- POTSCHKA, H. *et al.* (2022). Cannabidiol in canine epilepsy. *The Veterinary Journal*, 105913. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2022.105913>
- REN, G. *et al.* Large-scale whole-genome resequencing unravels the domestication history of *Cannabis sativa* (2021). *Science Advances*, p. 2286-2302, ano 2021. DOI: [10.1126/sciadv.abg2286](https://doi.org/10.1126/sciadv.abg2286)
- SCUDERI, C., & GOLINI, L. (2021). Successful and unsuccessful brain aging in pets: Pathophysiological mechanisms behind clinical signs and potential benefits from palmitoylethanolamide nutritional intervention. *Animals*, vol. 11, n. 9. <https://doi.org/10.3390/ani11092584>
- SILVER, R. J. (2019). The Endocannabinoid System of Animals. *Animals*, ano 2019, v. 9, n. 9, p. 2-15, 16 set. 2019. DOI <https://doi.org/10.3390/ani9090686>.
- WAKSHLAG, J. J. *et al.* (2020). Cannabinoid, Terpene, and Heavy Metal Analysis of 29 Over-the-Counter Commercial Veterinary Hemp Supplements. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, v. 11, p. 45–55. <https://doi.org/10.2147/vmrr.s248712>
- WANG, L. *et al.* (2019). Electroacupuncture-induced cannabinoid receptor expression in repair of abducens nerve. *International Journal of Neuroscience*. v. 129, n. 9, p. 923–929. <https://doi.org/10.1080/00207454.2019.1593980>
- WHALLEY, B. J. *et al.* Species-specific susceptibility to cannabis-induced convulsions. *British Journal of Pharmacology*, ano 2019, v. 176, n. 10, p. 1506-1523. <https://doi.org/10.1111/bph.14165>.
- WILLIAMS, K., WELLS, R. J., MCLEAN, M. K. ay. (2015). Suspected synthetic cannabinoid toxicosis in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* v. 25, n. 6, p. 739–744. <https://doi.org/10.1111/vec.12378>
- YU, C. H. J.; RUPASINGHE, H. P. V. Cannabidiol-based natural health products for companion animals: Recent advances in the management of anxiety, pain, and inflammation. *Research in Veterinary Science*, ano 2021, v. 140, p. 38-46. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.08.001>.