CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFTC CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA UNIDADE DE ENSINO: ITABUNA

CLAUYRIS SOARES S. DOS SANTOS LAZÁRO

LOPES N. S. FERREIRA

A TERAPÊUTICA DA CANNABIS SATIVA E O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE NA ANALGESIA VETERINÁRIA

ITABUNA 2022
CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFTC / FACULDADE UNIFTC CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA UNIDADE DE ENSINO: ITABUNA

CLAUYRIS SOARES S. DOS SANTOS LAZÁRO

LOPES N. S. FERREIRA

A TERAPÊUTICA DA CANNABIS SATIVA E O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE NA ANALGESIA VETERINÁRIA

Artigo de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário UniFTC, da unidade de Itabuna, como requisito para obtenção do título de bacharel do curso de graduação em Medicina Veterinária

Orientador: Profª.Jeane Martinha dos Anjos Cordeiro

ITABUNA

2022
CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFTC

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

UNIDADE DE ENSINO: ITABUNA

FOLHA DE APROVAÇÃO

CLAUYRIS SOARES S. DOS SANTOS
LAZÁRO LOPES N. S. FERREIRA

A TERAPÊUTICA DA CANNABIS SATIVA E O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE NA ANALGESIA VETERINÁRIA

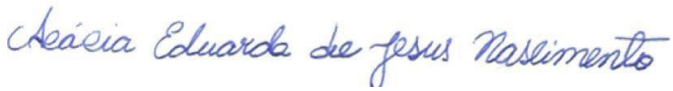
Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário UniFTC.

Aprovado em: 15 de dezembro de 2022

Banca Examinadora



_____
(Profa. Orientadora Dra. Jeane Martinha dos Anjos Cordeiro)



_____
(Acácia Eduarda de Jesus Nascimento)

Janaina Maria Xavier Corrêa

(membro externo da banca, titulação máxima)

A TERAPÊUTICA DA CANNABIS SATIVA E O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE NA ANALGESIA VETERINÁRIA

Clauyris Soares S. dos Santos

Lázaro Lopes N. S. Ferreira

Profª. Jeane Martinha dos Anjos Cordeiro

RESUMO

Esta pesquisa científica ancora-se no uso da *Cannabis* na Medicina Veterinária e a sua influência como analgésico através do sistema endocanabinoide em clínica médica de pequenos animais, propiciando caminhos regulatórios para possibilitar o conhecimento como medicamento. O objetivo da presente pesquisa é reconhecer os benefícios da *Cannabis sativa* na analgesia veterinária. Para tanto, foi realizado uma pesquisa qualitativa por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados Web of Science, Scopus, Scielo e Google Acadêmico. Como resultados esperados constatou-se que substâncias ativas presentes na *Cannabis*, existindo em formulação originários do cânhamo, o canabidiol (CBD) é aquele que possui maiores indicações terapêuticas. Diante das análises encontradas é possível inferior que os tratamentos para a amenização da dor a base de *Cannabis* são eficazes. Além disso, o extrato sendo associado a outros medicamentos demostrou forte resultado positivo, entretanto, é ainda necessário estudo e observação sobre o aumento da fosfatase alcalina no sangue e outros parâmetros fisiológicos, como a elevação dos glóbulos brancos.

Palavras-chave: Medicina Veterinária. Uso da *Cannabis sativa* experimental. Sistema Endocanabinoide.

ABSTRACT

This scientific research is anchored in the use of Cannabis in Veterinary Medicine and its influence as an analgesic through the endocannabinoid system in small animal medicine, providing regulatory paths to enable knowledge as a medicine. The objective of this research is to recognize the benefits of Cannabis sativa in veterinary analgesia. To this end, a qualitative research was carried out through a bibliographical survey in the Web of Science, Scopus, Scielo and Google Scholar databases. As expected results, we found that active substances present in Cannabis existing in formulations originating from marijuana, cannabidiol (CBD) is the one that has the greatest therapeutic indications. In view of the analyzes found, therapeutic for the alleviation of

chronic pain based on Cannabis are effective, in addition, the extract being associated with other drugs has shown a positive result, however, observation about the increase in alkaline phosphatase in the blood and other physiological parameters, such as the elevation of white blood cells.
Keywords: Veterinary Medicine. Use of experimental Cannabis Sativa. Endocannabinoid System.

Discentes do curso de Medicina Veterinária de Itabuna, e-mail: clauyris-soaress@hotmail.com e larus-7@live.com
Professora Orientadora do Centro Universitário UniFTC de Itabuna, Médica Veterinária e Doutora em Ciência Animal, e-mail: jeane.cordeiro@ftc.edu.br.

INTRODUÇÃO

Utilizado para diversos fins, o cânhamo é uma das plantas mais presentes em uma série de culturas e povos, desde a Idade Antiga. Seu uso foi especialmente marcado na fabricação de compostos como cordas e velames utilizados nas Grandes Navegações do século XVI. A erva é originária do Oriente Médio, mas se adaptou bem ao clima e solo brasileiro, sendo seu cultivo relatado por historiadores desde o século XVII, com aplicações medicinais e gastronômicas. Na medicina, o uso da planta data desde o século I, sendo utilizada como sedativo em cirurgias na China, e, na Índia, onde era aplicada em diversas doenças e inflamações (DIAS; SAULO, 2021).

A *Cannabis* é um gênero de planta pertencente à família *Cannabacea*, cdngfo cz ordem *Rosales*, no filo *Angiospermicas*, pertencente ao reino *Plantae*. Seu gênero possui atualmente três espécies, a *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*. Os compostos denomidados de canabinoides recebem tal nome por serem substâncias encontradas e extraídas da *Cannabis*, sendo o mais famoso o tetrahidrocanabiol (THC), primeiro composto isolado da planta, anterior até mesmo ao descobrimento o sistema endocanabinoide em seres humanos (SHILLING; MELZER, MCCABE, 2020).

Os canabinoides, assim como os opioides, exercem função analgésica, ou seja, de aliviar dor aguda, entretanto, os opioides convencionais podem ter efeitos adversos como perda de apetite, sedação, bradipneia e náuseas. De outro lado, estudos apontam para o maior potencial dos canabinoides em proporcionarem a analgesia comparados a outros fármacos, com uma menor quantidade de efeitos colaterais (LANDA; SULCOVA; GBELEC, 2016).

Nesse sentido, pesquisas realizadas mostram resultados positivos na utilização da *Cannabis* na Medicina Veterinária em tratamentos para a dor, inflamação, epilepsia e problemas oncológicos, apesar disso, ainda existem diversas restrições no âmbito acadêmico e social (SANTOS, 2021). Nesse sentido, é dever do Médico Veterinário exercer a profissão estabelecendo os melhores tratamentos para seus pacientes, contudo, atualmente no Brasil, segundo a resolução da diretoria colegiada (RDC) nº 17/2015 apenas estão autorizados a importação e uso de medicamentos com compostos do canabidiol (CDB) para uso em seres humanos, sendo, portanto, necessários prescrição médica e acompanhamento judicial para importação (BRASIL, 2015).

Por tudo isso, o presente trabalho tem o intuito de elucidar a questão norteadora: “Quais são os resultados na utilização da *Cannabis sativa* e a sua influência através do sistema endocanabinoide na analgesia Veterinária em pequenos animais?”. Através disso foi realizada uma análise a partir de levantamento bibliográfico sobre a terapêutica da *Cannabis*, com o fito de entender a funcionalidade e aplicações em patologias relacionadas à dor. Visando enfatizar e descrever sobre o uso da *Cannabis* na Medicina Veterinária como analgésico, o objetivo desse trabalho, através de uma revisão de literatura, é o de relatar os resultados do cânhamo na melhora da dor, assim como o sistema fisiológico por trás de seus efeitos.

1. REFERENCIAL TEÓRICO

O presente capítulo apresenta um recorte geral de alguns teóricos que norteiam administração do canabidiol em animais, especialmente os de pequeno porte. Discutese também a ação dessas substâncias no organismo dos animais e seus efeitos.

1.1. Função da Cannabis em analgesia Veterinária

Almeida (2021) menciona que a *Cannabis sativa* age principalmente no Sistema Nervoso Central (SNC) e tem sido estudada durante muito tempo em humanos e animais, tendo o canabidiol como um dos seus principais compostos. O canabidiol (CBD) é responsável por agir no sistema endocanabinoide, sistema composto pelos endocanabinoides, como a anandamida (AEA) e o 2-

araquidonoilglicerol (2-AG), que se ligam a receptores canabinoides, CB1 ou CB2, assim influenciando na percepção da dor e nas funções cognitivas e motoras, além de regular algumas funções sensoriais, como o apetite.

Prado *et al*. (2022) comentam sobre o efeito farmacológico da *Cannabis*, que se dá através da inibição retrograda da liberação neural e, portanto, a inibição da ação dos neurotransmissores serotonina, dopamina, noradrenalina, acetilcolina e o ácido gama-aminobutírico (GABA), descrevendo fatores influenciáveis no aspecto inflamatório, com diminuição significativa na dor.

Outrossim, Carvalho *et al*. (2020) retratam sobre a utilização da *Cannabis* no Brasil, onde o seu uso foi regulamentado para a importação através da Agencia Nacional de Vigilância Sanitária, a partir da resolução da diretoria colegiada (RDC) nº 17/2015 após o Conselho de Medicina autorizar a prescrição para casos de epilepsia que não responderam aos tratamentos convencionais, podendo ser importados de outros países com compra registrada. Apesar disso, o consumo de cânhamo ainda é visto de forma ilegal se por confecções artesanais, sendo dissolvido em óleos de oliva, girassol ou coco, mesmo que para fins medicinais.

Ao passo que Briyne *et al*. (2021) relatam a utilização da *Cannabis* em países da América do Norte e Europa, onde essa é regulamentada e autorizada para comercialização quando a concentração do THC é menor ou igual a 0,03%. Sendo ele o principal composto psicoativo, para uso medicinais em humanos, seu consumo é empregado através da fabricação de óleos e em produções industriais.

1.2. Sistema endocanabinoide e a interação da *Cannabis sativa*

Gewehr (2021), descreve que o sistema endocanabinoide foi descoberto através de pesquisas cientificas quando visavam descobrir os efeitos da maconha no SNC. Costa (2020) também afirma que esses receptores foram encontrados nas últimas três décadas em diversos tecidos, incluindo o SNC, nervos periféricos, e, principalmente, sistema imunológico.

Sendo de grande importância para o sistema endocanabinoidde, de acordo com Santos (2020), anandamida (AEA) foi a primeira substância endocanabinoide endógena encontrada, tendo semelhança com THC existente na *Cannabis*, ambas possuindo afinidade pelos receptores canabinoides. Tal sistema endocanabinoide,

também está presente na manutenção e regulação de funções fisiológicas do eixo hipotalâmico-hipofisário, de funções cardíacas, da vasodilatação e até mesmo na modulação da resposta imune.

Nesse ínterim, o sistema endocanabinoide está, sobretudo, intimamente ligado com o controle da dor. Sobre seus receptores, sabe-se que o receptor CB1 pode ser encontrado no SNC e no Sistema Nervoso Periférico (SNP). Esses receptores estão distribuídos por todo encéfalo, especialmente o córtex, o gânglio estriado e o hipocampo, sendo correlacionado com os agonistas canabinoides, agindo principalmente no controle da atividade motora, na hipotermia e aumento da fome (BUFFON, 2017).

Os receptores canabinoides são aclopados à proteína G, com isso, a ativação do CB1 inibe a enzima adenilatociclase, fechando canais iónicos de cálcio e, consequentemente, ativando os canais de potássio e inibindo a deflagração do estímulo elétrico nervoso e a transmissão sináptica. Já o receptor do tipo CB2 é expresso também em tecidos linfoides, sendo mais característico na modulação do sistema imunológico, mas também pode ser encontrado no SNC. Contudo, quando os receptores CB1 e CB2 são ativados, todas as moléculas envolvidas no sistema endocanabinoide interferem em vias de sinalização para agirem em diferentes tecidos e órgãos (RITTER, 2020).

Fonseca et. al. (2013) ainda mencionam que tais receptores são sintetizados a partir de precursores da membrana no citoplasma e apenas expostos na membrana plasmática quando são estimulados através dos neurotransmissores. Portanto, Ascensão et al. (2016) ressaltam a importância dos receptores canabinoides, que, quando estimulados, auxiliam na analgesia a partir da diminuição da transmissão sináptica.

Já Santos (2020), explicita a função dos receptores tipo 2 localizados em tecidos linfoides. Tais CB2, quando estimulados, medeiam a liberação de citocinas das células de defesa, amenizando a dor e inflamação, enquanto, no cérebro, por meio CB1, ocorre o controle da liberação de neurotransmissores. Através da interação, ambos impedem a atividade neural em excesso e estabelecem um efeito calmante e analgésico, proporcionando não somente a redução da dor, mas a redução da ansiedade associada a ela.

Se tratando de doenças associadas a cães, Ritter et al. (2020) trazem que os canabinoides mostram uma melhora em dores relacionadas a osteoartrite, normalmente associadas a displasia do quadril e a lombalgia. Em humanos, o tratamento com canabinoides para dor lombar foi considerado vantajoso quando comparado a tratamentos convencionais, justificando então o aumento das pesquisas, inclusive no campo veterinário, para associação de canabinoides às terapêuticas analgésicas.

Por sua vez, Escobar (2018) retrata que o sistema endocanabinoide (SEC) é um dos sistemas responsáveis por manter a homeostasia corporal. Todavia, Sunaga (2018) aponta que o SEC é um sistema modulador, atuando no SNC e SNP. Além disso, os autores relatam características importantes do CBD, sendo principal característica a de ser acumulado em tecidos adiposos e a biotransformação através do fígado.

Ademais, Miranda (2013) descreve que, em relação aos humanos, os cães apresentam maior quantidade de receptores do CB1, o tornando mais susceptível à toxicidade, efeito que pode ser resultado a partir de uma quantidade significativa que de THC no composto que pudesse provocar o efeito colateral, ela também relata que normalmente se manifesta em até 60 minutos depois de sua utilização, podendo provocar diferentes sintomatologias a depender de sua concentração no organismo, sendo principalmente observadas alterações neurais e gastrointestinais.

Já considerando administração do composto THC, Janeczek et al. (2018) afirmam que em animais de laboratórios a metabolização depende da via de administração. De forma inalada a concentração do THC aumenta, tendo um pico no sangue em poucos minutos, em contrapartida, quando ingerida a sua absorção é mais lenta, entre 30 e 60 minutos após consumo, sendo rapidamente metabolizado pelo fígado.

2.0. MÉTODO

A metodologia do projeto de pesquisa é pensada como uma revisão de literatura a partir de extração, leitura e análise de dados de artigos científicos, trabalhos de conclusão de curso e teses de doutorado, dando preferência para fontes confiáveis e atualizadas, fazendo leituras e análises de forma minuciosa sempre considerando a

relevância do assunto para o determinado tema, para que não ocorra a distorção do relato do autor. Ainda, atribuído a pesquisa qualitativa, têm-se o objetivo de descrever, relatar, explicar e compreender os dados e relatos da forma mais elucidada e confiável possível. (GERHADT; SILVEIRA 2009).

Desta forma, o tipo de análise deste trabalho foi o descritivo exploratório através de relatos de caso, utilizando como palavras chaves: *Cannabis*, canabidiol, *Cannabis* na Medicina Veterinária. Entretanto, devido às limitações de conteúdo voltado para área, foi notório a escassez de trabalho sobre o determinado tema.

3.0. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados quatro artigos envolvendo experimentos com *Cannabis* em dores crônicas, a tabela descreve os principais resultados encontrados.

Tabela 1 – Síntese dos resultados obtidos através das análises.

Autor(es) /Ano	**Tipo de Estudo**	**Objetivos**	**Principais Resultados**	**Conclusões**
ALÁVA, 2019	Relato de caso	Avaliar e acompanhar a resposta terapêutica do canabidiol em canino com osteoartrose.	Obteve-se melhora de 38% utilizando escala de dor de Helsinque, avaliou-se também o nível de dor com a escala de Brown, obtendo melhora a partir do terceiro dia.	Os resultados foram significativos ao longo dos 30 dias de administração do CDB, apenas como efeito o aumento da Fosfatase alcalina, sem comprometer a terapêutica.
KOGAN et al. 2020	Relato de caso	Observar a resposta ao tratamento terapêutico com o extrato de óleo da cannabis.	Foi percebida, em 30 dos 32 cães, melhora na aptidão física, enquanto 2 cães não tiveram diminuição da dor, mesmo em doses progressivamente mais altas de óleo.	Os dois cães que não apresentaram a melhora ao uso do óleo, tiveram seus parâmetros clínicos avaliados, ambos com aumento na fosfatase alcalina. Os 30 cães apresentaram melhora da dor.

BENJAMINI et al (2022)	Relato de Caso	Mostrar a aplicação de canabidiol via subcutânea como alternativa eficaz à via oral.	A intervenção pareceu melhorar a dor do cão e a função percebida pelo proprietário a 3 semanas após a injeção.	Mostrou-se altamente eficaz e atraente como parte do controle multi moldal da dor do animal.
GAMBLE et al (2018)	Relato de Caso	Avaliar a analgesia do óleo a base de canabidiol como segura e eficaz em cães com osteoartrite.	Observou-se, clinicamente, diminuição significativa na dor e aumento na atividade. A avaliação veterinária mostrou diminuição da dor durante o tratamento com CBD.	O canabidiol mostrou ser menos biodisponível nos cães examinados e o extrato rico em CBD (2 mg/kg de CBD) foi percebido como mais seguro e eficaz em cães com osteoartrite. Nenhum efeito colateral foi relatado.

Os quatro trabalhos citados acima foram desenvolvidos com cães portadores de osteoartrite, que, segundo Cachon (2018), é uma doença progressiva e degenerativa, causando, na maioria das vezes, deformidades nas articulações, como displasia de quadril e cotovelo. Todos utilizaram o canabidiol em sua terapêutica, entretanto, com concentrações e forma de aplicações diferentes.

Na pesquisa de Avála (2019), foi avaliado um canino com 10 anos de idade, da raça Golden, diagnosticado com osteoartrose de cotovelo direito, no trabalho, iniciadose a terapia com o Epifractan 15% em solução contendo 5% de CBD, onde a concentração do THC era menor a 0,02%, juntamente com o THC carbinólico a cada 100ml.

No estudo, o nível de dor foi avaliado através da escala de dor crônica de Helsinque, onde o questionário é constituído por questões e com opções sendo de 0 a 4. Além disso, também se acompanhou a evolução da dor pela escala de Brown (2007), tendo uma diminuição significativa da dor a partir do terceiro dia, se mantendo constante até o final, obtendo uma melhora de 32% em seu tratamento, os resultados dos exames laboratoriais detectaram apenas um aumento da fosfatase alcalina. Foi identificada uma melhora no quadro clínico do paciente sem ser observados efeitos colaterais que pudessem comprometer o paciente, que foi acompanhado diariamente pelas escalas que avaliam a progressão e intensidade das dores crônicas.

Kogan et al. (2020) também realizou um estudo com 37 cães, todos acometidos por dor crônica por consequência da osteoartrite. Ao final do estudo restaram apenas 32 animais que finalizaram o tratamento, pois 4 cães foram impedidos de realizar o estudo devidos problemas de saúde, comprometendo a avaliação e progressão da terapia, e um outro foi excluído por motivos pessoais do dono.

O estudo se iniciou com doses de 0,025 mg/kg, administrados de manhã e noite a análises da dor foram feitas a cada 2 semanas através das palpações físicas do membro afetado. A dose do óleo foi modificada sendo utilizada 0,05 a 0,075 mg/kg, com acompanhamento a cada 12 horas com o intuito de observar a resposta do organismo, considerando a escala de dor de Helsinque. Apenas 2 cães de 32 não apresentaram mudanças significativas, apesar de suas doses terem sido aumentadas até 2mg/kg. Ao passo que 7 dos pacientes não obtiveram respostas em seus escores corporais, iniciando e terminando o tratamento com 1 na escala, sendo eles usuários de Gabapentina, entretanto, a dose foi reduzida ao iniciar o tratamento. Restaram 23 cães usuários do medicamento, desses, apenas 10 foram capazes de suspender o uso e 13 mantiveram mesmo utilizando o extrato, no entanto, 5 cães terminaram o estudo sem mais necessidade de utilizar Gabapentina para alívio da dor.

Dos 30 cães relatados todos obtiveram diferentes resultados, 6 deles apresentaram uma melhora geral. Dois cães tiveram a dor reduzida de 8/10 para 1/10, 2 reduzidos de 8/10 para 1/10; 2 reduzidos de 7/10 para 1/10, um cão teve dor reduzida de 6/10 para 1/10; e em 1 cão foi reduzida de 5/10 para 0/10. O uso da dosagem final para obtenção de efeitos positivos variou de 0,03 a 4,12 mg/kg BID, e os dois cães que precisavam de uma dosagem maior eram da mesma raça. Além da elevação da fosfatase alcalina, não foram observadas outras alterações laboratoriais, que poderiam indicar toxicidade.

Nesse sentido, nos estudos de a Avála (2019) e Kogan et al (2020), foi possível observar alterações relacionadas a fosfatase alcalina. Ambos os tratamentos usaram como requisito e parâmetro de dor a escala de Helsinque, diminuindo então interpretações que pudessem alterar a avaliação de cada um. Ademais, o paciente de Avála fazia uso de técnicas como a Apiterapia embora anteriormente era medicado com analgésico como o Tramadol, sendo suspenso no início do tratamento. Os dois cachorros que não obtiveram resultados progressivos no estudo de caso de Kogan et

al. (2020), também faziam uso do analgésico Gabapentina e todos com idade superior a 7 anos. Através disso, fica evidente que se deve levar em consideração o uso anterior dos analgésicos, em associação com a idade e quadro clínico do paciente, com a alteração dos exames de suporte, uma vez que todos os outros pacientes de Kogan apresentaram resultados positivos sem efeitos colaterais.

Já o estudo Benjamini et al. (2022) teve como objetivo mostrar uma aplicação de canabidiol via subcutânea como alternativa eficaz à via oral. A via subcutânea apresenta como vantagem melhor biodisponibilidade, adesão do proprietário, em relação à administração oral, que apresenta pouca palatabilidade. A pesquisa foi feita com um cão SRD de 14 anos, 26kg, que estava com osteoartrite de quadril e cotovelos acompanhado de fortes dores, o analgésico CBD lipossomal foi injetado via subcutânea entre as omoplatas. No estudo, a aplicação subcutânea, melhorou a dor do cão e a função percebida pelo proprietário a 3 semanas após a injeção. A dor crônica da osteoartrite e na progressão de atividade em cães foi registrada em documento e foi sugerido que a melhora da mobilidade poderá ser um dos objetivos terapêuticos. Concluiu-se que a aplicação subcutânea do CBD obteve um resultado eficaz, reduzindo as dores como parte do controle multimodal da dor do animal.

O estudo de Gamble et al. (2018) teve como objetivo determinar a farmacocinética oral básica e avaliar a analgesia por canabinoide como um sistema seguro e eficaz, por meio de um óleo à base de canabidiol em cães com osteoartrite. Foram recrutados 22 cães que receberam o tratamento e na avaliação veterinária mostrou diminuição da dor durante o tratamento com CBD. Nenhum efeito colateral relatado, no entanto, também houve aumento da fosfatase alcalina (FA) durante o tratamento.

Foi concluído o extrato rico em CBD foi mais seguro e eficaz. São necessários mais estudos com populações maiores para identificar os efeitos em longo prazo do tratamento de cânhamo industrial rico em CBD, mas os de curtos prazos se mostram positivos. Houve cães com aumentos incidentais na fosfatase que podem estar relacionados ao tratamento (GAMBLE et al. 2018).

O autor discorre que não se sabe o motivo exato do aumento da fosfatase alcalina em relação ao uso do CBD, entretanto, Silva et al. (2019) relata que o aumento da FA de origem óssea está relacionado as atividades osteoblásticas, sendo mais

comum em animais jovens por está em desenvolvimento. Além disso pode-se observar aumento da FA em casos de fraturas em processo de cicatrização.

Realizando um comparativo dos relatos de Benjamini et al. (2022) e Gamble et al. (2018) percebe-se que não houve nenhum efeito colateral clínico relatado. Além do aumento da fosfatase alcalina, houve algumas alterações no terceiro dia após a injeção como diminuição do hematócrito, que já estava baixo na linha de base e foi atribuído à coleta frequente de sangue nos primeiros dias, e aumento dos glóbulos brancos, mas que não chegaram a ficar acima do intervalo de referência e voltaram à linha de base 10 dias depois do fim do tratamento.

4.0. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir das análises obtidas, foi possível reconhecer a eficácia de tratamentos à base de *Cannabis* para a amenização da dor. Através disso, o extrato sendo associado a outros medicamentos obteve um forte resultado positivo, entretanto, é ainda necessário um conhecimento maior sobre o aumento da fosfatase alcalina no sangue e outros parâmetros fisiológicos, como a elevação dos leucócitos, levando em consideração a idade dos cães e o quadro clínico em que se encontravam, ademais, os medicamentos que já utilizavam para que assim, poderem se realmente a alteração foi consequência do uso da *Cannabis*.

Conforme avanços científicos e tecnológicos, é de extrema relevância mais pesquisas sobre o tema, uma vez que são relatadas respostas positivas a partir dos estudos já existentes. Entretanto, é nítido a deficiência de pesquisas e conhecimento sobre o assunto, o que impede consequentemente o seu uso e ampliação de análises cientificas acerca do canabidiol e seus efeitos para a analgesia veterinária.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, B.B.M. **Uso da Cannabis sativa na Medicina Veterinária no Brasil**, Arquivo da Saúde, Curitiba, v. 2, n. 4, pág. 1043-1045 edição especial, jul. 2021. Disponível em: https://latinamericanpublicacoes.com.br/ojs/index.php/ah/article/view/557. Acesso em: 31 out 2022.

ÁLAVA, A. F. **Cannabis de uso medicinal para el tratamiento de dolor crónico de un labrador retriever con osteoartrosis**: relato del caso.2019,44. Tese (Doutorado) – Facultad de Veterinaria, Universidad de la Republica. Sistema da endocanabinoide nas tendências de uso da farmacologia. Disponivel em: https://bibliotecadigital.fvet.edu.uy/handle/123456789/2573. Acesso em: 08 nov 2022.

ASCENÇÃO, M. D et al. **Canabinoides no tratamento da dor crônica. Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 5, n. 3, 2017. Disponível em: https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/7009. Acesso em: 14 nov 2022.

BENJAMINI Y. S. et al. **A Case Report of Subcutaneously Injected Liposomal Cannabidiol Formulation Used as a Compassion Therapy for Pain**. Frontiers in Veterinary Science, abr 2022, v. 2, p. 2-6. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9097221/. Acesso em: 01 nov 2022.

BRASIL**, Ministério da Saúde. Agência nacional de Vigilância Sanitária, Resolução da diretoria colegiada**. RDC N° 17, mai 2015. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0017_06_05_2015.pdf. Acesso em: 10 out 2022.

BRIYNE. N et al. **Cannabis, Cannabidiol Oils and Tetrahydrocannabinol—What Do Veterinarians Need to Know?** Faculdade de Medicina Veterinária, Departamento de Farmacologia, Madrid, Espanha, mar/2021, p.2. Disponivel em: https://www.mdpi.com/2076-2615/11/3/892#cite. Acesso em: 05 out 2022.

BUFFON, A. **Efeito do Sistema Endocanabinoide na ação anti-hiperalgésica da Gabapentina em modelo animal de dor neuropática por ligadura parcial do nervo isquiático**. Dissertação de Mestrado, Palhoça 2017, p-3. Disponivel em: https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/3092/1/Final_Alexandre_Carlos_Buffon.pdf. Acesso em: 11 out 2022.

CACHON, OT. **"Validade aparente de uma ferramenta proposta para estadiamento da osteoartrite canina: Canine OsteoArthritis Staging Tool.** (Ferramenta para Estadiamento da Osteoartrite Canina, COAST)." The Veterinary Journal 235 (2018): 1-8. Disponível em: https://assetseu-01.kc-usercontent.com/5ab89d1c-6f68-0145-2909-9fa7518cad28/3bf93538-9738-4e6b-a98889448e6de7a7/COAST%20-%20Artigo%20Cient%C3%ADfico.pdf . Acesso em: 12 out 2022. +CARVALHO, v. et al. **Quantificação de canabinoides em extratos medicinais de Cannabis por cromatografia líquida de alta eficiência**. Universidade Federal do Rio de Janeiro, P.12-3 V. 43, n 1, set/2020. Disponível em:https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170457. Acesso em: 15 out. 2022

COSTA, F.H.R,Cannabis medicinal. O passado, o presente e 20 DIAS L. L. e SANTOS S. C. P. **Breve história da maconha no Brasil e suas relações com a moralidade na formação da República**. Revisão Sistemática, Porto Alegre, V.13 n. 28, out 2021, p. 3-5. Disponível em: https://www.seer.ufrgs.br/index.php/aedos/article/view/116111/64833. Acesso em: 14 out 2022.

RITTER, J. **Range e Dale Farmacologia, 9º edição**. Guanabara Koogan- São Paulo ,2020

FONSECA ET.AL. **O Sistema Endocanabinoide – uma perspectiva terapêutica, Acta Farmacêutica Portuguesa**. 2013, vol. 2, n. 2, pp. 97-104, nov. 2013.Acesso em: 15 out 2022 GAMBLE, L. et al. Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs. Frontiers in veterinary science, v. 5, p. 165, 2018. Disponivel em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2018.00165/full%20. Acesso em: 15 out 2022. GEWEHR, J.L.H. **Guia Inicial da Cannabis na Medicina Veterinária**. mai 2021.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: Atlas. 2010

JANECZEK, A., ZAWADZKI, M., SZPOT, P., NIEDZWIEDZ, A. **Marijuana intoxication in a cat**. Acta Vet Scand. ISSN: 1751-0147. n. 60, v. 44. 2018. Disponível em: https://actavetscand.biomedcentral.com/art icles/10.1186/s13028- 018-0398-0. Acesso em : 10 out 2022

KOGAN, Lori; HELLYER, Peter; DOWNING, Robin. (2020). **The Use of CannabidiolRich Hemp Oil Extract to Treat Canine Osteoarthritis-Related Pain**: A Pilot Study. AHVMA Journal, v. 28, p. 3545, 2020. Disponivel em: https://scholar.google.com.br/scholar?q=The+Use+of+Cannabinoid+Rich+Hemp+Oil+Extract+to+Treat+Canine+Osteoarthritis-Related+Pain&hl=ptBR&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart. Acesso em: 10 out 2022

LANDA, Leoš; SULCOVA, A.; GBELEC, Petr. **The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review**. Veterinární medicína, v. 61, n. 3, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/299386451_The_use_of_cannabinoids_in_animals_and_therapeutic_implications_for_veterinary_medicine_A_review. Acesso em: 12 out 2022.

LEONARDO T. C. **Revisão Bibliográfica Sistematica - Sistema de Endocanabinoides Tendências de Uso na Farmacologia**. Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics,2020, Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária). p. 166–167. Disponível em: https://doi.org/10.17063/bjfs9(2)y2020146. Acesso em: 09 out 2022 o futuro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2020.

PRADO, Beatriz. **A utilização de Cannabis e suas aplicações terapêuticas para a analgesia na clínica médica de pequenos animais:** Revisão bibliográfica, Revista Multidisciplinar em Saúde. Paraná, V.3. n.3. p.7, agos/22. Disponível em:https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rems/article/view/2027/394. Acesso em: 20 out 2022.

RITTER, S et al. **O Papel dos Canabinoides na Saúde Pública, Segurança Alimentar e Medicina Translacional**. Holanda, jan 2020 P. 2-3, V.1,. Disponivel em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000163/. Acessado em: 19 out 2022.

SILVA, B. S. et al**. Causas de elevação sérica da fosfatase alcalina em cães**,Universidade Federal de Pelotas. Rio Grande do Sul, 2019.

SANTOS, G. A. **Utilização da Cannabis sativa para analgesia na Medicina 21 Veterinária**: Uma revisão sistemática, Universidade do Planalto Central, Distrito Federal, jul/2020, p. 8-10. Disponivel em: https://dspace.uniceplac.edu.br/handle/123456789/564. Acessado em: 05 de nov 2022.

SANTOS, G. V. **A utilização da Cannabis sativa para analgesia na Medicina 2020**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos – UNICEPLAC. Distrito Federal, 2020. Disponível em: https://dspace.uniceplac.edu.br/bitstream/123456789/564/1/Gabriel%20Vinicius%20dos%20Santos_0004484.pdf. Acesso em: 10 out 2022

SANTOS N. Intervenção não convencional na reabilitação de cães portadores de sequelas de cinomose, monografia, jul de 2021, p.2-3. Disponível em: https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/13787. acesso em: 12 out 2022

SCHILLING S; MELZER R. MCcabe P. **Cannabis Sativa**. Escola de Biologia e Ciências ambientais, Universidade e colégio Dublin, Irlanda. Jan, 2020, p.2-3 Disponível em: https://www.cell.com/currentbiology/pdf/S0960-9822(19)31379-X.pdf. Acesso em: 19 out 2022.

SUNAGA,B.Y. **Efeitos terapêuticos e tóxicos da cannabissativa**. Trabalho de Conclusão de curso (Bacharel), Universidade Federal de São Paulo, São Paulo 2018. Disponível em: https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/49841. Acesso em: 02 set 2022