

USO DE CANNABINÓIDES NA ANALGESIA DE PACIENTES ONCOLÓGICOS EM MEDICINA VETERINÁRIA: RESUMO DE LITERATURA

Arthur Duarte Louredo<sup>1\*</sup>, Caio Fernando dos Santos Costa<sup>1</sup>, Camilla Larissa de Souza Maia<sup>1</sup>, Ingrid Brandão Machado<sup>1</sup>, Larissa Naienne Silva<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Discente no Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil – \*Contato: arthurduarte@vetufmg.edu.br

**INTRODUÇÃO**

Neoplasias têm sido uma das principais causas de morte dos animais de estimação na contemporaneidade, e a dor oncológica ocorre em uma parcela considerável desses animais como um fator limitante na qualidade de vida e prognóstico desses pacientes. Além disso, a mobilização de diversos estudos quanto ao uso de substâncias encontradas na popular planta herbácea *Cannabis sativa* estão se destacando quanto aos benefícios promovidos relativos ao controle da dor. Dessa forma, esse trabalho busca abordar o uso dessas substâncias, denominadas canabinóides, na analgesia de pacientes oncológicos na medicina veterinária, incluindo efeitos no controle da dor, possíveis efeitos colaterais e considerações éticas e legais quanto ao uso dessas substâncias.

**METODOLOGIA**

A elaboração deste trabalho consiste em uma análise de artigos científicos disponíveis por meio online, escolhidos através de plataformas de bases de dados da literatura como o PubMed e Google Scholar, que abordassem temas relacionados ao uso de canabinóides no controle de dor de pacientes veterinários e dor oncológica. A busca ocorreu por meio de palavras chave como: “canabidiol”, “dor” e “oncologia”, preferindo artigos com publicações mais recentes para a análise.

**RESUMO DE TEMA**

O número de pacientes oncológicos na medicina veterinária têm crescido nos últimos anos, muito em função do aumento da longevidade desses animais de estimação. As neoplasias estão entre as principais causas de mortalidade nos animais domésticos, estudos realizados com a necropsia de cerca de 2000 cães indicaram que 45% das mortes de animais com mais de 10 anos foi resultante de patologias decorrentes de neoplasias.<sup>1</sup> A dor oncológica é uma manifestação clínica que pode ocorrer em qualquer estágio da doença, mas aumenta sua incidência conforme a evolução da neoplasia, resultando em pior qualidade de vida e prognóstico, sendo assim, o tratamento dessa dor é essencial para garantir o bem estar desses pacientes.<sup>2,3,4</sup>

No Brasil, ainda há uma baixa efetividade no tratamento de neoplasias, a radioterapia não é usada na rotina clínica e a quimioterapia possui um alto custo para o tutor, que nem sempre está disposto a arcar com o valor do tratamento, dessa forma, cuidados paliativos quanto à dor do animal podem efetivar um mínimo de qualidade de vida para esses pacientes e o reconhecimento do tipo e causa da dor é essencial para o adequado manejo da dor oncológica.<sup>1,5</sup> A dor secundária à neoplasia pode ser descrita como somática, onde há invasão neoplásica em tecidos moles e ósseos, sendo descrita como uma dor contínua e localizada que piora com a movimentação. A dor visceral está relacionada a uma distensão da cápsula ou comprometimento de estruturas adjacentes a vísceras ocas, sendo usualmente mal localizada e associada com sinais clínicos como náusea e êmese. Já a dor neuropática inicia-se pela estimulação de nociceptores, que são terminações nervosas de fibras aferentes, responsáveis pela exacerbação da dor e por uma sensibilização central no animal.<sup>3,5</sup>

A dor, segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), pode ser definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada com dano tecidual real ou potencial capaz de modificar o comportamento social da espécie, ela pode ocorrer nos pacientes oncológicos devido a um envolvimento direto de estruturas sensíveis como tecidos moles, ossos, nervos, vísceras ou metástases ósseas. Também pode ser causada por processos relacionados com o tratamento e diagnóstico da neoplasia, como biópsias, cirurgia, quimioterapia e radioterapia.<sup>2,3,5</sup>

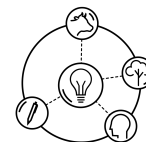
A organização mundial da saúde (OMS) propôs algumas diretrizes para o manejo da dor que podem ser extrapoladas para cães e gatos com câncer, a fim de promover analgesia nesses pacientes. Essas diretrizes sugerem que os Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são os indicados para o tratamento de dor reduzida à moderada, e incluem medicamentos como o carprofeno e o piroxicam. Quando a dor é moderada e não é possível controlá-la com AINEs, usa-se analgésicos opióides fracos como a codeína e o tramadol associados ou não aos AINES ou adjuvantes. Opióides como morfina, oximorfina, fentanil, buprenorfina e butorfanol são utilizados para controlar dor moderada a severa.<sup>2,10</sup> O uso desses opióides e AINEs promove variados efeitos colaterais nos animais, como sedação, anorexia, náusea, e irritação gástrica, sendo assim, o uso de canabinóides ganha destaque como alternativa para a promoção de analgesia na rotina de pequenos animais.<sup>2,4</sup> Os canabinóides já se mostraram efetivos no controle da dor, mas devido à sua características como efeitos psicotrópicos e absorção imprevisível, sua utilização nunca foi difundida, no entanto, avanços científicos permitiram alternativas para efeitos mais específicos.<sup>2,6</sup>

Canabinóides são substâncias produzidas de forma endógena e presentes de forma exógenas na *Cannabis sativa*, que atuam diretamente no sistema endocanabinóide e possuem diversos benefícios como ação anti-inflamatória, analgesia e imunomoduladora, sendo divididos em fitocanabinóides, extraídos da planta, e endocanabinóides, produzidas pelo corpo por demanda do corpo relacionado à homeostase celular, ambos atuam em receptores do sistema endocanabinóide, onde há um sistema de receptores e agonistas que formam uma comunicação entre os sistemas nervoso central e periférico.<sup>7,12,13</sup>

A composição do sistema endocanabinóide é feita por receptores canabinóides, endocanabinóides e enzimas responsáveis pela síntese e degradação dessas substâncias, os receptores são descritos em humanos e animais como receptor endocanabinóide tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2). Os receptores CB1 estão presentes em cerebelo, córtex cerebral, gânglios da base, hipocampo, medula espinhal, são responsáveis pelos efeitos psicotrópicos, alterando consciência e comportamento, além de estimular apetite e modular a nocicepção em associação com opióides exógenos. Os receptores CB2 estão localizados substancialmente em células do sistema imunológico e hematopoiético, como linfócitos e baço, e podem estar associados à resposta inflamatória e modulação da dor, também estimulam a liberação de endorfinas e reduzem as atividades da fibra C responsáveis pela sensibilização central.<sup>7,8</sup>

Em resposta a estímulos álgicos, endocanabinóides como anandamida e 2-araquidionilglicerol são sintetizadas por células neurais, agindo no controle da dor periférica graças a sua característica agonista com receptores CB1 e CB2, essa interação diminui a quantidade de neurotransmissores no SNC, resultando em menor percepção nociceptiva. Canabinóides exógenos e sintéticos atuam de forma similar a endocanabinóides nos receptores endocanabinóides.<sup>7,8</sup>

Os canabinóides sintéticos no tratamento da dor oncológica começaram a ser utilizados em 1986, com a aprovação de dronabinol, forma sintética do tetrahidrocannabinol (THC), que é o principal fitocanabinóide psicoativo, sendo aprovado para uso no controle de náusea e êmese por quimioterapia, em 2006, a nabilona, outra forma sintética do THC começou a ser usada também na Europa e Estados Unidos, no entanto, os efeitos do THC em relação à sedação, alucinação e ansiedade limitam o seu uso no controle da dor.<sup>2,6</sup> Em contrapartida, o canabidiol não possui os mesmo efeitos psicoativos do THC, podendo ser utilizado para efeitos terapêuticos anti-inflamatórios e analgésicos dos canabinóides, apesar da sua baixa afinidade aos receptores endocanabinóides, estratégias farmacológicas combinam diferentes doses de THC e canabidiol para uma melhor eficácia do tratamento com diminuição dos possíveis efeitos colaterais indesejados.<sup>7,8</sup>



Avanços indicam que a associação de canabinóides com opioides é promissora devido a um sinergismo que amplia os efeitos dos dois componentes e diminui efeitos colaterais sem afetar a eficácia dos fármacos.<sup>4,12</sup> Um estudo com 359 pacientes com câncer submetidos a terapia opioid-sparing, com suplementação de nabiximol, um fármaco à base de THC e canabidiol, por 5 semanas, foi visível melhora na qualidade de sono e redução da dor devido a diminuição de sintomas em razão da ação hipnótica da droga. Além disso, pesquisadores demonstraram aumento da expressão dos receptores CB1 no tálamo contralateral após modelos de dor neuropática, o que indica uma eficácia analgésica dos canabinóides em casos crônicos.<sup>9</sup>

O uso de canabidiol para terapêutica foi autorizado no Brasil pelo Conselho Regional Médico do Estado de São Paulo, com a ANVISA permitindo a importação da droga em alguns casos, com exigência de prescrição, relatórios médicos e termo de responsabilidade para sua liberação. No caso da medicina veterinária o uso de canabinóides não é regulamentado e não há legislação específica que permita ou proíba sua utilização, dessa forma, os médicos veterinários não estão autorizados a prescrever produtos à base de canabinóides para o tratamento da dor salvo em estudos clínicos autorizados pelo Sistema CEP/CONEP.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A melhoria da qualidade de vida é o principal objetivo dos cuidados paliativos de pacientes oncológicos, diversos estudos indicam benefícios no uso de canabinóides no tratamento da dor crônica e no alívio de náuseas e vômitos causados pelo tratamento de neoplasias, principalmente quando utilizados como terapia complementar. Apesar da escassa literatura sobre o assunto, acredita-se que os animais podem ser beneficiados por meio dessa terapia, que pode aumentar a qualidade de vida devido ao menor número de sinais clínicos indesejados em comparação com os métodos terapêuticos já consolidados, além de se tratar de uma nova forma de tratamento quando não há resposta terapêutica medicamentosa. As limitações impostas pela legislação brasileira dificultam a importação desses produtos para o país e para a inserção dos canabinóides na terapêutica da dor e a carência de estudos, possivelmente devido às restrições provenientes da legislação dos países, é um fator a ser considerado. Dessa forma, com o presente trabalho, é esperado que haja um incentivo para que sejam intensificadas as pesquisas na área comprovando ainda mais a sua eficácia no tratamento da dor e instigando as autoridades a rever a legislação quanto ao uso dessas substâncias na Medicina Veterinária.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. YAZBEK, K. V. B. Avaliação da dor e da qualidade de vida em cães com câncer. *Revista Dor*. São Paulo SP. Jul/Ago/Set, 2008 vol. 9 (3) 1297-1304
2. Repetti, C. S. F., Girio, R. J. S., Friolani, M., & Barbalho, S. M. (2019). Perspectivas sobre o uso de canabinóides como terapêutica paliativa complementar da dor em pacientes oncológicos na medicina veterinária. *Ciência Rural*, 49
3. LOONEY, A. Oncology pain in veterinary patients. *Topics in Companion Animal Medicine*. v.25 (1), p.32-44, 2010.
4. Prado, B. N., da Silva Gonçalves, B. V., Brito, J. M., Barberini, I. R., & Furtado, S. K. (2022). A UTILIZAÇÃO DE CANNABIS E SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA ANALGESIA NA CLÍNICA DE PEQUENOS ANIMAIS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, 1-11.
5. ANTUNES, M. I. P. P.; MORENO, K.; GRUMADAS, C. E. S. Avaliação e manejo da dor em cães e gatos com câncer - revisão. *Arq. Ciênc. Vet. Zool.* v. 11(2), p. 113-119, 2008.
6. A.Lord, S., Hardy, J., & Good, P. (2022). Does cannabidiol have a benefit as a supportive care drug in cancer?. *Current treatment options in oncology*, 23(4), 514-525.
7. Graça, M. C. S. (2020). *Canabinóides: estrutura química, efeitos farmacológicos e utilização terapêutica* (Doctoral dissertation).
8. Santos, G. V. D. (2021). A utilização da cannabis sativa para analgesia na medicina veterinária: uma revisão sistemática.
9. Portenoy, R. K., Ganay-Motan, E. D., Allende, S., Yanagihara, R., Shaiova, L., Weinstein, S., ... & Fallon, M. T. (2012). Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *The journal of pain*, 13(5), 438-449.
10. GARCIA, A. L.; MESQUITA, J.; NÓBREGA, C.; VALA, H. Cuidados Paliativos Em Oncologia Veterinária. Viseu, Portugal. 2009.
11. Bonfá, L., Vinagre, R. C. D. O., & Figueiredo, N. V. D. (2008). Cannabinoids in chronic pain and palliative care. *Revista brasileira de anestesiologia*, 58, 267-279.
12. Kogan L, Schoenfeld-Tacher R, Hellyer P and Rishniw M (2019) US Veterinarians' Knowledge, Experience, and Perception Regarding the Use of Cannabidiol for Canine Medical Conditions. *Front. Vet. Sci.* 5:338. doi: 10.3389/fvets.2018.00338
13. Pereira, H. C. D. S. (2020). Análise do conhecimento de brasileiros acerca da cannabis sativa l.(maconha) e seu uso terapêutico na Medicina Veterinária.