

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

LAILA DE SOUSA OLIVEIRA

USO DO CANABIDIOL NA CLÍNICA DE EQUINOS

UBERLÂNDIA

2023

LAILA DE SOUSA OLIVEIRA

USO DO CANABIDIOL NA CLÍNICA DE EQUINOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária. Orientadora: Profa. Dra. Benvinda Rosalina dos Santos

APROVADA EM ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Dra. Benvinda Rosalina dos Santos
Instituto de Ciências Biomédicas – ICBIM-UFU

Dra. Celene Maria de Oliveira Simões Alves
Instituto de Ciências Biomédicas – ICBIM-UFU

Dr. Diego José Zanzarini Delfiol
Faculdade de Medicina Veterinária -UFU

UBERLÂNDIA
2023

RESUMO

O canabidiol é uma das substâncias encontradas na espécie de planta *Cannabis sativa* conhecida por suas propriedades recreativas e medicamentosas e, com o avanço da ciência foi possível isolar seus princípios ativos úteis ao tratamento de diversas patologias tais como asma, bronquite, ansiedade, dor muscular, entre outras em humanos e animais. Com o desenvolvimento científico tornou-se possível identificar seus receptores (CB1 e CB2) bem como ligantes endógenos (anadamina e araquidonoil) e exógenos. Entretanto, pouco se conhece sobre os efeitos de tais compostos nos equinos, animais que acompanham o ser humano ao longo dos milênios e atualmente sofrem com estereotipias desenvolvidas pelo sistema de criação. Para tal, esse estudo visa analisar os efeitos calmantes e ansiolíticos produzidos em equinos, após a administração via oral de canabidiol, acompanhando mudanças de comportamento e parâmetros vitais desses animais.

Palavras-chave: Cannabis; Equinos; Canabidiol; Estereotipias;

ABSTRACT

Cannabis is a plant long known for its recreational properties, although medicinal knowledge has been going on for millennia, and with the advancement of science, it has been possible to isolate its active ingredients useful for the treatment of various pathologies, in humans and animals, as well as to identify their specific receptors. However, little is known about the effects of such compounds on horses, animals that accompany humans over the millennia and currently suffer from stereotypes developed by the breeding system. To this end, this study aims to analyze the calming and anxiolytic effects produced in horses after oral administration of cannabidiol, following changes in behavior and vital parameters of these animals.

Keywords: Cannabis; Horses; Cannabidiol; Stereotypes;

ABREVIATURAS E SIGLAS

APG Antipsicóticos de primeira geração

ASG Antipsicóticos de segunda geração

CBD Canabidiol

FAAH Amida hidrolase

HV-UFU Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia

K⁺ Potássio

MGL Lipase monoacilglicerol

MAP Quinase Proteína-quinases ativadas por mitógenos

PK Proteína quinase

SNC Sistema Nervoso Central

THC Δ^9 -Tetrahydrocannabinol

TPRV1 Receptor transitório de vanilóide tipo 1

SUMÁRIO

SUMÁRIO	6
1 INTRODUÇÃO	7
2 JUSTIFICATIVA	10
3 MATERIAL E MÉTODOS	12

4 OBJETIVOS	12
4.1 Geral	12
4.2 Objetivos Específicos	12
5 REVISÃO DE LITERATURA	13
5.1 História da Cannabis	14
5.2 Sistema Endocanabinóide	14
5.2.1 Receptor <i>CB1</i>	14
5.2.2 Receptor <i>CB2</i>	15
5.2.3 Receptor <i>TPRV1</i>	15
5.3 Estereotípias	16
5.3.1 aerofagia	17
5.3.2 coprofagia	17
5.3.3 lignofagia	18
5.3.4 síndromes do urso	18
5.3.5 geofagia	18
5.4 Canabidiol	19
5.4.1 usos terapêuticos do canabidiol	19
6 DISCUSSÃO	21
7 CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS	23

1.INTRODUÇÃO

1.1 *Equus ferus caballus*

Os equinos são animais que há muito tempo acompanham o ser humano, tendo relevância histórica e participação direta na economia através dos esportes em que estão inseridos (ROESSLER et al., 2006). Dentre as diversas teorias atuais para explicar o surgimento do cavalo moderno (*Equus caballus*) uma das mais aceitas indica que o animal surgiu na América do Norte,

devido a fósseis compatíveis encontrados em solo americano. Seu ancestral era semelhante a uma raposa pequena com aproximadamente 30cm de altura, utilizado como fonte de alimento durante o período Eoceno da era cenozoica. Já no Brasil os primeiros animais foram introduzidos durante o período de 1534, 1535 e 1549 por Martin Afonso de Sousa e Duarte Coelho, sendo utilizados primariamente nas missões de reconhecimento territorial, disputas e guarda pela força nacional (COSTA, 2008).

Taxonomicamente os equinos pertencem ao reino Animalia, filo Chordata, classe Mammalia, subclasse Theria, infraclasse Placentalia, superordem Ungulata, ordem Perissodactyla (animais com dedos ímpares), subordem Hippodea, família Equidae, espécie *Equus ferus*, subespécie *Equus ferus caballus*. Em relação a sua fisiologia, deve se considerar que os equinos são herbívoros monogástricos com grande capacidade seletiva, e possuem como características principais um estômago de tamanho reduzido e intestino grosso desenvolvido, onde ocorre a fermentação dos alimentos pela microbiota existente no local. (CARRIJO, MURAD; 2016)

Símbolo de força, beleza e graça, o cavalo conquistou seu espaço ao longo dos séculos com aprimoramento das técnicas de pilotagem, introdução na arte, reabilitação humana, física e espiritual, tendo um mercado bilionário envolvido ao redor do mundo (WUTKE, SASKIA et al, 2016 e CAMPOS, 2017). Apesar do tamanho e resistência são sensíveis e, portanto, predispostos a inúmeras complicações do trato gastrointestinal. Embora haja variações entre raça, idade, sexo e condições de manejo que influenciam no comportamento, normalmente são animais dóceis e presas na natureza, sendo assim, não exibem comportamento agressivo. Entretanto, acidentes não são incomuns e, inúmeras vezes, estão associados a reações imprevisíveis dos equinos, onde se faz necessário os métodos de contenção, sejam eles físicos ou químicos (FEITOSA, 2014).

Cientificamente nomeado *Equus ferus caballus*, o cavalo tem origem estimada 60 milhões de anos atrás na América do Norte, passou por modificações evolutivas adaptativas em dentição e conformação corporal até chegar na espécie moderna. Entretanto, cerca de 9 mil anos atrás foi completamente extinto da América do Norte e voltou a reaparecer em ambos os casos sob condições não esclarecidas. (EVANS, 2020)

A domesticação da espécie tem associação, inicialmente, com seu uso para caça, transporte bélico baseado em fenótipo ao passo que a história avança novas atribuições foram criadas como passeios, esportes variados, seleção genética racial entre outras. A fisionomia dos animais domésticos, sejam eles equinos, bovinos, suínos tornou-se tão relevante a ponto de nomear certas raças baseadas em pelagem específica, como o Paint Horse. (CIESLAK, 2011)

Pode-se dividir as modalidades esportivas equestres em 4 grandes grupos: Hipismo Clássico, que engloba o treinamento militar, adestramento, pólo, salto e outros, o Hipismo Rural, correspondente a apartação, vaquejada e demais categorias de lida com gado, a Equitação de Lazer e por fim a Equitação Terapêutica (ROESSLER, 2006).

Dentre os integrantes do hipismo clássico está a capacitação equina para uso militar. Nessa categoria os animais previamente devem possuir características de resistência, força e velocidade a fim de serem capazes de suportar o condicionamento e o trabalho imposto a eles. No caso dos equinos usados pela Polícia Militar é desejável além dos demais atributos acima um comportamento excepcional e na ausência dele o cavalo se torna inapto para as funções de policiamento. No caso do exército o uso é mais limitado a eventos oficiais como cerimoniais e formaturas (BESSA, 2020). O pólo é realizado em campo gramado aberto onde duas equipes compostas por 4 jogadores cada tem o objetivo de marcar gol no campo oposto, cada jogo tem 6 partidas com duração de 7 minutos cada (ARAÚJO, 2013).

A apartação (*team penning*) ou como era chamada “pegadas de boi”, foi adotada como um esporte na década de 80, entretanto começou como uma atividade de lazer onde o gado era dividido entre o fazendeiro e o vaqueiro e começava a festa da apartação, após reunido todo o gado trazido do mato (LEITE FELIX, 2012). Atualmente são 3 cavaleiros com o objetivo de separar 3 bezerras demarcadas, de 30 animais confinados, e conduzi-los para um curral menor, no menor tempo possível. Os cavalos atletas devem ser ágeis e de alta performance (DE JESUS MENDES, 2018).

A vaquejada, modalidade típica nordestina, é realizada por dois cavaleiros posicionados lado a lado do bovino, direcionando-o por um curto trajeto e então derrubando o animal através da calda. Originalmente criada no Ceará e repassada entre gerações as técnicas de derrubamento validam o trabalho do vaqueiro com o gado sendo este esporte considerado patrimônio cultural e artístico (VENTURA, 2019).

Diante disso, é importante considerar também a equitação, que são atividades esportivas de competição e de lazer. Os esportes equestres têm registros históricos em cerca de 6000 anos atrás nas estepes da Ásia Central, quando o homem e o cavalo se associaram, o que permitiu ao homem o avanço das sociedades da época. Os esportes, atualmente, podem ser enquadrados nas categorias: Hipismo Clássico, Hipismo Rural, Equitação de trabalho, Equitação de lazer e Equitação terapêutica (ROESSLER; RINK, 2006).

O cavalo, se organiza em grupo, por natureza não é um predador, seu instinto é de presa e, por tal, evoluiu seus sentidos e estrutura física para se adaptar à fuga. Com a domesticação do animal, a cerca de 6 mil anos atrás, seus hábitos e rotina foram modificados para adequação ao

interesse humano. Enquanto antes passava a maior parte do seu tempo se alimentando ao ar livre, agora embaiados ou semi-confinados, essa maioria foi substituída por tempo ocioso ou de descanso (LEMES, 2017).

Juntamente com essa forma de criação dos animais, chegam as estereotípias que são comportamentos repetitivos, anormais, clichês e sem funcionalidade, como uma tentativa de superar o tédio, estresse e tempo desocupado causado pelo ambiente e rotina que o animal está inserido (PAGLIOSA, 2008; LEMES, 2017). Outros termos também podem ser utilizados para se referir a tais atitudes como: transtorno obsessivo-compulsivo, vícios, estereótipos e outros (STEINER, 2013).

1.2 Estereotípias

Em humanos a ansiedade pode ser detalhada como uma condição emocional que envolve aspectos físicos e psicológicos persistentes resultando em alterações cardiovasculares, respiratórias, aumento de tônus muscular, sudorese e outros sintomas imediatos (PEIXOTO, 2020), além de seus desdobramentos tais como prejuízos em relações interpessoais, de trabalho, familiares, queda em desempenho esportivo, pensamentos suicidas, entre outros (PEIXOTO, 2020; FERREIRA DA SILVA, 2017).

Assim como nos humanos, os animais também desenvolvem as mesmas condições, com comportamentos, como descritos acima, bastante estereotipados, afetando suas rotinas e vida diária.

1.2.1 Tipos de estereotípias

1.2.1.1 Aerofagia

Pode ser definido como o hábito de engolir ar que não possui relação entre sexo e raça, onde apoiam os incisivos em alguma estrutura da baía levantam o pescoço e engolem o ar, repetindo esse movimento por até 6 horas por dia. Também podem fazer esse movimento sem apoio. Essa é uma estereotípia adquirida por animais que não são levados para pastejar e que entram em contato com outros que possuem o mesmo comportamento (PEREIRA, 2016; STEINER, 2013).

Entre as complicações desse vício estão desgaste excessivo e desigual dos dentes, perda de peso, hipertrofia da musculatura do pescoço, úlceras gástricas e outros. O vício tem relação direta com a cólica por encarceramento de jejuno devido sobrecarga da caixa torácica. Em potros os desdobramentos patológicos são as úlceras gástricas (STEINER, 2013).

1.2.1.2 Coprofagia

Hábito de comer suas próprias fezes. Comum em potros pois buscam estabelecer sua flora intestinal, mas pode se tornar um vício em especial para os animais embaiados onde a cama não é trocada ou limpa com frequência (PEREIRA, 2016; PAGLIOSA, 2008). Também pode ser passageira devido a mudanças na dieta ou manejo e desaparecer após adaptação do animal (PEREIRA, 2016).

1.2.1.3 Lignofagia

Pode ser explicado como a prática de roer a madeira da baia e nem sempre é sinal de estereotipia, podendo ser interpretada como uma tentativa do animal de suprir deficiências minerais em sua dieta (GRIEBLER, 2020). É uma conduta de animais estabulados, sumariamente, podendo se estender para mordedura de outras superfícies da baia. (KONIECZNIAK, 2014) Em tempo frio esse hábito aumenta consideravelmente devido a disponibilidade de alimento e também é um costume de animais selvagens roer cascas de árvores (TRINDADE, 2006).

1.2.1.4 Síndrome do urso

Recebe esse nome pois engloba o andar em círculos, que o animal faz dentro da baia de forma constante, movimentos de subida e descida da cabeça e falsa lambedura (GRIEBLER, 2020). É consequência de rotina tediosa, período de espera entre a administração de refeições e sua principal complicação é perda de peso, problemas articulares, atrofia muscular unilateral e outras desordens do aparelho locomotor (DE PAULA, 2021; KONIECZNIAK, 2014).

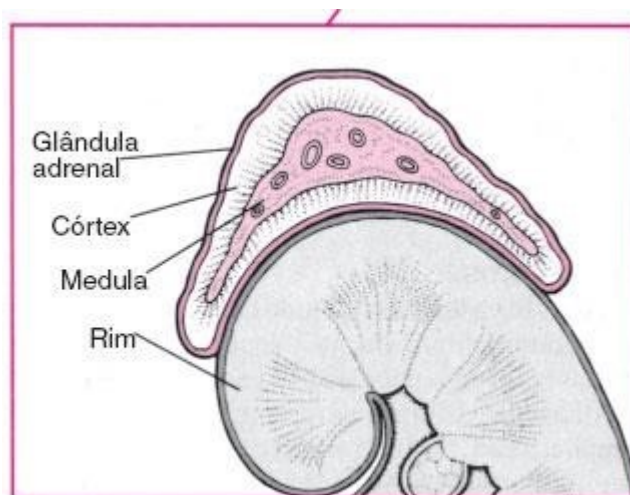
1.2.1.5 Geofagia

O costume de comer terra, cama da baia ou mesmo areia semelhante à coprofagia pode ser desenvolvido a partir de prejuízos nutricionais. Porém fora desse caso é uma importante estereotipia principalmente porque leva a cólica por sablose e gastrite. (PEREIRA, 2016).

1.3 Confinamento, Cortisol e estresse

Estudo realizado por Baity Boock Leal (2007) em cavalos do Regimento da Cavalaria de Guardas de Minas Gerais, mostrou que os animais confinados apresentaram valores séricos de cortisol maiores em relação aos demais animais do estudo, provavelmente causado pelo estresse crônico (LEAL, 2007). Gontijo (2018), em seu trabalho com cavalos de corrida do Jockey Club do Paraná demonstrou que, 11 de 30 animais avaliados, apresentaram aumento no cortisol e este se relacionava com o aparecimento de comportamentos anormais, como por exemplo escavagem e agressividade, entre outros. Evidentemente que os níveis de cortisol, hormônio do estresse, podem ser manipulados através de alimentação, parto no caso das éguas, exercício físico, distúrbios endócrinos entre outros fatores (DIAZ GONZALEZ, 2017; FERRAZ, 2010; MOTA, 2007).

Figura 1- Glândula Adrenal



Fonte: Só Biologia

O cortisol é produzido pelo córtex adrenal, localizado na parte superior dos rins. Sua liberação ocorre em resposta às situações de estresse e quando há baixa concentração de glicose no sangue. Deve-se considerar também que a liberação do cortisol pelas glândulas adrenais provoca a liberação de glicose pelo fígado, isso faz com que o animal tenha glicose em suas células musculares para serem utilizados nas funções de fuga ou luta. No entanto, deve-se considerar que em algumas situações a alta no cortisol pode indicar estresse (RANG & DALE, 2016).

É importante considerar que, em uma situação de ameaça, o cérebro dispara sinais para o sistema nervoso simpático. Os sinais elétricos são convertidos em respostas fisiológicas e contribuem para que as glândulas suprarrenais produzam cortisol e adrenalina. Os efeitos dessa reação são: respiração acelerada, a pressão aumentada e contração muscular. O cortisol faz o organismo armazenar triglicérides, uma gordura que altera a resposta dos receptores de insulina, impedindo que o hormônio se encaixe em seus receptores de forma adequada. Com o passar do

tempo, à medida que o estresse aumenta, o corpo passa a desenvolver uma resistência insulínica, o que pode contribuir para o surgimento da diabetes. Por outro lado, o aumento do cortisol pode contribuir para a redução da função dos leucócitos e deixar o organismo mais vulnerável a infecções (RANG & DALE, 2016).

A glicose, que é açúcar, fornece energia às células dos músculos que o animal pode usar para lutar ou fugir, exemplo: quando um cão de repente escapa de um urso, ou quando um gato de rua precisa enfrentar o novo gato macho que invadiu seu território (FREITAS RODRIGUES et al., 2021). Entre outras disrupturas causadas pelas situações estressantes, o sistema de recompensa cerebral é bastante afetado, o que também pode estar associado às estereotípias (KONIECZNAK, 2014).

1.4 Sistema de Recompensa

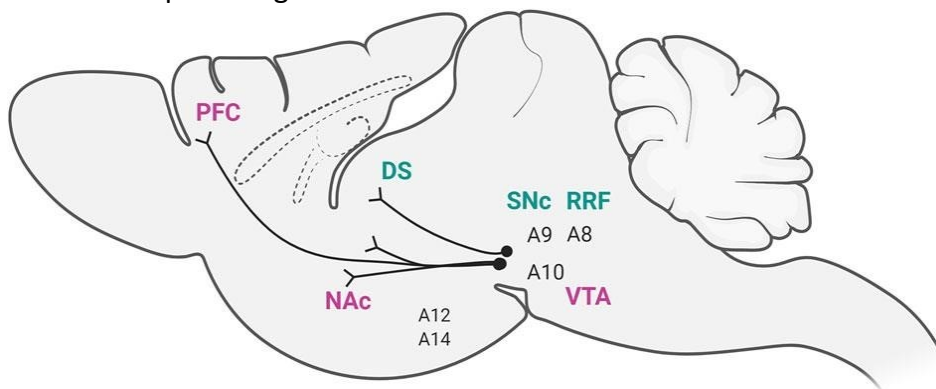
Dentro do sistema de recompensa, é importante considerar a via dopaminérgica responsável por regular o comportamento relacionado à recompensa por meio da via mesolímbica. De fato, o estresse afeta os níveis de dopamina e as alterações na neurotransmissão dopaminérgica mesolímbica são importantes para o enfrentamento do estresse, uma vez que permitem a adaptação de respostas comportamentais a diversos estímulos ambientais.

Quando o animal é exposto ao estresse a modulação do sistema de recompensa dopaminérgico é necessário para monitorar e selecionar o processo ideal para lidar com situações estressantes. Eventos estressantes podem regular negativamente o sistema de recompensa dopaminérgico, perturbando a sensibilidade à recompensa, que está intimamente associada à depressão induzida por estresse crônico. (BAYK; 2020).

Estudos indicam que a fisiologia neuroendócrina e a função cerebral, somada ao sistema hipotálamo-pituitária-adrenal controlam o sistema de recompensas do cérebro. Essa via é mediada pela dopamina que é um neurotransmissor de significativa associação ao desenvolvimento e manutenção das estereotípias (WICKENS; HELESKI, 2010). Nesse sentido, as vias dopaminérgicas lançam a secreção de dopamina, produzindo assim sentimentos prazerosos. A serotonina é um dos neurotransmissores associados aos transtornos compulsivos, uma vez que a redução desse neurotransmissor está ligada à impulsividade aumentada do animal. Inibidores seletivos da recaptação da serotonina é usada para diminuir comportamento estereotipado em equinos (WICKENS; HELESKI, 2010).

Estudos mostram que o estresse agudo contribui para o aumento da sensibilidade do sistema recompensa, uma vez que essa via permite sinapses favoráveis à recompensa. Todavia, em casos de estresse crônico, o animal pode estar sujeito à uma sensibilização ao sistema, ou seja, haverá uma perda do prazer ou falta de motivação, podendo caracterizar depressão. Sem dúvidas, o sistema dopaminérgico é conhecido como um importante centro relacionado à recompensa no cérebro, assim, mudanças na neurotransmissão dopaminérgica podem modificar as respostas comportamentais a diferentes estímulos ambientais que estão associados à antecipação de recompensa (BAYK, 2020)

Figura 2- Vias dopaminérgicas no cérebro.



Fonte: BAYK, 2020

Substâncias estimulantes endógenas como dopamina, adrenalina uma vez liberadas também causam no animal uma agitação que pode ser espelhada no comportamento estereotipado (VIEIRA, 2006). Em todos os casos esses comportamentos em sua maioria são derivados de estresse e tédio, causados por manejo incorreto, falta de enriquecimento ambiental, nutrição prejudicada e outros. O ideal seria a prevenção antes de se instalar o comportamento estereotipado, entretanto, vários hábitos diários como escovação do pêlo, atividade física diária, soltura em piquete para pastejo, calmantes e outros podem contribuir para reduzir as estereotipias (LEMES, 2017; PAGLIOSA, 2008; STEINER, 2013).

Existem variados fármacos empregados para sedação que auxiliam o veterinário na realização dos procedimentos ao lidar com animais agressivos. Usualmente, tem-se disponível a detomidina e xilazina, sendo a última mais usada em bovinos, para essa finalidade. Ambas são agonistas adrenérgicos com seletividade para os receptores alfa 2. Sua atuação se dá pela ocupação dos receptores diminuindo a ligação das catecolaminas endógenas além de reduzir a liberação das mesmas, o resultado é diminuição do impulso nervoso local (LUMB E JONES, 2017).

Entretanto, efeitos adversos importantes tais como bradicardia, hipotensão, ataxia, tremores musculares e outros são observados na administração da detomidina, o que limita seu uso (BRETAS, 2014). No caso da xilazina pode ocorrer bradicardia, bradipnéia, sudorese e, em altas doses, depressão nervosa e respiratória (BRETAS, 2014). Em ambos os fármacos é observado redução da motilidade intestinal em equinos, efeito importante considerando a casuística de síndrome do abdome agudo na espécie (LUMB E JONES, 2017). Tais riscos tornam inviáveis sua utilização frequente para acalmar os animais que sofrem com irritabilidade, ansiedade e estresse entre outros (WICKENS; HELESKI, 2010).

1.3 Drogas ansiolíticas e/ou sedativas/tranquilizantes

1.3.1 ANSIOLÍTICOS: BENZODIAZEPÍNICOS E BARBITÚRICOS

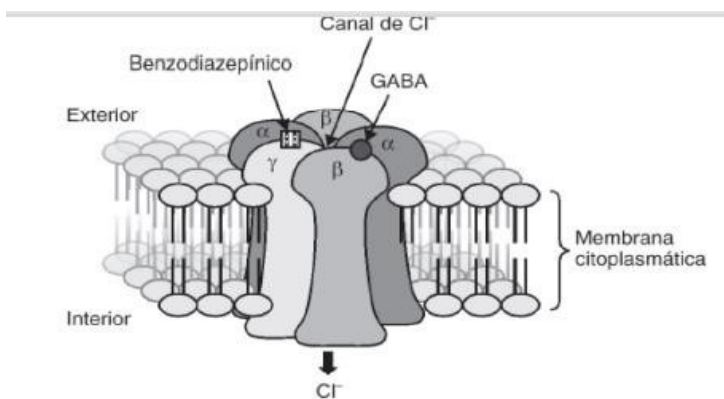
O GABA é um neurotransmissor inibitório, de exclusiva ação central em mamíferos, formado a partir do glutamato o qual é convertido pela enzima descarboxilase do ácido glutâmico e então transportado até os terminais nervosos pelo GAT1. Possui 3 receptores do tipo A, B e C. O receptor A, um canal iônico localizado pós sináptico e extrasináptico, é formado por 5 unidades menores (duas alfa, duas beta e uma gama) acopladas a canais de cloro que ao entrar hiperpolariza a célula, diminuindo a excitabilidade (RANG & DALE, 2016; SPINOSA, 2011).

Os benzodiazepínicos são drogas de ação central que agem sob o receptor de GABA tipo A com efeitos ansiolíticos, sedativos anticonvulsivantes e relaxante muscular. São lipossolúveis e bem absorvidos por todas as vias de administração. Seu sítio de ação no sistema límbico está nas regiões de septo, hipocampo, amígdala e formação reticular, onde atua como agonista gabaérgico, o principal neurotransmissor inibitório central. Atua como agonista dos receptores tipo A, se ligando nas subunidades alfa e gama permitindo a abertura do canal de cloro, este por sua vez, entra e hiperpolariza a membrana neuronal, como resultado não há passagem de impulso nervoso. A exemplo disso surgem 4 efeitos principais: relaxante muscular esquelético devido a depressão supraespinhal, ansiolítico através do sistema límbico com redução consequente da agressividade, efeito hipnótico sobre a formação reticular e límbica que influencia também no sistema de vigília e sono e, por último, efeito anticonvulsivante (SPINOSA, 2011).

Os benzodiazepínicos de uso em equinos são o diazepam e midazolam, como anticonvulsivante e pré-anestésico respectivamente e agem como facilitadores da transmissão

inibitória. O diazepam é a primeira droga de escolha para tratamento das crises epilépticas e em associação com outros agentes anestésicos pode ser usado como anestésico dissociativo. O uso mais aplicado em equinos é como anticonvulsivante na dose de 25 a 50 mg por via intravenosa, enquanto o midazolam pode ser associado na MPA na dose de 0,01 a 0,04 mg/kg por via intravenosa. Os efeitos adversos de ambos os fármacos são incomuns devido a margem de segurança alta, mas, quando ocorrem, são ataxias, excitação, amnésia (nesse caso pode ser positiva quando usado na medicação pré-anestésica) e aumento do apetite (SPINOSA, 2011).

Figura 3 - Receptor gabaérgico do tipo A.



Fonte: SPINOSA, 2011

1.3.2 XILAZINA E OUTROS

A classe dos alfa2-adrenérgicos, na qual estão incluídas a xilazina e detomidina, possui receptores centrais e periféricos com propriedades semelhantes, localizados pré e pós-sinápticos, sendo sítio de ligação de catecolaminas endógenas: norepinefrina (neurônios simpáticos), epinefrina (neurônios da medula suprarrenal) e dopamina (antecessor das anteriores e também é um neurotransmissor central). De modo geral os receptores alfa 2 estão envolvidos na inibição da

A xilazina é considerada um fármaco receptores α_2 adrenérgicos localizados pré-sinápticamente e que quando sofre estimulações impedem a liberação de noradrenalina através da inibição do influxo de íons cálcio na membrana neuronal. Além disso, deve-se considerar que a estimulação destes receptores no SNC promove efeito hipotensor e tranquilizante. Outros efeitos

observados são: sedação, hipose, relaxamento muscular, analgesia visceral, ataxia e depressão do centro vasomotor (SPINOSA & GÓRNIAK, 2006).

1.4 *Cannabis sativa*

1.4.1 Descrição e origem

1.4.1.2 História da Cannabis

A *Cannabis sativa* tem seus usos conhecidos desde 4000 anos antes de Cristo pela medicina chinesa, onde era usada para recreação e procedimentos médicos, incluindo as primeiras cirurgias chinesas como agente anestésico. Seus frutos eram aproveitados como fonte de alimento inicialmente e até os dias atuais as sementes são aproveitadas para produção de óleo na culinária Nepalesa. Muito difundida na Índia também, o uso foi mais associado a rituais religiosos e fins medicinais, como analgésico, anticonvulsivante, tranquilizante, anti-inflamatório dentre outros, por volta de 1000 antes de Cristo. Em geral, em toda a Ásia Central e Ocidental, e Índia há relatos de uso da *Cannabis sativa*, em parte isso se deve ao xamanismo, uma religião ancestral chinesa que utilizava a planta em seus rituais de comunicação com entes falecidos, desaparecidos e animais (ZUARDI, 2006).

Com o uso intenso na Índia, comerciantes árabes que mantinham relações comerciais com o país tiveram acesso à cannabis, em seus relatos era usada como diurético, analgésico, possível tranquilizante e vasto estimulante, entre outros. Através do comércio chegou à África por volta do século 15. (ZUARDI, 2006). As propriedades recreativas foram mais exploradas neste continente onde tornou-se conhecida pelos povos que ali viviam.

Sua chegada nas Américas se deu através de escravos africanos que traziam a planta escondida nas roupas, que na época recebia o nome popular de “banguê”. No Brasil, era utilizada pela classe mais pobre inicialmente e depois cultivada pelos índios, não havia muito interesse por parte do restante da população. Na segunda metade do século XIX que se tornou popular entre os ricos devido às pesquisas de uso medicinal, a partir de então os cigarros de banguê eram comercializados como tratamento para enfermidades respiratórias, entre elas asma, bronquite, catarros. Por volta de 1930 o Catálogo de Extratos Fluidos de Araújo e Lucas listaram as propriedades terapêuticas da Cannabis, entretanto nessa mesma década um delegado brasileiro que condenou o uso da maconha na conferência de Genebra em 1924, incitou perseguições policiais a quem usasse a planta no Brasil, motivando sua proibição total de venda com a justificativa de que

seus efeitos eram tão perigosos quanto os do ópio. Um estudo feito desde 1915 e divulgado em documento oficial do Ministério de Relações Exteriores descreveu não ser observada dependência ou mesmo morte por parte dos usuários de cannabis. A perseguição continuou ferrenha até que em 1938 o Decreto de Lei nº891 proibiu o plantio, cultura, colheita e exploração de maconha e semelhantes em todo Brasil (CARLINI, E., 2006). Mais especificamente, no capítulo II, parágrafo II a lei determinava que: são proibidos no território nacional o plantio, a cultura, a colheita e a exploração, por particulares, da Dormideira "Papaver somniferum" e a sua variedade "Album" (Papaveraceae), da coca "Erythroxylum coca" e suas variedades (Erythroxilaceae) do cânhamo "Cannabis sativa" e sua variedade "indica" (Moraceae) (Cânhamo da Índia, Maconha, Meconha, Diamba, Liamba e outras denominações vulgares) e demais plantas de que se possam extrair as substâncias entorpecentes mencionadas no art. 1º desta lei e Seus parágrafos (BRASIL, 1938)

O gênero *Cannabis* engloba 3 espécies principais, *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*, ambas com propriedades e características distintas, mas com grande potencial terapêutico. Apesar de historicamente ilustrada pelos efeitos psicodélicos, os primeiros registros de seu uso medicinal foram na China há mais de 5.000 anos, no Egito antigo e na Índia há mais de 3.000 anos. Ganhou as farmácias Norte Americanas, entretanto foi criminalizada por volta de 1970 sendo atualmente de interesse pelos efeitos terapêuticos e para fins recreativos (AMIN, 2019). Além disso, na China a planta fornecia matéria prima para confecção de cordas e redes, seus frutos eram aproveitados e as sementes utilizadas para fazer óleo. Ao aquecer a planta feminina os ancestrais descobriram a resina produzida por elas e a distinguir estirpes com mais teor de agente psicoativo (CROCCO, 2020). A *C. indica* possui altas concentrações de delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC), responsável pelo efeito psicoativo da planta. Já a *C. sativa* pode ser usada para fins medicinais devido à sua alta concentração de canabidiol (CBD), com seus efeitos relaxantes e sedativos, entretanto, algumas podem ter mais de 0,3 % de THC produzindo efeitos psicoativos compatíveis com as concentrações dessa substância, mais suaves ou marcantes (MCPARTLAND, 2018).

1.4.2 Componentes da cannabis

1.4.2.1 Δ^9 -Tetrahidocanabinol (THC)

A descoberta das propriedades terapêuticas da cannabis é datada desde 2.000 anos aC, pelo imperador chinês, Shén Nóng, conhecido como agricultor divino. Foi relatado na região de Xinjiang-Uighur, no noroeste da China, a escavação de um homem de aproximadamente 45 anos, enterrado por volta de 750 anos aC que carregava 800 gramas de maconha, com altos teores de Δ^9 -Tetrahidocanabinol. Esse homem aparentava ser de classe social alta, e relatos indicam que a

maconha era cultivada pelo seu povo, e criteriosamente selecionada. Também existem outros casos no centro e sudeste do continente asiático (CROCQ, 2022).

O uso da cannabis ia além de suas propriedades psicoativas, sendo utilizada em cordas e redes, como resina em diversos produtos, entre outros. Ela vem sendo manipulada por inúmeros povos, desde a Eurásia até a Índia, sendo a principal aplicação na medicina no tratamento de náuseas, hiporexia, sono, ansiedade e com finalidade de relaxamento muscular. Ademais, utilizada como anti-inflamatório, antidepressivo em diversas comunidades ao longo da civilização humana, como os gregos, romanos, egípcios, entre outros (CROCQ, 2022).

O seu emprego foi restrito com a implantação da Lei de Imposto sobre a Maconha nos Estados Unidos em 1937, e em 1961 quando foi colocada na lista de entorpecentes criada pelas Nações Unidas (CROCQ, 2022).

A maconha possui mais de 100 canabinóides, sendo os mais importantes o canabidiol (CBD) e THC. O Δ^9 -Tetrahydrocannabinol foi identificado apenas em 1964 em Israel por Mechoulam e Gaoni, com a descrição de seu uso em uma série de patologias, como enxaqueca, neuralgia facial, outras parestesia etc. Essa descoberta foi muito importante e abriu espaço para diversas pesquisas (CROCQ, 2022).

Desses canabinóides presentes, somente THC e seu análogo Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THCV), se ligam aos receptores CB1R e CB2R, possuindo atividade agonista e atividade antagonista para THC e THCV, sendo referidos como receptores de THC/THCV. As enzimas endocanabinóides são aquelas responsáveis pela biossíntese e inativação de mediadores endocanabinóides. “Endocanabinoidoma” é definido como o conjunto de mediadores do tipo endocanabinóide e seus vários receptores, os endocanabinóides e enzimas. A maioria dos mediadores semelhantes aos endocanabinóides não tem influência específica na atividade de CB1R e CB2R (DI MARZO; DE PETROCELLIS, 2015).

O relatório de 2017 da Academia Nacional de Medicina descreveu três aplicações terapêuticas da cannabis, como na dor crônica em adultos; como antiemético em náuseas e vômitos pela quimioterapia; e na melhora dos sintomas da esclerose múltipla. No entanto, é uma droga com efeitos adversos, como o psicotomimético, que leva a déficits cognitivos ou psicose durante o neurodesenvolvimento (CROCQ, 2022).

1.4.2.2 Canabidiol (CBD)

O CBD é um fitocanabinóide natural obtido através das plantas do gênero *Cannabis* onde sua concentração é variada dependendo da espécie, sendo a *Cannabis sativa* a espécie com maior

concentração dessa substância. Outro composto relevante da planta é o THC, que possui efeito psicótico e é usado de forma recreativa, principalmente nos EUA (VRY, 2019; DA LUZ et al., 2020).

Usos Terapêuticos do Canabidiol

Geralmente é utilizado para tratamento de ansiedade em humanos ou mesmo epilepsia nos animais, os ansiolíticos e hipnóticos são empregados com sucesso. Entretanto, causam efeitos adversos indesejados que fazem crescer a busca por um produto que atenda às necessidades dos pacientes sem prejuízo para os mesmos, como o CBD. (DA LUZ et al., 2020; SUNAGA, 2018)

Mesmo o THC em baixas doses promove redução da ansiedade enquanto o CBD modula seus efeitos psicotrópicos e age como ansiolítico provando que os receptores canabinóides neurais podem ser alvo farmacológico para reduzir a ansiedade e promover tranquilização (SUNAGA, 2009). É interessante ressaltar que pequenas doses são necessárias para controle da ansiedade, enquanto altas doses podem promover o efeito ansiolítico (SUNAGA, 2018; VRY, 2019).

O CBD é capaz de se ligar aos receptores CB1 e TPRV1 no córtex pré-frontal, hipocampo e outras estruturas relacionadas com o bem-estar emocional. A atividade desses receptores como descrita nos itens 3.2.1 e 3.2.3 é capaz de promover tranquilidade, analgesia, modulação dos neurotransmissores centrais (VRY, 2019).

A epilepsia é uma doença de nível central causada por hiperexcitação causada por atividade elétrica repetitiva e descompassada dos neurônios podendo ter múltiplas origens como traumas, neoplasias, infecções (DE SIQUEIRA, 2021). Podem ocorrer crises frequentes quando desestabilizadas, bem como crises agudas espaçadas. O controle das crises em cães normalmente é feito com benzodiazepínicos, especialmente o diazepam, endovenosos na abordagem inicial, sendo usados posteriormente barbitúricos, o mais comum fenobarbital ou então brometo de potássio como alternativa de uso doméstico (BING, 2013).

Em todo caso essas drogas apresentam efeitos colaterais importantes como apatia e sonolência no início do tratamento. Mais adiante os cães apresentam resistência à medicação convencional com retorno das crises, sendo necessário ajuste para uma dose superior (BING, 2013).

Em humanos com esquizofrenia o tratamento consiste em antipsicóticos artificiais que causam efeitos adversos como hiperprolactinemia (no caso do haloperidol), tremores musculares (no caso dos APGs), ganho de peso (ASGs) enquanto ao serem tratados com o CBD obtiveram os mesmos efeitos, porém sem complicações (DA LUZ, et al., 2020; QUEIRÓS, 2019)

Apesar de não haver parâmetros com doses seguras para a administração de canabidiol, um estudo realizado por Vaughn *et al.*, em 2020 demonstrou que mesmo doses altas de 62 mg/kg em cães saudáveis não causaram prejuízos à saúde dos animais. Outro estudo realizado por Neto, 2021, em cães com osteoartrite foi utilizada a dosagem de 5 mg/kg BID, PO tendo como resultado melhor qualidade de vida por diminuir a dor crônica e melhorar a mobilidade dos pacientes, não tendo efeitos adversos secundários.

Nos cavalos estereotipados o tratamento varia de acordo com a patologia, por exemplo nos casos de manifestações orais geralmente são instaladas cercas de choque nas superfícies ou mesmo removidas as fontes de apoio, uso de barreiras faciais como focinheiras e máscaras ou até remoção do animal da baia (no caso das estereotipias locomotoras). (KONIECZNIK, 2014)

Por tais razões o uso do canabidiol em associação com as terapias convencionais ou mesmo isolado vem aumentando e demonstrando resultados promissores no tratamento de diversas patologias humanas e animais que justificam o presente estudo.

1.5 Sistema Endocanabinóide

O sistema endocanabinoide corresponde a todas as estruturas envolvidas no recebimento, processamento e efeitos gerados pelas substâncias agonistas, receptores, alvos farmacológicos, ligantes endógenos, enzimas e estruturas anatômicas onde ocorrem a interação entre a substância e receptores específicos. Diante disso, fica claro que a etanolamida (anandamida) e o araquidonoil são exemplos de agonistas dos receptores CB1 e CB2 ambos acoplados a proteína G, sendo os primeiros ligantes endógenos identificados. Assim, deve-se considerar o processo ocorre através de internalização dos ligantes endógenos e receptores transmembrana, mediada pelos canais iônicos até os neurotransmissores. Em seguida ocorre a hidrólise da anandamida e 2-AG feita pelas enzimas amida hidrolase (FAAH) e lipase monoacilglicerol (MGL) respectivamente (SAITO, 2010; GODOY-MATOS, 2006).

Os endocanabinóides seguem um curso de produção e liberação especial, sendo produzidos pelos neurônios pós-sinápticos (após entrada de cálcio) e transformados por suas respectivas enzimas (FAAH e MGL) mediante demanda, e liberados na membrana pré e pós-sináptica por difusão livre, de modo que não são reservados em vesículas para uso posterior (SAITO, 2010; GODOY-MATOS, 2006; VRY, 2019). Após liberação eles se ligam aos seus receptores respectivos (CB1 e CB2) e medeiam processos importantes no organismo devido sua ampla distribuição, tais como inflamação, perda de peso, memória, dor, ansiedade, imunidade e outros (FONSECA, 2013; VRY, 2019).

1.5.1 Receptor CB1

Amplamente distribuído nas membranas pré-sinápticas do tecido nervoso, grande parte no hipocampo, vias dopaminérgicas, córtex central núcleos estriatais e cerebelo, também responsável pelo efeito psicotrópico do ligante exógeno THC e demais reações neurocomportamentais (VRY, 2019). Também estão presentes em tecidos periféricos importantes como adipócitos, hepatócitos, musculatura e sistema digestório (GODOY-MATOS, 2006).

É um receptor acoplado à proteína Gi preferencialmente, mas podendo estar acoplado a Go, em todo caso sua ativação inibe o sistema adenilato ciclase que culmina na saída de K^+ pré-sináptico além da ativação de MAP quinases. Por fim, o resultado é hiperpolarização neuronal e diminuição da liberação de demais neurotransmissores como GABA e glutamato. A nível externo o que se tem é o efeito ansiolítico. Deve-se considerar também que no trato gastrointestinal, a ativação dos receptores canabinoides modula a motilidade, a secreção do suco gástrico e hormônios, o apetite, bem como a permeabilidade do epitélio intestinal (CHAVES, 2008; VRY, 2019).

Em linhas gerais, CB1 é expresso no SNC, sendo o receptor acoplado à proteína G mais abundante do cérebro. Encontra-se amplamente distribuído em neurônios pré-sinápticos, medula espinhal e nos gânglios da raiz dorsal. Quando ativado, CB1 atua em diferentes mecanismos celulares, incluindo a inibição dos canais de cálcio dependentes de voltagem na membrana pré-sináptica de neurônios excitatórios e inibitórios, o que resulta no bloqueio da liberação de neurotransmissores. **1.5.2 Receptor CB2**

O CB2 é prevalente em sistema imunológico e hematopoiético, mas também pode ser encontrado na micróglia e fenda pós-sináptica no SNC. Também acoplado a proteína Gi, atuando pelo mesmo mecanismo de ação do receptor CB1, com o qual possui 44% de semelhança aminoacídica (VRY, 2019; COSTA, 2011).

Seus principais efeitos estão relacionados à proteção inflamatória uma vez que participa da regulação de citocinas mediando também a dor. No sistema nervoso está expresso nos gânglios da raiz dorsal e medula espinhal onde tem efeito analgésico sobre a dor neuropática (JAVORNIK, 2018).

1.5.3 Receptor TPRV1

O receptor potencial transitório de vanilóide tipo 1 (TPRV1) é um canal iônico e também tem distribuição periférica, onde pode ser ativado pelo calor, baixo pH e capsaicina que demonstram o papel do receptor no recebimento de estímulos abrasivos (SAITO, 2010; SZALLASI, 2007). É sítio de ligação para proteínas inflamatórias e endocanabinóides, como o 2-AG e AEA, e para os canabinóides exógenos como o THC e CBD (NETO, 2021).

Seu mecanismo de ação é através de quinases que são ativadas ao receberem ligantes do receptor vanilóide tais como proteínas inflamatórias, serotonina e estímulos danosos. A proteína quinase ativa o complexo cálcio/calmodulina e produz metabólitos do ácido araquidônico. A fosforilação sensibiliza o receptor enquanto o inverso causa dessensibilização, esse fato é importante pois há receptores canabinóides e opióides em associação com vanilóides e que podem ser influenciados por sua ativação, ou seja, promover alívio da dor.

É importante ressaltar a grande quantidade de receptores vanilóides presentes no trato gastrointestinal responsivos a antagonistas; estudos com camundongos mostraram o perfil analgésico dos antagonistas de TPRV1 (SZALLASI, 2007). Além disso, está presente em vias algicas e inflamatórias em estudos com camundongos expostos a dor neuropática aguda e crônica. Isso se deve a sua distribuição central na substância negra, hipocampo, hipotálamo, córtex e cerebelo, onde recebe o estímulo doloroso. Em pH baixo a estrutura do receptor é modificada de forma que interage mais facilmente com a anandamida, isso se deve a abertura estendida do canal que também favorece a ligação da capsaicina, substância que confere o ardor da malagueta e promove alívio da dor entre outras funções (CORTRIGHT, 2004; NETO, 2021; SZALLASI, 2007).

JUSTIFICATIVA

A medicina moderna em geral tem empregado o CBD para o tratamento de patologias tais como epilepsia, Alzheimer, ansiedade, doença de Parkinson, esquizofrenia e outras, tendo sucesso em ambos os tratamentos (DA LUZ et al., 2020). Seu uso na medicina veterinária ainda é limitado estando mais associado ao tratamento de epilepsia em cães, combinado com fármacos de escolha, onde estudos ainda estão em andamento (DE OLIVEIRA FERRONI, 2020).

Levando em consideração tais informações, esse estudo busca uma alternativa para a contenção química dos equinos através da administração via oral de CBD, para conhecer seus potenciais efeitos ansiolíticos/sedativos, doses adequadas e sistemas envolvidos na ação do composto. Deve-se notar que as proibições e restrições acerca de seus usos potenciais levam a perdas por parte da medicina humana e animal. Esse estudo, portanto, visa mostrar os benefícios que o CBD pode proporcionar a equinos afligidos por estereotípias e estresse crônico, não solucionáveis apenas com medicamentos convencionais e para além disso oferecer uma alternativa de suporte ao veterinário e criador de cavalos na lida diária com o animal. Mostrando, dessa forma, ser um importante coadjuvante ou mesmo a principal droga de escolha (WICKENS; HELESKI, 2010).

Ao observar como o modelo atual de criação de cavalos pode trazer ansiedade, depressão e distúrbios psicológicos ainda pouco conhecidos, se faz necessário buscar formas mais seguras de intervir nessas patologias, sem prejuízo ainda maior para o animal e seu criador. O presente trabalho pode contribuir para melhorar a qualidade de vida dos animais, uma vez que o canabidiol demonstra resultados positivos em estudos experimentais com animais. O desenvolvimento de pesquisas científicas fornecerá embasamento para minimizar os problemas apresentados comumente pelos equinos com cólica, perda de peso, desgaste emocional, entre outras.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Reunir e relacionar dados científicos a respeito da ansiedade na espécie equina, bem como o possível uso terapêutico do canabidiol para tratamento desse distúrbio.

3.2 Objetivos específicos

- Fundamentar o tratamento de ansiedade e agressividade equina através de levantamento bibliográfico;
- Discorrer sobre as causas de ansiedade nos equinos;
- Discutir o efeito ansiolítico do canabidiol em equinos;
- Contribuir para o melhor entendimento e desmistificação dos usos medicinais da Cannabis;
 - Propor um tratamento coadjuvante para as estereotípias equinas;

4. METODOLOGIA

Como apresentado por Denise Yochimura em seu TCC em 2019, a pesquisa é a aquisição de conhecimentos que leva à reflexão através de metodologias científicas que possibilitem adquirir respostas, bem como novas perguntas, diante de problemas que afetam a vida de todo ser vivo neste planeta (GIL, 2008). Neste trabalho utilizamos as ferramentas básicas de busca científica, PUBMED, Scielo, livros, e revistas científicas.

Um trabalho que envolve uma pesquisa de levantamento bibliográfico desenvolve, pondera e altera conceitos e ideias, com a finalidade de ampliar o conhecimento nesta área específica. Assim, reveste-se de particular importância uma investigação ampla, proporcionando uma visão geral acerca de um fato, colocando o pesquisador em contato direto com tudo o que foi escrito, dito ou filmado sobre determinado assunto (MARCONI; LAKATOS, 2003).

Ainda, segundo Marconi e Lakatos (2010) a pesquisa bibliográfica tem como finalidade “[...] colocar o pesquisador em contato direto com tudo o que foi escrito [...]” (2010, p. 166). Neste sentido, ela permite “[...] o exame de um tema sob novo enfoque ou abordagem, chegando a conclusões inovadoras” (MARCONI; LAKATOS, 2010, p. 166)

O estudo desenvolvido utilizou as principais bases de dados em saúde, sendo elas: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PubMed e Periódico Capes. Os descritores utilizados foram extraídos do Decs (Descritores em ciência da saúde) e MeshTerms (NCBI), e foram “Canabidiol”, “Ansiedade”, “Ansiedade em equinos”, “Estereotipias”, “Agentes ansiolíticos”, “Estresse equino”, “História da cannabis”, “*Cannabis sativa*”. Para se estabelecer uma estratégia de busca, os descritores Boleanos “AND” e “OR” foram utilizados para otimizar a busca e aperfeiçoar a estratégia desse estudo.

Além disso, deve se considerar que outros trabalhos publicados também foram implementados devido sua relevância para o entendimento do tema (Cross Reference). Além disso, foi considerado para composição deste trabalho livros baseados na área de Medicina Veterinária, como “Semiologia Veterinária” e “Guia Terapêutico Veterinário”.

4 RESULTADOS

Tabela 1. Resultados individuais de cada estudo

AUTOR E ANO	DOSE DE CBD	DIAGNÓSTICO	RESULTADO
GARCIA et al 2020	Sem especificação	Existem poucos relatos in vivo da Cannabis em animais, porém, sua aplicação como analgésico e anti convulsivante demonstra-se relevante. Há interesse no estudo do Cannabidiol, derivado da planta, como analgésico em cães, principalmente por este não ser aditivo nem alucinógeno	Diante do exposto, verifica-se a importância da busca de conhecimento acerca do uso da Cannabis em cães com dores crônicas, visto que, apresenta ação analgésica nesta espécie, entretanto, é necessário maior estudo para afirmar a segurança de sua aplicação terapêutica nestes animais.
O'SULLIVAN 2022	Sem especificação	Há uma abundância de evidências que demonstram o anti- ações inflamatórias de canabinóides. É amplamente assumido que a maioria desses efeitos é mediada pelo receptor CB2, que é expresso por uma ampla gama de células imunes.	Há convergência de efeitos dos canabinóides, atuando via superfície celular e receptores nucleares, na função imune celular que oferece promessa para a terapia direcionada de uma variedade de doenças imunes, particularmente neuroinflamatórias.
SCHIER et al, 2019	Sem especificação	Como o CBD não tem efeitos psicoativos e não afeta a cognição, possui um perfil de segurança adequado, boa tolerabilidade, resultados positivos em testes com seres humanos e um amplo espectro de ações farmacológicas, esse composto canabinoide parece estar mais próximo de ter suas descobertas preliminares na ansiedade traduzidas para a prática clínica.	Em relação aos efeitos ansiolíticos do CBD, as evidências mais consistentes apontam para o envolvimento do sistema serotoninérgico, provavelmente através da ação direta dos receptores 5-HT1A, embora outros sistemas, como o próprio sistema endocanabinoide, também podem estar envolvidos.

IYER et al,2020	Sem especificações	Os efeitos neuroquímicos em regiões específicas do cérebro e sistemas de neurotransmissores observados nesses estudos com animais parecem afetar a função cognitiva, a atividade motora e a sensibilidade às drogas.	A cannabis teve ação no sistema nervoso se apresentando como um potencial agente tóxico para os animais estudados. Se houver a necessidade de administração não se recomenda o uso de fumaça.
-----------------	--------------------	--	---

5. DISCUSSÃO

Gagliazzo et al. (2022), demonstrou a distribuição de receptores canabinóides nos gânglios dorsais cervicais de equinos, obtendo resultado positivo na identificação de 4 deles, sendo o TRPV1 e PPAR γ com reatividade acima de 80%. Com isso tem-se base fisiológica para exploração desses receptores no suporte analgésico e anti-inflamatório, patologias viscerais dolorosas, entre outras. Apesar de não haver estudos suficientes propondo doses seguras para utilização do CBD em equinos, um estudo de caso resultou promissor no tratamento da dor neuropática, com melhora em 36 horas, utilizando as doses aproximadas de humanos (0,5 mg/kg) duas vezes ao dia, com reduções gradativas a partir de melhora da paciente (ELLIS, 2021).

Na medicina veterinária o uso de óleo enriquecido com CBD tem se tornado cada vez mais comum no tratamento de patologias variáveis em cães. No caso de epilepsia idiopática, por exemplo, a dose de 2,5 mg/kg via oral duas vezes ao dia apresentou resultados satisfatórios com redução das crises epiléticas em 33%, podendo ser coadjuvante no tratamento convencional (MCGRATH, 2019).

Ainda em cães, outra patologia tratável com canabidiol pode ser a osteoartrite, doença articular degenerativa com perda da cartilagem articular e formação de artefatos ósseos na superfície (NETO, 2021). As proliferações ósseas bem como o processo inflamatório local causam muita dor ao animal em caráter crônico. Doses de 5mg/kg duas vezes ao dia, via oral colaboram na terapêutica dessa doença, com redução de 58% da dor na segunda semana de tratamento (NETO, 2021). Esse é um dado importante pois os equinos também são susceptíveis ao desenvolvimento da osteoartrite e outras doenças causadoras de dor crônica (CABETE, 2018).

É importante considerar que o canabidiol, ou CBD pode atuar efetivamente no sistema nervoso e agir no tratamento de determinadas doenças, como a epilepsia, bem como atuar no

controle da ansiedade de equinos. Além disso, a literatura mostra que o canabidiol apresenta possíveis benefícios terapêuticos no tratamento de doenças degenerativas, dor crônica e até contribuir para melhoria no sistema imune (MCGRATH, 2019)..

Assim, no Brasil, o CBD pode ser encontrado em medicamentos vendidos em farmácias, com nomes comerciais como Canabidiol Prati-Donaduzzi, Canabidiol Collect ou Canabidiol Farmanguinhos, e a sua venda é feita mediante apresentação de receita médica de controle especial (IYER et al,202)

É importante considerar que algumas evidências sugerem que a administração de canabidiol com cerca de 20 mg/ml por via oral, com o auxílio de uma seringa dosadora. Ao tomar o medicamento, deve-se ter cuidado para não direcionar a seringa para a garganta, para que o medicamento não cause engasgo. A dose diária de canabidiol varia de 2,5 a 25 mg por quilo de peso, ou de acordo com a orientação do médico veterinário, que leva em consideração a gravidade da doença, idade da pessoa e resposta ao tratamento (SCHIER et al, 2019).

6. CONCLUSÃO

Ao longo da história humana a cannabis teve seu uso defendido e abominado em diferentes épocas, culturas e situações. Com a tecnologia científica avançada o isolamento de suas substâncias componentes permitiu identificar que para além do uso recreativo elas podem colaborar para salvar vidas e tratar doenças. Com a modernidade também vieram os modelos de criação e condicionamento animal que os distanciam de seu comportamento natural. O estresse e desequilíbrio mental prejudicam os equinos tornando-os agressivos, compulsórios e ansiosos em diversas situações.

O canabidiol mostra seu potencial calmante e analgésico na medicina humana há algum tempo, entretanto é incomum seu uso na veterinária, salvo casos específicos nos cães. A produção desta revisão bibliográfica visa explicar as informações que embasam o uso de doses seguras de canabidiol em equinos para tratamento ou prevenção de estereotípias e conseqüentemente evitar problemas maiores a vida do animal.

Deve ser levado em consideração a rotina do profissional veterinário e outros trabalhadores que lidam com os animais. Na rotina diária acidentes não são incomuns de ambas as partes. Os animais saudáveis já apresentam riscos por suas ações inesperadas numa tentativa de se defender. Em casos em que estão com as emoções alteradas, seja por uma patologia física ou mental, o paciente pode causar graves acidentes. Para além do veterinário, o criador de cavalos também é

prejudicado a partir do momento em que a correção odontológica aumenta de frequência devido a estereotipia, ou este animal desenvolve uma síndrome cólica por ingestão de areia entre outros. Além do prejuízo econômico, em ambos os lados, veterinário, criador e cavalo, deve ser considerado o impacto emocional que o equino e os humanos que zelam por ele sofrem. Portanto, a expectativa é que sejam conhecidas e ajustadas as doses de canabidiol este sirva de suporte em tratamentos e na lida com o cavalo.

7. REFERÊNCIAS

AMIN, Md Ruhul; ALI, Declan W. Pharmacology of medical cannabis. **Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology**, p. 151-165, 2019.

ARAÚJO, Pollyanna Cardoso. Demandas fisiológicas e alterações decorrentes do esforço em equinos de polo de baixo handicap. 2013.

BESSA, Fernando Jahn; LEME, Denise Pereira. CRIAÇÃO DE CAVALOS DE USO POLICIAL MILITAR NA POLÍCIA MILITAR DE SANTA CATARINA. **Revista do Instituto Brasileiro de Segurança Pública (RIBSP)-ISSN 2595-2153**, v. 3, n. 7, p. 105-117, 2020.

BAIK, Ja-Hyun. Stress and the dopaminergic reward system. **Experimental & molecular medicine**, v. 52, n. 12, p. 1879-1890, 2020. BING, Rafaela Scheer. Epilepsia em cães. 2013.

BRETAS-VIANA, Fernando A. Guia Terapêutico Veterinário. **Lagoa Santa: Gráfica e**, 2014.

CABETE, Ana Catarina Silva. Osteoartrite Equina: Revisão Bibliográfica e Terapias Atuais. 2018.

CAMPOS, CALVIN TOSTA MAZZONI; TOSTA, Calvin. **O emprego do cavalo no Exército como meio de projeção do exército através do desporto equestre**. 2017.

Cannabis & Saúde. **Sativa: Efeitos, Uso Medicinal e Diferenças em Relação à Indica**. Disponível em: <https://www.cannabisesaude.com.br/sativa/>. Acesso: 09/02/2023

CARLINI, Elisaldo Araújo. A história da maconha no Brasil. **Jornal brasileiro de psiquiatria**, v. 55, p. 314-317, 2006.

CHAVES, Gabriela Pena. **Sistema canabinóide e seu possível papel em processos de neuroproteção e plasticidade: estudos in vivo e in vitro**. 2008. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

CIESLAK, Michael et al. Colours of domestication. **Biological Reviews**, v. 86, n. 4, p. 885-899, 2011.

CORTRIGHT, Daniel N.; SZALLASI, Arpad. Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1: an update. **European journal of biochemistry**, v. 271, n. 10, p. 1814-1819, 2004.

COSTA, José Luis G. Pinho et al. Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 60, p. 111-122, 2011.

COSTA, MRT da R. A História dos eqüinos na Amazônia: ênfase ao cavalo marajoara. In: **Embrapa Amazônia Oriental-Artigo em anais de congresso (ALICE)**. In: ENCONTRO INTERNACIONAL DA PECUÁRIA DA AMAZÔNIA, 1., 2008, Belém, PA. Meio ambiente e pecuária:[anais]. Belém, PA: FAEPA; Instituto Frutal; SEBRAE-PA, 2008., 2008.

CROCQ, Marc-Antoine. History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 223, 2020.

DI MARZO, Vincenzo; PISCITELLI, Fabiana. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. **Neurotherapeutics**, v. 12, p. 692-698, 2015.

DA LUZ, Gabriel Hamerski Costa et al. CANABIDIOL E SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS.

DE JESUS MENDES, Laydiane et al. Perfil hematológico de equinos em repouso e após participação em prova de team penning. **Investigação científica e técnica em ciência animal**, 2018.

DE OLIVEIRA FERRONI, Letícyia et al. Epilepsia idiopática em cães: aspectos terapêuticos. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 76485-76501, 2020.

DE PAULA, Renata Alves et al. ANÁLISE COMPARATIVA DE PARÂMETROS INDICADORES DO ESTADO DE ESTRESSE EM EQUINOS CRIADOS EM SISTEMA EXTENSIVO E INTENSIVO. **Revista Unimar Ciências**, 2021.

DE SIQUEIRA, Emerson Gonçalves Martins; BOTTOSSO, Bárbara Marchesin. Uso da Cannabis na epilepsia humana e canina. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 19, n. 1, 2021.

CIESLAK, Michael et al. Colours of domestication. **Biological Reviews**, v. 86, n. 4, p. 885-899, 2011.

DIAZ GONZALEZ, Felix Hilario; SILVA, Sergio Ceroni da. **Introdução à bioquímica clínica veterinária**. Editora da UFRGS, p. 429, 2017.

ELLIS, KL; CONTINO, EK Tratamento com canabidiol em equino com alodinia mecânica. **Educação Veterinária Equina**, v. 33, n. 4, pág. e79-e82, 2021.

FEITOSA, FRANCISCO LEYDSON F. Semiologia veterinária: A arte do diagnóstico—3°. **São Paulo**, p. 640, 2014.

FERRAZ, G. de C. et al. Influência do treinamento aeróbio sobre o cortisol e glicose plasmáticos em equinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 62, p. 23-29, 2010.

FERREIRA DA SILVA, Daniele Oliveira et al. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Ansiedade. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 6, n. 2, 2017.

FONSECA, B. M. et al. O Sistema Endocanabinóide—uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 2, n. 2, p. 37-44, 2013.

FREITAS RODRIGUES, Beatriz et al. ritmo circadiano do cortisol e perfil bioquímico de equinos crioulos submetidos à prova simulada de laço comprido. **Jornada de iniciação científica e tecnológica**, v. 1, n. 11, 2021.

GALIAZZO, Giorgia et al. Distribuição celular de receptores relacionados a canabinóides TRPV1, PPAR-gama, GPR55 e GPR3 nos gânglios da raiz dorsal cervical de equinos. **Equine Veterinary Journal**, v. 54, n. 4, pág. 788-798, 2022.

GODOY-MATOS, Amélio F. de et al. O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 390-399, 2006.

GONTIJO, Lilian A. et al. Bem-estar em equinos do Jockey Club do Paraná: indicadores clínicos, etológicos e ritmo circadiano do cortisol. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, p. 1720-1725, 2018.

GRIEBLER, Letieri; BACHAMANN, Janine; PRESTES, Alan Miranda. AVALIAÇÃO DE ESTEREOTIPIAS DE EQUINOS SEMI-ESTABULADOS. **Anuário Pesquisa e Extensão Unoesc Xanxerê**, v. 5, p. e27040-e27040, 2020.

HILAL-DANDAN, Randa; BRUNTON, Laurence. **Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman**. AMGH Editora, 2015.

JAVORNIK, Marcelo de Ávila. Participação dos receptores canabinóides CB1 e CB2 periféricos no efeito anti-hipernociceptivo da gabapentina no modelo de dor neuropática induzida por ligadura parcial do nervo isquiático em camundongos. **Medicina-Pedra Branca**, 2018.

KONIECZNAK, Paula et al. Estereotípias em equinos. **Revista Veterinária em Foco**, v. 11, n. 2, 2014.

LEAL, Baity Boock. Avaliação do bem-estar dos eqüinos de cavalaria da Polícia Militar de Minas Gerais: indicadores etológicos, endocrinológicos e incidência de cólica. 2007.

LEITE FELIX, Francisco Kennedy; GOMES DE ALENCAR, Francisco Amaro. O VAQUEIRO E A VAQUEJADA: DO TRABALHO NAS FAZENDAS DE GADO AO ESPORTE NAS CIDADES. 2012.

LEMES, D. P. et al. Manual de Boas-Práticas de Manejo em Equideocultura. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Mobilidade Social, do Produtor Rural e Cooperativismo. Brasília: MAPA/ACE/CGCS, 50p, 2017.

MCGRATH, Stephanie et al. Ensaio clínico randomizado cego controlado para avaliar o efeito da administração oral de canabidiol, além do tratamento antiepiléptico convencional na frequência de convulsões em cães com epilepsia idiopática intratável. **Journal of the American Veterinary Medical Association** , v. 254, n. 11, pág. 1301-1308, 2019.

MCPARTLAND, John M. Cannabis systematics at the levels of family, genus, and species. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 3, n. 1, p. 203-212, 2018.

MOTA, Jozivaldo Silva. Concentrações plasmáticas de cortisol e parâmetros sanguíneos, bioquímicos e fisiológicos em eqüinos sob dieta com diferentes níveis de fibra. 2007.

NETO, Madalena Sofia Pereira Luca et al. **Estudo preliminar sobre a eficácia anti-inflamatória e analgésica do canabidiol em cães com osteoartrite**. 2021. Dissertação de Mestrado.

PAGLIOSA, G. M. et al. ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE ESTEREOTIPIAS EM EQÜINOS DE CAVALARIA. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n. 2, 2008.

PEIXOTO, L. dos S. F.; LIMA, I. F. M. de; SILVA, C. P. da; PIMENTEL, L. G.; LIMA, V. B. de S. R.; SANTANA, K. R. de; JÚNIOR, F. B. da P.; PAZ, E. S. L. da. Ansiedade: o uso da Cannabis sativa como terapêutica alternativa frente aos benzodiazepínicos / Anxiety: the use of Cannabis

sativa as an alternative therapy in front of benzodiazepinics. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 6, n. 7, p. 50502–50509, 2020.

PEREIRA, Tayanne Jadna Mendonca. Estereotípias orais em equino confinados: revisão bibliográfica. 2016.

Rang, H.P; Dale, M.M. **Farmacologia** Editora Elsevier, 8 edição, 2016.

QUEIRÓS, Tiago et al. Esquizofrenia: O Que o Médico Não Psiquiatra Precisa de Saber. **Acta Medica Portuguesa**, v. 32, n. 1, 2019.

ROESSLER, Martha; RINK, Bjarke. Esportes hípicas. **Atlas do esporte no Brasil. Rio de Janeiro: CONFEF**, p. 8216-8219, 2006.

SAITO, Viviane M.; WOTJAK, Carsten T.; MOREIRA, Fabrício A. Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders?. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 32, p. 57-514, 2010.

STEINER, Denis; ALBERTON, Luiz Romulo; MARTINS, Wiliam Del Conte. Aerofagia em equinos: revisão de literatura. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 16, n. 2, 2013.

SUNAGA, Bruna Yumi. Efeitos terapêuticos e tóxicos da Cannabis sativa. 2018.

SZALLASI, Arpad et al. O receptor vanilóide TRPV1: 10 anos desde a clonagem do canal até a prova de conceito do antagonista. **Nature reviews Drug discovery**, v. 6, n. 5, pág. 357-372, 2007.

TRANQUILLI, William J. et al. **Lumb & Jones anestesiologia e analgesia veterinária**. 2013.

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

VENTURA, Eduardo Henrique; KOLLENBERG JR, Marcelo Alexandre. A VAQUEJADA: MANIFESTAÇÃO CULTURAL OU MAUS TRATOS AOS ANIMAIS?. **Anuário Pesquisa e Extensão Unoesc São Miguel do Oeste**, v. 4, p. e21222-e21222, 2019.

VIEIRA, Anderson Roberto Assunção. Distúrbios de comportamento, desgaste anormal dos dentes incisivos e cólica em equinos estabulados no 1º regimento de cavalaria de guardas, Exército Brasileiro, Brasília-DF. 2006.

VRY, Sarah Vignoto et al. Evidências científicas da associação de canabidiol e tetrahydrocannabinol na ansiedade, na depressão e na esquizofrenia. 2019.

WUTKE, Saskia et al. The origin of ambling horses. **Current Biology**, v. 26, n. 15, p. R697-R699, 2016.

WILLIAMS, W. A.; POTENZA, M. N. Neurobiologia dos transtornos do controle dos impulsos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.30, p.24-30, 2008.

ZUARDI, Antonio Waldo. História da cannabis como medicamento: uma revisão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, p. 153-157, 2006.

"**Glândulas adrenais**" em *Só Biologia*. Virtuoso Tecnologia da Informação, 2008-2023. Consultado em 16/02/2023 às 15:17. Disponível na Internet em <https://www.sobiologia.com.br/conteudos/FisiologiaAnimal/hormonio5.php>