

# Efeitos presuntivos do óleo de *Cannabis* spp. associado ao *Viscum album* no tratamento paliativo do linfoma canino, após uso de corticoterapia: relato de caso

Presumptive effects of *Cannabis* spp. associated with *Viscum album* in the palliative treatment of canine lymphoma, after use of corticosteroid therapy: case report

Júlia Soares Dinelli Maia<sup>1</sup>, Vanessa Correa Barbosa Gomes<sup>1</sup>, Rafaela Cristina Silva Fortes Pinto<sup>2</sup>, Mário dos Santos Filho<sup>3</sup>, Greiciane França Bronzato de Almeida<sup>4</sup>

Como citar esse artigo. Maia JSD, Gomes VCB, Pinto RCSF, Santos Filho M, Almeida GFB. Efeitos do óleo de cannabis associado ao *Viscum album* no tratamento alternativo de linfoma canino: relato de caso. Rev Fluminense de Extensão Universitária. 2023;13(2):22-29.

## Resumo

A alta prevalência de neoplasias diagnosticadas em cães, torna-se necessário maiores estudos junto as terapias e protocolos na oncologia veterinária. O linfoma é um tumor agressivo e definido como uma proliferação de linfócitos de maneira descontrolada que apresenta diversos graus de diferenciação e com a sintomatologia relacionada aos órgãos acometidos, tendo a quimioterapia como o tratamento de eleição. O presente relato descreve um caso clínico em um cão macho, sem raça definida, de 10 anos, pesando em torno de 8 kg, com histórico clínico de linfonodomegalia generalizada, dispneia, insônia, vocalização e hepatoesplenomegalia discreta, com diagnóstico citológico para linfoma. A conduta terapêutica foi um protocolo utilizando o óleo de *Cannabis* spp. associado ao *Viscum album*, com regressão de alguns sinais clínicos do paciente canino, como a vocalização, regressão do quadro de insônia, cão mais ativo, eupneia e ausência visual e palpável da linfadenopatia submandibular bilateral, atentando-se ao fato do uso prévio de corticoesteróides. Após suspensão do tratamento pelo tutor, passados 3 meses, o cão teve piora no quadro clínico apresentando dispneia, alopecia, um nódulo com aumento expressivo de tamanho na lateral esquerda e direita do pênis e o baço com tamanho aumentado, posteriormente, veio ao óbito. Com esse viés, a dificuldade durante o processo de decisão clínica, dentre os resultados esperados, sugere-se melhores estudos para a padronização e o aprimoramento do protocolo terapêutico com uso das bases citadas.

**Palavras-chave:** Oncologia veterinária, cão, terapêutica.



## Abstract

The high prevalence of neoplasms diagnosed in dogs makes it necessary to carry out further studies on therapies and protocols in veterinary oncology. Lymphoma is an aggressive tumor and is defined as an uncontrolled proliferation of lymphocytes that presents different degrees of differentiation and with symptoms related to the affected organs, with chemotherapy as the treatment of choice. The present report describes a clinical case in a 10-year-old male mixed breed dog, weighing around 8 kg, with a clinical history of generalized lymph node enlargement, dyspnea, insomnia, vocalization and mild hepatosplenomegaly, with a cytological diagnosis of lymphoma. The therapeutic approach was a protocol using *Cannabis* spp. oil. associated with *Viscum album*, with regression of some clinical signs of the canine patient, such as vocalization, regression of insomnia, more active dog, eupnea and visual and palpable absence of bilateral submandibular lymphadenopathy, paying attention to the fact of previous use of corticosteroids. After suspension of treatment by the owner, after 3 months, the dog's clinical condition worsened, presenting dyspnea, alopecia, a nodule with a significant increase in size on the left and right side of the penis and an enlarged spleen, which later died. With this bias, the difficulty during the clinical decision process, among the expected results, better studies are suggested for the standardization and improvement of the therapeutic protocol using the aforementioned bases.

**Keywords:** Veterinary oncology, dog, therapy.

## Introdução

Linfomas são tumores diversificados com origem nas células linforreticulares, frequentemente reportados na rotina clínica. A sua classificação dependerá de alguns fatores, como a localização anatômica, critérios histopatológicos e características imunofenóticas. No cão, o linfoma multicêntrico é o de maior incidência. No

entanto, a etiologia é idiopática<sup>1</sup>. A sintomatologia dependerá do estado de agravamento clínico do paciente<sup>2</sup>. A abordagem terapêutica é estipulada dependendo do estágio e subestágio da doença, presença ou ausência de síndrome paraneoplásica, estado fisiológico geral do animal, além da situação financeira e tempo dos tutores. Comumente, a terapia de escolha é a quimioterapia<sup>1</sup>, mas algumas terapias alternativas vem apresentando resultados

Afiliação dos autores:

<sup>1</sup>Discente do curso de Medicina Veterinária - Universidade de Vassouras, Vassouras-RJ, Brasil.

<sup>2</sup>Médica Veterinária Autônoma, Barra Mansa-RJ, Brasil.

<sup>3</sup>Docente do Programa de Mestrado Profissional em Diagnóstico em Medicina Veterinária – Universidade de Vassouras, Vassouras-RJ, Brasil.

<sup>4</sup>Docente do Curso de Enfermagem da Universidade de Vassouras, Pólo Saquarema, Saquarema-RJ, Brasil.

\* Email de correspondência: jusdmaia@hotmail.com

Recebido em: 14/11/2023. Aceito em: 07/12/2023.

promissores em seus protocolos de utilização<sup>3</sup>.

Dentro do cenário da medicina alternativa e integrativa, através da progressão científica, conseguiu-se a extração e manipulação do óleo de *Cannabis sativa* L., para adaptação das necessidades terapêuticas em pacientes com câncer. Este método mostra-se complementar para a potencialização dos efeitos desejados e a diminuição dos efeitos adversos. Os princípios ativos citados são os canabinoides, sendo que os principais usados na medicina são os CBD (canabidiol) e THC (tetrahydrocannabinol). Esses compostos vêm se tornando promissores devido à sua ação no controle da dor e vômito, efeitos ansiolíticos, ação anticonvulsivante, atividade antitumoral e anti-inflamatória<sup>4</sup>.

A aplicação da planta *Viscum album* na oncologia veterinária foi uma evolução terapêutica, pois através da extração total da planta conseguiu-se o medicamento utilizado de forma complementar no tratamento de câncer. Os seus principais componentes são as lectinas, viscotoxinas e polissacarídeos, e quando combinados têm efeito antitumoral e ação imunoestimulante<sup>5</sup>.

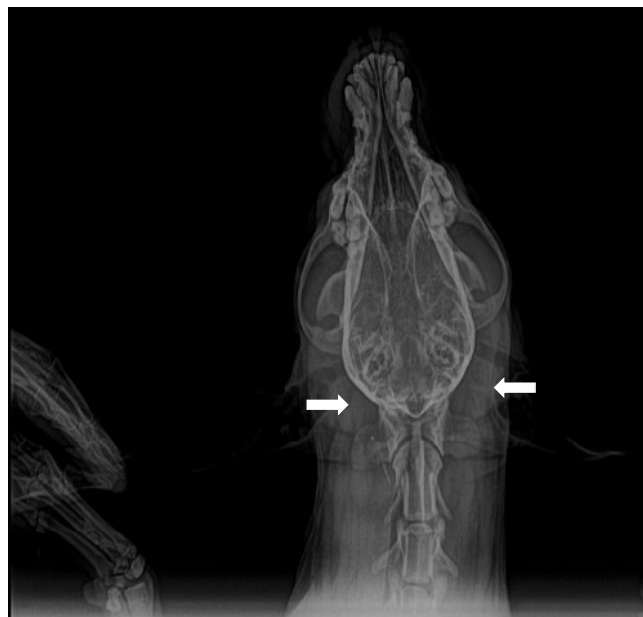
Métodos de medicina alternativa vêm sendo aplicadas na medicina veterinária e apresentando bons resultados<sup>3</sup>. Diante disso, o presente estudo descreve um caso clínico do uso do tratamento alternativo de linfoma através de canabinoides associado ao *Viscum album* em um cão macho, sem raça definida, com 10 anos, sugerindo seus efeitos terapêuticos e possíveis efeitos adversos.

## Relato de caso

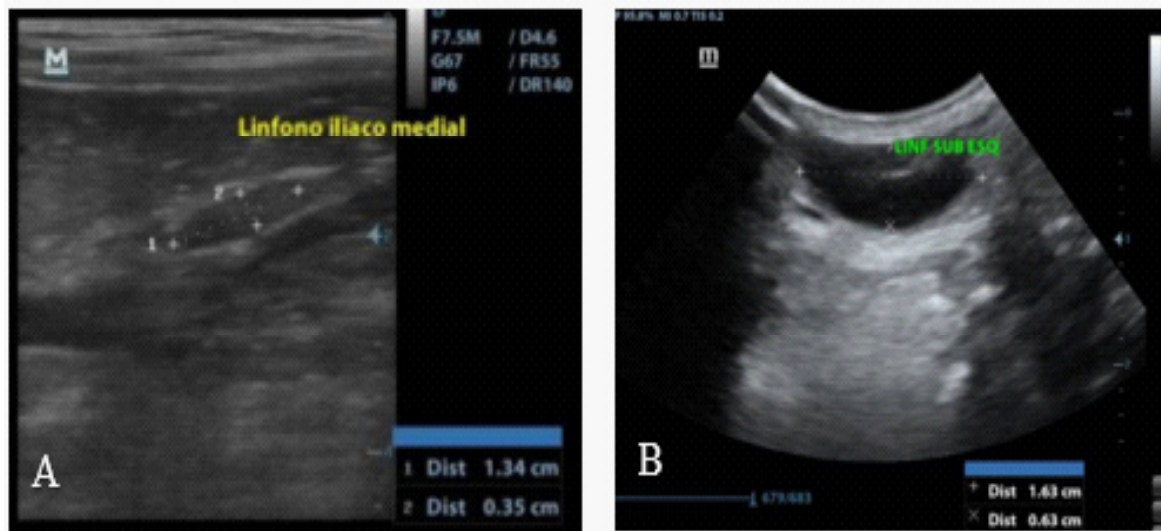
O presente estudo foi autorizado pelo tutor com assinatura do TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), para fins acadêmicos e científico, com preservação da identidade e sigilo de dados.

Foi encaminhado para uma Clínica Veterinária no município de Barra Mansa (RJ), um canino macho, sem raça definida (SRD), com 10 anos, pelagem cinza, pesando em torno de 8 kg. Anteriormente, o animal havia sido consultado em outra clínica veterinária, com histórico clínico de linfonodomegalia generalizada, dispneia, insônia, vocalização e hepatoesplenomegalia discreta. O cão havia realizado alguns exames que foram a radiografia do crânio, citologia, ultrassonografia abdominal e total.

Na radiografia do crânio notou-se aumento dos linfonodos mandibulares (Figura 1). Na ultrassonografia abdominal foi observado discreto aumento do linfonodo ilíaco medial direito (Figura 2), porém pelo fato do paciente não estar colaborativo no momento do exame, houve dificuldade na avaliação. Sendo assim, foi feita uma ultrassonografia total que verificou hepatoesplenomegalia discreta, nefropatia com dimensões dos rins esquerdo e direito preservados, discreta perda da definição da junção córtico-medular, contornos regulares e ecogenicidade preservada, linfonodos submandibulares e retrofaríngeo aumentados (Figura 2). Somado a esses exames, realizou-se citologia no tecido do linfonodo submandibular direito que constatou quadro microscópico sugestivo de linfoma de células intermediárias a grandes.



**Figura 1.** Imagem radiográfica do paciente canino atendido, SRD, com 10 anos, na projeção ventro-dorsal com aumento de volume e radiopacidade do linfonodo mandibular esquerdo e direito (setas brancas). Fonte: MV. Rafaela Fortes, 2022.



**Figura 2.** Imagem ultrassonográfica do paciente canino atendido, SRD, com 10 anos. A – Discreto aumento do linfonodo ilíaco medial direito (1,34 x 0,35 cm), com formato ovalado, aspecto homogêneo e hipocogênico. B – Aumento do linfonodo submandibular esquerdo (1,63 x 0,63 cm), com aspecto hipocogênico de parênquima heterogêneo. Fonte: MV. Rafaela Fortes, 2022.

Na consulta, a médica veterinária realizou a anamnese do paciente e este apresentou dispneia e febre (39,9°C, ref.: 38-39,3 °C). Durante a palpação notou-se progressiva linfonodomegalia generalizada, particularmente nas regiões laterais do pescoço (Figura 3). Após um detalhado histórico clínico, anamnese, exame físico e exames complementares do animal foi possível concluir um diagnóstico presuntivo para linfoma. O tutor não optou pela quimioterapia considerando os efeitos colaterais, sendo assim, após explicação sobre o tratamento alternativo, seus efeitos ainda em estudos e os percalços da paridade quanto ao protocolo padrão para linfoma, foi estipulada uma terapêutica utilizando óleo de tetrahydrocannabinol (THC) 6%, administrado inicialmente 1 gota, via oral, a cada 12 horas. Além disso, foi associado um protocolo de administração de *Viscum album* contendo 3 fases de aplicações no subcutâneo (Quadro 1).

Iniciou-se primeiro a administração do óleo de THC e alguns dias depois o tutor relatou que o animal parou de vocalizar e estava dormindo melhor. Cerca de 12 dias depois, a médica veterinária alterou a dosagem do óleo de THC, aumentando para 3 gotas, via oral, a cada 12 horas. Em seguida, começou o protocolo de aplicação do *Viscum album*,



**Figura 3.** Imagem do paciente canino atendido, SRD, com 10 anos, evidenciando aumento visual do linfonodo mandibular esquerdo (seta branca). Fonte: MV. Rafaela Fortes, 2022.



o tutor notou aumento da temperatura corporal do animal (1°C), reação adversa esperada.

Para acompanhar o curso do tratamento, foram solicitados pela médica veterinária hemograma, bioquímicas séricas hepáticas e renais e ultrassonografia abdominal, evidenciando no hemograma eosinopenia relativa (eosinófilos 13.2%, ref.: 2-10%), a bioquímica sem alteração e na ultrassonografia abdominal hepatoesplenomegalia discreta, presença de moderada quantidade de conteúdo gasoso em alças intestinais, rim esquerdo e direito com dimensão preservada, perda de definição da junção córtico-medular, contornos regulares e ecogenicidade preservada.

No decorrer do tratamento, a médica veterinária aumentou a dosagem do óleo de THC para 5 gotas, via oral, a cada 12 horas e o segundo frasco de óleo de THC também teve aumento da concentração para 9%. O tutor comunicou que os gânglios do pescoço (linfonodos submandibulares) começaram a diminuir e o cão não apresentava mais febre. Apesar do relato, depois de dois dias a veterinária optou por incluir um protocolo de aplicação de dexametasona no subcutâneo para auxiliar na apoptose das células cancerígenas (linfócitos) e diminuir as inflamações ocasionadas pelo tumor, estipulando 1 mg/Kg, a cada 24 horas, por dois dias e 0,5 mg/Kg, a cada 24 horas, por mais

três dias, totalizando 5 dias de aplicações. Depois de 3 dias, notou-se sugestiva ausência visual e palpável da linfadenopatia submandibular bilateral (Figura 4).

Ao observar a melhora do quadro do paciente, o tutor parou de levar o cão na revisão. Após o segundo frasco de óleo de THC, o tutor resolveu suspender o uso do fitoterápico por conta própria, continuando apenas com o *Viscum album*, que após a finalização do protocolo de aplicação, teve a terceira fase utilizada como fase de manutenção, assim, continuando com as aplicações.

A médica veterinária solicitou ultrassonografia abdominal e hemograma. Na ultrassonografia abdominal constatou hepatoesplenomegalia discreta, conteúdo gasoso no estômago e intestino, linfonodos aumentados e hipoecogênicos (principalmente os linfonodos inguinais, linfonodo esplênico e o linfonodo jejunal), rim esquerdo e direito com dimensão preservada, limites córtico-medulares discretamente diminuídos, contornos regulares e ecogenicidade normal. O hemograma evidenciou anemia normocítica normocrômica (eritrócitos 5,60 milhões/ $\mu$ L, ref.: 5,7-7,4 milhões/ $\mu$ L, hemoglobina 13,2 g/dL, ref.: 14,0-18,02 g/dL), leucocitose global (leucócitos 16.600 + cels/ $\mu$ L, ref.: 6.000-16.000 cels/ $\mu$ L), agregados plaquetários (+), linfócitos



**Figura 4-A e B.** Imagens do paciente canino atendido, SRD, com 10 anos, evidenciando ausência visual da linfadenopatia submandibular mesmo sob extensão do pescoço (setas brancas). Fonte: MV. Rafaela Fortes, 2022.

reativos (++)).

Após 3 meses, o tutor entrou em contato relatando um nódulo em região abdominal, de coloração roxa. Na consulta, a médica veterinária realizou a anamnese e o cão estava debilitado, alopecico e apresentava dispneia. Durante o exame físico foi observado na palpação um nódulo com aumento expressivo de tamanho na lateral esquerda e direita do pênis e o baço com tamanho aumentado. Foi instituído a 1 sessão de ozonioterapia por via retal e auto-hemoterapia, prescrevendo o retorno do óleo de THC. Foi solicitado hemograma e bioquímica, atestando no hemograma eosinopenia absoluta (eosinófilos 90 cels/ $\mu$ L, ref.: 100-1.250 cels/ $\mu$ L) e a bioquímica sem alteração. Infelizmente, o animal veio a óbito antes da chegada da medicação

(Quadro 1).

## Discussão

A sintomatologia e alterações macroscópicas do linfoma estão diretamente relacionadas aos órgãos acometidos, o que auxilia no diagnóstico clínico<sup>6</sup>. No caso disposto, o paciente apresentava dispneia, vocalização e linfonomegalia generalizada, sendo essa última alteração clínica que direcionou para a suspeita do quadro de linfoma.

As técnicas de citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) ou punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e a histopatologia têm destaque na rotina clínica para conclusão diagnóstica<sup>1</sup>. No presente relato, optou-se pela citologia, podendo-

**Quadro 1.** Síntese do protocolo terapêutico utilizado no paciente canino com diagnóstico presuntivo para linfoma, evidenciando os efeitos positivos e reações adversas.

Ordem de protocolo	Protocolo	Efeitos positivos	Reações adversas
P1	Óleo de THC 6% 1 gota BID	Ausência de vocalização e regressão do quadro de insônia	_____
P2	Óleo de THC 6% 3 gotas BID + aplicação SC do <i>Viscum album</i> SID	Disposição física	Aumento subjetivo da temperatura corporal (1°C) – <i>Viscum album</i>
P3	Óleo de THC 6% 5 gotas BID + aplicação SC do <i>Viscum album</i> SID	Eupneia	_____
P4	Óleo de THC 9% 5 gotas BID + aplicação SC do <i>Viscum album</i> SID + aplicação SC de dexametasona SID por 5 dias	Ausência visual e palpável da linfadenopatia submandibular bilateral	_____
Tutor interrompeu o protocolo BID: 2 vezes ao dia SC: via subcutânea SID: 1 vez ao dia THC: tetraidrocannabinol			

Fonte. Arquivo pessoal, 2023.

se solicitar exames complementares para auxílio do diagnóstico e estado clínico do paciente, como o hemograma, bioquímicas séricas hepática e renais, ultrassom e radiografia<sup>7</sup>. Após o diagnóstico, foi analisada a extensão e a gravidade em que o animal se encontra para definir o estadiamento clínico, e assim, estabelecer o tratamento.

Entre os tratamentos, a quimioterapia é considerada de eleição, e sua ação citotóxica não faz a diferenciação entre as células saudáveis com as células neoplásicas, causando possíveis efeitos colaterais, como a mielossupressão<sup>1-2</sup>. Desse modo, o tutor não optou pela quimioterapia, então a médica veterinária estipulou uma terapêutica utilizando óleo de THC 6% associado a um protocolo de aplicação de *Viscum album*.

A posologia dos fármacos a base de *Cannabis sativa* deve ser individualizada, respeitando o perfil clínico de cada paciente, sendo recomendado iniciar com doses mais baixas e interromper o tratamento caso o paciente apresente alguma reação adversa significativa<sup>8</sup>, conforme realizado no paciente do estudo, em que inicialmente foi estabelecido um protocolo mais basal com a posologia de menor dose terapêutica, aumentando gradativamente de acordo com as respostas clínicas que o paciente apresentava durante o tratamento. Importante ter o conhecimento sobre a farmacocinética dos canabinoides para estipular um protocolo terapêutico seguro<sup>8</sup>.

A absorção dos canabinoides vai depender da escolha da via de administração<sup>9</sup>. Foi escolhido para esse cão a via oral em consideração à facilidade de administração pelo tutor em âmbito domiciliar, e assim, adesão do tratamento. As formulações orais possuem alta lipofilia e baixa disponibilidade, e conseqüentemente, apresentarão menores concentrações plasmáticas e os efeitos esperados demoram cerca de uma hora<sup>10-11</sup>. Essa redistribuição nos tecidos adiposos influencia o tempo de meia-vida e eliminação do fármaco e, para tal, tomou-se o cuidado nas instruções ao tutor do paciente, no que se refere a administração das doses e interações medicamentosas, com indícios da literatura em humanos<sup>12</sup>.

O sistema endocanabinoide compreende a relação de várias moléculas neurotransmissoras com os receptores CB1 (ações cerebrais) e CB2 (ações periféricas), tendo a finalidade de proporcionar a regulação e o equilíbrio de uma série de processos fisiológicos no organismo, assim,

tendo a homeostase corporal<sup>13</sup>. Há evidênciação dos receptores CB1 e CB2 nos tumores, com destaque para o CB2<sup>14-15</sup>. Estudos *in vivo* e *in vitro* vêm sugerindo que diversos canabinoides, mas primordialmente o THC, desempenham atividade antitumoral, antiproliferativa e pró-apoptótica em vários tipos de neoplasias<sup>16</sup>. Posto isto, foi escolhido o óleo de THC para o tratamento.

Os receptores CB1 têm destaque no tratamento da dor devido a terem um potencial 10 vezes maior que os receptores opioides no cérebro. Ligam-se em áreas e regiões supraespinhal e espinhal e do sistema nervoso central que são zonas de transmissão e modulação da dor<sup>17</sup>. Adicionalmente, os ligantes dos receptores canabinoides aumentam a ocorrência de liberação endógena de peptídeos opioides, essa função tem ênfase no THC por meio da sua ação nas regiões da medula espinhal<sup>18</sup>. O primeiro sinal que o tutor evidenciou no paciente que estava utilizando o óleo de THC foi a ausência da vocalização, sugerindo analgesia e sensação subjetiva de bem-estar. Depois, notou-se a resolução do quadro de insônia.

A citotoxicidade da *Cannabis sativa* ocorre mediante ao bloqueio de várias vias relacionadas à progressão das células cancerígenas. Acontece a diminuição dessas células por meio da autofagia e apoptose que inibem a sua proliferação e a induzem a morte e, como resultado, reduzem a angiogênese e os processos metastáticos<sup>19</sup>. Evidenciou-se no paciente canino efeitos positivos na atividade antitumoral devido ausência visual e palpável da linfadenopatia submandibular bilateral, e assim, regressão do quadro respiratório (dispneia), que podem ser decorrentes do uso concomitante à dexametasona, não podendo afirmar a ação simplesmente pelo uso da terapia alternativa, como sugerem alguns autores nos estudos com corticoesteróides<sup>16</sup>.

A posologia das combinações utilizando o extrato do *Viscum album* deve ser adaptada de forma individual para cada paciente<sup>20</sup>. Na oncologia, utiliza-se o extrato total da planta para ter o efeito antitumoral e imunoestimulante. As lectinas em contato com o trato digestivo são inativadas<sup>7</sup>, de modo geral, a via recomendada é injetável subcutânea, sendo evitados locais inflamados e suas proximidades<sup>21</sup>. Sob o mesmo ponto de vista, foi estipulado para o paciente do estudo um protocolo de aplicação subcutânea contendo três fases conforme referido no Quadro

1, a médica veterinária realizou um treinamento com o tutor para que pudesse utilizar o fármaco em âmbito domiciliar.

Em terapia adjuvante, o tratamento com *Viscum album* deve ocorrer de forma intensa por um período de um a dois anos, podendo ocorrer pequenas pausas, já na terapia paliativa deve observar o bem-estar do paciente e não devem ocorrer pausas longas na utilização do fármaco<sup>21</sup>. De maneira complementar à utilização do óleo de THC e visando o bem-estar do paciente, foram estipuladas para a primeira fase, aplicações diárias por 10 dias, a segunda fase, aplicações em dias alternados por 20 dias e a terceira fase, aplicações três vezes por semana durante 4 meses, e posteriormente, utilizada como fase de manutenção, mas ainda observando os parâmetros de reações adversas, como aumento da temperatura corporal e reação no local da aplicação.

As reações adversas esperadas sugerem eficácia terapêutica, se forem intensas a dose deve ser ajustada<sup>21</sup>. Dado que através da verificação diária da temperatura basal do paciente feita pelo tutor constatou um aumento da temperatura corpórea de 1°C (40,2°C, ref.: 38-39,3 °C), presumindo-se efetividade do fármaco, e subsequente, regressão do quadro febril, não se fazendo necessário o ajuste do protocolo de aplicação. Contudo, a verificação diária não foi realizada no mesmo horário e a temperatura corporal varia ao longo do dia, principalmente pela variação do ciclo circadiano canino.

A atividade antitumoral do *Viscum album* acontece por meio da inibição da síntese celular proteica, apoptose das células tumorais, morte celular devido aos danos à membrana plasmática, efeito tóxico no aparato de Golgi da célula e efeito antiangiogênico no endotélio. A lectina é o componente que se destaca na ação citotóxica<sup>22</sup>.

Em síntese, foi possível observar que a associação do *Viscum album* com o óleo de *Cannabis spp.* pressupõe respostas positivas do estado geral do paciente, como a sugestiva regressão do aumento de linfonodos submandibulares e melhora na qualidade de vida, principalmente se comparando o momento da dissociação dos fármacos e administrada terapia única de *Viscum album*, posteriormente, observando piora no quadro clínico que progrediu para a sua morte.

Entretanto, vale ressaltar que o linfoma é um tumor agressivo, não alcançando a conclusão se a piora do quadro do paciente foi devido à interrupção

do protocolo terapêutico.

Foi incluído na terapêutica desse caso um protocolo de aplicação no subcutâneo de dexametasona (P4) durante 5 dias. Os glicocorticoides são hormônios esteroides que vêm sendo empregado em diversas situações, como na terapia do câncer<sup>23-24</sup>. Sistemicamente, a dexametasona possui a metabolização no fígado e é excretada pelo rim<sup>25</sup>. Em tratamentos agudos, opta-se por glicocorticoides que em pequenas doses apresentam efeito terapêutico, como a dexametasona<sup>26</sup>.

Nos linfócitos T, os glicocorticoides atuam inibindo a ativação, proliferação e sobrevivência destas células. Também podem inibir a transcrição de várias citocinas provenientes de linfócito T<sup>27</sup>. A atuação dos glicocorticoides nos linfócitos B se deve pela indução de apoptose de seus progenitores, assim, diminuindo os números de linfócitos B<sup>28-29</sup>.

Uma situação frequentemente associada às dificuldades no desenvolvimento da aliança terapêutica é o abandono precoce do tratamento. Os efeitos positivos no paciente canino desse caso evidenciaram sugestiva melhora no seu estado de saúde, porém devido a isso ou ao alto custo da medicação, podem ser motivos para não seguir a orientação médica e interromper o tratamento, dificultando o aprimoramento técnico da terapia e planejamento das intervenções clínicas, principalmente nesse caso específico de uma terapia alternativa, ainda em fase de experimentação e sem comprovação em estudos clínicos randomizados.

## Considerações finais

Os protocolos de tratamento para linfoma têm sido modificados com o objetivo de se reduzir os efeitos da toxicidade relacionada aos tratamentos convencionais e se adaptando ao risco de cada paciente. Entretanto, alguns obstáculos como a interrupção do protocolo terapêutico por parte dos tutores podem dificultar a avaliação do resultado.

Esse relato de caso propõe um protocolo terapêutico alternativo, obtendo respostas positivas no paciente, sugerindo-se estudos randomizados e controlados em populações de pacientes a fim de comprovação das bases utilizadas.

## Referências

1. Vail DM, Young KM. Canine lymphoma and lymphoid leukemia. In:



- Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2007. p. 699-733.
2. Daleck CR, De Nardi, AB. *Oncologia em Cães e Gatos*. 2 ed. Rio de Janeiro: Editora Roca; 2016. 766 p.
  3. Ostermann T, Appelbaum S, Poier D, Boehm K, Raak C, Buessing A. A systematic review and meta-analysis on the survival of cancer patients treated with a fermented *Viscum album L.* extract (Iscador): an update of findings. *Complementary medicine research*. 2020;27(4):260-271.
  4. Salazar M, Carracedo A, Salanueva ÍJ, Hernández-tiedra S, Lorente M, Egia A, et al. Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells. *The Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2009 [cited 2023 July 02];119(5):1359-72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19425170/>
  5. Matthes H, Thronicke A, Hofheinz RD, Baars E, Martin D, Huber R, et al. Statement to an insufficient systematic review on *Viscum album L.* therapy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020.
  6. Kleszken E, Timar AV, Memete AR, Miere F, Vicas SI. On overview of bioactive compounds, biological and pharmacological effects of mistletoe (*Viscum album L.*). *Pharmacophore*. 2022;13(1):10-26.
  7. Daleck CR, Calazans SG, Nardi AB. *Oncologia em cães e gatos*. 1. ed. São Paulo: Editora Roca; 2009. p. 481-507.
  8. Lucas CJ, Galetti P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2018 [cited 2023 July 02];84(11):2477-82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30001569>
  9. Szurpnicka A, Wrońska AK, Bus K, Kozińska A, Jabczyńska R, Szerk A, et al. Phytochemical screening and effect of *Viscum album L.* on monoamine oxidase A and B activity and serotonin, dopamine and serotonin receptor 5-HT<sub>1A</sub> levels in *Galleria mellonella* (Lepidoptera). *Journal of Ethnopharmacology*. 2022;298:115604.
  10. Eichler M, Spinedi L, Unfer-Grauwiler S, Bodmer M, Surber C, Luedi M, et al. Heat exposure of cannabis sativa extracts affects the pharmacokinetic and metabolic profile in healthy male subjects. *Planta Med* [Internet]. 2012 [cited 2023 July 05];78(7):686-91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22411724/>
  11. Dinis-Oliveira RJ. Metabolomics of  $\delta$ 9-tetrahydrocannabinol: Implications in toxicity. *Drug Metab Rev* [Internet]. 2016 2012 [cited 2023 July 05];48(1):80-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26828228/>
  12. Heuberger JAAC, Guan Z, Oyetayo OO, Klumpers L, Morrison PD, Beumer TL, et al. Population Pharmacokinetic Model of THC Integrates Oral, Intravenous, and Pulmonary Dosing and Characterizes Short- and Long-term Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2015 [cited 2023 July 05];54(2):209-19. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-25316574>
  13. De Fonseca FR, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol and Alcoholism* [Internet]. 2005 [cited 2023 July 13];40(1):2-14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15550444/>
  14. Caffarel MM, Sarrió D, Palacios J, Guzmán M, Sánchez C. Delta9-tetrahydrocannabinol inhibits cell cycle progression in human breast cancer cells through Cdc2 regulation [Internet]. *Cancer Res*. 2006 [cited 2023 July 13];66(13):6615-21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16818634/>
  15. McAllister SD, Christian RT, Horowitz MP, Garcia A, Desprez PY. Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2007 [cited 2023 July 02];6(11):2921-27. Available from: <http://medicinacomplementar.cebnet.com.br/biblioteca/pdfs/Cancer/ca-4794.pdf>
  16. De Prá MA, Vardanega R, Loss CG. Lipid-based formulations to increase cannabidiol bioavailability: In vitro digestion tests, pre-clinical assessment and clinical trial. *Int J Pharm*. 2021;609:121159.
  17. McGeney BE. Cannabinoids and hallucinogens for headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2013;53(3):447-58.
  18. Zhang HY, et al. Expression of functional cannabinoid CB2 receptor in VTA dopamine neurons in rats. *Addiction biology* [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 27];22(3):752-65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4969232/>
  19. Godsey J, Grundmann O. Review of Various Herbal Supplements as Complementary Treatments for Oral Cancer. *Journal of Dietary Supplements*. 2016;13(5):538-50.
  20. Schlodder D, Gardin NE. Estudos clínicos com Helixor (*Viscum album L.*) para o tratamento do câncer. *Arte Médica Ampliada*. 2011;(1):14-8.
  21. Müntz A, Gardin NE, Schlodder D. Helixor (*Viscum album L.*) na prática clínica: como iniciar o tratamento e encontrar a dose adequada para cada paciente. *Arte Médica Ampliada*. 2013;33(2):70-7.
  22. Al-Achi A. Mistletoe (*Viscum Album*). *The United States Pharmacopeia*. 2005;30: 12-8.
  23. Kraemer FB. Adrenal and cholesterol utilization [Internet]. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2007 [cited 2023 Sept 12];265-266:42-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17208360/>
  24. De Bosscher K, Haegeman G, Elewaut D. Targeting inflammation using selective glucocorticoid receptor [Internet]. *Current Opinion in Pharmacology*, Oxford. 2010 [cited 2023 Sept 12];10(4):497-504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20493772/>
  25. De Bosscher K, Beck IM, Haegeman G. Classic glucocorticoids versus non-steroidal glucocorticoid receptor modulators: Survival of the fittest regulator of the immune system? [Internet]. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2010 [cited 2023 Aug 12];24(7):1035-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20600811/>
  26. Torres RC, Insuela DBR, Carvalho VF. Mecanismos celulares e moleculares da ação antiinflamatória dos glicocorticoides. *Corpus et Scientia*. 2012;8(2):36-51.
  27. Franchimont D, Galon J, Gadina M, Visconti R, Zhou Y, Aringer M, et al. Inhibition of Th1 immune response by glucocorticoids: dexamethasone selectively inhibits IL12-induced Stat4 phosphorylation in T lymphocytes [Internet]. *Journal of Immunology*, Baltimore. 2000 [cited 2023 Aug 12];164(4):1768-74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10657623/>
  28. Lill-Elghanian D, Schwartz K, King L, Fraker P. Glucocorticoid-induced apoptosis in early B cells from human bone marrow [Internet]. *Experimental Biology and Medicine*, Maywood. 2002 [cited 2023 Aug 12];227(9):763-70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12324655/>
  29. Anderson R, Franch A, Castell M, Perez-Cano FJ, Bräuer R, Pohlens D, et al. Liposomal encapsulation enhances and prolongs the anti-inflammatory effects of water-soluble dexamethasone phosphate in experimental adjuvant arthritis. *Arthritis Research & Therapy* [Internet], London. 2010 [cited 2023 Aug 13];12(4): R147. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3089>
  30. Small E. *Cannabis: a complete guide*. 1 ed. CRC Press; 2017. 598 p.