



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

**TERAPIA MULTIMODAL PARA TRATAMENTO DE SEQUELAS
NEUROLÓGICAS DECORRENTES DE TRAUMA
CRANIOENCEFÁLICO EM *Didelphis albiventris***

João Victor Pessoa Fernandes
Orientadora: Profa. Dra Líria Queiroz Luz Hirano

BRASÍLIA – DF
FEVEREIRO/2023



JOÃO VICTOR PESSOA FERNANDES

**TERAPIA MULTIMODAL PARA TRATAMENTO DE
SEQUELAS NEUROLÓGICAS DECORRENTES DE
TRAUMA CRANIOENCEFÁLICO EM *Didelphis albiventris***

Trabalho de conclusão de pós-graduação de residência em Clínica e Cirurgia de Animais Silvestres apresentado junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

Orientadora: Profa. Dra. Líria Queiroz Luz Hirano

BRASÍLIA – DF
FEVEREIRO/2023

Ficha Catalográfica

PF363t Pessoa Fernandes, João Víctor

Terapia multimodal para tratamento de sequelas neurológicas decorrentes de trauma cranioencefálico em *Didelphis albiventris*

Orientadora Líria Queiroz Luz Hirano.

Brasília, 2023. 14 p. Monografia (Programa de Residência Multiprofissional – Área de Clínica e Cirurgia de Animais Silvestres)

Universidade de Brasília, 2023.

Cessão de Direitos

Nome do Autor: João Víctor Pessoa Fernandes

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: Terapia multimodal para tratamento de sequelas neurológicas decorrentes de trauma cranioencefálico em *Didelphis albiventris*

Ano: 2023

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

João Víctor Pessoa Fernandes

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	iv
RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	1
1. INTRODUÇÃO.....	2
2. RELATO DE CASO.....	3
3. DISCUSSÃO.....	5
4. CONCLUSÃO.....	7
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	8

LISTA DE ABREVIÇÃO E SIGLAS

%	porcento
BID	em intervalo de 12 horas
CBD	cannabidiol
CETAS	Centro de Reabilitação e Triagem de Animais Silvestres
DF	Distrito Federal
g	gramas
Hvet-UNB	Hospital Veterinário da Universidade de Brasília
IM	via intramuscular
IUCN	União Internacional para a Conservação da Natureza
IV	via intravenosa
Kg	quilograma
mg	miligramas
mL	mililitros
NGF	fator de crescimento neuronal
PIC	pressão intracraniana
PPARs	proliferadores de peroxissoma
SC	via subcutânea
SEC	sistema endocanabinóide
SID	em intervalo de 24 horas
TCE	trauma cranioencefálico
THC	tetrahydrocannabinol
VO	via oral

Terapia multimodal para tratamento de sequelas neurológicas decorrentes de trauma cranioencefálico em *Didelphis albiventris*

Multimodal therapy for the treatment of neurological sequelae resulting from traumatic brain injury in Didelphis albiventris

João Victor Pessoa Fernandes; Líria Queiroz Luz Hirano

RESUMO

O trauma cranioencefálico é uma das maiores casuísticas na clínica de animais silvestres, porém, muitas vezes suas sequelas são irreversíveis. O presente trabalho tem a finalidade de reportar o sucesso no tratamento de sequelas neurológicas em um exemplar de gambá-de-orelha-branca (*Didelphis albiventris*) utilizando terapia multimodal com propentofilina e óleo de Cannabis medicinal full spectrum.

Palavras-chave: Gambá, marsupial, Cannabis.

ABSTRACT

The traumatic brain injury is a major casuistry in the clinic of wild animals, however, many times its consequences are irreversible. This study aims to report the success in the treatment of neurological sequelae in a specimen of white-eared opossum (*Didelphis albiventris*) using multimodal therapy with propentofylline and full spectrum Cannabis oil.

Keywords: Opossum, marsupial, Cannabis.

1. INTRODUÇÃO

Os gambás-de-orelha-branca (*Didelphis albiventris* Lund, 1840) são marsupiais da ordem *Didelphimorphia* nativos da América do Sul. Eles são encontrados em grande parte do território brasileiro, nas regiões Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul. A espécie atualmente está classificada como pouco preocupante em relação ao estado de conservação pela União Internacional para a Conservação da Natureza (IUCN) e pelo Livro Vermelho de Fauna Brasileira Ameaçada de Extinção (COSTA et al., 2015; SUBIRÁ et al., 2018).

Por serem animais com alta plasticidade e de dieta generalista, os didelfídeos conseguem se adaptar bem à vida no ambiente periurbano e urbano. Com isso, as principais causas de óbito de gambás-de-orelha-branca são decorrentes de fatores antrópicos de causa traumática, como atropelamentos. Uma das casuísticas mais recorrentes no atendimento de *Didelphis albiventris* na clínica veterinária é a de trauma, podendo envolver o trauma cranioencefálico (TCE) (CÁCERES, 2000).

O TCE se caracteriza por uma lesão física causada no tecido cerebral, que compromete suas funções de forma temporária ou permanente, devido à presença de isquemia cerebral, hipóxia, edema e/ou hemorragia. O manejo de animais com TCE consiste em estabilização rápida para controle das lesões secundárias (SWAMANITHAN et al., 2009; SANDE e WEST, 2010).

As lesões secundárias do TCE são de difícil tratamento, sendo a propentofilina uma droga indicada, pois melhora a perfusão e oxigenação cerebral, possui ação neuroprotetora, inibe a produção de radicais livres e estimula a secreção de fator de crescimento neuronal (NGF) (YAMADA et al., 1998). Adicionalmente, a Cannabis medicinal possui ação neuroprotetora e neurogênica, devido à capacidade de neutralizar neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, que levam à morte neuronal, além de acionar o sistema de receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs) que estão associados à formação e diferenciação de novos neurônios (ESPOSITO et al., 2011; BRUCKI et al., 2021).

O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um exemplar jovem de *D. albiventris* atendido no Setor de Animais Silvestres do Hospital Veterinário da Universidade de Brasília (Hvet-UnB), que permaneceu com sequelas por trauma

cranioencefálico, e foi tratado com terapia multimodal utilizando em conjunto a propentoflilina e o óleo de Cannabis medicinal full spectrum.

2. RELATO DO CASO

No ano de 2022, foram atendidos no Setor de Animais Silvestres do Hvet-UnB um total 83 exemplares de *Didelphis albiventris*, de origens diversas. Dentre esses, 37 foram vítimas de trauma, 30 eram neonatos para cuidados parentais e 16 foram atendidos por outras causas. Dentre os 37 animais vítimas de trauma, 12 apresentavam lesões ortopédicas, 12 foram diagnosticados como politraumatismo, seis tinham sinais neurológicos, seis sinais mistos e dois foram vítimas de choque elétrico. Por fim, dentre os 11 casos de neurologia (incluindo os do item “ambos”), seis deles foram diagnosticados com trauma medular e cinco deles com trauma cranioencefálico, incluindo o paciente relatado no presente trabalho.

Foi atendido, no dia 7 de março de 2022, no Setor de Animais Silvestres do Hvet-UnB, um macho jovem de *D. albiventris*, com peso de 289 g e histórico de TCE decorrente de agressão humana. O animal foi encaminhado pelo Centro de Triagem de Animais Silvestres do Distrito Federal (CETAS-DF).

Na avaliação física, o didelfídeo encontrava-se normohidratado, com mucosas visíveis róseas, escore de condição corporal 3/5. Observou-se que o animal estava alerta e reativo à manipulação, mas apresentava distensão abdominal, ataxia motora, dificuldade em movimentar o membro pélvico esquerdo, crepitação discreta em região cervical e andar em círculos, além de apresentar uma distensão abdominal.

As fezes do animal foram colhidas e enviadas para o Laboratório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HVet-UnB. A partir dos testes direto e de Willis-Mollay, foram detectados parasitos do gênero *Cruzia*, além de uma larva de parasito não identificada. Foi prescrito tratamento com fembendazol na dose de 25 mg/Kg, uma vez ao dia (SID), por 5 dias, e ivermectina 0,2 mg/Kg, por via subcutânea (SC), em dose única com repetição após 14 dias. Após a finalização do tratamento, foi colhida nova amostra de fezes, com resultado negativo para presença de parasitas.

Adicionalmente, o animal foi submetido a exame ultrassonográfico, devido à distensão abdominal. Foi observada enteropatia e grande distensão na vesícula urinária, com presença de cristalúria. Por isso, realizou-se cistocentese, com retirada de 6 mL de urina e administração de N-butilbrometo de hioscina associado à dipirona (25 mg/Kg, IM). O animal urinou espontaneamente no mesmo dia e o quadro se manteve estável durante o período de internação. No dia 25 de março de 2022, o exame ultrassonográfico foi repetido, encontrando-se os órgãos dentro dos padrões de normalidade para a espécie.

Como protocolo para tratamento do TCE, inicialmente foi realizada a administração de solução salina hipertônica 7,5% na dose de 4 mL/kg por via intravenosa (IV), duas vezes ao dia (BID), durante dois dias, fluidoterapia com solução ringer com lactato (50 mL/Kg/dia, SC, BID), por dois dias, dipirona 25 mg/Kg por via oral (VO), BID, por seis dias, e meloxicam (0,1 mg/Kg) por via intramuscular IM, por cinco dias. No sétimo dia após recebimento, o paciente ainda apresentava as alterações neurológicas supracitadas. Por isso, decidiu-se iniciar um protocolo com propentofilina em dose obtida por extrapolação alométrica (6,9 mg/Kg, VO, BID, por 40 dias).

Na data de 21 de março de 2022, foi realizada tentativa de colheita de sangue do animal pela veia caudal lateral esquerda, entretanto, não foi obtida amostra com volume suficiente de sangue. Foi realizado então esfregaço sanguíneo para avaliação de morfologia celular e diferenciação leucocitária, sem sinais de anemia e com leucócitos em proporção dentro dos intervalos de referência para a espécie, totalizando 24% de segmentados, 68% de linfócitos, 4% de monócitos, 2% de eosinófilos e 2% de basófilos.

No dia 23 de março de 2022, o animal foi sedado com midazolam (0,5 mg/Kg, IM) e butorfanol (0,1 mg/Kg, IM) para realização de exame radiográfico, no qual observou-se fratura incompleta em região de atlas e áxis, o que pode ter contribuído para a manifestação clínica dos sinais cerebelares. Nesse dia, foi iniciado tratamento com óleo de Cannabis full spectrum 1:1 (delta9-tetrahydrocannabinol – THC : cannabidiol - CBD) no volume de 0,08 mL, VO, SID, por sete dias. O animal apresentou sonolência após a administração do medicamento, por esse motivo, a dose foi modulada, para 0,05 mL, VO, BID, por 23 dias, sem ocorrência de efeitos adversos.

Ao longo do tratamento com propentofilina e óleo de Cannabis full spectrum, notou-se melhora clínica do indivíduo, que manifestou locomoção

linear com esporádicas ataxias e normalização da funcionalidade do membro pélvico esquerdo. No dia 05 de maio de 2022, ao final do tratamento, o animal continuou apresentando ataxias esporádicas, mas sem prejuízo na locomoção e coordenação. Não havendo mais indicação de tratamento, o animal foi encaminhado para o órgão ambiental, sendo considerado apto para a soltura pela equipe médica em relação ao seu quadro geral de saúde.

3. DISCUSSÃO

O trauma cranioencefálico pode causar lesões conhecidas como primárias e secundárias. As lesões primárias ocorrem imediatamente após o trauma, como o resultado de lesão mecânica direta que pode atingir o parênquima cerebral, como contusões, hematomas, lacerações e lesões axonais difusas, associadas à hemorragia intracranial e edema vasogênico. Por outro lado, as lesões secundárias são causadas por uma combinação de feedbacks sistêmicos extracraniais, lesões intracraniais físicas e mudanças bioquímicas. O TCE desencadeia diversos caminhos bioquímicos correlacionados que agem conjuntamente perpetuando as lesões no tecido nervoso. Como o gambá do presente relato não apresentou melhora após iniciado o tratamento para as lesões primárias, inferiu-se que os sinais neurológicos do paciente eram decorrentes de sequelas do trauma, ou seja, lesões secundárias (SANDE e WEST, 2010).

O tratamento inicial para o trauma cranioencefálico em animais consiste em fluidoterapia para restauração do volume intravascular, oxigenação e, em alguns casos, ventilação mecânica, pois a diminuição da oxigenação cerebral é um dos fatores perpetuantes de lesões secundárias. Uma técnica simples, como posicionar a cabeça do animal elevada em um ângulo de 15 a 30°, pode ajudar a aumentar a drenagem venosa do cérebro, diminuindo assim a pressão intracraniana (PIC). Agentes hiperosmóticos são utilizados para evitar os efeitos secundários do TCE, o manitol pode ser empregado nas doses de 0,5 a 1,5 g/kg em bolus lento de 15 a 20 minutos e a solução salina hipertônica também pode ser utilizada, nas doses de 4 mL/kg quando em 7,5% de concentração e 5,3 mL/kg quando em 3%. Parte desse protocolo foi empregado no tratamento do

animal em questão, entretanto, como supracitado, não surtiu efeito (SANDE e WEST, 2010; MAAS et al., 2022).

Para o tratamento de sequelas devido às lesões secundárias do TCE, poucos medicamentos são considerados eficazes. A propentofilina é um fármaco utilizado nesses casos, pois atua estimulando o NGF, melhorando a perfusão e oxigenação cerebral, com ação neuroprotetora e inibição da produção de radicais livre (YAMADA et al., 1998). Soares et al. (2020) utilizaram esse fármaco para tratamento de sequelas de TCE em um exemplar de quati (*Nasua nasua*) que apresentava hipoatividade e hiporreflexia, e relataram melhora clínica após dois meses de tratamento.

As recentes pesquisas com a Cannabis medicinal dão indícios que o tratamento com esse composto pode ser eficaz. Em um estudo realizado em ratos como modelos biológicos para a doença de Alzheimer, o CBD, uma das substâncias presentes no óleo de Cannabis full spectrum, promoveu efeitos neuroprotetores promissores (ESPOSITO et al., 2011). Além disso, CAMPOS et al. (2016) defendem que o CBD atenua lesões neurológicas associadas com isquemia cerebral e auxilia a plasticidade sináptica e estímulo da neurogênese. Por esse motivo, optou-se por conjugar o tratamento da propentofilina a esse tratamento experimental para o *D. albiventris* em questão, com o intuito de potencializar a reversão das sequelas neurológicas.

O sistema endocanabinoide (SEC) é comum a todos os animais, exceto aos filos Protozoa e Insecta. Sendo o *D. albiventris* um marsupial, e portanto, um mamífero, o SEC está presente como um sistema regulatório. Esse sistema possui dois receptores conhecidos atualmente, o CB1, presente no sistema nervoso central e periférico, em tecido cardiovascular, imune, gastrointestinal e reprodutivo, enquanto o CB2 é encontrado principalmente em células do sistema imune, baço e nas tonsilas (FONSECA et al., 2013; CAMPOS et al., 2016; SILVER, 2019). Ou seja, o SEC é um sistema que atua na homeostase dos organismos da maioria dos animais, incluindo mamíferos metatérios e pode ter auxiliado na resposta clínica do didelfídeo (FONSECA et al., 2013; SILVER, 2019).

Um estudo duplo cego foi conduzido entre 1976 e 1978, com seres humanos portadores de epilepsia secundária generalizada refratária aos tratamentos convencionais, que foram tratados com CBD. Apenas um dos pacientes não obteve melhora, todos os outros obtiveram melhoras em bívulsos

variados de grau de resposta (CARLINI e CUNHA, 1981). FIANI et al., (2020) defendem que o CBD pode ser usado para o tratamento de diversas patologias neurológicas em seres humanos, como a doença de Parkinson e epilepsia, dentre outras, sendo assim também viável para o uso em animais.

4. CONCLUSÃO

A associação da propentofilina com o óleo de Cannabis medicinal full spectrum para o tratamento das sequelas de trauma cranioencefálico no exemplar de *Didelphis albiventris* foi eficiente na remissão dos sinais neurológicos do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRUCKI, S. M. D. *et al.* Cannabinoids in neurology – Position paper from scientific departments from Brazilian Academy of Neurology. **Brazilian academy of neurology**, 79(4): 354-369, 2021.

CÁCERES, M. C. Population ecology and reproduction of the white-eared opossum *Didelphis albiventris* (Mammalia, Marsupialia) in an urban environment

of Brazil. **Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science**, 52(3), p. 171-174, 2000.

CAMPOS, A. C. *et al.* Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. **Pharmacological Research**, [S. l.], p. 119-127, 2016.

CARLINI, E. A.; CUNHA, J. M. Hypnotic and Antiepileptic Effects of Cannabidiol. **The Journal of Clinical Pharmacology**, 21(S1):471S-427S, 1981.

COSTA, L. P. *et al.* 2015. ***Didelphis albiventris*. The IUCN Red List of Threatened Species** 2015:

e.T40489A22176404. [https://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2015-](https://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2015-4.RLTS.T40489A22176404.en)

[4.RLTS.T40489A22176404.en](https://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2015-4.RLTS.T40489A22176404.en). Acesso em 26 de fevereiro de 2023.

ESPOSITO, G. *et al.* Cannabidiol Reduces Ab-Induced Neuroinflammation and Promotes Hippocampal Neurogenesis through PPARc Involvement. **PLoS ONE**, 6(12):1-8, 2011.

FIANI, B. *et al.* Current application of cannabidiol (CBD) in the management and treatment of neurological disorders. **Neurological Sciences**, 41:3085-3098, 2020.

MAAS, A. I. R. *et al.* Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. **The Lancet Neurology Commissions**, 21:1004-1060, 2022.

SANDE, A.; WEST, C. Traumatic brain injury: a review of pathophysiology and management. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care Society**, 20(2):177-190, 2010.

SILVER, R. J. The Endocannabinoid System of Animals. **MDPI**, 9:2-15, 2019.

SOARES, M. E. de Q. *et al.* Tratamento de traumatismo cranioencefálico em *Nasua nasua* (Linnaeus, 1766): Relato de caso. **Archives of Veterinary Science**, 25(5):77-78, 2020.

SUBIRÁ, R. J. **Livro Vermelho: da Fauna Brasileira Ameaçada de Extinção**. Brasília: Instituto Chico Mendes de Conservação e Biodiversidade, 2018. 493 p. v. 1. ISBN 978-85-61842-79-6.

SWAMINATHAN, A. *et al.* EVALUATION AND MANAGEMENT OF MODERATE TO SEVERE PEDIATRIC HEAD TRAUMA. **The Journal of Emergency Medicine**, 37(1):63-68, 2009.

YAMADA, K. *et al.* Propentofylline improves learning and memory deficits in rats induced by b-amyloid protein-(1-40). **European Journal of Pharmacology**, 349(1):15-22, 1998.

