INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIAS

EFICÁCIA DE UM EXTRATO À BASE DE *Cannabis* **NA REDUÇÃO DA DOR E NA MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA EM CÃES COM OSTEOARTRITE**: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO

NEIDE MARIA GRIEBELER

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná
2024

INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIAS

EFICÁCIA DE UM EXTRATO À BASE DE *Cannabis* **NA REDUÇÃO DA DOR E NA MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA EM CÃES COM OSTEOARTRITE**: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO

NEIDE MARIA GRIEBELER

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Francisney Pinto do Nascimento

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná
2024

NEIDE MARIA GRIEBELER

EFICÁCIA DE UM EXTRATO À BASE DE *Cannabis* **NA REDUÇÃO DA DOR E NA MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA EM CÃES COM OSTEOARTRITE**: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

BANCA EXAMINADORA

_____
Prof. Dr. Francisney Pinto do Nascimento
Orientador
UNILA

_____
Prof. Dr. Erik Amazonas de Almeida
Examinador
UFSC

_____
Prof. Dr. Kelvinson Fernandes Viana
Examinador
UNILA

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná, 28 de junho de 2024.

Catalogação elaborada pelo Setor de Tratamento da Informação
Catalogação de Publicação na Fonte. UNILA - BIBLIOTECA LATINO-AMERICANA - PTI

G848
Griebeler, Neide Maria.
Eficácia de um extrato à base de Cannabis na redução da dor e na melhora da qualidade de vida em cães com Osteoartrite: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo / Neide Maria Griebeler. - Foz do Iguaçu, 2024.
61 f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Integração Latino-Americana. Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza. Programa de Pós-Graduação em Biociências. Foz do Iguaçu-PR, 2024.
Orientador: Francisney Pinto do Nascimento.

1. Osteoartrite - Cães. 2. Cannabinoides. 3. Dor - Tratamento. I. Nascimento, Francisney Pinto do. II. Título.

CDU 633.888

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço ao meu professor orientador Francisney Pinto do Nascimento, não só pela constante orientação neste trabalho, mas sobretudo pela sua amizade.

Aos professores da banca, Erik Amazonas de Almeida e Kelvinson Fernandes Viana pelas orientações e por disponibilizarem seu tempo para estarem presentes.

Aos integrantes do Laboratório de *Cannabis* Medicinal e Ciência Psicodélica que de alguma forma auxiliaram nesta pesquisa, especialmente ao Ricardo Penayo Cremonese, quem dividiu comigo tarefas e responsabilidades para que estivéssemos aqui hoje.

Ao Hospital Veterinário PopVet pelo suporte aos nossos pacientes.

Ao meu marido por todo o apoio e compreensão ao longo desses anos de mestrado.

A Deus por me permitir vivenciar tudo isso.

A Universidade Federal da Integração Latino-Americana, por contribuir com a minha formação científica, proporcionando contato com ótimos profissionais. Pelo apoio financeiro para o desenvolvimento da pesquisa.

“Conheço pessoas de ação que sempre serão de ação, pois sempre terminam o que começam.”

Dale Carnegie, [s.d.], n.p.

GRIEBELER, Neide Maria. 2024. **Eficácia de um extrato à base de *Cannabis* na redução da dor e na melhora da qualidade de vida em cães com osteoartrite**: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Orientadores: NASCIMENTO, Francisney Pinto do (orientador). 61 f.. Dissertação (Mestrado) - PPG-BC (Programa de Pós-Graduação em Biociências), UNILA (Universidade Federal da Integração Latino-Americana), Foz do Iguaçu.

RESUMO

A osteoartrite (OA) é uma doença comum que afeta diferentes articulações, principalmente do quadril, levando à perda da cartilagem articular e definindo-se como uma doença articular degenerativa com inflamação sinovial concomitante. O processo inflamatório é mediado por citocinas pró-inflamatórias que promovem sensibilização periférica, levando à nocicepção e dor articular, a principal característica da doença. O tratamento da OA é baseado principalmente no uso de antiinflamatórios não-esteroidais, medicamentos que promovem pouca analgesia e induzem efeitos colaterais gástricos, renais e hepáticos. Devido ao seu papel imunomodulador, promovendo efeito anti-inflamatório e antinociceptivo, os canabinoides são uma opção segura para o tratamento da OA canina. O presente estudo avaliou a eficácia e segurança de um extrato de *Cannabis full spectrum* contendo canabidiol (CBD) e delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) no tratamento da dor e disfunção relacionada à OA em cães. Dezessete cães com OA foram randomizados para receber extrato de *Cannabis* (3,9 mg/kg de CBD e 0,15 mg/kg de THC) ou placebo por 90 dias. Dor, função e qualidade de vida foram avaliadas por meio do Canine Brief Pain Inventory (CBPI) e do Índice de Dor Crônica de Helsinki. Os cães que receberam o extrato de *Cannabis* apresentaram melhora significativa na intensidade da dor, bem como melhora na qualidade de vida, em comparação ao placebo. O tratamento com *Cannabis* também resultou em melhores pontuações nas avaliações veterinárias da mobilidade articular. Este estudo demonstra a eficácia e segurança de um extrato de *Cannabis* rico em CBD no tratamento da dor e da disfunção em cães com osteoartrite. Os resultados indicam o potencial das terapias à base de canabinoides no tratamento da osteoartrite canina, justificando uma investigação mais aprofundada.

Palavras-chave: cães; canabinoides; dor; osteoartrite.

GRIEBELER, Neide Maria. 2024. ***Eficacia de un extracto a base de cannabinoides en la reducción del dolor y la mejora de la calidad de vida en perros con osteoartritis****: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo*. *Asesores:* NASCIMENTO, Francisney Pinto do (asesor). *61 h*.. *Disertación* (*Maestría*) - *PPG-BC (Programa de Postgrado en Biociencias*), *UNILA* (*Universidad Federal de la Integración Latinoamericana*), Foz do Iguaçu.

RESUMEN

La osteoartritis (OA) es una enfermedad común que afecta a diferentes articulaciones, principalmente la cadera, lo que conduce a la pérdida de cartílago articular y se define como una enfermedad articular degenerativa con inflamación sinovial concomitante. El proceso inflamatorio está mediado por citocinas proinflamatorias que promueven la sensibilización periférica, lo que conduce a la nocicepción y el dolor articular, la principal característica de la enfermedad. El tratamiento de la OA se basa principalmente en el uso de antiinflamatorios no esteroideos, medicamentos que promueven poca analgesia e inducen efectos secundarios gástricos, renales y hepáticos. Debido a su papel inmunomodulador, promoviendo un efecto antiinflamatorio y antinociceptivo, los cannabinoides son una opción segura para el tratamiento de la OA canina. El presente estudio evaluó la eficacia y seguridad de un extracto de Cannabis de espectro completo que contiene cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en el tratamiento del dolor y la disfunción relacionados con la OA en perros. Diecisiete perros con OA fueron asignados al azar para recibir extracto de Cannabis (3,9 mg/kg de CBD y 0,15 mg/kg de THC) o placebo durante 90 días. El dolor, la función y la calidad de vida se evaluaron mediante el Inventario Breve de Dolor Canino (CBPI) y la Escala de Dolor Crónico de Helsinki. Los perros que recibieron el extracto de Cannabis mostraron una mejora significativa en la intensidad y la interferencia del dolor, así como una mejor calidad de vida, en comparación con el placebo. El tratamiento con Cannabis también dio lugar a mejores puntuaciones en las evaluaciones veterinarias de movilidad articular. Este estudio demuestra la eficacia y seguridad de un extracto de Cannabis rico en CBD para tratar el dolor y la disfunción en perros con osteoartritis. Los resultados indican el potencial de las terapias basadas en cannabinoides en el tratamiento de la osteoartritis canina, lo que justifica una mayor investigación.

Palabras clave*: cannabinoides; osteoartritis; perros; dolor.*

GRIEBELER, Neide Maria. 2024. ***Effectiveness of a cannabinoid-based extract in reducing pain and improving quality of life in dogs with osteoarthritis****: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial*. *Advisors* NASCIMENTO, Francisney Pinto do (*advisor*). *61 s.. Master's thesis (Master's degree) - PPG-BC (Graduate Program in Biosciences), UNILA (Federal University of Latin American Integration)*, Foz do Iguaçu.

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a common disease that affects different joints, especially the hip, inducing a articular cartilage damage. OA is defined as a degenerative joint disease with concomitant synovial inflammation. The inflammatory process is mediated by pro-inflammatory cytokines that promote peripheral sensitization, leading nociception and joint pain, a main feature of the disease. The treatment of OA is mainly based on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. These drugs provide an insufficient analgesia and induces gastric, renal and hepatic effects. Aiming at their role, promoting, . Cannabinoids are considered a safe option for the treatment of canine OA, especially because its immunomodulatory, anti-inflammatory and antinociceptive effects. The present study evaluated the efficacy and safety of a full spectrum Cannabis extract containing cannabidiol (CBD) and delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in the treatment of OA-related pain and dysfunction in dogs. Seventeen dogs with OA were randomized to receive Cannabis extract (3,9 mg/kg CBD and 0.15 mg/kg THC) or placebo for 90 days. Pain, function and quality of life were assessed using the Canine Brief Pain Inventory (CBPI) and the Helsinki Chronic Pain Scale. Dogs that received the Cannabis extract showed significant improvement in pain intensity and interference, as well as better quality of life, compared to placebo. Cannabis treatment also resulted in better scores on veterinary assessments of joint mobility. This study demonstrates the efficacy and safety of a CBD-rich Cannabis extract in treating pain and dysfunction in dogs with osteoarthritis. The results indicate the potential of cannabinoid-based therapies in the treatment of canine osteoarthritis, warranting further investigation.

Keywords*: cannabinoids; osteoarthritis; dogs; pain.*

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Articulação com OA 17
Figura 2. Linguagem corporal da dor e radiografia da OA 19
Figura 3. Sinalização e mudanças estruturais no desenvolvimento da OA 21
Figura 4. Delineamento experimental 33

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Breve inventário de dor canina: intensidade da dor 37
Gráfico 2. Breve inventário de dor canina: interferência da dor 38
Gráfico 3. Breve inventário de dor canina: qualidade de vida 39
Gráfico 4. Índice de dor crônica de Helsinki 40

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Prevalência da OA nas raças de cães 17
Tabela 2. Composição do extrato 32
Tabela 3. Dados demográficos e local da OA 36
Tabela 4. Avaliação veterinária e índice de dor crônica de Helsinki 40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG	2-araquidonoilglicerol
FAAH	Amida hidrolase de ácido graxo
AEA	Anandamida
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
CBC	Canabicromeno
CBD	Canabidiol
CBG	Canabigerol
CBDV	Canabidivarina
CPBI	Breve Inventário de Dor Canina
IDCH	Indice de dor crônica de Helsinki
MAGL	Monoacilglicerol lipase
OEA	Oleoiletanolamida
OA	Osteoartrite
PEA	Palmitoiletanolamida
PSS	Severidade da dor
PSI	Interferência da dor
QV	Qualidade de vida
TRPV-1	Receptor vaniloide 1
THC	Δ9-tetrahidrocanabinol

SUMÁRIO

RESUMO **6**

RESUMEN **7**

ABSTRACT **8**

ÍNDICE DE FIGURAS **9**

ÍNDICE DE GRÁFICOS **10**

ÍNDICE DE TABELAS **11**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS **12**

1 INTRODUÇÃO **15**

1.1 OA em cães 15

1.1.1 Epidemiologia *16*

1.1.2 Clínica, sintomas e diagnóstico *18*

1.1.3 Fisiopatologia *19*

1.1.4 A dor na OA *21*

1.2 Tratamento da OA em cães 22

1.2.1 Tratamento não farmacológico *22*

1.2.2 Tratamento farmacológico *23*

1.3 Justificativa 28

1.4 Pergunta norteadora 29

1.5 Hipótese 29

2 OBJETIVOS **30**

2.1 Geral 30

2.2 Específicos 30

3 MATERIAL E MÉTODOS **31**

3.1 Cenário de pesquisa 31

3.2 Desenho experimental 31

3.3 Critérios de Inclusão e exclusão 31

3.3.1 Critérios de inclusão *31*

3.3.2 Critérios de exclusão *32*
3.4 Seleção de pacientes e randomização 32
3.5 Análises estatísticas 32
3.6 Tratamento e avaliações 33
3.7 Avaliação da dor 34
3.7.1 Canine Brief Pain Inventory (CBPI) *34*
3.7.2 CBPI: Pain Severity *34*
3.7.3 CBPI: Pain Interference *34*
3.7.4 CBPI: Quality of Life *34*
3.7.5 Índice de dor crônica de Helsinki *34*
3.8 Avaliação Veterinária para Locomoção 35
4 RESULTADOS **36**
4.1 *Cannabis* reduz a intensidade da dor em cães com osteoartrite 36
4.1.1 Cannabis melhora a pontuação da interferência da dor em cães com osteoartrite *37*
4.1.2 Cannabis melhora a qualidade de vida em cães com osteoartrite *38*
4.2 *Cannabis* melhora a pontuação no IDCH e na avaliação veterinária 39
5 DISCUSSÃO **42**
5.1 Questionários de dor 42
5.2 Avaliação veterinária e efeito placebo 43
5.3 Eventos adversos e metabolismo 43
5.4 Modulação da dor da osteoartrite através dos canabinoides 45
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS **50**
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **51**
ANEXOS **58**
Anexo A – Parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa 58
Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 59

1 INTRODUÇÃO

1.1 OA em cães

Oriunda da Ásia, e uma das primeiras plantas cultivadas pelo homem, a *Cannabis* vem sendo utilizada em cultos religiosos, de forma recreacional e medicamentosa há séculos (Zuardi, 2006; Pisanti, 2018). Em 1964 Gaoni and Mechoulam isolaram componentes cannabinoides e identificaram a estrutura do cannabidiol (CBD) e do ∆9-tetrahydrocannabinol (THC), principal constituinte ativo responsável pelos efeitos psicoativos da *Cannabis* (Mechoulam & Gaoni, 1964). Mais tarde foram descobertos os receptores aos quais estes cannabinoides se ligam, assim como cannabinoides endógenos (endocanabinoides) que juntos estão envolvidos no reestabelecimento da homeostase após quadros patológicos (Cristino L.; *et al*., 2019).

O sistema endocanabinoide (SEC) é composto principalmente pelos endocanabinoides anadamida (AEA) e 2-araquidonoil-glicerol (2-AG), seus receptores canabinoides CB1 e CB2 e enzimas de síntese e degradação. Neste sistema os endocanabinoides atuam de forma retrógrada nos neurônios sinápticos, sendo os únicos neuromoduladores conhecidos a atuarem desta forma, ou seja, a sinalização inicia nos neurônios pós-sinápticos e atua sobre os terminais pré-sinápticos (Joshi, 2019; Crocq, 2020).

A síntese dos endocanabinoides ocorre em resposta a um estímulo doloroso, inflamatório, infeccioso ou de estresse, fazendo com que o neurônio pós-sináptico produza e libere, sob níveis elevados de cálcio e acúmulo dos neurotransmissores, AEA e 2-AG na fenda sináptica. Após a liberação, os endocanabinoides se ligam aos receptores canabinoides na fenda pré-sináptica, promovendo redução da liberação de neurotransmissores inibitórios ou excitatórios, modulando a atividade do neurônio pós-sináptico. Os endocanabinoides AEA e o 2-AG são posteriormente inativados pelas enzimas amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) e a monoacilglicerol lipase (MAGL) (Jarvis, 2017; Di Marzo, 2015).

O primeiro receptor canabinoide (CB1) foi identificado em cérebros de ratos e de humanos. Os receptores canabinoides são divididos em CB1, que é encontrado predominantemente no sistema nervoso central e aparelho digestivo, e CB2, encontrado principalmente em tecidos periféricos, atuando sobre a imunidade e a inflamação. Esses receptores são acoplados a proteína G e podem ser ativados através da ação do canabinoide ∆ 9-tetrahydrocannabinol (THC) e dos canabinoides endógenos, 2-aracnodoil-glicerol (2-AG) e a anandamida (AEA) (Karsak, 2007; Di Marzo, 2015).

A osteoartrite (OA) é uma doença comum que pode afetar as articulações das mãos, joelhos e quadril, sendo causada por fatores sistêmicos predisponentes e fatores mecânicos locais que determinam a distribuição e gravidade da doença. Como característica a OA apresenta perda de cartilagem articular, especialmente em áreas de sobrepeso, formação óssea nas margens articulares (osteófitos), mudança no osso subcondral, sinovite e espessamento da cápsula articular, definindo-se como uma doença articular degenerativa com inflamação sinovial concomitante (Dieppe, 2005).

Pacientes com osteoartrite apresentam expressão significativa de receptores CB1 e CB2 em células sinoviais semelhantes a fibroblastos, localizadas no tecido sinovial. Estas células, quando ativadas, desempenham um papel crucial na modulação da dor, exercendo um efeito depressor dos estímulos dolorosos em situações de inflamação crónica (Anthony, 2020).

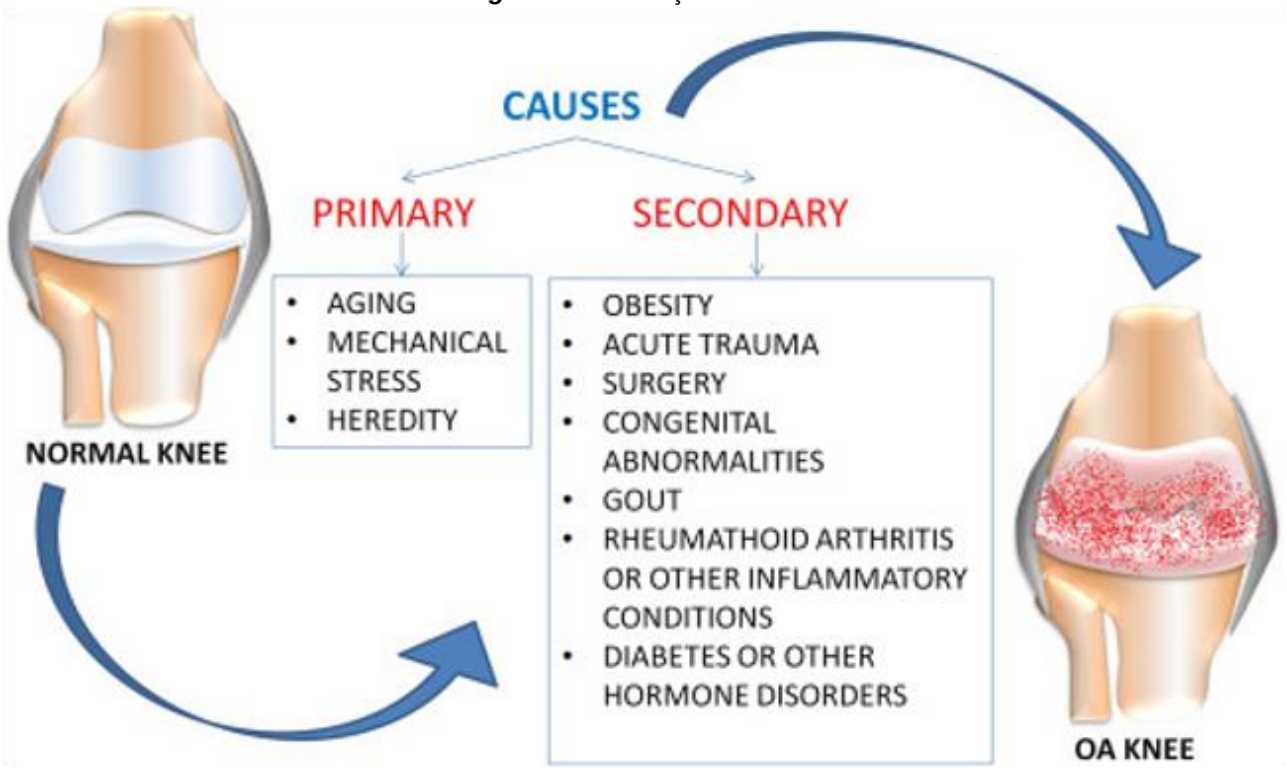
Neste contexto, a utilização de canabinoides, incluindo o canabidiol (CBD) e o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC), surge como uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento da dor associada à osteoartrite canina.

1.1.1 Epidemiologia

Johnston e colaboradores (1997), assim como Bhathal e colegas (2017) relataram que 20% da população canina adulta do Reino Unido e da América do Norte, com mais de um ano de idade apresentam OA, enquanto esse número sobe para 80% na América do Norte em cães acima de 8 anos de idade. Um estudo mais recente realizado nos Estados Unidos reportou que de 504 cães atendidos em clínicas veterinárias, 188, ou seja, 37,3% destes animais, com idade média de 7,61 anos e peso médio de 23,75kg, receberam diagnóstico de OA detectado através de exame clínico ortopédico e radiografia (Wright A. *et al*., 2019).

A OA é a doença articular mais comumente diagnosticada que afeta cães (Anderson, K. L.; *et al*., 2018) e pode ser de origem primária, resultando de cartilagem articular defeituosa e podendo estar presente em todas as articulações, ou secundária, causada por estresse articular anormal que leva a danos nos ligamentos, músculos e cápsula articular, desestabilizando a articulação (Figura 1). As principais causas de estresse articular são luxações, subluxações, osteocondrose, obesidade e conformação anormal da articulação (Vaughan-Scott, 1997; Szychlinska M.A.; *et al.,* 2016).

Figura 1. Articulação com OA.



Legenda: Lesão primária e secundária. Fatores responsáveis pelo desenvolvimento primário ou secundário da OA.

Fonte: Adaptado de Szychlinska M. A.; *et al*., 2016.

Tabela 1. Prevalência da OA nas raças de cães.

Raça	Prevalência estimada da raça em geral (%)
Golden Retriever	7.74
Labrador	6.13
Rottweiler	5.43
German Shepherd	4.93
Border Collie	4.52
English Springer	3.36
Springer Spaniel	3.26
Boxer	2.89
Crossbreds	2.60
West Highland Terrier	2.54
Cavalier King Charles	2.42
Staffordshire Bull terrier	2.22
Yorkshire Terrier	1.23
Cocker Spaniel	0.54
Jack Russel	0.39

Legenda: Prevalência estimada de osteoartrite no período de um ano por raça para as raças mais frequentes (mais de 50 indivíduos), conforme registrado na prática de cuidados primários no Reino Unido durante 2013.

Fonte: Adaptado de Anderson, K. L.; *et al*., 2018.

Em cães, a OA é influenciada pela raça, tamanho corporal, sexo, idade e obesidade, levando a instabilidade articular, edema, crepitação e restrição de movimento. A OA

adquirida ocorre em cães de raças grandes como Golden Retrievers (7,7%), Labrador Retrievers (6,1%), Rottweilers (5,4%) e Pastor Alemão (4,9%) (Anderson, K. L. *et al*., 2018), que com um ano de idade já podem apresentar os sinais da doença (Tabela 1), enquanto a OA relacionada a fatores ambientais como a obesidade ocorre em animais de idade mais avançada, entre 4 e 8 anos, e não apresenta predisposição racial (Meeson, 2019).

1.1.2 Clínica, sintomas e diagnóstico

Ainda que possa ter início precoce, a OA muitas vezes só é diagnosticada tardiamente, quando os sinais clínicos se tornam mais óbvios devido ao avanço da doença (Anderson, K. L.; *et al*., 2018). Os animais com OA aprendem a compensar a dor, por isso um exame físico meticuloso incluindo palpação muscular de cada membro se torna importante para identificar áreas de tensão associadas ao problema primário ou secundário a compensação dolorosa ou ainda a um déficit neurológico, já que animais com OA podem apresentar sensibilização central, demonstrada através da sensibilidade a estímulos mecânicos e térmicos (Rychel J. K., 2010; Klinck M. P.; *et al*., 2017). Além da palpação escalas de dor e qualidade de vida validadas para cães podem ser aplicadas pelos tutores ou veterinários, bem como parâmetros fisiológicos avaliados durante a consulta, como frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial, temperatura corporal e perda ou ganho de peso (Klinck M. P.; *et al*., 2017).

O diagnóstico da doença é baseado nos sinais clínicos, principalmente a dor, e nas imagens radiográficas, apesar da gravidade do dano articular na radiografia ter pouca relação com a intensidade da dor demonstrada pelo paciente (Dieppe, 2005).

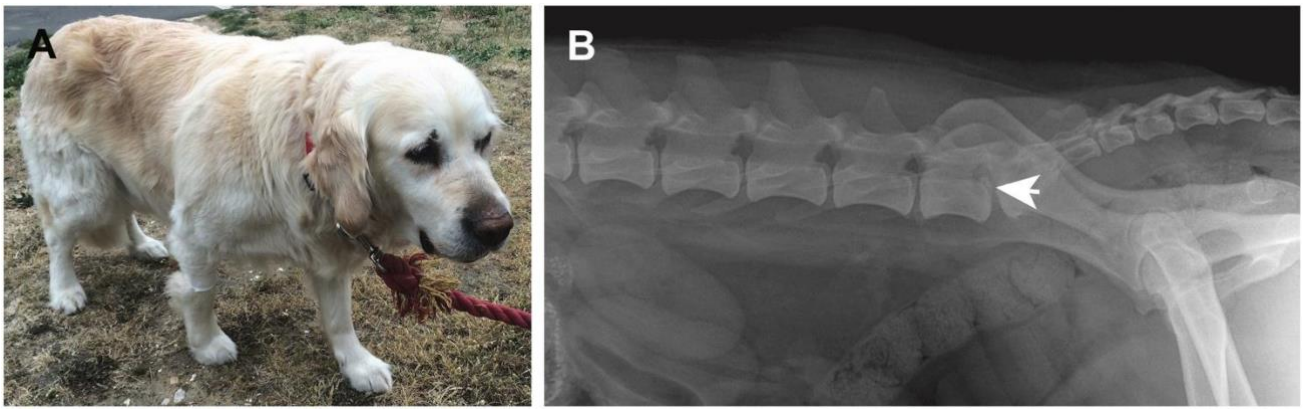
Todas as alterações fisiopatológicas fazem com que a dor seja o principal sinal clínico na OA, promovendo rigidez articular e diminuição da função normal, causando claudicação e relutância na realização de atividades comuns como subir escadas (Figura 2). A dor é exacerbada pela atividade, aumentando a claudicação, mas diminuindo após alguns minutos de repouso. Frio, umidade, obesidade e exercício prolongado também pioram a claudicação (Brown, 2017). Raças de grande porte e maior peso corporal são relatadas com maior predisposição ao desenvolvimento da doença, assim como animais esterilizados e com ganho de peso, fazendo crucial a adoção de uma dieta controlada para estes pacientes (Anderson, K. L.; *et al*., 2018).

A dor na OA ocorre principalmente durante o dia na realização de exercícios físicos, classificada como de gravidade leve a moderada, entretanto, em estágios avançados da

doença, os pacientes podem apresentar dor em repouso durante a noite (Fu, 2018; Vincent, 2020).

O desenvolvimento de rigidez das articulações afetadas, crepitação óssea durante o movimento articular e fraqueza muscular ao redor da articulação leva a sobrecarga articular. Os sinais clínicos da doença podem ser amenizados por mudanças no estilo de vida do paciente e no ambiente em que vive, procurando aliviar a dor, manter a movimentação do quadril e retardar a progressão da doença por meio de estratégias ditas anteriormente, como a redução de peso, controle da dor, melhora da rigidez da articulação e limitação da inflamação. Para que tudo isso consiga ser realizado devem ser levados em conta fatores individuais de cada paciente, como o nível de dor, temperamento, raça, achados radiográficos e as expectativas do tutor com o tratamento (Sinusas, 2012; Harper, 2017).

Figura 2. Linguagem corporal da dor e radiografia da OA.



Legenda: Um cão Golden Retriever de 11 anos com osteoartrite no quadril esquerdo e início recente de dor espontânea episódica. (A) O cão apresenta uma linguagem corporal consistente com rigidez e dor: cabeça alinhada com o dorso, cauda pendurada, aparência agachada dos membros posteriores, expressão facial rígida com contração dos músculos da testa (entre os olhos). CAPdouleur-2017. (B) Radiografias da coluna lombossacra revelaram lesão em L7-S1 consistente com material de disco intervertebral extruído no canal espinhal (seta).

Fonte: Klinck M. P.; *et al*., 2017.

1.1.3 Fisiopatologia

As articulações apresentam em suas superfícies uma camada de cartilagem articular ligada ao osso subcondral que atua absorvendo choques e diminuindo atritos (Dieppe, 2005). Essa cartilagem é composta por condrócitos embebidos em uma matriz composta por água, colágeno e proteoglicanos, atuando como um amortecedor e permitindo que as cartilagens suportem as cargas corporais normais. Em uma cartilagem saudável os condrócitos sintetizam constantemente a matriz articular, promovendo reparo de cartilagens danificadas, entretanto, em uma cartilagem danificada esse processo se torna ineficaz (Vaughan-Scott, 1997).

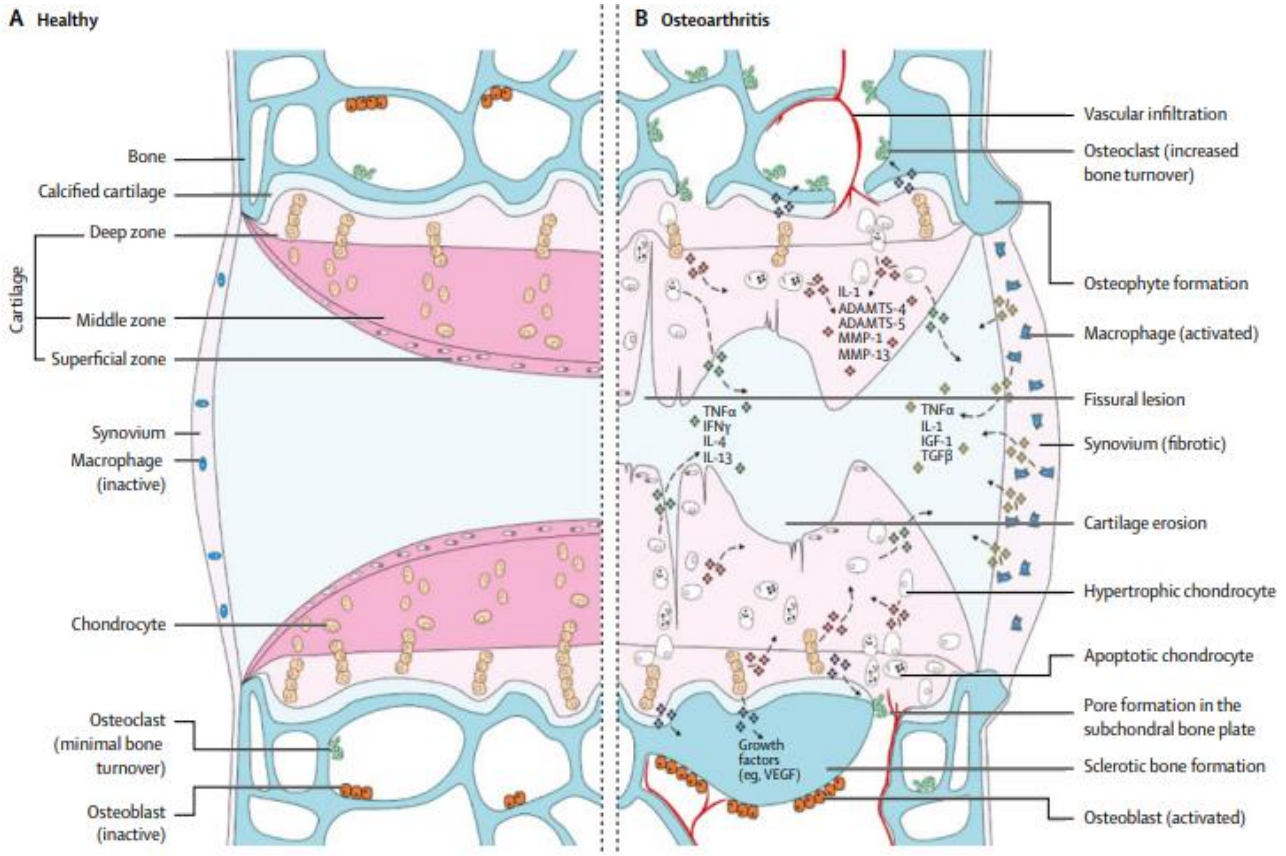
No processo de osteoartrite ocorre alteração na composição da cartilagem aumentando a suscetibilidade à perda de integridade, levando, inicialmente a erosões superficiais e, mais tarde, fissuras e calcificação. Os condrócitos aumentam sua atividade para reparar este tecido, entretanto, esta ação promove degradação da matriz e liberação de mediadores pró-inflamatórios que acabam estimulando resposta proliferativa e pró-inflamatória em sinoviócitos, gerando hipertrofia do tecido e aumento da vascularização. Além disso, ocorre a formação de osteófitos no periósteo entre a cartilagem e o osso, promovendo sintomas clínicos por sobrecarga e conformação anormal da articulação. Neste processo, quanto mais progride a degeneração da cartilagem articular, menor é a concentração de proteoglicanos e ácido hialurônico (Hunter, 2019; Brown, 2017).

A partir da liberação de citocinas pró-inflamatórias como, principalmente, interleucina-1β, interleucina-6, fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e prostaglandina E, as células sinoviais e os condrócitos produzem uma série de enzimas proteolíticas envolvidas na degradação da cartilagem, como proteinases aspárticas, cisteína proteinases, serina proteinases e metaloproteinases, degradando o colágeno e os proteoglicanos, suprimindo a síntese de condrócitos da matriz (Kapoor, 2010).

A interleucina-1 beta e o fator de necrose tumoral induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias, sustentando o processo da doença nas células articulares e estimulam a liberação de óxido nítrico e prostaglandina E, contribuindo para o aumento da inflamação e destruição articular pela apoptose dos condrócitos. Além disso, IL-1beta e TNF-alfa contribuem para a degradação da cartilagem através da indução da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e aceleram os efeitos prejudiciais da ROS nas cartilagens pela inibição da expressão de enzimas antioxidantes (Kapoor, 2010). A figura 3 traz resumidamente o processo de osteoartrite e as citocinas envolvidas.

Devido aos altos níveis de TNF-alfa nas articulações doentes, moléculas de adesão de leucócitos no endotélio vascular sinovial aumentam, contribuindo para a degradação da cartilagem, do colágeno e dos proteoglicanos, impedindo a síntese da matriz pelos condrócitos. Todos esses fatores resultam em uma cartilagem com áreas de amolecimento, fissuras e com menor capacidade de carga, além da exposição do osso subjacente (Vaughan-Scott, 1997).

Figura 3. Sinalização e mudanças estruturais no desenvolvimento da OA.



Legenda: Imagem mostrando degeneração articular, fibrose da sinóvia, formação de osteófitos, infiltração vascular e principais citocinas envolvidas.

Fonte: Adaptado de Glyn Jones; *et al*., 2015.

1.1.4 A dor na OA

Por ser um tecido que não apresenta inervação, a cartilagem não é o que gera dor de forma direta na AO, entretanto, os demais tecidos como o osso subcondral, periósteo, sinóvia, ligamentos e cápsula articular apresentam grande quantidade de terminações nervosas, gerando os estímulos nociceptivos na doença (Dieppe, 2005). A dor acontece decorrente do crescimento de novos vasos sanguíneos no osso subcondral que fornecem nutrientes para a neoinervação e crescimento de axônios na junção osteocondral, estimulado pela liberação de fatores de crescimento de nervos pelos condrócitos, provocando dor periférica e central pela estimulação de nociceptores articulares (Vincent, 2020).

O processo inflamatório tem um papel crucial no desenvolvimento da AO, desencadeando eventos que resultam da ação de mediadores inflamatórios, como proteases, neuropeptídios, prostaglandinas e citocinas, auxiliando na promoção da dor através da atuação nos nociceptores articulares (Fu, 2018; Vincent, 2020).

A estimulação nociceptora ocorre através dos nervos sensoriais de fibras mielinizadas de condução rápida (A^{δ}) e não mielinizadas de condução lenta (C) presentes na cápsula articular, sinóvia, ligamentos, periósteo e osso subcondral que são ativadas pelo movimento articular (A^{δ}) ou por estímulos mecânicos e térmicos nocivos, como a inflamação, promovendo a nocicepção na doença (Fu, 2018).

A liberação de citocinas pró-inflamatórias no tecido danificado induz um conjunto de eventos que promovem a sensibilização periférica, levando a nocicepção e dor articular. As interleucinas 6 e 8 (IL-6 e IL-8) e o TNFa estão associadas com o estímulo doloroso durante o movimento, ao mesmo tempo que o último também está associado a dor em repouso, enquanto no cérebro os principais mediadores da osteoartrite são substância P, glutamato e serotonina, auxiliando na percepção da dor (Fu, 2018; Meeson, 2019). Além disso, essas enzimas promovem dano nas membranas celulares, levando a produção de ácido araquidônico que, quando metabolizados pelas enzimas ciclooxigenases (COX), liberam mediadores inflamatórios (eicosanoides) como a prostaglandina E2 (PGE2) e o tromboxano A2 (Harper, 2017).

1.2 Tratamento da OA em cães

1.2.1 Tratamento não farmacológico

As primeiras opções de tratamento da OA consistem no manejo não farmacológico da doença como exercícios de baixo impacto, perda de peso e questionários clínicos validados para o acompanhamento da progressão da OA, ou seja, manejo conservador (Hunter, 2019; Meeson, 2019).

A primeira opção de tratamento não farmacológica é o exercício físico de baixo impacto, como caminhadas leves e natação. Essas atividades são fundamentais para a saúde das articulações e dos músculos, auxiliando na melhora do equilíbrio, amplitude de movimento e força muscular, e devem ser implementadas de forma gradual, principalmente em pacientes sedentários e com muita dor. Além disso, o exercício traz como benefício o controle do peso, controlando o estresse mecânico nas articulações e retardando o processo degenerativo, visto que a obesidade contribui para um estado sistêmico de inflamação crônica (Rychel J. K., 2010; Harper, 2017).

Pacientes com OA podem ter perda de função proprioceptiva, dificultando a locomoção em pisos escorregadios, sendo recomendada a utilização de tapetes antiderrapantes e rampas que substituam escadas, facilitando o deslocamento no ambiente

doméstico. Manter o paciente aquecido, principalmente em dias frios, ajuda na diminuição da dor e melhora da mobilidade (Harper, 2017).

A utilização de terapias alternativas como laser de baixa intensidade e acupuntura melhoram a circulação nas áreas afetadas pela doença, diminuindo a dor e o espasmo muscular (Rychel J. K., 2010).

1.2.2 Tratamento farmacológico

Caso o paciente não responda a estes métodos conservativos, a terapia medicamentosa deve ser instituída e, na OA, a abordagem farmacológica multimodal se torna importante principalmente no início do tratamento (Harper, 2017).

Os agentes antiinflamatórios não-estereoidais (AINEs) têm sido a classe farmacológica mais utilizada para o controle da dor na OA. Apesar de não alterarem o processo fisiopatológico da doença que leva a degeneração da cartilagem, essas medicações inibem o metabolismo do ácido araquidônico pelas ciclooxigenases (COX) e os leucotrienos (LOX), inibindo a síntese de prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, promovendo efeito analgésico e anti-inflamatório (Vaughan-Scott, 1997; Harper, 2017).

A absorção dos AINES ocorre principalmente no estômago e intestino delgado, com característica lipossolúvel. Após a absorção esse fármaco permanece a nível plasmático com alta afinidade às proteínas plasmáticas, podendo deslocar outros fármacos deste mesmo local de ligação ou ainda serem deslocados, o que implica na potencialização dos efeitos destes fármacos, podendo levar a toxicidade (Khan SA; *et al*., 2012).

A prostaglandina desempenha papel fundamental na sensibilização de nociceptores, proteção do trato gastrointestinal, redução da secreção de ácido gástrico, causando vasodilatação e renovação das células da mucosa. O tromboxano A2 promove coagulação sanguínea, enquanto os leucotrienos promovem resposta inflamatória (Vaughan-Scott, 1997; Harper, 2017).

Os AINEs podem ser bloqueadores COX-1 ou COX-2, diferindo principalmente na regulação das prostaglandinas. A COX-1 forma prostaglandinas protetoras para as células mucosas, não sendo interessante seu bloqueio, enquanto um AINE bloqueador seletivo COX-2 seria mais específico para o tratamento da inflamação, com menor influência nos benefícios das prostaglandinas produzidas por células não inflamatórias (Vaughan-Scott, 1997).

A mucosa gástrica apresenta um muco protetor rico em bicarbonato secretado pelo epitélio gástrico que promove uma barreira de defesa contra o ácido gástrico. O bloqueio

da COX-1 leva a diminuição da síntese de prostaglandinas, essenciais para produção desta barreira protetora, o que torna a mucosa gástrica vulnerável ao ácido e mais propensa a lesões, além de reduzir o fluxo sanguíneo na mucosa, inibindo a vasodilatação pela prostaglandina (Khan SA; *et al*., 2012). A inibição de COX-1 aumenta o risco de úlceras gástricas, já que esta é a principal enzima na produção de prostaglandinas, entretanto, o risco de alterações gastrointestinais aumenta com a administração concomitante de drogas como anti-inflamatórios estereoidais, doenças gastrointestinais e administração de doses acima das recomendadas (algumas medicações podem perder sua seletividade COX-2 quando em doses elevadas) (Papich, 2008).

O estudo de Mabry (2021) detectou erosões gástricas em 9 de 12 cães que receberam carprofeno, meloxicam e firocoxibe por 6 meses sem que qualquer sinal clínico fosse observado pelos tutores, sugerindo que o acometimento gástrico dos pacientes recebendo esta classe farmacológica seja maior do que o documentado. Retardo no esvaziamento gástrico também foi observado, o que foi atribuído à inibição das prostaglandinas provocada pelos AINEs. Raekallio (2006) não encontrou sinais clínicos de alterações gástricas, como vomito e diarreia, entretanto, sugeriu que a perda de peso e a hipoalbuminemia detectados em um cão tratado com carprofeno podem ter sido consequência da irritação gastrointestinal provocada pelo fármaco. Da mesma forma, King (2011) avaliou a lesão intestinal de forma direta por exame histológico e de forma indireta pela concentração das proteínas plasmáticas e eritrócitos, que diminuíram sua concentração devido a perda através das lesões luminais provocadas pela toxicidade do robenacoxib (COX-2 seletivo).

Alguns dos principais efeitos adversos dos AINEs estão relacionados aos seus efeitos gastrointestinais, renais e hepáticos. As alterações gastrointestinais são o principal motivo para a descontinuidade do tratamento com AINEs, provocando vômito, diarreia e anorexia, sendo principalmente causadas por irritação direta da medicação na mucosa e inibição da prostaglandina. As prostaglandinas também desempenham papel fundamental nos rins, regulando o tônus dos vasos e o equilíbrio eletrolítico, acontecendo toxicidade quando doses elevadas de AINEs são administradas a um paciente ou quando vasoconstritores endógenos são liberados, ocorrendo diminuição da perfusão renal, como em anestesia, desidratação, doença hepática ou renal pré-existente, levando a lesão renal pela inibição da síntese das prostaglandinas, essencial para manter o fluxo renal. As enzimas COX-1 e COX-2 apresentam envolvimento na regulação da perfusão sanguínea renal e na filtração glomerular, fazendo com que o comprometimento hemodinâmico leve a

lesão renal e até insuficiência renal aguda, promovendo necrose papilar e nefrite intersticial (Papich, 2008; Khan SA; *et al*., 2012).

Quanto aos efeitos hepáticos, todo AINE apresenta potencial de causar hepatotoxicidade, podendo ser ela relacionada ou não a dose da medicação. Apesar da metabolização dos AINES acontecer no fígado, uma doença hepática não se apresenta como uma contraindicação para o uso da medicação, entretanto, como o metabolismo pode ser afetado, esses pacientes podem apresentar com maior facilidade as alterações gastrointestinais dos AINES (Papich, 2008).

Além do tratamento com antiinflamatórios não estereoidais, o protocolo multimodal no tratamento da osteoratrite envolve outras medicações, como os opioides. O tramadol é um analgésico opioide de ação central cujos efeitos incluem recaptação de norepinefrina e serotonina, ação em receptores a2-adrenérgicos e ação no receptor opioide μ (Harper, 2017). Os principais metabólitos do tramadol em cães são O-desmetiltramadol (M1), N desmetiltramadol (M2) e N, O-didesmetiltramadol (M5), sendo o M1 responsável pelo efeito opiáceo e o de menor concentração nos cães, promovendo tratamento de dor principalmente por sua atividade não opioide e por sua biodisponibilidade e meia-vida serem variáveis nesta espécie, o que promove baixa analgesia. Por essas características é importante não depender somente do tramadol para o tratamento da dor na OA, utilizado-o no manejo dos efeitos da OA principalmente quando o paciente apresenta tolerância limitada aos AINES, ou quando as terapias já instituídas não conseguiram amenizar a dor (Harper, 2017; Kolasinski, 2020).

A gabapentina é um anticonvulsivante utilizado em cães como analgésico no tratamento da dor crônica e neuropática e tem sido utilizada juntamente com os AINEs no tratamento da OA (Harper, 2017; Kolasinski, 2020). Apesar de a literatura trazer a gabapentina como um medicamento seguro para a utilização em cães, esse medicamento deve ser administrado com cautela em pacientes doentes renais ou hepáticos, além de poder causar sedação do paciente como efeito colateral no início da sua administração (Harper, 2017; Kolasinski, 2020).

A amantadina é uma medicação antiviral com propriedades analgésicas devido a sua atividade antagonista NMDA. Estes receptores são responsáveis pela amplificação dos sinais dolorosos enviados para o cérebro e o uso da amantadina promove antagonismo da sensibilização à dor central. A amantadina tem atividade sinérgica aos AINES e tem boa ação quando utilizada em protocolos multimodais juntamente com outras medicações para dor, como opioides e gabapentina (Rychel, 2010; Lascelles, 2008). Apesar das propriedades analgésicas da amantadina, alterações gastrointestinais e agitação podem

ser detectadas como efeitos colaterais após o seu uso em cães (Rychel, 2010; Lascelles, 2008).

Em relação aos nutracêuticos utilizados na AO, a glucosamina e a condroitina são os mais receitados. Ambos são componentes naturais da cartilagem articular e demonstram biodisponibilidade após a administração oral (Rychel, 2010; Lascelles, 2008, Bhathal, 2017). Os ácidos graxos ômega-3 também são nutracêuticos utilizados na OA, incorporando-se as células constituintes das membranas sinoviais e demais estruturas articulares, diminuindo a inflamação nesses locais. O efeito anti-inflamatório se dá pela diminuição de ômega-6, diminuição da produção de ácido araquidônico, alteração na produção de eicosanoides, diminuição na expressão de COX-2, diminuição de interleucina 1a (IL-1a) e fator de necrose tumoral (TNF), componentes que favorecem a degradação da cartilagem articular. Os ácidos graxos ômega-3 são suplementos que podem ser administrados em forma de cápsulas, sendo preferíveis os que apresentam altos níveis de ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), podendo promover efeitos positivos nos sinais clínicos de OA (Rychel, 2010; Harper, 2017).

Os nutracêuticos apresentam qualidade e biodisponibilidade altamente variável, podendo estar relacionada ao tipo de sal envolvido em sua produção. Pacientes humanos relatam melhora da dor com a utilização desses nutracêuticos, entretanto, as evidências de seu uso, principalmente em animais, ainda são variadas (Rychel, 2010; Lascelles, 2008, Bhathal, 2017; Harper, 2017). Wandel (2010) não relata diferença estatística dos seus pacientes recebendo glicosamina, condroitina ou placebo para o tratamento de OA, não sendo recomendada sua prescrição.

Para os pacientes que não respondem a terapia multimodal, a última opção é cirúrgica. Todas as opções cirúrgicas modificam a anatomia da articulação coxofemoral e a escolha do procedimento depende da idade do paciente, sendo muitas vezes considerados procedimentos de salvamento, sendo a artroplastia total do quadril e a excisão da cabeça do fêmur (colocefalectomia) os procedimentos mais usuais, visando eliminar a dor da OA (Sinusas, 2012; Hunter, 2019).

A única abordagem cirúrgica que se relaciona especificamente ao tratamento da dor associada a doença é o procedimento de denervação coxofemoral, procedimento que consiste na destruição dos nervos que inervam a cápsula articular pela curetagem da borda acetabular dorsal. A cirurgia deve ser realizada somente para pacientes cujos sintomas não melhoram com outros tratamentos, sendo a dor contínua e debilidade do paciente a indicação aceita para o procedimento cirúrgico (Harper, 2017).

Como a geração de dor na doença é um processo complexo, nem sempre se consegue o tratamento adequado sem intervenção cirúrgica, entretanto, por ser um procedimento de alto custo, muitos tutores acabam optando pela eutanásia quando a terapia medicamentosa não consegue promover analgesia (Sinusas, 2012; Brown, 2017).

A dor na osteoartrite envolve mecanismos nociceptivos, inflamatórios e neuropáticos, o que torna seu manejo clínico desafiador. Os tratamentos convencionais, como antiinflamatórios e analgésicos, nem sempre proporcionam alívio satisfatório e duradouro, levando os pacientes a buscarem outras opções terapêuticas. Neste contexto, a *Cannabis* medicinal tem sido investigada como uma alternativa promissora no tratamento da dor osteoartrítica. Estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram que os canabinoides presentes na planta, como o THC e o CBD, podem exercer efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e neuroprotetores, atuando em diferentes vias fisiopatológicas da dor articular (Russo, 2016; Philpott; *et al*., 2017).

A nível articular, o sistema endocanabinoide (SEC) é predominante na sinóvia de humanos e animais, indicando que a administração de cannabinoides regula a inflamação e nocicepção e modula a doença articular (Frane N.; *et al*., 2022). O sistema endocanabinoide (SEC) é composto principalmente pelos endocanabinoides anadamida (AEA) e 2-araquidonoil-glicerol (2-AG), seus receptores canabinoides CB1 e CB2 e enzimas de síntese e degradação (Joshi, 2019). O receptor 55 acoplado a proteína G (GPR55), conhecido como o terceiro receptor canabinoide (CB3) está envolvido em diversos processos relacionados ao metabolismo ósseo, inflamação e analgesia relacionada a doença articular degenerativa, como a OA (Franciosi C.; *et al*., 2023).

Os pacientes com osteoartrite estão expostos a dor crônica e neuropática, para as quais as terapêuticas a longo prazo são limitadas e com efeitos colaterais importantes. Em humanos recebendo CBD para o tratamento de artrite há redução na dor, além de melhorar a função física e qualidade do sono. Além de mais de 80% dos efeitos adversos relatados serem considerados leves, mais da metade dos indivíduos avaliados reduziram ou descontinuaram o uso de AINEs e opioides após o início do CBD (Frane N.; *et al*., 2022).

Em um modelo animal de artrite induzida por colágeno o CBD suprimiu a artrite clínica e as lesões quando administrado por via intraperitoneal e oral. Além disso foi observado que as células sinoviais desses camundongos, quando expostas ao CBD in vitro, liberaram menos TNFa*,* citocina inflamatória mediadora das doenças articulares degenerativas (Malfait A. M.; *et al*., 2000).

Um extrato de *Cannabis* controlado com múltiplos canabinoides e frações não-canabinoides (terpenos e flavonoides) testado em um modelo de dor neuropática em

camundongos proporcionou melhor eficácia antinociceptiva em comparação aos canabinoides administrados isoladamente. Este efeito se dá através da ativação dos receptores vanilóides TRPV1 e não pelo envolvimento com os receptores CB1 e CB2, demonstrando o efeito do CBD na modulação de diferentes vias nociceptivas (Comelli F.; *et al*., 2008).

A OA é a doença articular mais comumente diagnosticada que afeta cães (Anderson, K. L.; *et al*., 2018). Cerca de 20% da população canina adulta do Reino Unido e da América do Norte, com mais de um ano de idade apresentam OA, enquanto esse número sobe para 80% na América do Norte em cães acima de 8 anos de idade (Johnston S. A.; *et al*., 1997; Bhathal A.; *et al*., 2017). Neste contexto, a utilização de canabinoides surge como uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento da dor associada à osteoartrite canina, assim como a melhora da qualidade de vida.

1.3 Justificativa

A grande ocorrência da osteoartrite entre raças e idade, sendo os cães de raças grandes como Pastor Alemão, Golden Retrievers, Labrador Retrievers e Rottweilers os mais acometidos precocemente, o baixo sucesso dos tratamentos atuais em aliviar a dor e seus efeitos colaterais, gera a necessidade de novos tratamentos.

Os fármacos atuais, além de apresentarem efeito analgésico limitado, podem desenvolver efeitos colaterais importantes nos pacientes, como hepatotoxicidade, úlceras gástricas, sedação e insuficiência renal aguda. A terapia cirúrgica é uma opção de tratamento para alguns pacientes, entretanto, nem sempre trará analgesia ao animal, além de ter um alto custo ao tutor, que muitas vezes, com o desenvolvimento da doença, opta pela eutanásia.

A síntese dos endocanabinoides ocorre em resposta a um estímulo doloroso, inflamatório, infeccioso ou de estresse. O canabidiol (CBD) exerce inúmeros efeitos biológicos por meio de vários receptores e vias de sinalizações diferentes, incluindo efeitos antiinflamatórios em condições agudas e crônicas, enquanto o ∆ 9-tetrahydrocannabinol (THC), é utilizado para o tratamento de dor, náuseas e anorexia. Os cannabinoides apresentam propriedades analgésicas e antinflamatórias, atuando em diversos receptores, promovendo melhora clínica do paciente com AO.

A dor proveniente da osteoartrite é de alta incidência em cães e possui evidências científicas crescentes que apoiam o potencial analgésico dos canabinoides para o

tratamento desta doença. Um estudo com seu uso a longo prazo pode trazer resultados promissores para o tratamento da osteoartrite canina.

1.4 Pergunta norteadora

O uso de canabinoides a longo prazo promove analgesia e incrementa a locomoção e a qualidade de vida em pacientes com OA?

1.5 Hipótese

Espera-se que, com a administração de canabinoides, haja melhora clínica da dor nos pacientes, detectadas através do uso das escalas de dor e da avaliação veterinária.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- avaliar o efeito terapêutico global a longo prazo (90 dias) do uso de um extrato contendo CBD 3,9 mg/kg, CBC 0,18 mg/kg, THC 0,15 mg/kg, CBGA 0,14 mg/kg, CBG 0,09 mg/kg, CBDV 0,08 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, na osteoartrite canina.

2.2 Específicos

- avaliar a capacidade do extrato rico em CBD de reduzir a dor em cães com OA; e
- avaliar a capacidade do extrato rico em CBD de incrementar a locomoção e qualidade de vida de cães com OA.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Cenário de pesquisa

O estudo foi realizado no Campus Jardim Universitário da Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA), no Laboratório de *Cannabis* Medicinal e Ciência Psicodélica (LCP), e no Hospital Veterinário PopVet, ambos localizados na cidade de Foz do Iguaçu, Paraná.

3.2 Desenho experimental

O estudo adotou um desenho de ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo para avaliar o potencial analgésico e de incrementação na qualidade de vida do uso de *Cannabis* em cães com osteoartrite. Os participantes foram randomizados em dois grupos: Grupo 1, que recebeu triglicerídeos de cadeia média (TCM) como placebo, e Grupo 2, que recebeu extrato de *Cannabis sativa full spectrum* contendo aproximadamente: CBD 3,9 mg/kg, CBC 0,18 mg/kg, THC 0,15 mg/kg, CBGA 0,14 mg/kg, CBG 0,09 mg/kg CBDV 0,08mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, durante 90 dias.

3.3 Critérios de Inclusão e exclusão

Com a finalidade de cumprir com os objetivos propostos, associados à metodologia desenvolvida, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

3.3.1 Critérios de inclusão

i. ter diagnóstico de osteoartrite coxofemoral confirmado por exame radiográfico de quadril
ii. apresentar dor proveniente da osteoartrite;
iii. ter acima de um ano de idade;
iv. os tutores precisam concordar, de forma voluntária, que seu cão ingresse no estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.3.2 Critérios de exclusão

i. portadores de distúrbios neurológicos;
ii. portadores de doença renal ou insuficiência hepática grave;
iii. uso de suplementação alimentar e outros analgésicos há menos de quatro meses;
iv. utilização de AINE e gabapentina há menos de quatro meses.

3.4 Seleção de pacientes e randomização

Após a triagem inicial, os cães elegíveis para o estudo foram randomizados usando o sistema random.org, na proporção de 1:1, considerando o nível de dor dos animais. Dois grupos experimentais foram formados, sendo um grupo tratado (n=9) e um grupo placebo (n=8). Os tratamentos foram administrados por via oral, a cada 12 horas, durante 90 dias.

- Grupo 1: óleo placebo composto por triglicerídeos de cadeia média.
- Grupo 2: óleo rico em CBD (3,9 mg/kg) + THC (0,15 mg/kg) + triglicerídeos de cadeia média (TCM).

O extrato concentrado foi fornecido pela Associação Santa *Cannabis* com a composição de CBD (609,92 mg/ml) e THC (28,90 mg/ml) (Tabela 2).

Tabela 2. Composição do extrato

Constituinte	%
Canabidivarina (CBDV)	1,256%
Canabigerol (CBG)	1,485%
Canabidiol (CBD)	64,322%
Delta-9-tetrahidrocanabinol (D9-THC)	2,452%
Canabicromeno (CBC)	2,985%
Ácido Canabiolico (CBDA)	0,639%
Ácido Cannabigerol (CBGA)	2,366%

Legenda: Canabinoides presentes no extrato fornecido pela Associação Santa *Cannabis*.
Fonte: Adaptado do certificado análise da empresa Cuidy.

3.5 Análises estatísticas

Os dados coletados foram submetidos a análises estatísticas apropriadas para avaliar a segurança do tratamento com extrato de *Cannabis* em comparação com o placebo e entre a dose normal e a metade da dose. As comparações entre os grupos foram realizadas por meio de análise de variância de medidas repetidas (ANOVA), enquanto as comparações intragrupo dos parâmetros bioquímicos ao longo do tempo foram realizadas utilizando o teste t não pareado.

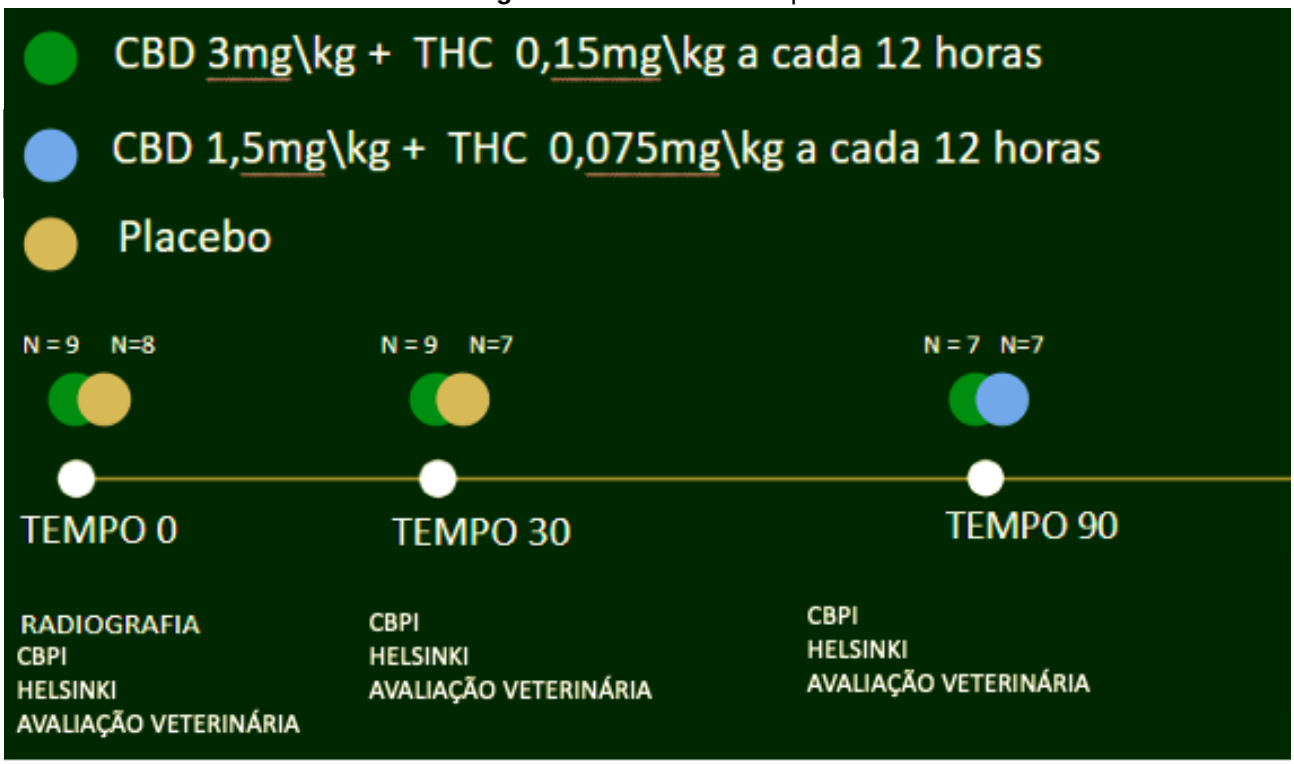
Todas as análises estatísticas foram conduzidas utilizando o *software GraphPad Prism*, adotando um nível de significância de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. Além disso, o desvio padrão foi calculado para fornecer uma medida da dispersão dos dados analisados.

3.6 Tratamento e avaliações

O extrato de *C. sativa* rico em CBD foi administrado aos pacientes do grupo tratado, assim como o TCM foi administrado ao grupo placebo, diariamente, duas vezes por dia, durante 90 dias.

As escalas de dor foram aplicadas em três tempos, T0, T30 e T90, enquanto a avaliação radiográfica que ocorreu somente no T0 e a avaliação veterinária para locomoção ocorreu no em T0 e T90. A figura 4 resume este delineamento.

Figura 4. Delineamento experimental



Legenda: Linha do tempo determinando os tempos do estudo (T0, T30 e T90) e as avaliações realizadas em cada tempo, assim como os grupos óleo de *Cannabis* e placebo.
Fonte: do autor, 2024.

3.7 Avaliação da dor

3.7.1 Canine Brief Pain Inventory (CBPI)

O CBPI, questionário utilizado para avaliar a dor e a qualidade de vida de cães (Brown; *et al*., 2007), é dividido em três partes: intensidade da dor, interferência da dor nas atividades diárias do cão e qualidade de vida. O questionário foi respondido pelo proprietário de cada cão incluído no estudo nos dias 0, 30 e 90.

3.7.2 CBPI: Pain Severity

A intensidade da dor foi respondida em 4 questões pontuadas de 0 (sem dor) a 10 (dor extrema) que foram posteriormente calculadas para gerar o escore de intensidade da dor, onde 40 pontos representam a maior intensidade dolorosa (Brown; *et al*., 2007).

3.7.3 CBPI: Pain Interference

A interferência da dor nas atividades diárias do cão está representada na segunda parte do questionário por 6 perguntas pontuadas de 0 a 10, onde 0 determina que a dor não interferiu e 10 determina que a dor interferiu completamente nas atividades diárias do animal. As respostas dos proprietários foram calculadas para definir a pontuação de interferência da dor, onde 60 pontos representam a maior intensidade dolorosa (Brown; *et al*., 2007).

3.7.4 CBPI: Quality of Life

Os proprietários ainda responderam uma última pergunta do questionário referente a interferência da dor na qualidade de vida do animal, podendo ser muito ruim, razoável, boa, muito boa ou excelente. As respostas foram calculadas para definir a pontuação da qualidade de vida, de 0 (muito ruim) a 5 (excelente) (Brown; *et al*., 2007).

3.7.5 Índice de dor crônica de Helsinki

O índice de dor crônica de Helsinki é composto por 11 afirmações com pontuações de 0 (melhor escore) a 4 (pior escore) (Hielm-Björkman; *et al*., 2009), onde os proprietários devem escolher a melhor resposta que descreve o seu cão nos tempos 0, 30 e 90. Os animais são avaliados em relação ao humor (pergunta 1), disposição do cão em brincar (pergunta 2), choro de dor (pergunta 3), facilidade em andar, trotar, galopar ou pular (perguntas 4, 5, 6 e 7, respectivamente), facilidade em deitar (pergunta 8), facilidade em

levantar após deitado (pergunta 9), facilidade em se movimentar após descanso (pergunta 10) e facilidade em se movimentar após exercício intenso (pergunta 11). Neste índice, quanto menor a pontuação, menor a dor do animal através da percepção do proprietário.

Os anexos I e II trazem os modelos de escala de dor a serem empregados.

3.8 Avaliação Veterinária para Locomoção

A avaliação veterinária ocorreu em cada visita do animal ao Hospital Veterinário PopVet, Foz do Iguaçu, nos dias 0 e 90. O veterinário avaliou o animal de acordo com a gravidade dos sinais clínicos através de um sistema de pontuação ordinal relatado anteriormente (McCarthy; *et al*., 2007) que avalia de 1 (menor acometimento) a 5 (maior acometimento) os critérios de claudicação, mobilidade articular, dor na palpação e sustentação de peso.

4 RESULTADOS

Dezessete cães preencheram os critérios de inclusão, sendo designados de forma aleatória para o grupo *Cannabis* (n=9) ou para o grupo placebo (n=8). A tabela 3 resume as informações dos cães sobre raça, peso, idade e sexo, assim como os achados radiográficos e localização da osteoartrite.

Tabela 3. Dados demográficos e local da OA.

Grupo	Raça	Peso (kg)	Idade (anos)	Sexo	Localização radiográfica da OA
Placebo	Border collie	30,35	10	F	OA CX bilateral
Placebo	Fila Brasileiro	52,70	2	M	OA CX bilateral
Placebo	American starforshire	26,8	11	F	OA CX bilateral + OA de joelho bilateral
Placebo	SRD	7,12	4	M	OA CX bilateral +OA joelho bilateral
Placebo	Lhasa Apso	11,3	10	F	OA CX bilateral
Placebo	Dachshund	7,4	10	F	OA CX bilateral
Placebo	Lhasa Apso	8,15	9	M	OA CX esquerda
Placebo	Dachshund	9,75	13	F	OA CX bilateral
Óleo de Cannabis	Pastor Alemão	41,5	10	F	OA CX bilateral
Óleo de Cannabis	SRD	5	3	F	OA CX bilateral
Óleo de Cannabis	Pastor Alemão	28,4	2	F	OA CX bilateral
Óleo de Cannabis	SRD	6,8	10	F	OA CX bilateral
Óleo de Cannabis	Pug	13,7	5	M	OA CX esquerda
Óleo de Cannabis	SRD	22,12	14	F	OA CX esquerda
Óleo de Cannabis	Chow-Chow	18,2	10	F	OA CX bilateral
Óleo de Cannabis	SRD	5	7	F	OA CX esquerda + OA joelhos bilateral
Óleo de Cannabis	Shih Tzu	11,6	12	M	OA CX bilateral

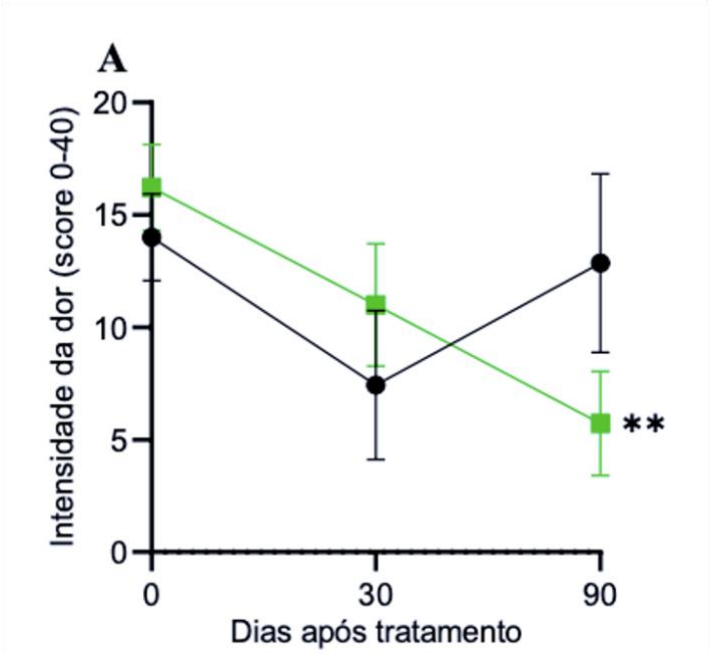
Legenda: F, fêmea; M, macho; CX, coxofemoral; SRD, sem raça definida.
Fonte: dos autores, 2024.

4.1 *Cannabis* reduz a intensidade da dor em cães com osteoartrite

As pontuações de intensidade da dor (PSS) e de interferência da dor (PIS) nas atividades globais do animal também foram respondidas pelos tutores. Os cães que receberam extrato de *Cannabis* tiveram melhora na intensidade da dor, escala que varia de 0 a 40 pontos. A pontuação média em T0 no grupo *Cannabis* foi de 16,22 e no grupo

controle foi de 14, enquanto em T90 a pontuação média do grupo *Cannabis* caiu para 5,71 e no grupo controle passou a ser de 12,85, mostrando que houve diferença estatística na redução da severidade da dor no grupo *Cannabis* em relação ao grupo controle no T90, com valor de p=0,022, como demonstrado no gráfico 1.

Gráfico 1. Breve inventário de dor canina: intensidade da dor.



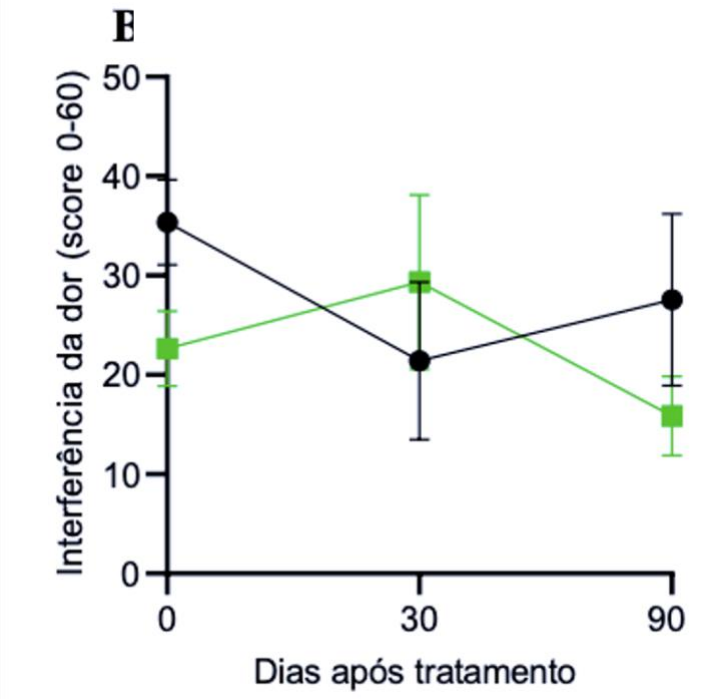
Legenda: Pontuação da intensidade da dor (PSS) dos cães com osteoartrite designados para tratamento com placebo (●) ou *Cannabis* (■) durante 90 dias. (*) Representa diferença significativa (p<0,05) entre os grupos *Cannabis* e placebo. *Representa diferença significativa (p<0.05) entre os grupos *Cannabis* e placebo. **Representa diferença significativa (p=0,022) entre os grupos *Cannabis* e placebo.

Fonte: dos autores, 2024.

4.1.1 Cannabis melhora a pontuação da interferência da dor em cães com osteoartrite

A interferência da dor nas atividades globais dos animais se mostrou menor no grupo que recebeu o extrato. A pontuação desta escala varia de 0 a 60 pontos e a média em T0 no grupo *Cannabis* foi de 22,66 e de 35,37 no grupo controle, enquanto no T90 a pontuação média do grupo *Cannabis* foi de 15,85 em comparação a média de 27,57 no grupo controle. As pontuações médias mostram que houve diminuição da interferência da dor nas atividades globais no grupo extrato, como mostra o gráfico 2.

Gráfico 2. Breve inventário de dor canina: interferência da dor.



Legenda: Pontuação da interferência da dor (PIS) dos cães com osteoartrite designados para tratamento com placebo (●) ou *Cannabis* (■) durante 90 dias.

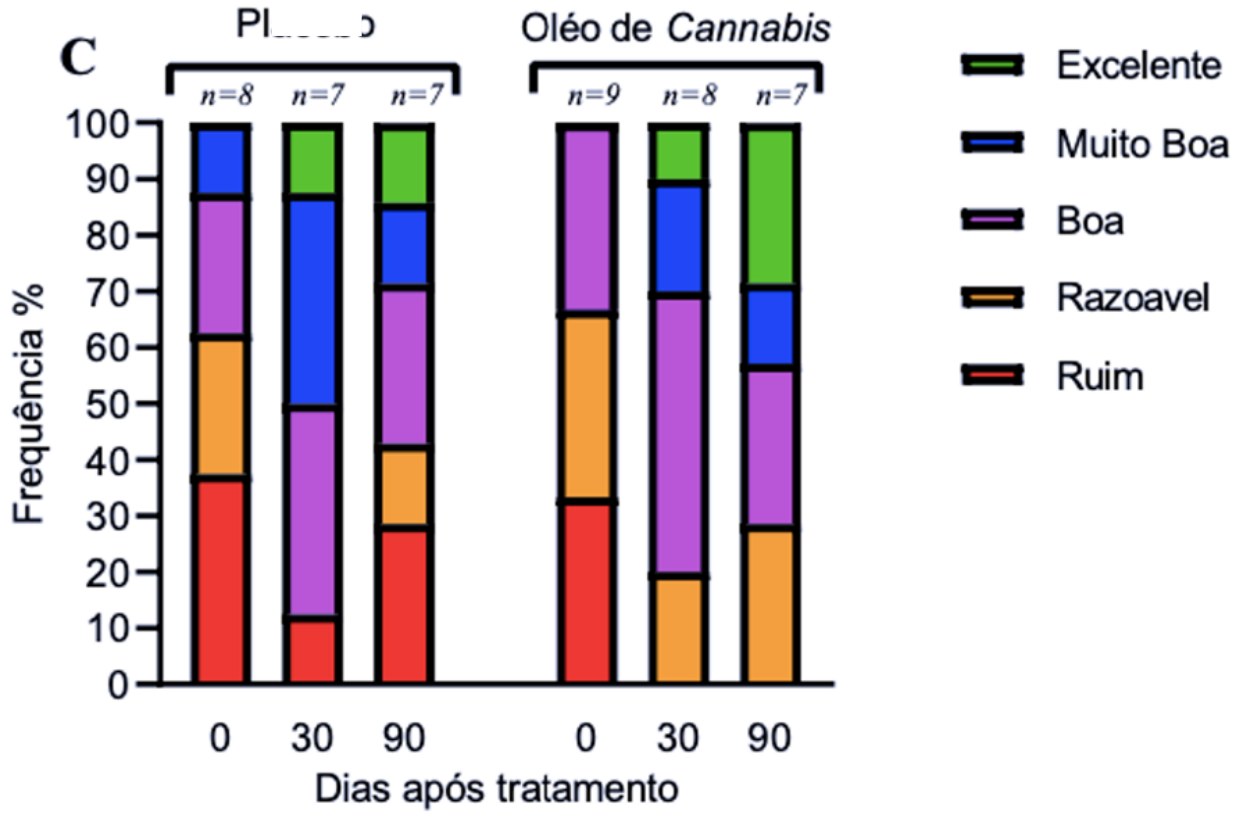
Fonte: dos autores, 2024.

4.1.2 Cannabis melhora a qualidade de vida em cães com osteoartrite

A avaliação da qualidade de vida (QV) presente no Breve Inventário de Dor Canina (CBPI), representada no gráfico 3, mostra a melhora na qualidade de vida dos cães que receberam o tratamento com *Cannabis*.

A média em T0 de cães categorizados com avaliação “ruim” na QV no grupo *Cannabis* foi de 33,33%, enquanto a média no grupo controle foi de 37,50%. No tempo 90 o grupo *Cannabis* apresentou 0% de cães com QV classificada como muito ruim, ao contrário do grupo controle que apresentou média de 28,57% em T90. Além disso, a média de cães com QV categorizados como “excelente” aumentou no grupo *Cannabis* em T90 (28,6%) em comparação ao grupo controle no mesmo tempo (14,28), assim como a média de cães classificados com QoL “muito boa” no grupo *Cannabis* que passou de 0% em T0 para 14,28% em T90, mostrando que os cães do grupo *Cannabis* tiveram melhora na qualidade de vida em relação ao grupo controle. Na determinação da QV, quanto maior a média, melhor a qualidade de vida, o que neste estudo foi demonstrado com 42,85% dos animais do grupo *Cannabis* em T90 classificados com qualidade de vida muito boa ou excelente.

Gráfico 3. Breve inventário de dor canina: qualidade de vida.



Legenda: Avaliação em porcentagem (%) da qualidade de vida (QV) dos cães que receberam placebo e extrato de *Cannabis* durante os 90 dias de tratamento. Os cães foram avaliados pelos tutores em relação a QV no CBPI de acordo com as categorias ruim, razoável, boa, muito boa e excelente. CBPI, Breve Inventário de Dor Canina; n, número de cães.

Fonte: dos autores, 2024.

4.2 *Cannabis* melhora a pontuação no IDCH e na avaliação veterinária

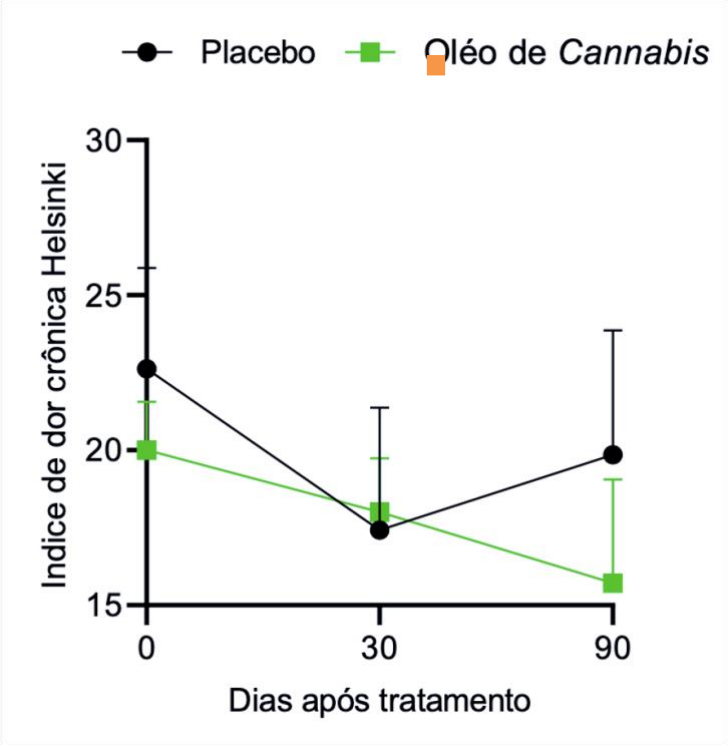
Assim como o CBPI, o índice de dor crônica de Helsinki (IDCH) para a avaliação de cães com osteoartrite foi respondido mensalmente pelos tutores e está representado na gráfico 4.

A média inicial no grupo *Cannabis* foi de 21 e 22,62 no grupo controle, enquanto que em T90 a média da dor crônica no grupo *Cannabis* foi de 13,85 em comparação a 19,85 no grupo controle, mostrando melhora na dor crônica nos animais que receberam *Cannabis*.

A avaliação veterinária aconteceu nos tempos 0 e 90 a partir dos critérios de claudicação, mobilidade articular, dor na palpação e sustentação de peso, resultando em um escore geral da condição clínica dos grupos *Cannabis* e controle nos dois tempos de avaliação. Quando comparadas as médias e o intervalo de confiança, a avaliação de mobilidade articular do grupo *Cannabis* no T90 (1,28 (0,83-1,73)) apresentou diferença estatística em relação ao grupo controle no mesmo tempo (2,85 (1,73-3,98)), com valor de

p=0,005, mostrando melhora da mobilidade articular no grupo tratado com *Cannabis*, conforme demonstrado na tabela 4.

Gráfico 4. Índice de dor crônica de Helsinki.



Legenda: Pontuação do índice de dor crônica de Helsinki (IDCH) dos cães com osteoartrite designados para tratamento com placebo ou *Cannabis* durante 90 dias.
Fonte: dos autores, 2024.

Tabela 4. Avaliação categórica veterinária (ACV) e Índice de dor crônica de Helsinki

	Placebo			Óleo de Cannabis		
	T0	T30	T90	T0	T30	T90
	M IC	M IC	M IC	M IC	M IC	M IC
Claudicação	2,62 (1,21-4,03)	2,57 (1,17-3,97)	2,57(1,17-3,97)	1,7 (1,02-2,37)	1,33 (0,94-1,71)	1,42 (0,93-1,92)
Mobilidade articular	2,37 (1,28-3,46)	2,71 (1,28-3,46)	2,85 (1,73-3,98)	1,8 (1,26-2,36)	1,33 (0,94-1,71)	1,28 (0,83-1,73)*
Dor na palpação	2,75 (1,77-3,72)	2,42 (1,38-3,47)	2,42 (1,38-3,477)	1,9 (1,37-2,42)	1,77 (1,43-2,11)	1,71 (1,26-2,16)
Sustentação de peso	2,5 (1,08-3,91)	2,14 (0,68-3,59)	2,33 (0,75-3,91)	1,3 (0,95-1,64)	1,11 (0,85-1,36)	1,14 (0,79- 1,49)
Pontuação geral da condição clínica	x' 2,56 (1,48-3,64)	2,46 (1,36-3,56)	2,46 (1,36-3,56)	1,67 (1,27-2,07)	1,38 (1,15-1,62)	1,39 (1,16-1,61)
Índice de dor crônica de Helsinki (IDCH)	22,63 (14,92-30,33)	17,43 (7,79-27,07	19,86 (10,05-29,67)	21 (17,11-24,89)	18 (13,99-22,01)	13,86 (8,6-19,07)

Legenda: Claudicação foi pontuada conforme segue: 1 = caminha normalmente, 2 = levemente claudicante ao caminhar, 3 = moderadamente claudicante ao caminhar, 4 = severamente claudicante ao caminhar, 5 = relutante em levantar e não andará mais do que cinco passos. Mobilidade articular foi pontuada conforme segue: 1 = movimento completo, 2 = leve limitação de amplitude, sem crepitação, 3 = leve limitação de amplitude, com crepitação, 4 = moderada limitação de amplitude, com crepitação, 5 = severa limitação de amplitude, com crepitação. Dor na palpação foi pontuada conforme segue: 1 = sem dor, 2 = dor leve, cão vira a cabeça em reconhecimento, 3 = dor moderada, animal retira o membro afetado, 4 = dor severa, cão vocaliza

ou se torna agressivo, 5 = cão não permite palpação. Sustentação de peso foi pontuada conforme segue: 1 = igual em todos os membros em pé e andando, 2 = normal em pé, favorece o membro afetado ao andar, 3 = sustentação de peso parcial em pé e andando, 4 = sustentação de peso parcial em pé, sem sustentação para andar, 5 = sem sustentação de peso em pé ou caminhando. Pontuação geral da condição clínica foi pontuada conforme segue: 1 = não afetado, 2 = levemente afetado, 3 = moderadamente afetado, 4 = severamente afetado, 5 = muito severamente afetado. Índice de dor crônica de Helsinki (IDCH) foi pontuado conforme segue: 0-11 = sem dor crônica, 12-44 = dor crônica. T0, tempo 0; T30, tempo 30; T90, tempo 90; M, média, IC, Intervalo de confiança. *Representa diferença significativa ($p<0.05$) entre os grupos *Cannabis* e placebo, demonstrado no T90 na avaliação de mobilidade articular com melhora desse parâmetro.

Fonte: dos autores, 2024.

5 DISCUSSÃO

Nós descrevemos um dos únicos estudos em cães para o tratamento da dor relacionada a osteoartrite com um extrato de *Cannabis full spectrum*, ou seja, contendo não somente CBD, mas THC, assim como outros fitocanabinoides. O extrato foi administrado para um dos grupos na dose de 3,9mg/kg de CBD e 0,15mg/kg de THC pela via oral, q12h por um período de 90 dias, afim de avaliar, como desfecho primário, a eficácia e a segurança do tratamento em reduzir a dor desses animais baseado nos resultados das respostas dos proprietários ao questionário CBPI. O grupo controle recebeu somente TCM pela via oral, duas vezes ao dia, pelo mesmo período. Nossos resultados demonstraram que este extrato foi capaz de reduzir a dor e incrementar a qualidade de vida em cães com diagnóstico de OA em comparação com o grupo que recebeu o tratamento com placebo.

5.1 Questionários de dor

O questionário de dor CBPI respondido pelos proprietários foi desenvolvido para a avaliação de dor articular relacionada à osteoartrite canina (Brown; *et al*., 2007) e é dividido em três partes, PSS, PIS e QoL. A severidade da dor (PSS) determinou o nível de dor apresentada pelo cão, enquanto a intensidade da dor (PIS) determinou a interferência da dor nas atividades diárias do cão, sendo que quanto menor a média, menor a dor. No presente estudo foi demonstrada melhora em PSS e PIS nos animais do grupo *Cannabis*, mostrando diferença estatística entre o grupo *Cannabis* e o grupo controle em T90. Na determinação da QV, quanto maior a média, melhor a qualidade de vida, o que neste estudo foi demonstrado com quase metade dos animais do grupo *Cannabis* em T90 classificados com qualidade de vida muito boa ou excelente. Todos estes achados corroboram com os encontrados por Brioschi; *et al*. (2020) onde, apesar de nem sempre apresentarem valores estatisticamente significativos, a melhora nas avaliações do CBPI foi consistente ao longo do estudo de 12 semanas com a administração de um extrato de CBD na dose de 2mg/kg a cada 12h pela via oral.

Gamble e colaboradores (2018) e Corral e colegas (2021) também utilizaram o CBPI para determinar a melhora da dor dos animais em seus estudos, mostrando resultados confiáveis através da aplicação deste questionário.

Assim como o CBPI, o índice de dor crônica de Helsinki foi respondido pelos proprietários afim de avaliar a evolução dos cães ao longo do tratamento. Neste estudo foi possível verificar a diminuição da dor nos animais tratados com *Cannabis*, entretanto, sem

diferença estatística entre os grupos *Cannabis* e placebo, resultado que pode ter sofrido interferência do *n* pequeno da pesquisa. O estudo de Verrico e colaboradores (2020) também utilizou este índice para determinar a dor crônica em cães recebendo CBD em diferentes dosagens durante 45 dias, mostrando diminuição significativa da dor e aumento de mobilidade dos animais com OA.

5.2 Avaliação veterinária e efeito placebo

A avaliação veterinária dos animais demonstrou diferença significativa na mobilidade articular entre os grupos *Cannabis* e controle, corroborando com os achados de McCarthy e colaboradores (2007). As demais avaliaçoes não demosntraram diferença significativa, sendo que 13 dos 17 cães apresentaram OA bilateral em diferentes articulações, dificultando a avaliação clínica que poderia ser melhor analisada na doença unilateral, o que corrobora com os achados de Gamble e colaboradores (2018), onde a maioria dos cães do estudo também apresentaram OA bilateral. Além disso, ocorre também uma menor sensibilidade de acessibilidade sensitiva do veterinário quando comparada a avaliação realizada pelo tutor, fato também relatado por Brioschi e colegas (2020).

Outro fator confundidor das avaliações foi o efeito placebo direto sobre o tutor, assim como tutores com alguma relação nas áreas da saúde, como médicos e estudantes de medicina veterinária, casos ocorridos nesta pesquisa, o que torna essas pessoas mais conscientes da terapia estabelecia, o que também foi relatado por Gamble e colaboradores (2018).

5.3 Eventos adversos e metabolismo

Alguns dos eventos adversos reportados com maior frequência em cães que recebem *Cannabis* são relacionados ao trato gastrointestinal (vômito e diarreia), como os mencionados por Vaughn e colegas (2021), que sugere que o TCM pode contribuir para o desconforto gastrointestinal, gerando estes eventos em animais do grupo controle e tratado. Eventos adversos de alterações comportamentais e neurológica são episódios que podem ser resultantes da presença, ainda que em baixas doses, do THC, conforme relatado por Vaughn e colegas (2020), que encontrou estas alterações em um grupo de animais recebendo extrato contendo este fitocanabinoide. Estes efeitos podem ser explicados pela intensa afinidade do THC ao receptor cannabinoide CB1, presente principalmente no sistema nervoso central em áreas responsáveis pela função motora, coordenação, memória

de curto prazo, função executiva, apetite e sedação, como os gânglíos da base, cerebelo, hipocampo, hipotálamo e córtex límbico (Sachs; *et al*., 2015). Apesar de presentes, Fitzgerald e colaboradores (2013) relata que a dose de THC ingerida necessária para que efeitos adversos ocorram é 1000 vezes mais baixa que a dose letal, que é de 3g/kg.

A absorção do THC ocorre de forma rápida quando inalado e mais lenta e menos previsível quando ingerida, e é alterada pela ingestão concomitante de alimentos gordurosos, já que este componente apresenta característica lipossolúvel, podendo alterar sua absorção nessas situações. O metabolismo do THC ocorre principalmente no fígado, sofre recirculação enterohepática e, devido a sua característica lipossolúvel, é rapidamente distribuído nos tecidos e atravessa a barreira hematoencefálica, gerando uma concentração plasmática curta, mas com meia-vida biológica longa. Os sinais comuns de intoxicação por THC incluem letargia, depressão do SNC, ataxia, vômitos, incontinência urinária, aumento da sensibilidade ao movimento ou som, midríase, hiperestesia, ptialismo e bradicardia (Russo, 2007; Brutlag, 2018).

O CBD pode inibir certas enzimas do citocromo P450, principalmente CYP450 2C19 em pessoas, resultando em inibição ou metabolismo lento de certos medicamentos. Embora faltem dados aprofundados sobre a interação com CBD, cães e gatos também expressam CYP450 2C19. Das exposições ao CBD, os sinais se assemelham às exposições à maconha, incluindo letargia, depressão do SNC, ataxia e agitação. O CBD sofre recirculação enterohepática, mas também enfrenta extenso metabolismo de primeira passagem, afetando a biodisponibilidade oral. Apesar disso, os óleos de CBD orais parecem ter preparações de melhor absorção sistêmica (Brutlag, 2018).

Alguns estudos trazem as análises bioquímicas hepáticas como determinantes da saude do paciente em conjunto com a expressão de eventos adversos ocorridos, visto que estas substancias são metabolizadas no fígado. A alanina aminotransferase (ALT) é um marcador de lesão hepatocelular que deve ser mensurado durante o tratamento com *Cannabis* afim de determinar a seguranca do extrato, conforme descrito por (Bradley; *et al*., 2022), que não encontrou alteração nesta enzima em cães que receberam CBD *broad spectrum* livre de THC.

Gamble e colegas (2018) assim como Vaughn e colaboradores (2021) relataram que um aumento progressivo da fosfatase alcalina (FA) ocorre provavelmente devido ao aumento da indução do metabolismo hepático através das enzimas do citocromo P450 causada por uma resposta adaptativa provocada pelo CBD, mas sem indução de hepatotoxicidade. Bradley; *et al*., 2022, reportou no seu estudo a diminuição dos valores de FA para valores basais após a interrupção da administração de CBD, desconsiderando esta

enzima como um marcador clinicamente relevante para problemas hepáticos em cães sob tratamento com *Cannabis* por um período de 6 meses. O aumento da FA também pode ser uma consequência hepática ou dos ossos ou ainda um resultado da atividade de hormônios corticosteroides, conforme relatado por (Vaughn *et al*., 2021). A avaliação periódica de enzimas bioquímicas é sensata em cães que recebem extrato de *Cannabis* até que novos estudos de longo prazo documentem sua segurança.

5.4 Modulação da dor da osteoartrite através dos canabinoides

O canabicromeno (CBC), o composto de segunda maior concentração do presente extrato, já teve seu efeito anti-inflamatório reportado em um estudo com camundongos, além de ser sugerido que seu efeito anti-inflamatório seja independente de receptores cannabinoides (Delong; *et al*., 2010).

Cascio e colegas (2010) reportaram resultados in vitro de que o canabigerol (CBG) é um agonista dos receptores a2-adrenérgicos e bloqueador dos receptores serotoninérgicos 5-HT1A e antagonista competitivo do receptor canabinoide CB1, ressaltando a importância de novas investigações deste canabinoide in vivo afim de determinar sua aplicação na analgesia mediada pelo agonismo a2-adrenérgico, além de sugerir um potencial terapêutico como antidepressivo e para o tratamento de psoríase.

Devido a dificuldade em isolar os fitocanabinoides por sua alta variedade e, muitas vezes, baixa concentração, ainda se sabe pouco sobre os mesmos, necessitando estudos mais específicos para um melhor entendimento farmacológico (De Petrocellis; *et al*., 2011)

O canabidiol (CBD) exerce inúmeros efeitos biológicos por meio de vários receptores e vias de sinalizações diferentes, incluindo efeitos antiinflamatórios em condições agudas e crônicas, apresentando afinidade parcial por receptores CB2, enquanto o ∆ 9-tetrahydrocannabinol (THC), agonista dos receptores canabinoides CB1 e CB2, é utilizado para o tratamento de dor, náuseas e anorexia, além de ter propriedades psicoativas (Kogan, 2015; Sachs; *et.al*., 2015; O'Brien, 2018).

Os receptores canabinoides são ativados através do acoplamento à proteína G, regulando o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a liberação de glutamato, ambos conhecidos por afetar a percepção da dor. A anandaminda (EAE) atua como regulador da transmissão nociceptiva por meio da ativação dos receptores CB1 e CB2 e como agonista nos receptores vanilóides (TRPV1) expressos nas células nociceptivas, essenciais para inflamação neurogênica, formação de edema e hipersensibilidade térmica e mecânica induzida por inflamação. A enzima 2-aracnodoil-glicerol (2-AG) é sintetizada no SNC e atua

como agonista completa nos receptores CB1 e CB2. As duas enzimas apresentam capacidade de sinalização limitada, pois sofrem rápida degradação pelas enzimas endógenas amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e monoacilglicerol lipase (MAGL) (O'Brien, 2018).

A dor na osteoartrite se manifesta de forma crônica, nociceptiva e neuropática, tornando-se um problema devido à necessidade de instituição de medicações específicas para cada tipo de dor nos pacientes caninos (Brioschi, 2020). A OA provoca um dos tipos mais comuns de dor nos pacientes e, devido à dificuldade de controle deste sintoma, muitos pacientes recorrem a alternativas como a *Cannabis* medicinal devido ao seu potencial analgésico (O'Brien, 2018).

Após a inflamação da articulação coxofemoral, a expressão de TRPV1 aumenta e é detectada em sinoviócitos que secretam fluido lubrificante para o espaço sinovial e funcionam como células imunológicas locais. Quando ativados, os sinoviócitos liberam citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como IL1-a, IL-6, TNF-alfa e COX. O TNF-alfa liberado não apenas sensibiliza as fibras aferentes primárias, mas também atua aumentando a expressão do TRPV1 nos sinoviócitos (Hammell, 2016).

As células localizadas no tecido sinovial chamadas sinoviócitos semelhantes a fibroblastos, expressam receptores CB1 e CB2 na sua superfície, assim como em terminais nervosos. Essas células, quando ativadas, deprimem o estímulo de dor em situações de inflamação crônica, confirmando que os receptores canabinoides modulam a inflamação através de várias vias (Anthony, 2020). A liberação de TRPV1 e de TNFa dos sinoviócitos é reduzida pela ação do CBD (Hammell, 2016).

O sistema endocanabinoide regula os estímulos nociceptivos, prolongando a hiperalgesia e a dor crônica quando este sistema se encontra hipoativo ou inativado. Quando ativo, o sistema canabinoide apresenta papel imunomodulador, promovendo efeito anti-inflamatório e antinociceptivo por meio da ativação dos receptores endocanabinoides. Esta modulação do sistema imunológico através da ativação dos receptores canabinoides resulta na liberação de mediadores inflamatórios como macrófagos, interleucina 10 e 12 (IL-10 e IL-12), interferon-y (INF), redução da prostaglandina E, e da produção de outras citocinas pró-inflamatórias (Anthony, 2020).

A liberação de citocinas inflamatórias e o uso excessivo de AINEs e opioides podem ser redirecionados visando os receptores canabinoides, promovendo antinocicepção e diminuindo as doses e os efeitos colaterais das demais medicações (Anthony, 2020).

Em relação evidências dos canabinoides sobre osteoartrite, um estudo avaliou o potencial anti-inflamatório de canabidiol transdérmico em ratos com dor relacionada a artrite

e demonstrou efeito terapêutico de longa duração sem afeitos colaterais psicoativos nos pacientes. O gel foi aplicado por quatro dias consecutivos nas costas dos ratos e as doses que promoveram efeito anti-inflamatório foram as de 0,6, 3,1 e 6,2 mg / dia, concluindo que o uso de CBD tópico tem potencial como tratamento eficaz da sintomatologia artrítica (Hammell, 2016).

Uma pesquisa com cães avaliou a absorção do óleo de canabidiol pela mucosa oral como parte de um protocolo multimodal em cães com osteoartrite a fim de promover alívio da dor e melhora da qualidade de vida. O estudo ocorreu durante doze semanas e os cães foram separados em dois grupos, um onde foi incluído CBD no protocolo terapêutico (anti-inflamatório, gabapentina e amitriptilina), enquanto no outro o CBD não foi administrado. A administração do CBD ocorreu a cada 12 horas onde foram administradas 2mg/kg do medicamento e os pacientes foram avaliados pelos tutores utilizando o sistema de pontuação Canine Brief Pain Inventory. Além da avaliação da dor o estudo incluiu como objetivo a identificação de qualquer efeito clínico adverso associado ao óleo de CBD através da coleta de sangue e análise bioquímica ao final do estudo. Os autores relatam melhora clínica nos pacientes que tiveram o CBD incluso no protocolo terapêutico e aconselham a utilização do CBD em protocolos multimodais, uma vez que a interação dessas medicações leva a redução da percepção da dor nos pacientes. Não houve alterações nos exames bioquímicos após a realização do estudo (Brioschi, 2020).

A avaliação do efeito anti-hiperalgésico do extrato de canabis foi realizada em um modelo de dor neuropática induzida em ratos. Foram administradas doses de 10mg/kg de CBD e 0,62mg/kg de THC por via oral durante 7 dias para ratos que passaram por lesão do nervo ciático. Foi determinado o conteúdo total do citocromo P450 no fígado através de espectrofotometria. Os resultados mostram alívio total da hiperalgesia térmica e comportamento antinociceptivo nos pacientes que recebem CBD e THC para o tratamento da dor neuropática. Quanto ao fígado, o conteúdo hepático total do citocromo P450 foi fortemente inibido, sugerindo diminuição do metabolismo hepático e aumento da biodisponibilidade do canabidiol (Comelli, 2008).

A administração diária de canabidiol em um período de quatro semanas para tratamento da dor provocada pela osteoartrite canina determinou a capacidade do CBD em modular citocinas pró-inflamatórias em um modelo de camundongo, provando que a administração da medicação diminui de forma significativa a produção das citocinas pró-inflamatórias interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF-a) e promove aumento nos níveis de interleucina 10 (IL-10), citocina anti-inflamatória. Quando administrado para os cães o CBD diminui significativamente a dor e aumenta a mobilidade de forma dose

dependente, provando que 20 mg/dia de CBD lipossomal é tão eficaz na melhora dos resultados clínicos quanto a dose mais alta de CBD não lipossomal. Essa avaliação clínica foi realizada por médicos veterinários e pelos próprios tutores através da utilização do Índice de Dor Crônica de Helsinki. Além disso, os pacientes caninos também passaram por coleta sanguínea no início e no dia 30 do tratamento, a fim de avaliar hematócrito, perfil metabólico e bioquímico, não indicando nenhum impacto prejudicial significativo da administração do CBD pelo período de quatro semanas, apoiando a segurança e o potencial terapêutico do CBD para o alívio da dor em cães com osteoartrite (Verrico, 2020).

A avaliação analgésica da *Cannabis* também se dá em camundongos, através da análise do potencial do CBD em atenuar a fase inicial da inflamação e evitar dor e danos aos nervos na osteoartrite. A aplicação tópica do CBD provou diminuir a inflamação aguda e transitória nas articulações e a sua administração profilática evita o desenvolvimento de dor, tendo efeito neuroprotetor nas articulações, sugerindo que o CBD possa ser uma terapêutica segura e útil para o tratamento da dor neuropática da articulação na OA. Este estudo mostrou que a administração local de CBD inibe a dor e a sensibilização periférica na OA. O tratamento tópico com CBD reduz o tráfico de leucócitos e a hiperemia articular e, ao atenuar essa resposta inflamatória inicial com CBD, a dor de OA em estágio final e a neuropatia periférica são anuladas. O CBD pode ser uma terapêutica segura para tratar a dor da OA, bem como bloquear as crises inflamatórias agudas que conduzem a progressão da doença e neuropatia articular (Philpott, 2017).

Evidências científicas para o alívio da dor da osteoartrite por canabinoides mostram que a natureza multifatorial da dor da OA se presta bem ao tratamento por canabinoides. Evidências pré-clínicas abundantes apoiam um papel importante do sistema endocanabinoide na modulação da fisiopatologia da OA e no alívio da dor, sugerindo que futuros estudos pré-clínicos devem examinar os efeitos fisiológicos dos constituintes não canabinoides da planta de *Cannabis* para determinar sua contribuição para o efeito entourage (efeito sinérgico entre os compostos presentes na canabis, também chamado de efeito comitiva) (Russo, 2011; Koltai, 2020). Além disso, há necessidade de compreender as possíveis interações medicamentosas entre a *Cannabis* e outros fármacos do ponto de vista da segurança do paciente e da eficácia do medicamento. Estudos futuros devem considerar a capacidade analgésica de diferentes tipos de *Cannabis* com níveis conhecidos de compostos ativos, a fim de otimizar a composição química da planta para o controle da dor de AO (O'Brien, 2018).

A administração repetida de CBD é bem tolerada por cães durante 28 dias, sem alterações clinicamente importantes nos exames de sangue (hemograma e bioquímicos).

Os eventos adversos são de gravidade leve, resultando em eventos adversos gastrointestinais (principalmente hipersalivação) e atividade de fosfatase alcalina sérica significativamente maior nos cães que recebem CBD a 12 mg/kg/d. A exposição sistêmica total ao CBD aumenta de forma dose dependente após a administração aguda (primeira dose) e crônica (28 dias) e as concentrações plasmáticas mínimas de CBD de 24 horas também são dose dependentes (Vaughn, 2021).

A *Cannabis* tem sido utilizada há muitos anos para tratar uma infinidade de condições médicas, incluindo a dor crônica. A dor da osteoartrite (OA) é um dos tipos mais comuns de dor com um crescente corpo de evidências científicas que apoiam o potencial analgésico dos canabinoides para o tratamento antiálgico desta doença (O'Brien, 2018).

Em conclusão, este estudo randomizado, duplo cego, foi capaz de determinar a eficácia do extrato rico em CBD em diminuir a dor através da melhora da severidade da mesma e do aumento da qualidade de vida dos cães demonstrado pelos resultados do CBPI. Da mesma forma, conseguimos demonstrar a segurança do extrato durante um período de 90 dias de administração através das dosagens bioquímicas, principalmente relacionadas ao metabolismo hepático destes cães. Estudos com um n maior de animais são necessários para determinar com exatidão os resultados trazidos por este estudo, assim como períodos de maior exposição ao fármaco, entretanto, os efeitos apresentados neste estudo com duração de 90 dias se mostraram bastante positivos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que o extrato de *Cannabis full spectrum* rico em CBD e outros fitocanabinoides foi eficaz em reduzir a dor e melhorar a qualidade de vida de cães com osteoartrite, conforme avaliado pelos proprietários utilizando o questionário CBPI. Esses resultados reforçam o potencial terapêutico dos canabinoides, incluindo não apenas o CBD, mas também outros compostos da planta, para o tratamento da dor crônica associada à osteoartrite em cães. Novos estudos com amostras maiores e períodos de exposição mais prolongados são necessários para confirmar esses achados e aprofundar o entendimento sobre a eficácia desses extratos a longo prazo. Entretanto, os dados apresentados neste estudo contribuem significativamente para a ampliação do conhecimento sobre o uso da *Cannabis* medicinal no tratamento da dor crônica de origem osteoartrítica em animais de companhia.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMOFF, B.; CALDERA, F. E. (2020). *Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options.* ***Med. Clin. North Am***. v. 104, p. 293-311. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>.

ANDERSON, K. L.; ZULCH, H.; O'NEILL, D. G.; MEESON, R. L.; COLLINS; L. M. (2020). *Risk factors for canine osteoarthritis and its predisposing arthropathies*: *a systematic review*. ***Front. Vet. Sci.***, v. 07, p. 01-16. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00220>.

ANDERSON, K. L.; O'NEILL, D. G.; BRODBELT, D. C.; *et al. (2018). Prevalence, duration and risk factors for appendicular osteoarthritis in a UK dog population under primary veterinary care*. ***Sci Rep.***, v. 08, n. 5641. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23940-z>.

ANTHONY A. T.; RAHMAT S.; SANGLE, P.; SANDHU, O.; KHAN, S. (2020). *Cannabinoid receptors and their relationship with chronic pain: a narrative review*. ***Cureus***, v. 12, n. 09, p. e10436. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.10436>.

BERENBAUM, F. (2013). *Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!)*. ***Osteoarthr. Cartil***., v. 21, p. 16-21. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.11.012>.

BHATHAL, A.; SPRYSZAK, M.; LOUIZOS, C.; FRANKEL, G. (2017). *Glucosamine and chondroitin use in canines for osteoarthritis*: *a review*. ***Open Vet. J.***, v. 07, n. 01, p. 36-49. Disponível em: <https://doi.org/10.4314/ovj.v7i1.6>.

BOOKOUT, W.; DZIWENKA, M.; VALM, K.; KOVACS-NOLAN, J. (2024). *Safety study of cannabidiol products in healthy dogs*. ***Front. Vet. Sci***. v. 11, p. 01-10. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1349590>.

BRADLEY, S.; *et al*. (2022). *Long-term daily feeding of cannabidiol is well-tolerated by healthy dogs*. ***Front. Vet. Sci.***, v. 09. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.977457>.

BRIOSCHI, F. A.; *et al*. (2020). *Oral transmucosal cannabidiol oil formulation as part of a multimodal analgesic regimen: effects on pain relief and quality of life improvement in dogs affected by spontaneous osteoarthritis*. ***Animals* (*Basel*)**, v. 10, n. 09, p. 1505. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ani10091505>.

BROWN, D. C. (2017). *What can we learn from osteoarthritis pain in companion animals?*. ***Clin Exp Rheumatol***., v. 35, *suppl*. 107, n. 5, p. 53-58. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28967360/>.

BROWN, D. C.; BOSTON, R. C.; COYNE, J. C.; FARRAR, J. T. (2007). *Development and psychometric testing of an instrument designed to measure chronic pain in dogs with osteoarthritis*. ***Am J Vet Res***., v. 68, p. 631-637. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/ajvr.68.6.631>.

BROWN, D. C.; BOSTON, R. C.; COYNE, J. C.; FARRAR, J. T. (2008). *Ability of the Canine Brief Pain Inventory to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis*. ***J. Am. Vet.***

Med. Assoc., v. 233, p. 1278-1283. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.233.8.1278>.

BRUNI, N.; PEPA, C.; DELLA, O. B.; PESSIONE, E.; GASTALDI, D; DOSIO, F. (2018). *Cannabinoid delivery systems for pain and inflammation treatment*. ***Molecules***, v. 23. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules23102478>.

BRUTLAG, A.; HOMMERDING H. (2018). *Toxicology of marijuana, synthetic cannabinoids, and cannabidiol in dogs and cats.* ***Vet Clin North Am Small Anim Pract*.** v. 48, n. 06, p. 1087-1102. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.07.008>.

CASCIO, M. G.; GAUSON, L. A.; STEVENSON, L. A.; ROSS, R. A.; PERTWEE, R. G. (2010). *Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent alpha2-adrenoceptor agonist and moderately potent 5HT1A receptor antagonist*. ***Br J Pharmacol***., v. 159, n. 01, p. 129-141. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00515.x>.

COMELLI F.; GIAGNONI, G.; BETTONI, I.; COLLEONI, M.; COSTA, B. (2008). *Antihyperalgesic effect of a Cannabis sativa extract in a rat model of neuropathic pain: mechanisms involved*. ***Phytother Res***., v. 22, n. 08, p. 1017-1024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.2401>.

CORRAL, M. J.; *et al*. (2021). *A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multisite clinical study of bedinvetmab, a canine monoclonal antibody targeting nerve growth factor, in dogs with osteoarthritis*. ***Vet. Anaesth. Analg***., v. 48, p. 943-955. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2021.08.001>.

CRISTINO, L.; BISOGNO, T.; DI MARZO, V. (2020). *Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders*. ***Nat Rev Neurol***. v. 16, n. 01, p. 09-29. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>.

CROCQ, M. A. (2020). *History of cannabis and the endocannabinoid system*. ***Dialogues Clin Neurosci***., v. 22, n. 03, p. 223-228. Disponível em: <https://doi.org/10.31887/dcns.2020.22.3/mcrocq>.

CUERVO, B.; *et al*. (2020). *Objective comparison between platelet rich plasma alone and in combination with physical therapy in dogs with osteoarthritis caused by hip dysplasia*. ***Animals****, v.* 10. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ani10020175>.

CUNHA R. Z.; *et al*. (2023). *Endocannabinoid system receptors at the hip and stifle joints of middle-aged dogs: a novel target for the therapeutic use of cannabis sativa extract in canine arthropathies*. ***Animals*** (*Basel*). v. 13, n. 18, p. 2833. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ani13182833>.

DE PETROCELLIS, L.; *et al*. (2011). *Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes*. ***Br J Pharmacol***., v. 163, n. 07, p. 1479-1494. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01166.x>.

DI MARZO, V.; PISCITELLI, F. (2015). *The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids*. ***Neurotherapeutics***, v. 12, p. 692-698. Disponível em: <https://doi.org/10.1007%2Fs13311-015-0374-6>.

DIEPPE, P. A.; LOHMANDER, L. S. (2005). *Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis*. ***Lancet***., v. 365, n. 9463, p. 965-973. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)71086-2>.

FITZGERALD, K. T.; BRONSTEIN, A. C.; NEWQUIST, K. L. (2013). *Marijuana poisoning*. ***Top. Companion Anim. Med***., v. 28, p. 08-12. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.03.004>.

FLATLAND, B.; BARAL, R. M.; FREEMAN, K. P. (2020). *Current and emerging concepts in biological and analytical variation applied in clinical practice*. ***J. Vet. Intern. Med***., v. 34, p. 2691-2700. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jvim.15929>.

FRANE, N.; *et al*. (2022). *Cannabidiol as a treatment for arthritis and joint pain: an exploratory cross-sectional study*. ***J Cannabis Res***. v. 04, n. 01, p. 47. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s42238-022-00154-9>.

FU, K.; ROBBINS, S. R.; MCDOUGALL, J. J. (2018). *Osteoarthritis: the genesis of pain*. ***Rheumatology*** (*Oxford*). v. 57, suppl. 04, p. 43-50. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex419>.

GAMBLE L. J.; *et al*. (2018). *Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs*. ***Front Vet Sci***., v. 23, n. 05, p. 165. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00165>.

GAONI, Y.; MECHOULAM, R. (1971). *Isolation and structure of .DELTA.+-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish*. ***Journal of the American Chemical Society***, v. 93, n. 01, p. 217-224. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja00730a036>.

GLYN-JONES, S.; *et al*. (2015). *Osteoarthritis*. ***Lancet***. v. 386, n. 9991, p. 376-387. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60802-3>.

HAMMELL D. C.; ZHANG, L. P.; MA, F.; *et al*. (2016). *Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis*. ***Eur J Pain***., v. 20, n. 06, p. 936-948. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ejp.818>.

HARPER, T. A. M. (2017). *Conservative management of hip dysplasia*. ***Vet Clin North Am Small Anim Pract***., v. 47, n. 04, p. 807-821. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.02.007>.

HIELM-BJÖRKMAN A. K.; RITA, H.; TULAMO, R. M. (2009). *Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of a questionnaire in Finnish by owners of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis*. ***Am J Vet Res***., v. 70, n. 06, p. 727-734. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/ajvr.70.6.727>.

HUNTER D. J.; BIERMA-ZEINSTRA, S. (2019). *Osteoarthritis*. ***Lancet***, v. 393, n. 10182, p. 1745-1759. Disponível em: <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)30417-9/fulltext>.

JAMES, H. K.; MCDONNELL, F.; LEWIS, T. W. (2020). *Effectiveness of canine hip dysplasia and elbow dysplasia improvement programs in six UK pedigree breeds*. ***Front. Vet. Sci***., v. 06, p. 01-12. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00490>.

JARVIS, S.; RASSMUSSEN, S.; WINTERS, B. (2017). *Role of the endocannabinoid system and medical cannabis.* ***The Journal for Nurse Practitioners****, v. 13, n. 08, p. 525-531.* Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2017.05.014>.

JOHNSTON, S. A. (1997). *Osteoarthritis - joint anatomy, physiology, and pathobiology*. ***Veterinary Clinics of North America-Small Animal Pract****.,* v. 27, n. 04, p. 699-723. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/s0195-5616(97)50076-3>.

JOSHI, N.; ONAIVI, E. S. (2019). *Endocannabinoid system components: overview and tissue distribution.* ***Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology***, p. 01-12. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_1>.

KAPOOR, M.; MARTEL-PELLETIER, J.; LAJEUNESSE, D.; PELLETIER, J. P.; FAHMI, H. (2011). *Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis*. ***Nat Rev Rheumatol***. v. 07, n. 01, p. 33-42. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.196>.

KARSAK, M.; *et al*. (2007). *Attenuation of allergic contact dermatitis through the endocannabinoid system*. ***Science***. v. 316, n. 5830, p. 1494-1497. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1142265>.

KHAN, S.A.; MCLEAN, M. K. (2012). *Toxicology of frequently encountered nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs and cats*. ***Vet Clin North Am Small Anim Pract***., v. 42, n. 02, p. 289-306. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.01.003>.

KING, J. N.; *et al*. (2011). *Robenacoxib in the dog: target species safety in relation to extent and duration of inhibition of COX-1 and COX-2*. ***J. Vet. Pharmacol. Ther.***, v. 34, n. 03, p. 298-311. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01209.x>.

KLINCK, M. P.; *et al*. (2017). *Translational pain assessment: could natural animal models be the missing link?*. ***Pain***. v. 158, n. 09, p. 1633-1646. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000978>.

KOGAN, N. M.; *et al*. (2015). *Cannabidiol, a major non-psychotropic cannabis constituent enhances fracture healing and stimulates lysyl hydroxylase activity in osteoblasts*. **J. Bone Miner. Res.**, v. 30, n. 10, p. 1905-1913. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2513>.

KOLASINSKI, S. L.; *et al*. (2020). *American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee*. ***Arthritis Care Res*** (*Hoboken*). v. 72, n. 02, p. 149-162. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/acr.24131>.

KOLTAI, H.; NAMDAR, D. (2020). *Cannabis phytomolecule "entourage": from domestication to medical use.* ***Trends in Plant Science***, v. 25, n. 10, p. 976-984. *Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.04.007>.*

LASCELLES, B. D.; *et al*. (2008). *Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs*. ***J Vet Intern Med***., v. 22, n. 01, p. 53-59. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.0014.x>.

MABRY, K.; HILL, T.; TOLBERT, M. K. (2021). *Prevalence of gastrointestinal lesions in dogs chronically treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. ***J. Vet. Intern. Med.***, v. 35, n. 02, p. 853-859. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jvim.16057>.

MALFAIT, A. M.; *et al*. (2000). *The nonpsychoactive Cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis*. ***Proc Natl Acad Sci U S A***., v. 97, n. 17, p. 9561-9566. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.160105897>.

MCCARTHY, G.; *et al*. (2007). *Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis*. ***Vet. J.***, v. 174, p. 54-61. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.02.015>.

MECHOULAM R.; GAONI, Y. (1964). *Hashish—IV: The isolation and structure of cannabinolic cannabidiolic and cannabigerolic acids*. **Tetrahedron**, v. 21, p. 1223-1229. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/0040-4020(65)80064-3>.

MEESON, R. L.; TODHUNTER, R. J.; BLUNN, G.; NUKI, G.; PITSILLIDES, A. A. (2019). *Spontaneous dog osteoarthritis - a One Medicine vision*. ***Nat Rev Rheumatol***., v. 15, n. 05, p. 273-287. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0202-1>.

MONTEIRO, K. L. C.; ALCANTARA, M. G. D. S.; AQUINO, T. M. de; SILVA-JUNIOR, E. F. de. (2021). *Cannabinoid pharmacology and its therapeutic uses in Alzheimer's disease*. ***Neural Regen. Res***., v. 16, p. 990-991. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.294336>.

NAMDAR, D.; KOLTAI, H. (2018). *Medical cannabis for the treatment of inflammation*. ***Nat. Prod. Commun***., v. 13, p. 249-254. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1934578X1801300304>.

O'BRIEN, M.; MCDOUGALL, J. J. (2018). *Cannabis and joints: scientific evidence for the alleviation of osteoarthritis pain by cannabinoids*. ***Curr. Opin. Pharmacol.***, v. 40, p. 104-109. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.03.012>.

PAPICH, M. G. (2008). *An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals*. ***Vet. Clin. North Am Small Anim Pract***., v. 38, n. 06, p. 1243-1266. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.09.002>.

PHILPOTT, H. T.; O'BRIEN, M.; MCDOUGALL, J. J. (2017). *Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis*. ***Pain***, v. 158, n. 12, p. 2442-2451. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001052>.

PISANTI, S.; BIFULCO, M. (2019). *Medical Cannabis: a plurimillennial history of an evergreen*. ***J Cell Physiol***., v. 234, n. 06, p. 8342-8351. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcp.27725>.

RAEKALLIO, M. R.; HIELM-BJÖRKMAN, A. K.; KEJONEN, J.; SALONEN, H. M.; SANKARI, S. M. (2006). *Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in*

dogs. ***J Am Vet Med Assoc***., v. 228, n. 06, p. 876-880. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.228.6.876>.

RUSSO, E. B. (2011). *Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects.* ***British Journal of Pharmacology****, v. 163, n. 07, p. 1344-1364.* Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>.

RYCHEL, J. K. (2010). *Diagnosis and treatment of osteoarthritis*. ***Top Companion Anim Med***., v. 25, n. 01, p. 20-25. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.10.005>.

SACHS, J.; MCGLADE, E.; YURGELUN-TODD, D. (2015). *Safety and toxicology of cannabinoids*. ***Neurotherapeutics***, v. 12, p. 735-746. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0380-8>.

SINUSAS, K. (2012). *Osteoarthritis: diagnosis and treatment*. ***Am Fam Physician***, v. 85, n. 01, p. 49-56. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22230308/>.

SYRCLE, J. (2017). *Hip dysplasia: clinical signs and physical examination findings*. ***Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract***., v. 47, p. 769-775. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.02.001>.

SZYCHLINSKA, M. A.; LEONARDI, R.; AL-QAHTANI, M.; MOBASHERI, A.; MUSUMECI, G. (2016). *Altered joint tribology in osteoarthritis: reduced lubricin synthesis due to the inflammatory process: new horizons for therapeutic approaches*. ***Ann Phys Rehabil Med***., v. 59, n. 03, p. 149-156. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.03.005>.

VALASTRO, C.; *et al*. (2017). *Characterization of endocannabinoids and related acylethanolamides in the synovial fluid of dogs with osteoarthritis*: *a pilot study*. ***BMC Vet. Res***., v. 13, p. 01-05. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1245-7>.

VAUGHAN-SCOTT, T.; TAYLOR, J. H. (1997). *The pathophysiology and medical management of canine osteoarthritis*. ***Journal of the South African Veterinary Association***, v. 68, n. 01, p. 21-25. Disponível em: <https://doi.org/10.4102/jsava.v68i1.861>.

VAUGHN, D. M.; PAULIONIS, L. J.; KULPA, J. E. (2021). *Randomized, placebo-controlled, 28-day safety and pharmacokinetics evaluation of repeated oral cannabidiol administration in healthy dogs*. ***Am J Vet Res***., v. 82, n. 05, p. 405-416. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/ajvr.82.5.405>.

VAUGHN, D.; KULPA, J.; PAULIONIS, L. (2020). *Preliminary investigation of the safety of escalating cannabinoid doses in healthy dogs***. *Front. Vet. Sci***., v. 7, p. 01-13. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00051>.

VERRICO, C. D.; *et al*. (2020). *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain*. ***Pain***, v. 161, n. 09, p. 2191-2202. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001896>.

VINCENT, T. L. (2020). *Peripheral pain mechanisms in osteoarthritis*. ***Pain***, v. 161, p. s138-s146. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001923>.

WANDEL, S.; *et al*. (2010). *Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis*. ***BMJ***, v. 341, p. C4675. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.c4675>.

WRIGHT, A.; AMODIE, D.; CERNICCHIARO, N.; LASCELLES, B.; PAVLOCK, A. (2019). *PVM1 diagnosis and treatment rates of osteoarthritis in dogs using a heath risk assessment (HRA) or health questionnaire for osteoarthritis in general veterinary practice*. ***Value Health****, v.* 22, n. 02, p. S387. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2019.04.1886>.

ZUARDI, A. W. (2006). *History of cannabis as a medicine: a review.* ***Brazilian Journal of Psychiatry***, v. 28, n. 02, p. 153-157. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000200015>.

ZUARDI, A. W. (2008). *Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action*. ***Brazilian Journal of Psychiatry***, v. 30, n. 3, p. 271-280. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1516-44462008000300015>.

ANEXOS

Anexo A – Parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO-AMERICANA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO Nº 1 / 2023 / CEUA (10.01.05.19.05)

Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO

Foz Do Iguaçu-PR, 06 de março de 2023.

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - UNILA

Certificamos que a proposta intitulada "Uso de canabinoides no tratamento da dor e inflamação na osteoartrite canina: estudo clínico randomizado controlado por placebo"- protocolado sob o processo nº **23422.001089/2023-61**, sob a responsabilidade do docente **Francisney Pinto do Nascimento** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de Outubro, de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal da Integração Latinoamericana (UNILA), na reunião do dia 26 de janeiro de 2023.

Vigência do projeto	Abril/2023 a março de 2025
Espécie/Linhagem	Cães
Número de animais	56
Peso/Idade	Variáveis
Sexo	Ambos
Origem	Tutores/responsáveis

(Assinado digitalmente em 06/03/2023 14:58)
FLAVIO LUIZ TAVARES
PROFESSOR DO MAGISTÉRIO SUPERIOR
ILACVN (10.01.06.03.04)
Matrícula: 1655845

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1

UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO-AMERICANA

Comitê de Ética no Uso de Animais

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Título do Projeto: Uso de CBD + THC na proporção de 20:1 no tratamento da dor, inflamação e seu perfil de segurnaça na osteoartrite canina: estudo clínico randomizado controlado por placebo – LariCann Study – Latin American Research in Cannabis Study

Pesquisador para contato: Francisney Pinto do Nascimento

Telefone: (45) 99933-3479

Endereço de contato (Institucional): francisney.nascimento@unila.edu.br

Pesquisadores envolvidos: Neide Maria Griebeler, Ricardo Penayo Cremonese, Emanuela Leite, Andrés Mojoli

1. **Natureza da pesquisa/aula**: O Sr(Sra.) está sendo convidado(a) a autorizar a participação de seu(s) animal(is) nesta pesquisa/aula que tem como finalidade determinar a eficácia do uso de CBD + THC na proporção de 20:1 no tratamento da dor, inflamação e seu perfil de segurnaça na osteoartrite canina. Os objetivos estabelecidos são avaliar o efeito terapêutico global e segurança a longo prazo (180 dias) do uso de um extrato rico em CBD + THC em osteoartrite canina e têm o propósito de avaliar a capacidade do extrato de reduzir a dor em cães com OA, reduzir a inflamação em cães com OA, incrementar a locomoção, qualidade de vida de cães com OA e avaliar o segurança desse extrato no uso prolongado de 180 dias.

2. **Envolvimento na pesquisa**: Ao participar do estudo o(a) Sr. (Sra.) Permitirá que *seu cão* seja submetido a randomização (distribuiçao aleatória) na proporção de 1:1 para dois grupos experimentais com um *n* de 12 indivíduos cada, tratados durante 180 dias com um dos tratamentos: tratamento convencional + óleo CBD 4mg/kg e THC 0,15mg/kg ou tratamento convencional + placebo.

Os pacientes selecionados passarão por coleta de sangue para exames complementares e radiografia da região acometida, esta última podendo ser realizada sob anestesia, se necessário.

O (a) Sr. (Sra.) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa/aula, sem qualquer prejuízo para o seu animal. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa/aula através do telefone do(a) pesquisador(a). Se necessário, poderá entrar em contato com Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA).

3. **Sobre os dados necessários:** Dados do tutor: Nome, Endereço completo, CPF, RG, Telefone para contato, E-mail.

Dados do animal: nome do animal, peso do animal, data de nascimento, raca, cor,

gênero, situação fértil, jejum.

4. **Riscos e desconforto**: A participação nesta pesquisa/aula não traz complicações legais. O medicamento poderá causar ao seu cão enjoos, vômitos, inapetência, salivação, agitação ou depressão, incontinência urinária, ataxia, polidipsia, polifagia, diarreia, ansiedade, desorientacao, vocalizacao, tontura e letargia. Na percepção de quaisquer destes sintomas em qualquer etapa da pesquisa, recomendamos comunicar imediatamente a equipe de pesquisa e contactar o veterinário de sua peferência.

Toda e qualquer medicação administrada ao paciente durante o estudo deverá ser comunicada aos pesquisadores ao longo de toda a pesquisa, assim como falhas na administração do óleo fornecido para o estudo.

Serão excluídos do estudo pacientes que faltarem as avaliações; animais que apresentarem alteração renal, hetpática ou neurológica grave; animais que apresentarem reação alérgica ao produto ou, por algum motivo, forem obrigados a descontinuar a medicação; animais que iniciam tratamento farmacológico, com nutracêuticos ou fisioterápicos após o início do estudo.

Os procedimentos adotados nesta pesquisa/aula obedecem aos princípios éticos no uso de animais, elaborados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), sobre a utilização de animais em atividades educacionais e em experimentos que envolvam espécies definidas na Lei 11.794/2008.

5. **Confidencialidade**: todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente os pesquisadores/professor(a)(s) terão conhecimento dos dados.

Nós pesquisadores garantimos a privacidade e o sigilo de sua participação em todas as etapas da pesquisa e de futura publicação dos resultados. O seu nome *e do seu cão*, endereço, voz e imagem nunca serão associados aos resultados desta pesquisa, exceto quando você desejar. Nesse caso, você deverá assinar um segundo termo, específico para essa autorização e que deverá ser apresentado separadamente deste.

As informações que você fornecer serão utilizadas exclusivamente nesta pesquisa. Caso as informações fornecidas e obtidas com este consentimento sejam consideradas úteis para outros estudos, você será procurado para autorizar novamente o uso.

6. **Benefícios**: esperamos que este estudo traga informações importantes sobre os efeitos analgésicos e antinflamatórios da cannabis na osteoartrite. Espera-se que, com a administração de canabinóides, haja melhora clínica da dor e inflamação nos pacientes, detectadas através do uso das escalas de dor e de dosagem de citocinas inflamatórias. É também esperado que a administração a longo prazo do extrato tenha baixo índice de efeitos adversos.

7. **Pagamento**: O (a) Sr. (Sra.) não receberá e não pagará nenhum valor para

participar deste estudo.

Caso ocorra algum transtorno **decorrente da participação do seu cão em qualquer etapa desta pesquisa**, nós pesquisadores, providenciaremos acompanhamento e a assistência imediata, integral e gratuita. Em caso de alterações, sintomas, outras doenças, agravamento de doenças já existentes, acidentes e intercorrências no paciente que não sejam decorrentes do uso do tratamento experimental, o tutor será o único responsável por providenciar e custear os serviços veterinários necessários.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para a participação de seu(s) animal(is) nesta pesquisa/aula. Preencher, por favor, os itens que se seguem:

Consentimento Livre e Esclarecido

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa/aula.

Nome do Proprietário:_____

CPF/RG:_____

_____

Assinatura do Proprietário

Neide M. Griebeler

_____

Assinatura do Pesquisador

Data: ____/_____/_____

TELEFONES

Pesquisador: Neide Maria Griebeler 45-99151-9740

Orientador: Francisney Pinto do Nascimento 45- 99933-3479

CEUA/UNILA: 3522-9782 / ceua@unila.edu.br