INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIAS

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DE UM EXTRATO DE *Cannabis sativa* ***FULL SPECTRUM*** **PELA VIA ORAL EM CÃES COM OSTEOARTRITE**: UM ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, CONTROLADO POR PLACEBO COM DURAÇÃO DE 180 DIAS

RICARDO PENAYO CREMONESE

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná
2024

INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIAS

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DE UM EXTRATO DE *Cannabis sativa* ***FULL SPECTRUM*** **PELA VIA ORAL EM CÃES COM OSTEOARTRITE**: UM ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, CONTROLADO POR PLACEBO COM DURAÇÃO DE 180 DIAS

RICARDO PENAYO CREMONESE

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(a): Prof. Dr. Francisney Pinto do Nascimento

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná
2024

RICARDO PENAYO CREMONESE

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DE UM EXTRATO DE *Cannabis sativa* ***FULL SPECTRUM*** **PELA VIA ORAL EM CÃES COM OSTEOARTRITE**: UM ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, CONTROLADO POR PLACEBO COM DURAÇÃO DE 180 DIAS

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

_____
Dr. Francisney Pinto do Nascimento
UNILA

_____
Dr. Flávio Luiz Tavares
UNILA

_____
Dr. Erik Amazonas de Almeida
UFSC

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

C915
Cremonese, Ricardo Penayo.
Avaliação de segurança de um extrato de Cannabis sativa Full Spectrum pela via oral em cães com osteoartrite: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com duração de 180 dias / Ricardo Penayo Cremonese. - Foz do Iguaçu, 2024.
88 f.: il.

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

1. Canabinóides. 2. Osteoartrite. 3. Efeitos colaterais. I. Nascimento, Francisney Pinto. II. Título.

CDU 615.32:636.09

Dedico esse trabalho ao senhor Nelson Tavares de Sousa Filho *(in memorian),* meu sogro, um segundo pai, que me apoiou muito para iniciar o mestrado, mas que nos deixou meses antes do início desse projeto.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Maritê, por sempre ter me apoiado e feito acreditar que todos os sonhos eram plausíveis de pelo menos tentativas, e ter me dado todo carinho do mundo. Ao meu pai, Estanislau, que é minha maior inspiração profissional, que mesmo não querendo me fez farmacêutico, e junto com sua esposa Cristiane, me deram todo suporte e apoio nessa jornada.

Ao amor da minha vida, Patricia que me aguentou durante toda essa jornada, nos momentos bons e ruins, e que está comigo em mais um ciclo, sendo a melhor parceira que poderia ter.

Ao Adalto e Adenor, meus melhores amigos de quatro patas, foram eles minha inspiração para esse projeto com cães, que me escutam sem reclamar, me dão carinho sem parar.

Aos meus irmãos, Rodrigo, Rogério, Laura e Lucas, pelos momentos de descontração, parcerias e infinitas caronas do Lucas. Minhas cunhadas queridas Diana e Amanda, e meus sobrinhos lindos Bianca e Vinicius.

À família Sousa, minha segunda família, Angela, Rodrigo, Tatiane e Amanda, pela compreensão e ajuda nesse período.

Ao meu orientador galo velho da pesquisa, meu pai científico, que em épocas distantes, sem redes sociais, me apresentou à pesquisa e hoje aqui estamos encerrando esse ciclo, obrigado por todas as parcerias, paciência, broncas, conversas e tudo mais que tivemos nesse tempo todo. Obrigado Francis ou Ney.

À minha parceira cientifica no projeto a veterinária Neide, que me ajudou a compreender ainda mais o universo veterinário, e pelas infinitas mensagens ‘você já terminou tal trabalho?”, juntos conseguimos desenvolver e terminar esse projeto.

À velha guarda do LCP, Karol, Tay, Bruno, Bel, Luis, Duda, Taylor e Vitor, por terem me recebido lá no começo, quando ainda era aluno especial, e por ficarem comigo por todo esse tempo, seja tomando café ou uma cerveja e dando boas risada.

A todos colegas do LCP, que não vou me atrever a citar todos aqui, porque com certeza irei esquecer de alguém.

Aos nossos professores e orientadores do LCP, Fabiana, Micheline. Ao Andres pela extrema paciência e todo trabalho desenvolvido com gente nesse projeto.

Aos amigos Julia, Paulo e a bebê mais linda Cecilia, Nuno, Lari, Vini, que entenderam e me apoiaram de todas as formas possíveis sempre.

Ao pessoal do grupo figueirense, Gabriel, Alves, Andrade, Bona, Well, Pagotto, Murilo, por me incentivarem a ir ao estádio, e xingar bastante juiz e jogadores, extravasando toda raiva.

Aos meus amigos Ricardo, Laura, Antônio, Bruno, Rafael, Gabriel, Alex, Italo, Paulinha, Evandro, Fawzi e Mauro, todos em algum momento tiraram vários minutos dos seus dias pra me ouvir reclamar de algo.

Ao Sport Clube Corinthians Paulista, por me fazer perceber que o que está ruim sempre pode piorar.

Ao Erwin, que nunca deixa os alunos na mão, sempre ajudando da melhor forma possível, um dos maiores profissionais da UNILA.

Ao Hospital Popvet sob responsabilidade da Dra Amanda Furjal e todos os profissionais que ali trabalham, principalmente nossa colega Emanuela Leite, que nos ajudaram e cederam espaço, e foram muito pacientes durante todo o processo.

Às farmácias Floreasca/Upvet pela ajuda na disponibilização de materiais

À Associação Santa Cannabis pelo fornecimento do extrato utilizado no projeto

A todos cães e tutores que participaram do projeto.

Aos professores dessa banca, Dr. Flavio Tavares e Dr. Erik Amazonas.

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

“La vida no es la que uno vivió, sino la que recuerda y cómo la recuerda para contarla.”

Gabriel Garcia Marquez, “***Vivir para contarla***”, 2002.

CREMONESE, Ricardo Penayo. 2024. **Avaliação da segurança de um extrato de *Cannabis sativa* *full spectrum* pela via oral em cães com osteoartrite**: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com duração de 180 dias. Orientadores: NASCIMENTO, Francisney Pinto do (orientador). 88 f.. Dissertação (Mestrado) - PPG-BC (Programa de Pós-Graduação em Biociências), UNILA (Universidade Federal da Integração Latino-Americana), Foz do Iguaçu.

RESUMO

Com o crescente uso dos canabinoides na clínica humana, a utilização na medicina veterinária vem aumentando. Diversos benefícios terapêuticos do uso da *Cannabis* foram observados na prática veterinária, incluindo a redução da ansiedade, alívio da dor, melhora da mobilidade em animais com osteoartrite, entre outros. Porém poucos estudos abordam a segurança dos canabinoides, principalmente de extratos que contenham THC e outros canabinoides. Em cães, a dose letal de *Cannabis* é considerada elevada, porém é necessário monitoramento atento, uma vez que esses animais apresentam maior densidade de receptores canabinoides tipo 1 no cérebro em comparação aos humanos. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos e a segurança a longo prazo do uso de canabinoides no tratamento da osteoartrite canina. Realizou-se um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, no qual cães com OA diagnosticada foram divididos em dois grupos: um recebeu óleo de *Cannabis full spectrum* e outro recebeu um óleo placebo, ambos administrados por via oral duas vezes ao dia durante 90 dias e uma fase de comparação, onde o grupo placebo recebeu metade da dose do grupo tratado por mais 90 dias. Durante o tratamento, foram avaliados os possíveis efeitos adversos por meio de exames bioquímicos renais e hepáticos, além de uma avaliação neurológica veterinária e um questionário de relato de efeitos adversos preenchido pelos responsáveis. Os resultados demonstraram que não houve relatos de eventos adversos graves e nenhuma alteração significativa nos parâmetros bioquímicos analisados. Esses achados sugerem que o uso a longo prazo de canabinoides no tratamento da osteoartrite em cães é seguro e bem tolerado. Essa abordagem terapêutica alternativa pode representar uma opção promissora para o manejo da dor e inflamação associadas à OA canina, sem os efeitos adversos comumente observados com o uso de AINEs.

Palavras-chave: osteoartrite; canabinoides; efeitos adversos; cães; ensaio clínico.

CREMONESE, Ricardo Penayo. 2024. ***Evaluación de la seguridad de un extracto de*** *Cannabis sativa* ***full spectrum administrado por vía oral en perros con osteoartritis:*** *un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 180 días Asesores:* NASCIMENTO, Francisney Pinto do (*asesor*). 88 *h*.. *Disertación* (*Maestría*) - *PPG-BC (Programa de Postgrado en Biociencias*), *UNILA* (*Universidad Federal de la Integración Latinoamericana*), Foz do Iguaçu.

RESUMEN

Con el uso creciente de los cannabinoides en la clínica humana, su utilización en la medicina veterinaria también está en aumento. Se han observado diversos beneficios terapéuticos del uso del Cannabis en la práctica veterinaria, incluyendo la reducción de la ansiedad, alivio del dolor y mejora de la movilidad en animales con osteoartritis, entre otros. Sin embargo, pocos estudios han abordado la seguridad de los cannabinoides, especialmente de los extractos que contienen THC y otros cannabinoides. En perros, la dosis letal de Cannabis se considera alta, pero se requiere un monitoreo atento, ya que estos animales presentan una mayor densidad de receptores cannabinoides tipo 1 en el cerebro en comparación con los humanos. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos y la seguridad a largo plazo del uso de cannabinoides en el tratamiento de la osteoartritis canina. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el cual perros con OA diagnosticada fueron divididos en dos grupos: uno recibió aceite de Cannabis full spectrum y el otro recibió un aceite placebo, ambos administrados por vía oral dos veces al día durante 90 días, y una fase de comparación, donde el grupo placebo recibió la mitad de la dosis del grupo tratado durante otros 90 días. Durante el tratamiento, se evaluaron los posibles efectos adversos mediante análisis bioquímicos renales y hepáticos, además de una evaluación neurológica veterinaria y un cuestionario de reporte de efectos adversos completado por los tutores. Los resultados mostraron que no hubo informes de eventos adversos graves y no se observaron alteraciones significativas en los parámetros bioquímicos analizados. Estos hallazgos sugieren que el uso a largo plazo de cannabinoides en el tratamiento de la osteoartritis en perros es seguro y bien tolerado. Este enfoque terapéutico alternativo puede representar una opción prometedora para el manejo del dolor y la inflamación asociados con la OA canina, sin los efectos adversos comúnmente observados con el uso de AINEs.

Palabras clave*: osteoartritis; cannabinoides; efectos adversos; perros; ensayo clínico.*

CREMONESE, Ricardo Penayo. 2024. ***Evaluation of the safety of a full spectrum*** *Cannabis sativa* ***extract administered orally in dogs with osteoarthritis***: *a 180-day randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Advisors*: NASCIMENTO, Francisney Pinto do (*advisor*). 88 *s.. Master's thesis (Master's degree) - PPG-BC (Graduate Program in Biosciences), UNILA (Federal University of Latin American Integration)*, Foz do Iguaçu.

ABSTRACT

With the growing use of cannabinoids in human clinical practice, their utilization in veterinary medicine has been increasing. Various therapeutic benefits of Cannabis use have been observed in veterinary practice, including reduced anxiety, pain relief, and improved mobility in animals with osteoarthritis, among others. However, few studies have addressed the safety of cannabinoids, especially extracts containing THC and other cannabinoids.In dogs, the lethal dose of Cannabis is considered high, but close monitoring is necessary, as these animals have a higher density of type 1 cannabinoid receptors in the brain compared to humans. The objective of this study was to evaluate the long-term effects and safety of the use of cannabinoids in the treatment of canine osteoarthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted, in which dogs with diagnosed OA were divided into two groups: one received Cannabis oil, and the other received a placebo oil. Both were administered orally twice a day for 90 days, and a comparison phase followed, where the placebo group received half the dose of the treatment group for another 90 days. During the treatment, potential adverse effects were evaluated through renal and hepatic biochemical tests, as well as a veterinary neurological assessment and a questionnaire on adverse effects reported by the owners. The results showed no reports of serious adverse events and no significant changes in the analyzed biochemical parameters. These findings suggest that long-term use of cannabinoids in the treatment of osteoarthritis in dogs is safe and well-tolerated. This alternative therapeutic approach may represent a promising option for the management of pain and inflammation associated with canine OA, without the adverse effects commonly observed with the use of NSAIDs.

Keywords*: osteoarthritis; cannabinoids; adverse effects; dogs; clinical trial.*

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Linha do tempo do experimento clínico.....37
Figura 2. Biomarcadores hepáticos.....44
Figura 3. Níveis glicêmicos.....46
Figura 4. Número de eventos adversos durante 180 dias.....47

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1. Resumo canabinoides.....37
Quadro 2. Características dos cães inscritos no estudo.....38
Quadro 3. Escala de coma Glasgow.....39
Quadro 4. Lista de possíveis reações adversas.....40

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Resultados escala de coma de Glasgow.....42
Tabela 2. Análises bioquímicas.....43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG	2-araquidonoilglicerol
AG	Relação albumina/globulina
ALB	Albumina
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
FAAH	Amida hidrolase de ácido graxo
AEA	Anandamida
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
BT	Bilirrubina total
CBC	Canabicromeno
CBD	Canabidiol
CBDA	Ácido canabidiólico
CBG	Canabigerol
CBGA	Ácido canabigeróico
CBDV	Canabidivarina
CBN	Canabinol
CT	Colesterol
CYP	Citocromo P450
COX	Ciclooxigenase
COX-2	Ciclooxigenase -2
CR	Creatina
DP	Desvio-padrão
DL50	Dose letal 50
DL	Densidade litro
F	Fêmea
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama glutamil transferase
GLC	Glicose
GLB	Globulina
KG	Kilograma
LCP	Laboratório de *Cannabis* Medicinal e Ciência Psicodélica
M	Macho
MAGL	Monoacilglicerol lipase

MG	Miligrama
OEA	Oleoiletanolamida
OA	Osteoartrite
PEA	Palmitoiletanolamida
PT	Proteína total
SRD	Sem raça definida
TG	Triglicerideos
TRPV-1	Receptor vaniloide 1
THC	Δ9 -tetrahidrocanabinol
THCV	TetrahIdrocanabivarina
TEA	Transtorno do espectro autista
TCM	Triglicerídeos de cadeia média
UR	Ureia
UNILA	Universidade Federal da Integração Latino-Americana

SUMÁRIO

RESUMO.....**8**
RESUMEN.....**9**
ABSTRACT.....**10**
ÍNDICE DE FIGURAS.....**11**
ÍNDICE DE QUADROS.....**12**
ÍNDICE DE TABELAS.....**13**
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....**14**
1 INTRODUÇÃO.....**18**
1.1 Referencial teórico.....18
1.1.1 A Cannabis e o sistema endocanabinoide.....*18*
1.1.2 Uso da *cannabis* na veterinária.....*20*
1.1.3 Segurança em pré-clínicos e humanos.....*21*
1.1.4 Metabolismo e perfil de segurança dos canabinoides em animais.....*26*
1.1.5 Osteoartrite e fisiopatologia.....*30*
1.1.6 O SEC como alvo para OA.....*31*
1.2 Justificativa.....33
1.3 Pergunta norteadora.....34
1.4 Hipóteses.....34
2 OBJETIVOS.....**35**
2.1 Geral.....35
2.2 Específicos.....35
3 MATERIAL E MÉTODOS.....**36**
3.1 Cenário da pesquisa.....36
3.2 Critérios de inclusão e exclusão.....36
3.3 Desenho experimental.....36
3.4 Seleção de pacientes, randomização e tratamentos.....38
3.5 Avaliação veterinária neurológica.....38
3.6 Avaliações laboratoriais.....39
3.7 Avaliação de efeitos adversos pelos tutores.....40
3.8 Análises estatísticas.....41
4 RESULTADOS.....**42**
4.1 Avaliação veterinária neurológica.....42
4.2 Avaliação laboratorial.....42

4.3 Efeitos adversos.....46
5 DISCUSSÃO.....48
5.1 Efeitos comportamentais da *Cannabis sativa*.....48
5.2 Análises bioquímicas.....52
5.3 Efeitos adversos.....57
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....62
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....63
APÊNDICES.....83
Apêndice A - Exames laboratoriais.....83
ANEXOS.....84
Anexo A - Parecer favorável da CEUA (Comissão de Ética no Uso de Animais).....84
Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....85
Anexo C - Certificado análise do extrato.....88

1 INTRODUÇÃO

1.1 Referencial teórico

A relação entre os seres humanos e os animais de companhia tem se estreitado significativamente nas últimas décadas. Atualmente, mais de 50% dos lares ocidentais possuem animais de estimação, demonstrando a crescente importância desses animais no cotidiano das famílias (JANSSENS, ESHUIS, *et al.*, 2020). Como consequência, os tutores de animais de companhia buscam cada vez mais melhorar a qualidade de vida de seus pets (RYCHEL, 2010).

Esse estreitamento do vínculo humano-animal, aliado ao conceito de "uma só saúde", que preconiza a interdependência entre a saúde humana, animal e ambiental, tem impulsionado a pesquisa por terapias eficazes e seguras para a saúde animal (RIVIERE, 2010). Nesse contexto, destaca-se o crescente interesse no potencial terapêutico dos derivados da *Cannabis*, especialmente o canabidiol (CBD), na medicina veterinária. Essa tendência é ainda reforçada pela recente legalização dos canabinoides em diversos países (BRUTLAG, HOMMERDING, 2018).

Consequentemente, tanto os veterinários quanto os tutores de animais de estimação têm explorado cada vez mais a possibilidade de fornecer produtos à base de canabinoides aos seus animais de companhia. Apesar do entusiasmo geral em relação ao uso desses produtos, muitos veterinários ainda se sentem insuficientemente informados sobre os efeitos terapêuticos e toxicológicos desses produtos (KOGAN, SCHOENFELD-TACHER, *et al.*, 2019).

Diante desse cenário, torna-se crucial a avaliação rigorosa da segurança de novas terapias em medicina veterinária, especialmente aquelas envolvendo derivados da *Cannabis*. Tal investigação é fundamental para garantir o bem-estar e a segurança dos animais de companhia, bem como para orientar adequadamente os tutores e profissionais da área (YEATES, 2016).

1.1.1 A Cannabis e o sistema endocanabinoide

Existem registros do uso de *Cannabis sativa L* como uso medicinal no Egito cerca de 1550 A.C. (MACCALLUM, RUSSO, 2018, RUSSO, 2007). Em 1964 foram identificados os primeiros canabinoides, o Δ9 -tetrahidrocanabinol (THC), identificado

como sendo responsável pela ação psicoativa (RUSSO, 2007) e o CBD sendo um composto de baixa ação psicoativa (MORALES, HURST, *et al.*, 2017, Y. GAONI, 1964). O CBD e THC são denominados fitocanabinoides, que são os canabinoides produzidos pelas plantas, até hoje já foram identificados mais de cem fitocanabinoides na *Cannabis sativa* (DI MARZO, PISCITELLI, 2015, MORALES, HURST, *et al.*, 2017).

Depois de décadas de estudo sobre o THC, foram descobertos no final da década 80 os receptores canabinoides tipo 1 (CB1)(RUSSO, HOHMANN, 2013) e logo em seguida, no ano de 1993 os receptores canabinoides tipo 2 (CB2), ambos são membros da superfamília de receptores acoplados à proteína G. A clonagem do receptor CB1 foi logo seguida pela descoberta de que os tecidos de mamíferos podem produzir compostos que ativam esse receptor e, posteriormente, pela caracterização de ligantes como o THC (DI MARZO, BIFULCO, *et al.*, 2004, PERTWEE, 2008).

O receptor CB1 é mais abundante no sistema nervoso central, principalmente no córtex frontal, gânglios da base e cerebelo. Com concentrações mais baixas no sistema nervoso periférico, os receptores CB1 também são expressos por algumas células não neuronais, incluindo células do sistema imunológico (PERTWEE, 2008). No sistema nervoso central, o CB1 está envolvido na função cognitiva, emoção, fome e na neuroproteção tanto em eventos pós-traumáticos como em doenças degenerativas. Os receptores CB1 sensoriais e autonômicos estão envolvidos na percepção da dor, efeitos cardiovasculares, gastrointestinais e respiratórios. Sendo CB1 o responsável pelos efeitos psicotrópicos do THC (AMIN, ALI, 2019).

O receptor CB2 está mais presente no sistema nervoso periférico e está envolvido na redução da inflamação e no alívio da dor (O'BRIEN, MCDOUGALL, 2018, VALASTRO, CAMPANILE, *et al.*, 2017). Os receptores periféricos CB2 podem desempenhar papel na mediação das citocinas pró-inflamatórias e subsequentes liberações de citocinas anti-inflamatórias (AMIN, ALI, 2019, FITZGERALD, BRONSTEIN, *et al.*, 2013).

Em 1995 foram identificados os canabinoides endógenos, conhecidos como endocanabinoides, que são produzidos pelo próprio organismo, rapidamente sob demanda de seus precursores celulares. Uma vez sintetizados, eles são rapidamente liberados no espaço extracelular e se ligam a receptores presentes nas mesmas células (aqueles que os produziram) ou em células vizinhas (VALASTRO, CAMPANILE, *et al.*, 2017). Os principais endocanabinodes são: anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) que atuam como ligantes endógenos para os receptores CB1 e CB2. A AEA foi implicada como um regulador de transmissão nociceptiva via ativação parcial dos

receptores CB1 e CB2, e atuando como um agonista em potencial transitório do receptor vaniloide 1 (TRPV1). O 2-AG é um agonista completo em ambos os receptores CB1 e CB2, e é sintetizado em grandes quantidades no sistema nervoso central (O'BRIEN, MCDOUGALL, 2018). Outros compostos de ácidos graxos endógenos estruturalmente relacionados, como oleoiletanolamida (OEA) e palmitoiletanolamida (PEA) também já foram identificados. Além dos endocanabinoides, também foram identificados seus reguladores, as enzimas metabólicas e catabólicas: amida hidrolase de ácido graxo (FAAH), monoacilglicerol lipase (MAGL)(DI MARZO, BIFULCO, *et al.*, 2004).

O sistema endocanabinoide (SEC) então é definido como o conjunto de receptores acoplados à proteína G - receptor CB1 e receptor CB2; seus ligantes endógenos os endocanabinoides, e as enzimas responsáveis pela sua biossíntese (DI MARZO, PISCITELLI, 2015). O SEC é um sistema regulador fisiológico homeostático que desempenha importantes funções no cérebro, pele, trato digestivo, fígado, sistema cardiovascular e função geniturinária (RUSSO, 2016).

1.1.2 Uso da *cannabis* na veterinária

O SEC é um sistema fisiológico encontrado em todos os animais vertebrados, evidenciando sua importância fundamental para a homeostase nos diferentes reinos animais. Compreender o papel dos endocanabinoides e fitocanabinoides no organismo animal é, portanto, essencial para o desenvolvimento de terapias farmacológicas relevantes na medicina veterinária (SILVER, 2019).

Estudos comparativos entre cães e humanos revelaram diferenças significativas na distribuição e concentração dos receptores canabinoides no sistema nervoso central. Pesquisas demonstraram que o número de receptores CB1 em regiões específicas do cérebro posterior de cães, como o cerebelo, tronco encefálico e bulbo, excede muito o observado em humanos (HERKENHAM, LYNN, *et al.*, 1990, SILVER, 2019) Essa distribuição diferenciada de receptores CB1 no sistema nervoso canino explica uma reação neurológica única observada nesses animais após a exposição ao THC, conhecida como ataxia estática (DIXON WE, 1899, SILVER, 2019).

Outra diferença observada foi a redução na expressão de receptores CB1 no sistema nervoso de cães idosos, similar ao que ocorre em ratos envelhecidos (FREUNDT-REVILLA, KEGLER, *et al.*, 2017). Além disso, as afinidades de ligação dos ligantes endógenos aos receptores CB2 caninos foram significativamente menores quando

comparadas aos receptores CB2 de humanos e roedores (NDONG, O'DONNELL, *et al.*, 2011).

Estudos anteriores também identificaram a presença de receptores CB1 em outros tecidos caninos, como glândulas salivares (DALL'AGLIO, MERCATI, *et al.*, 2010), folículos pilosos (MERCATI, DALL'AGLIO, *et al.*, 2012), pele (LUCA CAMPORA et al, 2012). Diversos benefícios terapêuticos do uso da *Cannabis* foram observados na prática veterinária, incluindo a redução da ansiedade, alívio da dor, melhora da mobilidade em animais com osteoartrite (OA), redução do tamanho de tumores, melhora do apetite, melhor controle do diabetes tipo 2, condições inflamatórias, problemas digestivos e epilepsia (HARTSEL, BOYAR, *et al.*, 2019). Resultados clínicos indicam que cães com OA apresentaram níveis aumentados dos endocanabinoides OEA e 2-AG no líquido sinovial, em comparação a animais saudáveis (VALASTRO, CAMPANILE, *et al.*, 2017).

O SEC desempenha um papel fundamental na fisiologia animal, e o entendimento de suas características farmacológicas em diferentes espécies é essencial para o desenvolvimento de terapias inovadoras e seguras baseadas na *Cannabis* na medicina veterinária.

1.1.3 Segurança em pré-clínicos e humanos

Diversos estudos avaliaram a segurança e tolerabilidade do CBD em diferentes populações. Embora o uso de CBD possa estar associado a alguns efeitos adversos comuns, como sonolência, sedação, letargia, fadiga, insônia e distúrbios do sono (DEVINSKY, MARSH, *et al.*, 2016, DEVINSKY, PATEL, *et al.*, 2018, MCGUIRE, ROBSON, *et al.*, 2018, NEALE, 2017, SZAFLARSKI, BEBIN, *et al.*, 2018). os estudos clínicos têm demonstrado um bom perfil de segurança e tolerabilidade de deste composto.

Por exemplo, a administração oral de CBD em participantes saudáveis (3 mg/kg por 30 dias) e em pacientes epilépticos (200-300 mg por 135 dias) foi bem tolerada, sem sinais de toxicidade ou efeitos colaterais graves (CUNHA et al, 1980). Da mesma forma, a administração oral crônica de 10 mg de CBD por 21 dias em adultos saudáveis não induziu alterações em exames neurológicos, clínicos, psiquiátricos, sanguíneos ou urinários (MACHADO BERGAMASCHI, HELENA COSTA QUEIROZ, *et al.*, 2011). Além disso, o CBD também se mostrou seguro em estudos com pacientes com outras condições, como doença de Huntington (CONSROE, LAGUNA, *et al.*, 1991), esquizofrenia (ZUARDI *et al.*, 2010) e doença de Parkinson (ZUARDI, A. W., CRIPPA, *et*

al., 2009). Nesses casos, não foram observados efeitos adversos significativos, mesmo com doses tão altas quanto 1.500 mg/dia.

Diversos estudos corroboram esses achados. Em um ensaio clínico com pacientes com doença de Crohn, a administração de 10 mg/dia de CBD durante 8 semanas não resultou em diferenças significativas nos efeitos adversos em comparação ao grupo placebo (NAFTALI, MECHOULAM, *et al.*, 2017). Da mesma forma, pacientes saudáveis que receberam 15 mg/dia de CBD por 6 semanas também não apresentaram diferenças nos efeitos adversos em relação ao placebo (LOPEZ, CESAREO, *et al.*, 2020).

Resultados semelhantes foram observados em estudos com voluntários saudáveis. A administração de 200 mg/dia de CBD por 4 semanas não levou a diferenças entre o grupo tratado e o grupo placebo (AROUT, HANEY, *et al.*, 2022). De modo similar, em um estudo com usuários de *Cannabis* avaliando a abstinência, o uso de 200 mg/dia de CBD não resultou em diferenças nos efeitos adversos em comparação ao placebo (FREEMAN *et al.*, 2020). Adicionalmente, pacientes com diabetes tipo 2 que receberam 200 mg/dia de CBD durante 13 semanas não apresentaram efeitos adversos graves (JADOON, RATCLIFFE, *et al.*, 2016), e indivíduos com burnout e exaustão emocional relacionados à pandemia de COVID-19 que receberam 300 mg/dia de CBD por 4 semanas apresentaram apenas aumento do apetite como efeito adverso (CRIPPA, José Alexandre S., ZUARDI, *et al.*, 2021a).

Em um estudo com 214 pacientes com epilepsia refratária, com idade de 1 a 30 anos recebendo até 25-50 mg/kg/dia de CBD por 12 semanas, 7% apresentaram exames de função hepática levemente elevados, e um paciente desenvolveu aumento significativo das transaminases, levando à descontinuação do tratamento (DEVINSKY *et al.*, 2016). Interessantemente, todos esses pacientes também estavam em uso concomitante do anticonvulsivante valproato. Resultados semelhantes foram observados em outros estudos clínicos nessa população, com elevações de transaminases mais frequentes no grupo tratado com CBD em comparação ao placebo (DEVINSKY, CROSS, *et al.*, 2017, DEVINSKY, PATEL, *et al.*, 2018). Adicionalmente, em um estudo com pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut, aqueles que receberam CBD, principalmente na dose de 20 mg/kg/dia, apresentaram aumentos graves de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA) e gama glutamil transferase (GGT), com 79% desses pacientes também em uso concomitante de valproato (DEVINSKY, PATEL, *et al.*, 2018). De forma geral, 9% dos pacientes que receberam CBD tiveram elevação da AST, em comparação a nenhum no grupo placebo (THIELE, MARSH, *et al.*, 2018). Esses

dados foram corroborados em um estudo de longo prazo, no qual 10% dos pacientes apresentaram anormalidades de ALT/AST relacionadas ao tratamento com CBD, sendo que 75% desses também estavam recebendo valproato (SZAFLARSKI, BEBIN, *et al.*, 2018).

Por outro lado, um estudo recente que avaliou indivíduos que se automedicam com CBD para várias condições não encontrou aumento significativo na prevalência de testes de função hepática elevados (KAUFMANN, AQUA, *et al.*, 2023). Contudo, um estudo envolvendo adultos saudáveis tratados com 1.500 mg/dia de CBD observou elevações do ALT sérico consistentes com lesão hepática induzida por drogas (WATKINS, CHURCH, *et al.*, 2021).

Além disso, estudos em pacientes pediátricos e adultos jovens com epilepsia refratária evidenciaram a ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais, como diarreia, perda de peso, diminuição do apetite e intolerância gastrointestinal (DEVINSKY *et al.*, 2016, 2017, 2018; HUSSAIN *et al.*, 2015; SZAFLARSKI *et al.*, 2018; TZADOK *et al.*, 2016). Em uma pesquisa online com 117 pais que administraram uma preparação de *Cannabis* enriquecida com CBD (mediana de 4,3 mg/kg/dia) por aproximadamente 6,8 meses para o tratamento da epilepsia de seus filhos, 59% relataram a ocorrência de efeitos adversos, predominantemente distúrbios gastrointestinais (HUSSAIN, ZHOU, *et al.*, 2015). Resultados semelhantes foram observados em um estudo retrospectivo de 74 pacientes com idades entre 1 e 18 anos, nos quais 47% apresentaram efeitos adversos, sendo os distúrbios gastrointestinais os mais proeminentes (TZADOK, ULIEL-SIBONI, *et al.*, 2016).

No entanto, outros estudos reportaram menos efeitos adversos. Em uma avaliação de 37 dias, 300 mg/dia de CBD foi bem tolerado por pacientes, sem relatos de efeitos adversos graves (YESHURUN, SHPILBERG, *et al.*, 2015). Similarmente, em um estudo com dependentes de crack e cocaína, 300 mg/dia de CBD durante 10 dias não apresentou diferenças nos efeitos adversos em comparação ao placebo (DE MENESES-GAYA, CRIPPA, *et al.*, 2021).

Estudos de farmacocinética também avaliaram a segurança do CBD, com doses de 10 mg/dia resultando em relatos de dor de cabeça em 14-24% dos participantes, sem eventos graves (ATSMON, HEFFETZ, *et al.*, 2018). Em outro estudo, 11 mg de CBD levou apenas um participante a relatar diarreia (KNAUB, SARTORIUS, *et al.*, 2019). Ademais, doses de 21 mg de CBD não causaram efeitos adversos ou cognitivos (BELGRAVE, BIRD, *et al.*, 1979).

Em doses mais elevadas, como 30mg em diferentes formulações, 90 mg e 200 mg, alguns efeitos adversos foram relatados, incluindo sonolência, dor abdominal, náuseas, distúrbios visuais, tontura e diarreia (ABBOTTS, EWELL, *et al.*, 2022, TAYLOR, CROCKETT, *et al.*, 2019, TAYO, TAYLOR, *et al.*, 2020). No entanto, estudos com 300 mg de CBD não encontraram efeitos adversos (BIRNBAUM, KARANAM, *et al.*, 2019), e um estudo de 28 dias com essa dose concluiu que o CBD foi bem tolerado, com sonolência como único efeito adverso relatado (GOOD, GREER, *et al.*, 2020). E em doses ainda mais elevadas, como 310 mg e 400 mg, alguns participantes relataram efeitos adversos adicionais, como fome, dor de cabeça, tontura, erupção cutânea, dor gastrointestinal e visão turva (AROUT *et al.*, 2022).

Interessantemente, em um estudo com pacientes em abstinência de heroína que receberam 400 mg/dia de CBD por 3 dias, foram relatados efeitos adversos leves, como dor no peito, dor de cabeça, irritação ocular e diarreia, sem a ocorrência de reações graves (HURD, SPRIGGS, *et al.*, 2019). Resultados semelhantes foram observados em usuários recreacionais de *Cannabis* que utilizaram 400 mg/dia de CBD por 4 semanas, com relatos de reações leves e moderadas, porém sem eventos adversos graves (FREEMAN, HINDOCHA, *et al.*, 2020).

O composto canabidivarina (CBDV) foi administrado por via intraperitoneal em doses de 50 mg/kg, 100 mg/kg e 200 mg/kg em estudos com ratos imaturos. Os resultados indicaram que o CBDV geralmente evitou a indução de degeneração neuronal em comparação com o controle positivo fenobarbital. Entretanto, o CBDV produziu um pequeno, mas significativo aumento no número de morte celular apenas no tálamo lateral de ratos P7, em comparação com o grupo controle (HUIZENGA, SEPULVEDA-RODRIGUEZ, *et al.*, 2019).

O estudo com ratos não relatou efeitos adversos significativos do CBDV, com exceção de uma reação fatal observada em 2,6% dos ratos que receberam a dose de 200 mg/kg. Nos testes de função motora, o CBDV não afetou o desempenho dos animais, mesmo em doses de até 200 mg/kg, sugerindo um perfil de segurança favorável sem efeitos adversos motores significativos nas doses eficazes como anticonvulsivante (HILL, MERCIER, *et al.*, 2012).

Em estudos clínicos com pacientes, o uso de CBDV também foi considerado seguro. Em pacientes com dor neuropática, a incidência de efeitos adversos foi similar entre o tratamento com CBDV e placebo, com a maioria dos efeitos adversos sendo leves a moderados, como diarreia e boca seca. Apenas um paciente descontinuou o estudo

devido a um efeito adverso (tosse) relacionado ao CBDV (EIBACH, SCHEFFEL, *et al.*, 2021). Em um estudo de fase 1 com crianças com síndrome de Rett e epilepsia resistente a medicamentos, o uso de CBDV na dose de 10 mg/kg/dia também se mostrou seguro e bem tolerado, com a maioria dos efeitos adversos sendo leves, como sonolência excessiva e aumento da salivação (HURLEY *et al.*, 2022).

Em um estudo de fase 2 com adultos com epilepsia focal, o CBDV apresentou um perfil de segurança aceitável, apesar de não ter mostrado diferença significativa na redução das crises em comparação ao placebo após 8 semanas de tratamento. A maioria dos efeitos adversos foram leves ou moderados, sendo os mais comuns, diarreia, náusea e sonolência (BRODIE, CZAPINSKI, *et al.*, 2021). Em um estudo com autistas, a administração de uma dose única de 600 mg de CBDV não resultou em efeitos colaterais ou reações adversas (PRETZSCH, VOINESCU, *et al.*, 2019).

Quanto aos outros canabinoides, os estudos pré-clínicos com o canabigerol (CBG) e o canabicromeno (CBC) também apresentaram resultados promissores em relação à segurança. Em estudos clínicos, uma formulação contendo 50 mg de CBG demonstrou um bom perfil de segurança (PETERS, YARDLEY, *et al.*, 2023), e o CBC foi bem tolerado em doses diárias de até 26,4 mg (PETERS, MACNAIR, *et al.*, 2022).

No que diz respeito ao THC, em um estudo com idosos com demência, doses orais de THC de 0,75 mg e 1,5 mg duas vezes ao dia foram consideradas seguras, com apenas 6 dos 98 eventos adversos relatados sendo possivelmente relacionados ao THC, todos leves e transitórios (AHMED *et al.*, 2015).

Outro estudo com pacientes com dor crônica utilizou doses inaladas de THC de 0,5 mg e 1,0 mg, que foram bem toleradas. Os resultados indicaram que os eventos adversos relacionados ao uso de *Cannabis* medicinal, como fadiga, tontura, sedação, confusão e déficits cognitivos, foram principalmente leves, reversíveis e diminuíram rapidamente. Além disso, não houve evidência de prejuízo consistente no desempenho cognitivo dos pacientes (ALMOG *et al.*, 2020).

Um estudo em adultos saudáveis que não usam *Cannabis* com frequência, examinou os efeitos farmacodinâmicos da ingestão oral de *Cannabis*. A dose de 10 mg de THC produziu efeitos subjetivos discrimináveis e aumentou a frequência cardíaca, mas não afetou o desempenho cognitivo e psicomotor. Por outro lado, as doses de 25 e 50 mg de THC produziram efeitos subjetivos mais pronunciados e prejudicaram significativamente o funcionamento cognitivo e psicomotor. O estudo relatou dois eventos adversos de vômito, que foram breves e aliviaram os sentimentos de náusea (SCHLIENZ,

SPINDLE, *et al.*, 2020).

Outros estudos com dronabinol, um medicamento à base de THC sintético, também relataram efeitos colaterais leves, como boca seca, aumento da frequência cardíaca e diminuição da pressão arterial diastólica. Foram observados efeitos leves na cognição, como diminuição da precisão em tarefas de desempenho e atraso na resposta em tarefas de memória de trabalho, mas sem efeitos preocupantes no desempenho cognitivo geral (VANDREY, STITZER, *et al.*, 2013). Uma revisão concluiu que a administração oral de THC em alta dose, de pelo menos 50 mg, é adequadamente tolerada em um ambiente controlado de laboratório, em participantes saudáveis com experiência prévia no uso de *Cannabis* (ROZANC *et al.*, 2024).

Em geral, os estudos revisados sugerem que os canabinoides, incluindo CBD, CBDV, CBG, CBC e THC, apresentam um perfil de segurança e tolerabilidade aceitável em humanos, com a maioria dos eventos adversos sendo leves e transitórios.

1.1.4 Metabolismo e perfil de segurança dos canabinoides em animais

Devido à natureza lipofílica dos canabinoides, eles são rapidamente distribuídos para tecidos altamente vascularizados após a administração oral. Essa distribuição pode ser influenciada por fatores como o tamanho do animal, composição corporal, patologia e seu estágio, uma vez que esses fatores podem afetar a permeabilidade entre o sangue e os tecidos (GAMBLE, BOESCH, *et al.*, 2018).

Em cães, os efeitos clínicos do THC geralmente se iniciam dentro de 60 minutos após a administração oral (FITZGERALD; BRONSTEIN; NEWQUIST, 2013). Além disso, com o uso crônico, os canabinoides podem se acumular em tecidos adiposos e órgãos como coração, fígado e baço, e atravessar facilmente a barreira hematoencefálica, o que resulta em uma meia-vida prolongada, podendo levar várias semanas para serem completamente eliminados do organismo (GAMBLE *et al.*, 2018; PELLATI *et al.*, 2018).

O metabolismo do Δ9-THC ocorre principalmente no fígado, onde é convertido rapidamente em 11-hidroxi-THC ou 11-nor-9-carboxi-THC, dentro de minutos após a detecção no plasma sanguíneo (AMIN, ALI, 2019). Após essa conversão, o THC sofre recirculação enterohepática, com uma pequena quantidade excretada na urina como metabólitos (DI MARZO; BIFULCO; DE PETROCELLIS, 2004). De forma semelhante, o CBD também sofre recirculação enterohepática e extenso metabolismo de primeira passagem, o que afeta sua biodisponibilidade oral (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018).

Estudos pré-clínicos com cães avaliaram a farmacocinética do CBD administrado nas doses de 2 mg/kg e 8 mg/kg, com resultados farmacocinéticos similares entre as duas doses. Considerando que alguns cães apresentavam alto peso corporal, o que poderia dificultar a liberação do medicamento, optou-se por utilizar a dose de 2 mg/kg nos testes clínicos posteriores. Apesar dos dados farmacocinéticos indicarem a necessidade de doses a cada 3-4 horas, a posologia escolhida foi de 12 em 12 horas, visando a praticidade de administração aos animais (GAMBLE *et al.*, 2018).

As principais vias de metabolismo dos canabinoides envolvem o fígado, com recirculação enterohepática, o que afeta a biodisponibilidade, principalmente do CBD (BRUTLAG, HOMMERDING, 2018, CHICOINE, ILLING, *et al.*, 2020, FITZGERALD, BRONSTEIN, *et al.*, 2013). Esses aspectos farmacocinéticos são importantes para o estabelecimento de regimes posológicos adequados, visando a eficácia e segurança do tratamento.

Estudos pré-clínicos e clínicos têm avaliado a segurança do uso de canabinoides, especialmente do CBD e THC, em diferentes espécies animais, como cães, gatos e aves (CHICOINE, ILLING, *et al.*, 2020, HANNON, DEABOLD, *et al.*, 2020, KULPA, Justyna E., PAULIONIS, *et al.*, 2021, SOSA-HIGAREDA, GUZMAN, *et al.*, 2023, VAUGHN, Dana, KULPA, *et al.*, 2020).

Em cães, a dose letal de *Cannabis* é estimada entre 3 a 9 g de material vegetal por quilo de animal (FITZGERALD; BRONSTEIN; NEWQUIST, 2013), o que é considerada uma margem de segurança adequada para o uso medicamentoso. Entretanto, é necessário um cuidado especial no monitoramento durante os testes, a fim de avaliar o início de possíveis alterações, como neurológicas, hepáticas e bioquímicas.

Os cães possuem uma maior densidade de receptores canabinoides no cérebro em comparação aos humanos (MORALES, HURST, *et al.*, 2017), o que pode resultar em uma maior sensibilidade às propriedades psicoativas do THC. Com o aumento da disponibilidade de produtos à base de *Cannabis* em parte da América do Norte, observou-se também um aumento na procura por atendimentos na linha de ajuda de intoxicação para animais de estimação, devido a casos de intoxicação em cães, geralmente associados ao consumo de produtos caseiros com alta concentração de THC até a ingestão da planta in natura. Apesar disso, a mortalidade de animais de estimação por intoxicação por *Cannabis* é extremamente rara, com apenas dois casos fatais relatados até 2018, cuja causa exata não foi determinada (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018).

A intoxicação causada pelo THC é mediada pela ativação do receptor CB1 do SEC

enquanto o CBD apresenta uma intoxicação mínima, devido ao seu baixo potencial agonista sobre esse receptor (CHICOINE, ILLING, *et al.*, 2020). Os sinais clínicos mais comuns de intoxicação em cães incluem letargia, depressão do sistema nervoso central, desorientação, ataxia, vômitos (especialmente se material vegetal foi ingerido), hipersalivação, aumento da sensibilidade a movimentos ou sons, midríase, hiperestesia, ptialismo e bradicardia (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018; FITZGERALD; BRONSTEIN; NEWQUIST, 2013). A avaliação neurológica realizada para avaliar efeitos adversos em cães, envolve uma análise qualitativa de diversos parâmetros, como atitude, comportamento, propriocepção, equilíbrio, marcha, incontinência urinária, reflexo pupilar à luz e tamanho da pupila (CHICOINE *et al.*, 2020).

Em uma pesquisa realizada por Chicoine e colaboradores (2020), nenhum cão apresentou intoxicação evidente com doses de 2 mg/kg de CBD associado a 0,1 mg/kg de THC. Contudo, foram observados sinais de hiperestesia e déficits proprioceptivos em cães tratados com doses mais elevadas, de 10 mg/kg de CBD e 0,5 mg/kg de THC. Esses sinais geralmente foram observados pela primeira vez dentro de 1-2 horas após a administração e diminuíram dentro de 4-6 horas.

Em um estudo, quase metade dos cães apresentou incontinência urinária, sugerindo que a exposição a produtos de *Cannabis* de uso medicinal pode estar associada a uma maior incidência desse sinal clínico (FITZGERALD; BRONSTEIN; NEWQUIST, 2013).

Em um estudo clínico, a administração de 20 mg/kg de CBD lipossomal por 45 dias em cães resultou em uma redução significativa da dor e aumento da mobilidade, avaliados tanto pelos exames clínicos quanto pelos questionários respondidos pelos tutores (VERRICO, WESSON, *et al.*, 2020). Nesse estudo, não foram observadas alterações significativas nos exames sanguíneos de função hepática e renal, reforçando a segurança dos canabinoides.

Contudo, em um ensaio clínico com cães avaliando a segurança e eficácia do CBD na dose de 2 mg/kg administrado por via oral durante quatro semanas, apenas na quarta semana foi observado aumento na atividade da FA em comparação ao grupo placebo (GAMBLE *et al.*, 2018; CHICOINE *et al.*, 2020). Esse aumento na FA sugere uma resposta adaptativa ao CBD, e não necessariamente um efeito adverso, uma vez que os níveis tendem a diminuir nas semanas subsequentes.

Adicionalmente, Chicoine et al (2020). testaram em cães saudáveis uma formulação contendo CBD e THC na proporção de 20:1, em que os animais receberam 5

doses com intervalo de 12 horas, e não foram encontradas alterações hematológicas ou bioquímicas antes ou após o tratamento (CHICOINE *et al.*, 2020). Em outro estudo randomizado controlado por placebo, cães saudáveis receberam doses orais de CBD variando de 1 mg/kg a 12 mg/kg por 28 dias. Nesse caso, o aumento da FA foi observado nas doses de 2 mg/kg, 4 mg/kg e 12 mg/kg, sugerindo novamente uma resposta adaptativa do organismo ao longo do tratamento (VAUGHN; PAULIONIS; KULPA, 2021).

Recentemente, uma pesquisa utilizando cães, realizado por Amsturz (2022), os pesquisadores avaliaram os efeitos da administração oral do extrato com 2mg/kg de CBG via oral, duas vezes ao dia, durante duas semanas, tanto em jejum quanto após a alimentação, o exame físico, hemograma completo e análises bioquímicas séricas não sugeriram a ocorrência de quaisquer eventos adversos, indicando uma boa tolerabilidade do extrato (AMSTUTZ *et al.*, 2022).

Estudos adicionais avaliando a segurança do uso de canabinoides em outras espécies, como gatos e aves, também corroboram os achados em cães. Em um estudo com gatos saudáveis, Kulpa e colaboradores administraram doses escalonadas de CBD, THC e CBD + THC, e não observaram alterações nos marcadores hepáticos avaliados, como ALT, AST, FA, bilirrubina, GGT, evidenciando que tanto o CBD quanto o THC não provocaram disfunção hepática nessa espécie (KULPA *et al.*, 2021).

Um estudo avaliou as propriedades de um extrato de cânhamo rico em compostos canabinoides, incluindo CBD (45,2 mg/mL), CBDA (49 mg/mL), THC (1,86 mg/mL), THCA (0,59 mg/mL), CBG (0,69 mg/mL), CBGA (1,21 mg/mL) e CBC (1,53 mg/mL), em papagaios da espécie *Amazona amazonica*. As doses utilizadas nos estudos de dose única e múltipla foram calculadas com base nas concentrações de CBD/CBDA (30/32,5 mg/kg) e corresponderam a 1,23/0,39 mg/kg de THC/THCA, respectivamente. Os resultados indicaram que o extrato foi bem tolerado pelos papagaios, com menos de 10% de alteração no peso corporal, sem alterações significativas no apetite, comportamento ou parâmetros bioquímicos (SOSA-HIGAREDA, GUZMAN, *et al.*, 2023).

Os estudos de segurança em cães, gatos e aves indicam que os canabinoides, em doses terapêuticas, são bem tolerados, com poucos efeitos adversos observados. Apesar de alguns estudos terem relatado alterações transitórias em parâmetros bioquímicos, como o aumento da FA, esses achados sugerem uma resposta adaptativa do organismo, sem necessariamente representar um efeito adverso.

1.1.5 Osteoartrite e fisiopatologia

A OA é uma doença articular crônica extremamente prevalente entre a população canina, afetando aproximadamente 20% dos cães adultos com mais de um ano de idade (BHATHAL, SPRYSZAK, *et al.*, 2017). A incidência da OA tende a aumentar significativamente com a idade, sendo mais comum em cães seniores, a partir dos 7 anos de idade (CHAPAGAIN, RANGE, *et al.*, 2018). Estudos apontam que até 65% dos cães idosos podem ser acometidos por essa condição debilitante (RYCHEL, 2010).

Além da idade, outros importantes fatores de risco incluem a obesidade, lesões articulares prévias e a predisposição genética de determinadas raças, como Golden Retrievers, Rottweilers, Labrador Retrievers e Berneses da Montanha, que apresentam uma prevalência de até 75% para a OA (MEESON, TODHUNTER, *et al.*, 2019, RYCHEL, 2010). Essa elevada incidência em algumas raças reflete a influência dos aspectos genéticos na patogênese da doença.

A degradação progressiva da cartilagem articular é a principal característica da OA. Esse processo degenerativo afeta todo o complexo articular, incluindo a membrana sinovial, ligamentos e o osso subcondral, resultando no desenvolvimento de osteófitos e cistos nas margens das articulações (BERENBAUM, 2013; BHATHAL *et al.*, 2017; VALASTRO *et al.*, 2017).

A fisiopatologia da OA envolve uma complexa interação entre fatores genéticos, metabólicos, bioquímicos e biomecânicos, que desequilibram a integridade da cartilagem articular (VALASTRO *et al.*, 2017). Esse processo desencadeia uma resposta inflamatória que afeta não apenas a cartilagem, mas também o osso subcondral e a membrana sinovial, levando à dor crônica, uma das principais manifestações clínicas da doença (WANG, MA, *et al.*, 2023).

O impacto da OA na qualidade de vida dos cães é significativo, com a perda de mobilidade e a restrição de movimentos podendo levar a alterações comportamentais, como apatia, letargia e relutância em realizar atividades (BHATHAL *et al.*, 2017; RYCHEL, 2010). Portanto, o aprofundamento do conhecimento sobre a fisiopatologia da OA e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas seguras são fundamentais para melhorar o manejo dessa doença crônica e debilitante em cães.

O tratamento farmacológico da OA em cães apresenta diversos desafios relacionados à segurança dos medicamentos utilizados. Embora os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) constituam a principal classe de fármacos empregada, outros agentes,

como a gabapentina e o tramadol, também têm sido investigados.

A gabapentina, um anticonvulsionante usado como analgésico de ação central, pode ser utilizada no manejo da dor associada à OA canina. Entretanto, seus efeitos sobre a dor ainda não estão completamente elucidados, e um dos principais desafios é a ocorrência de efeitos adversos, especialmente a sedação, que pode dificultar o ajuste adequado da dose terapêutica (ASCONAPÉ, 2014, RYCHEL, 2010).

Outro analgésico de ação central, o tramadol, também pode fornecer alívio da dor aguda, porém seu uso prolongado não é recomendado, pois pode causar efeitos adversos, como disforia, agitação e sedação (HARPER, 2017; RYCHEL, 2010).

Os AINEs constituem o padrão-ouro no tratamento farmacológico da OA canina. Esses medicamentos atuam inibindo a enzima ciclooxigenase (COX), responsável pela síntese de prostaglandinas pró-inflamatórias. Inicialmente, acreditava-se que os AINEs seletivos para a ciclooxigenase-2 (COX-2) seriam mais seguros, pois teriam menos efeitos adversos gastrointestinais e renais. No entanto, estudos posteriores demonstraram que o uso prolongado desses fármacos também pode estar associado a efeitos adversos cardiovasculares (CURTIS *et al.*, 2019; TU *et al.*, 2019).

Além disso, os AINEs estão associados a uma série de restrições de uso em pacientes com comorbidades, idosos e naqueles com doenças renais, gastrointestinais e cardiovasculares. Estudos de revisão de ensaios clínicos com cães demonstraram que o uso de AINEs causou efeitos adversos em até 55% dos animais, sendo a maioria relacionada a problemas no trato gastrointestinal (GAMBLE *et al.*, 2018).

Portanto, apesar de os AINEs constituírem o padrão-ouro no tratamento farmacológico da OA canina, é fundamental ponderar cuidadosamente os riscos e benefícios do uso desses medicamentos, especialmente em pacientes com comorbidades ou em tratamentos de longa duração.

1.1.6 O SEC como alvo para OA

Estudos em modelos animais demonstraram que o SEC desempenha um papel importante na patogênese da OA, incluindo na neuropatia articular e no controle da dor. Nesses estudos, foram identificados receptores CB1 e CB2 no tecido sinovial (O'BRIEN, MCDOUGALL, 2018).

Diversos estudos demonstraram o envolvimento ativo do SEC na fisiopatologia da dor articular associada à OA (AZIM, NICHOLSON, *et al.*, 2015, BRUNI, PEPA, *et al.*,

2018, VALASTRO, CAMPANILE, *et al.*, 2017). A produção e liberação de endocanabinoides são mediadas por uma variedade de fatores, como citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e mediadores como óxido nítrico sintetases, COX-2 e metaloproteinases.

Dados pré-clínicos e clínicos sugerem que os agonistas dos receptores CB2, que são mais abundantes no sistema nervoso periférico, podem exercer propriedades anti-inflamatórias eficazes na OA (BRUNI *et al.*, 2018). Os receptores CB2 presentes no tecido imune periférico parecem mediar efeitos analgésicos por meio da modulação dos perfis de citocinas (ANTHONY, RAHMAT, *et al.*, 2020). Além disso, os receptores CB2 são encontrados em concentrações elevadas em condrócitos de articulações com OA (BRYK, STAROWICZ, 2021).

A modulação dos efeitos inflamatórios pode ser alcançada por meio da regulação positiva da atividade dos receptores canabinoides ou do aumento da disponibilidade de endocanabinoides, o que pode levar a uma atenuação da destruição articular em modelos pré-clínicos de artrite inflamatória (BRUNI *et al.*, 2018).

O CBD, por exemplo, apresenta propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, capazes de reduzir a migração de leucócitos sanguíneos e a expressão de citocinas pró-inflamatórias. Esse efeito anti-inflamatório do CBD pode ser mediado por diferentes alvos, como receptores canabinoides, receptores de adenosina A2A, TRPV1 e GPR55 (AZIM *et al.*, 2015; PELLATI *et al.*, 2018).

Além disso, a combinação de CBD e THC tem sido investigada, com relatos de um "efeito entourage", no qual o CBD pode apresentar sinergismo com outros canabinoides e endocanabinoides (CHICOINE *et al.*, 2020). Essa abordagem combinada pode proporcionar benefícios terapêuticos adicionais, como a redução da dor e da ansiedade, bem como a possibilidade de utilizar menores doses de THC, diminuindo potencialmente seus efeitos psicotrópicos (FERBER *et al.*, 2019; NICHOLS; KAPLAN, 2020).

No presente estudo foi utilizado um extrato de *Cannabis sativa full spectrum*, ou seja, com outros canabinoides além do CBD e THC, como CBG, CBC, CBGA e CBDV. Esse tipo de extrato provoca o chamado "efeito entourage". Esse termo sugere que a administração de produtos de *Cannabis* contendo uma variedade de compostos, incluindo canabinoides e terpenos, pode resultar em um efeito terapêutico superior em comparação aos compostos isolados. Essa superioridade é atribuída à interação sinérgica entre os diferentes constituintes presentes na planta (CHRISTENSEN *et al.*, 2023).

O conceito do "efeito entourage" no SEC foi inicialmente proposto por Raphael

Mechoulam e Shimon Ben-Shabat em 1998. Eles observaram que uma gama de metabólitos "inativos" e moléculas estruturalmente relacionadas podem aumentar significativamente a atividade dos canabinoides endógenos primários, como a AEA e o 2-AG (BEN-SHABAT, FRIDE, *et al.*, 1998, RUSSO, 2019). Além dos canabinoides, outros compostos como os endocanabinoides, OEA e o PEA, identificados em tecidos biológicos, embora não se liguem diretamente aos receptores canabinoides, eles podem facilitar a ação dos fitocanabinoides e são conhecidos como "compostos entourage" devido à sua capacidade de modular o SEC. Inclusive o PEA é encontrado nas articulações de cães saudáveis e com OA, o que pode melhorar a eficácia dos tratamentos com canabinoides (VALASTRO, CAMPANILE, *et al.*, 2017).

Estudos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado resultados promissores quanto aos efeitos dos fitoquímicos da *Cannabis*, como o CBD e o THC, na modulação da inflamação e da dor em modelos animais de OA. No entanto, são necessários mais estudos clínicos robustos para avaliar a segurança dessas abordagens terapêuticas no tratamento da OA em cães.

1.2 Justificativa

O uso de canabinoides, como o THC e o CBD, derivados da planta *Cannabis sativa,* vem ganhando cada vez mais espaço na medicina, tanto na prática clínica humana quanto veterinária. Estudos têm relatado benefícios terapêuticos do uso de canabinoides, incluindo efeitos ansiolíticos, analgésicos e anti-inflamatórios. No entanto, apesar dos potenciais benefícios, a segurança do uso a longo prazo em animais, especialmente em cães, ainda é pouco explorada. Sabe-se que os cães apresentam uma maior densidade de receptores CB1 no cérebro em comparação aos humanos, o que pode torná-los mais suscetíveis a possíveis efeitos adversos neurológicos.

Embora a dose letal de *Cannabis* seja considerada elevada em cães, é necessário um monitoramento atento dos possíveis efeitos adversos, tanto a curto quanto a longo prazo, durante a administração desses compostos. Estudos clínicos rigorosos, que avaliem de forma sistemática a segurança do uso prolongado de canabinoides em cães, são essenciais para subsidiar a adoção dessa abordagem terapêutica na medicina veterinária. Este trabalho se propõe a investigar a segurança do uso a longo prazo de um extrato de *Cannabis sativa full spectrum* em cães com OA, visando preencher uma lacuna

importante na literatura científica e fornecer evidências que possam embasar a utilização mais segura desses compostos na clínica veterinária.

1.3 Pergunta norteadora

Um extrato de *Cannabis sativa full spectrum* é seguro a longo prazo (180 dias) em cães com OA?

1.4 Hipóteses

- H0: O tratamento a longo prazo com extrato de *Cannabis sativa full spectrum* não é seguro em cães com OA, podendo levar a efeitos adversos significativos.
- H1: O tratamento a longo prazo com extrato de *Cannabis sativa full spectrum* é seguro em cães com OA, não causando efeitos adversos significativos.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- avaliar o perfil de segurança a longo prazo (180 dias) do tratamento da OA em cães, utilizando um extrato de *Cannabis sativa full spectrum*, contendo CBC 4,45 mg/kg, CBD 3,9 mg/kg, THC 0,15 mg/kg, CBGA 0,14 mg/kg, CBDV 0,08 mg/kg, CBG 0,09 mg/kg, administrado por via oral a cada 12 horas.

2.2 Específicos

- avaliar possíveis efeitos neurológicos do óleo de *Cannabis sativa full spectrum* em cães, utilizando a Escala de Coma de Glasgow Adaptada para Cães, como instrumento de avaliação;
- determinar a incidência de reações adversas causadas pelo óleo de *Cannabis sativa full spectrum* em cães, através da aplicação de um questionário padronizado a ser preenchido pelos tutores;
- avaliar as funções hepática e renal em cães com OA submetidos ao tratamento com óleo de *Cannabis sativa full spectrum,* por meio da realização de exames bioquímicos.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Cenário da pesquisa

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética no uso de animais da Universidade Federal da Integração Latino-americana (UNILA), sob protocolo 1/2023 (Anexo A). Sendo ele realizado no Campus Jardim Universitário da 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 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:

Critérios de Inclusão:

i. ter diagnóstico de OA confirmado por exame radiográfico;

ii. apresentar dor proveniente da OA;

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) (Anexo B).

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.

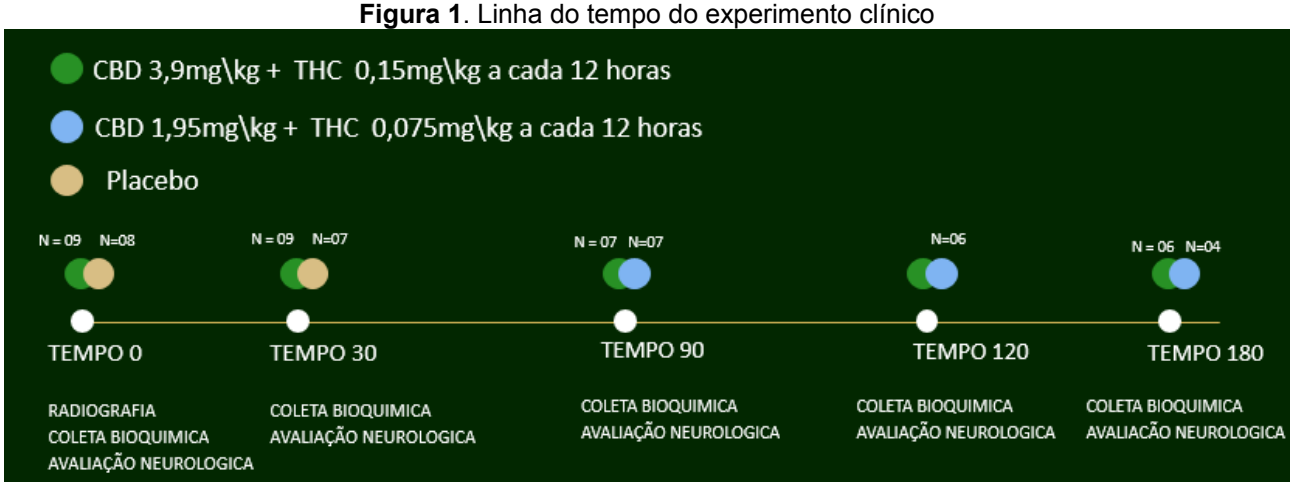
3.3 Desenho experimental

O estudo adotou um desenho de ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo para avaliar a segurança do uso de *Cannabis* em cães com OA. 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* diluído em TCM, 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, durante 90 dias, chamada de fase inicial.

Após o período inicial de 90 dias, houve uma fase de transição em que o Grupo 1, anteriormente placebo, passou a receber metade da dose do tratamento, designado como Grupo 1b, enquanto o Grupo 2 continuou com a dose normal.

Posteriormente, uma fase de comparação entre o Grupo 1b, tratado com metade da dose, e o Grupo 2, tratado com a dose normal do tratamento, por mais 90 dias, com o objetivo de avaliar a segurança do tratamento ao longo do estudo (Figura 1).

Figura 1. Linha do tempo do experimento clínico



Fonte: do autor, 2024.

O extrato concentrado foi fornecido pela Associação Santa *Cannabis*, o certificado de análise está em Anexo B. No quadro 1 a representação dos canabinoides presentes no extrato.

Quadro 1. Resumos dos canabinoides

1	Canabidivarina (CBDV)	1,256%
2	Canabigerol (CBG)	1,485%
3	Canabidiol (CBD)	64,322%
4	Tetrahidrocanabivarina (THCV)	N.D.
5	Canabinol (CBN)	N.D.
6	Delta-9-tetrahidrocanabinol (D9-THC)	2,452%
7	Delta-8-tetrahidrocanabinol (D8-THC)	N.D.
8	Canabicromeno (CBC)	2,985%
9	Ácido Canabidivarínico (CBDVA)	N.D.
10	Ácido Canabidiólico (CBDA)	0,639%
11	Ácido Tetrahidrocanabidivarínico (THCVA)	N.D.
12	Ácido Canabigerólico (CBGA)	2,366%
13	Ácido delta-9-tetrahidrocanabinólico (THCA-A)	N.D.
14	Ácido Canabicromênico (CBCA)	N.D.

Legenda: % dos canabinoides presentes no extrato. ND = não detectável.
Fonte: Adaptado do certificado análise da empresa Cuidy.

3.4 Seleção de pacientes, randomização e tratamentos

Após a triagem inicial, os cães elegíveis para o estudo foram randomizados usando o sistema random.org, na proporção de 1:1 (quadro 2), 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 180 dias.

Grupo 1: Óleo placebo composto por TCM durante 90 dias. Após 90 dias este grupo se transformou em Grupo 1b e iniciou tratamento com Óleo rico em CBD (1,95 mg/kg) + THC (0,075 mg/kg) + TCM.

Grupo 2: Óleo rico em CBD (3,9 mg/kg) + THC (0,15 mg/kg) + TCM durante 180 dias.

Quadro 2. Características dos cães inscritos no estudo

Grupo	Raça	Peso(kg)	Idade(anos)	sexo
Placebo	Border collie	30,35	12	F
Placebo	Fila brasileiro	52,70	2	M
Placebo	American starforshire	26,8	11	F
Placebo	SRD	7,12	4	M
Placebo	Lhasa Apso	11,3	10	F
Placebo	Dachshund	7,4	10	F
Placebo	Lhasa Apso	8,15	9	M
Placebo	Dachshund	9,75	13	F
Óleo de *Cannabis*	Pastor Alemão	41,5	10	F
Óleo de *Cannabis*	SRD	5	3	F
Óleo de *Cannabis*	Pastor Alemão	28,4	2	F
Óleo de *Cannabis*	SRD	6,8	10	F
Óleo de *Cannabis*	Pug	13,7	5	M
Óleo de *Cannabis*	SRD	22,12	14	F
Óleo de *Cannabis*	Chow-Chow	18,2	10	F
Óleo de *Cannabis*	SRD	5	7	F
Óleo de *Cannabis*	Shih Tzu	11,6	12	M

Legendas: Sem raça definida **(SRD**), fêmea **(F),** macho **(M)**.
Fonte: do autor, 2024.

3.5 Avaliação veterinária neurológica

A avaliação neurológica dos animais participantes do estudo foi realizada por meio da Escala de Coma de Glasgow, apresentada no quadro 3. Esse instrumento é amplamente utilizado na prática clínica para a avaliação do estado neurológico de pacientes, incluindo animais de companhia.

A Escala de Coma de Glasgow permite a avaliação de três parâmetros principais:

1) os reflexos motores, 2) os reflexos do tronco encefálico, por meio dos reflexos oculocefálicos, e 3) o nível de consciência (ANDRADE, COLE, *et al.*, 2010, PLATT, RADAELLI, *et al.*, 2001). A pontuação nessa escala varia de 0 a 15 pontos, sendo que quanto menor a pontuação obtida, pior a avaliação neurológica do animal. A escala foi aplicada nos tempos 0, 30, 90, 120 e 180 dias.

Essa escala fornece uma medida objetiva do nível de consciência do paciente, permitindo o acompanhamento da evolução clínica e a detecção precoce de possíveis efeitos adversos relacionados ao tratamento. Sua aplicação padronizada possibilita a comparação entre diferentes momentos da avaliação, auxiliando no monitoramento do estado neurológico.

Quadro 3. Escala de coma de Glasgow.

VARIÁVEIS		ESCORE
Abertura ocular	Espontânea À voz À dor Nenhuma	4 3 2 1
Resposta verbal	Orientada Confusa Palavras inapropriadas Palavras incompreensivas Nenhuma	5 4 3 2 1
Resposta motora	Obedece comandos Localiza dor Movimento de retirada Flexão anormal Extensão anormal Nenhuma	6 5 4 3 2 1

Fonte: Adaptado Andrade *et al.* (2010).

3.6 Avaliações laboratoriais

A avaliação do hemograma, leucograma, perfis hepáticos e renais (conforme apêndice A) dos pacientes foi realizada a partir de amostras sanguíneas coletadas nos dias 0, 30, 90, 120 e 180 para verificar possíveis efeitos adversos. Foram coletados 5 ml de sangue dos animais, das veias jugular ou cefálica. Para as amostras de hemograma e leucograma, foram transferidos 3 ml para tubos com EDTA, centrifugados por 10 minutos a 2500 rpm, e a análise do sangue total foi realizada através de um analisador automático

modelo Celltac da fabricante *Nihon Kohden*®.

Para os perfis hepáticos e renais, foram transferidos 2 ml para tubos secos, centrifugados por 15 minutos a 3000 rpm, e o plasma sanguíneo foi utilizado para a análise, que foi realizada em um analisador bioquímico semiautomático modelo BIO-200®, com os resultados conferidos por um médico veterinário patologista.

3.7 Avaliação de efeitos adversos pelos tutores

Com o objetivo de avaliar a ocorrência de possíveis efeitos adversos durante a administração da medicação, foi fornecido aos tutores um caderno contendo uma lista de reações adversas (Quadro 4) comumente observadas durante o período de tratamento (VAUGHN; KULPA; PAULIONIS, 2020)**.** Os tutores foram instruídos a registrar, para cada reação observada, a data, o horário e o tempo decorrido após a administração do tratamento. A avaliação foi realizada por meio da contagem do número de eventos adversos.

Quadro 4. Lista de possíveis reações adversas

	Data	Frequência	Horario da medicação	Horario da reação	O que foi feito
Não come					
Desorientação					
Diarreia					
Comportamento Ansioso					
Boca seca/Beber muita água					
Comer muito					
Vocalização					
Tontura					
Vomito					
Fica muito tempo deitado de lado					
Incontinência Urinaria					
Letargia					
Tremor					
Agressividade					
Coordenação Motora					
Salivação					
Outros					

Fonte: do autor, 2024.

3.8 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) em virtude de ser um estudo longitudinal prospectivo, 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.

4 RESULTADOS

4.1 Avaliação veterinária neurológica

Na avaliação neurológica realizada por meio da aplicação da Escala de Coma de Glasgow, todos os animais participantes do estudo não apresentaram alterações em nenhum dos tempos analisados (0, 30, 90, 120 e 180 dias) (Tabela 1). Tanto os animais do grupo placebo quanto os dos grupos que receberam o óleo de *Cannabis* obtiveram a pontuação máxima de 15 pontos na escala, indicando uma função neurológica normal, conforme avaliação da veterinária responsável.

Tabela 1. Resultados da escala de coma de Glasgow

Tempo	Placebo	CBD 3,9 mg/kg + THC 0,15 mg/kg	CBD 1,95 mg/kg + THC 0,075 mg/kg
Tempo 0	15	15	-
Tempo 30	15	15	-
Tempo 90	15	15	-
Tempo 120	-	15	15
Tempo 180	-	15	15

Legenda: Os dados representam os valores, obtidos na avaliação neurológica veterinária realizada durante o estudo, utilizando a Escala de Coma de Glasgow. Pontuação 0-15, quando maior score, melhor a avaliação neurológica.

Fonte: do autor, 2024.

Além disso, os animais também não apresentaram quaisquer outros sinais clínicos neurológicos relevantes ou graves durante o período de acompanhamento do estudo. Não foram observadas quaisquer alterações no estado neurológico dos cães participantes, independentemente do grupo de tratamento ao qual foram designados.

4.2 Avaliação laboratorial

Os resultados das análises bioquímicas não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo placebo e o grupo tratado com o extrato de *Cannabis sativa full spectrum* durante os primeiros 90 dias do estudo, assim como entre os grupos com diferentes doses do extrato na fase de comparação (Tabela 2).

Tabela 2. Análises bioquímicas

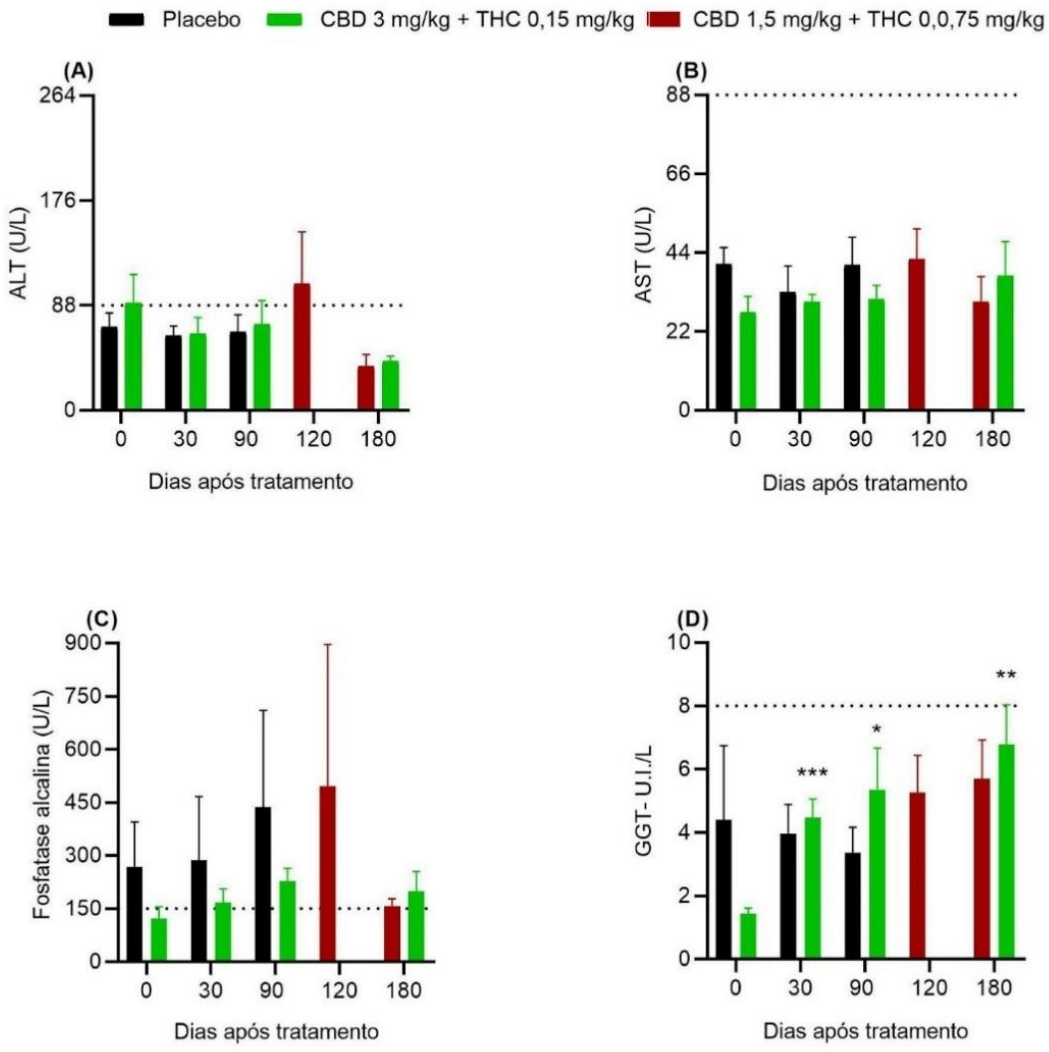
		Placebo TCM		CBD 1,5 mg/kg + THC 0,075 mg/kg			CBD 3 mg/kg + THC 0,15mg/kg			
		T0	T30	T90	T120	T180	T0	T30	T90	T180
	REF	M DP	M DP	M DP	M DP	M DP	M DP	M DP	M DP	M DP
CR	0,5-1,4 mg/dL	0,76±0,09	0,87 ±0,08	0,92 ±0,1	0,85±0,07	0,78±0,12	1,01 ±0,10	0,95 ±0,09	1,05 ±0,14	0,98±0,07
ALT	10-88 U.I./L	69,63 ± 12,16	62,71±8,15	65,43 ±14,65	105,80±43,89	36,75±10,14	88,10 ±21,59	64 ±13,96	69,57 ±17,04	41,33±4,16
AST	10-88 U.I./L	41,5 ±5,11	33±7,30	40,57 ±7,76	42,17±8,5	30,25±7,07	28,40±4,13	30,33±2,01	32,29±3,52	37,67±9,43
FA	20-150 U.I./L	269,5 ±125,6	286,6 ±180,30	437,10 ±272,7	496,20±400	157,5±20,31	123,5±31,5	167,7 ±38,65	228,6 ±35,36	199±55,88
GGT	1,2-8 U.I./L	4,41 ±2,33	3,97±0,90	3,36 ±0,8	5,26±2,85	5,7±1,21	1,44 ±0,16	4,46 ±0,59*	5,35 ±1,31*	6,78±1,25*
PT	6-8 g/dL	7,02±0,22	7,01 ±0,41	7,41 ±0,86	6,97±0,27	7,95±0,99	6,91±0,32	6,87 ±0,36	7,15 ±0,58	7,62±0,45
ALB	2,3-3,8 g/dL	3,42±0,14	6,84±3,53	3,13±0,11	3,12±0,15	3,17±0,37	3,20±0,16	3,05±0,11	3,33±0,12	3,27±0,20
GLB	2,5-4,5 g/dL	3,60±0,24	3,77±0,50	4,51±1,02	3,95±0,22	4,77±0,68	3,60±0,39	3,83 ± 0,38	3,96 ±0,66	4,35±0,46
A/G	0,5-1,7 mg/dL	0,99 ±0,096	1,00±0,21	0,85 ±0,14	0,80±0,07	0,68±0,07	1,00 ±0,14	0,86 ±0,09	0,92±0,14	0,81±0,12
BT	0,1-0,7 mg/dL	0,87 ±0,13	1,60 ±0,22	1,52 ±0,46	1,19±0,19	3,18±1,92	1,18 ±0,19	1,28 ±0,19	1,58 ±0,75	1,00±0,19
CT	135-270 mg/dL	177,5 ±31,5	136,7 ±16,72	180,3 ±20,21	177,7±30,97	180,3±15,6	214,8±32,15	186,7 ±21,56	268,3 ±46,76	282,2±53,98
TG	15-130 mg/dL	122,5±19,73	143,70 ±40,16	219,90 ±80,66	143,1±28,47	261,5±151,6	98,67 ±17,50	130,3 ±33,92	184,30±67,87	118,16±30,91
UR	10-60 mg/dL	32,35 ±5,55	25,77 ±2,54	34,19 ±3,50	31,88±3,89	26,25±1,74	47,99±6,19	36,27±4,75	40,06 ±2,89	37,02±4,27
GLC	60-110 mg/dL	89,64 ±6,16	81,64 ±5,83	92,51±12,05	112,1±6,17	138,8±35,15	75,52±4,47	77,20 ±3,84	90,51±4,19*	107,9±3,46*

Legendas: Os dados representam os valores da média (**M**) e do desvio-padrão (**DP**) dos exames bioquímicos coletados durante o período de 180 dias. Referência (**REF**); Creatina (**CR**); Alanina aminotransferase (**ALT**); Aspartato aminotransferase (**AST**); Fosfatase alcalina (**FA**); Gama glutamiltransferase (**GGT**); Proteína total (**PT**); Albumina (**ALB**); Globulina (**GLB**); Albumina/globulina (**AG**); Bilirrubina total (**BT**); Colesterol (**CT**); Triglicerídeos (**TG**); Ureia (**UR**); Glicose (**GLC**). * Representa diferença significativa (p<0,05) em relação ao T0 do óleo de *Cannabis.*

Fonte: do autor, 2024.

Na fase inicial, foram observados, no grupo placebo, valores acima dos limites de referência para FA, bilirrubina Total, bilirrubina direta e triglicerídeos no tempo T90 (Figura 2). No grupo tratado com o extrato de *Cannabis,* os mesmos parâmetros se encontravam elevados nesse mesmo período. No entanto, não houve diferença estatística entre os grupos ou entre os momentos avaliados dentro de cada grupo.

Figura 2. Biomarcadores hepáticos



Legenda: (A) alanina aminotransferase (**ALT**); (B) aspartato aminotransferase (**AST**); (C) fosfatase alcalina (**FA**); (D) gama glutamiltransferase (**GGT**). As linhas pontilhadas indicam os valores de referência. Os dados são apresentados como média ± erro padrão da média. As diferenças estatísticas foram avaliadas em relação ao tempo inicial (T0) do grupo tratado com óleo de *Cannabis*, sendo representadas da seguinte forma: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Fonte: do autor, 2024.

Durante a fase de transição, no tempo T120, o grupo 1b apresentou valores acima do normal para bilirrubina total, bilirrubina direta, triglicerídeos, bilirrubina indireta e

glicose.

Na fase de comparação, o grupo tratado 1b teve elevação nos seguintes parâmetros: bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, triglicerídeos e glicose. Já o grupo tratado 2 apresentou aumento em bilirrubina total, bilirrubina direta e colesterol. Apesar desses resultados, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos ou alterações clínicas significativas.

A avaliação das atividades enzimáticas demonstrou que a AST e a ALT permaneceram dentro dos intervalos de referência para a espécie canina em todos os momentos no grupo tratado com o extrato de *Cannabis*. Por outro lado, a enzima FA apresentou valores discretamente acima do limite de referência nesse mesmo grupo, na fase inicial.

Em relação à ALT, na fase inicial, o grupo tratado com *Cannabis* apresentou média de 88 U/L no tempo T0, enquanto o grupo controle exibiu 70 U/L no mesmo momento. Ao final dessa fase (T90), o grupo da *Cannabis* apresentou média de 72 U/L, e o grupo controle, 65 U/L (Figura 2A). Durante a fase de transição, os níveis de ALT ficaram acima dos valores de referência, com média de 105 U/L. Na fase de comparação, ambos os grupos apresentaram valores abaixo do limite de referência.

A atividade da AST (Figura 2B) manteve-se estável em todas as fases do estudo, tanto no grupo tratado com *Cannabi*s como no grupo tratado com TCM, permanecendo dentro da faixa de referência, sem alterações significativas.

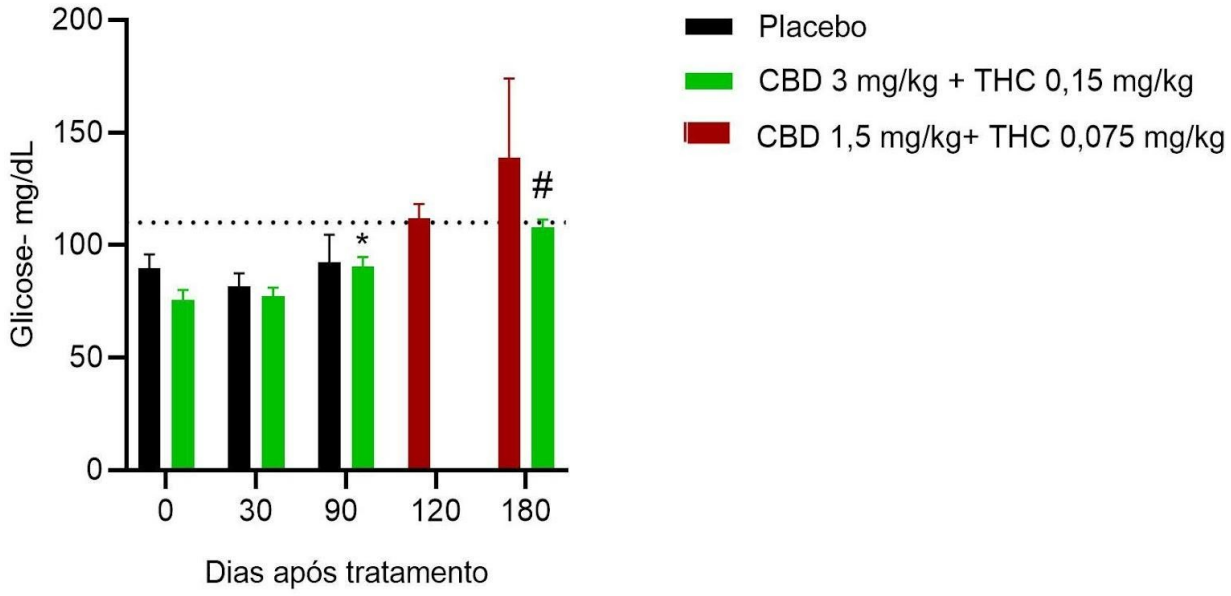
Houve um discreto aumento na atividade da FA na fase inicial, no tempo T90, no grupo tratado com o extrato de *Cannabis,* atingindo média de 228,6 U/L, enquanto no grupo placebo a média foi de 437,1 U/L, excedendo o valor de referência (Figura 2C). Na fase de transição, o grupo 1b também ficou acima dos valores de referência, com média de 496 U/L. Na fase de comparação, ocorreu queda nos valores de FA, com média de 157 U/L no grupo 1b e 199 U/L no grupo 2.

A enzima GGT manteve-se dentro dos valores de referência em todas as fases do estudo. No entanto, ao comparar os valores do grupo tratado 2 ao longo do tempo, houve aumento significativo da GGT no T30 *(p*=0,0001), T90 *(p*=0,0309) e T180 *(p*=0,007) em relação ao T0 (Figura 2D).

Os valores de glicose ficaram dentro dos valores de referência na fase inicial, porém houve diferença estatística (*p*=0,0284) entre o T0 e o T90 no grupo tratado 2. Na fase de transição, os valores sofreram pequeno aumento, mas se mantiveram dentro da normalidade. Na fase de comparação, os cães do grupo 1b tiveram aumento da glicose,

ultrapassando os valores de referência, sem diferença estatística. Já os animais do grupo 2 ficaram dentro dos limites de referência, com diferença significativa *(p*<0,0001) em comparação ao T0 (Figura 3).

Figura 3. Níveis glicêmicos



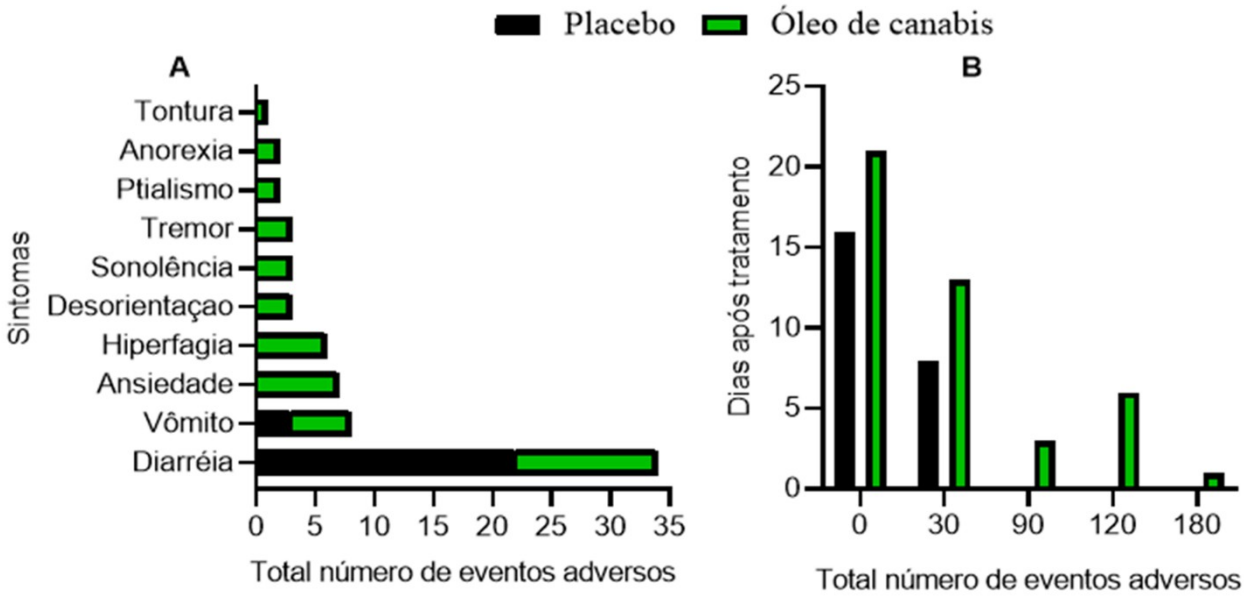
Legenda: as linhas pontilhadas indicam o valor de referência. Os dados são apresentados como média ± erro padrão da média. As diferenças estatísticas foram avaliadas em relação ao tempo inicial (T0) do grupo tratado com óleo de *Cannabis*, sendo representadas da seguinte forma: * $p < 0,05$; # $p < 0,0001$.
Fonte: do autor, 2024.

4.3 Efeitos adversos

Durante o período de avaliação, os tutores dos animais participantes registraram a ocorrência de eventos adversos, conforme apresentado na figura 4. No total, foram observados 64 eventos adversos, sendo 25 no grupo controle e 39 no grupo que recebeu o tratamento à base de *Cannabis*.

Os eventos adversos foram classificados nas seguintes categorias: tontura (1 caso), anorexia (2 casos), sonolência (3 casos), desorientação (3 casos), hiperfagia (6 casos), ansiedade (7 casos), vômito (8 casos) e diarreia (34 casos). Dentre estes, a diarreia foi o evento mais frequentemente relatado, com 12 ocorrências no grupo da *Cannabis* e 22 no grupo controle. Nenhum dos eventos adversos observados durante o estudo exigiu intervenção veterinária, uma vez que todos foram resolvidos espontaneamente em menos de 24 horas, sendo, portanto, considerados de gravidade leve.

Figura 4. Números de eventos adversos durante 180 dias



Fonte: do autor, 2024.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo investigou os efeitos da administração de um extrato de *Cannabis sativa full spectrum,* contendo CBD, CBC, THC, CBGA, CBDV, CBG, em cães com OA, ao longo de um período de 180 dias. Para tanto, foram realizadas avaliações neurológicas por meio da escala de coma de Glasgow, análises bioquímicas de parâmetros sanguíneos, como enzimas hepáticas, bilirrubina, triglicerídeos e glicemia, e monitoramento de eventos adversos reportados pelos tutores dos animais. Essa abordagem multidimensional permitiu uma avaliação abrangente dos potenciais efeitos adversos decorrentes do uso do extrato de *Cannabis* nessa população canina com OA, demonstrando que os fitocanabinoides mencionados nas doses utilizadas neste ensaio foram seguros para tratamento em cães.

Nas avaliações neurológicas realizadas, os cães não apresentaram piora ou diferenças significativas entre o grupo placebo. Da mesma forma, as avaliações bioquímicas e os efeitos adversos observados não foram clinicamente relevantes, sendo a maioria deles de caráter transitório. Esses resultados demonstram que o extrato utilizado no estudo foi seguro durante o período de 180 dias.

5.1 Efeitos comportamentais da *Cannabis sativa*

A avaliação neurológica desempenhou um papel crucial na investigação dos efeitos do extrato de *Cannabis* neste estudo. A utilização da escala de coma de Glasgow permitiu uma análise padronizada e objetiva do estado de consciência e da função neurológica dos cães participantes. Esse instrumento de avaliação é amplamente reconhecido e utilizado na literatura científica veterinária para a detecção de alterações sutis no sistema nervoso central de diferentes espécies animais, incluindo cães (PLATT; RADAELLI; MCDONNELL, 2001).

A relevância da avaliação neurológica neste contexto deve-se principalmente à presença do canabinoides THC no extrato testado. O THC é o principal responsável pela ação psicoativa da *Cannabis* e atua primariamente no receptor CB1, amplamente expresso no sistema nervoso central de diferentes espécies, incluindo a canina (PERTWEE, 2008). Esse receptor desempenha um papel fundamental na modulação de diversos processos fisiológicos, como a percepção da dor, coordenação motora e funções cognitivas (DEVANE WA, 1988; LEO; ABOOD, 2021)**.** Uma das explicações para os

efeitos psicoativos seria que a ativação do receptor CB1 pelo THC resulta em perturbação da neurotransmissão GABAérgica/glutamatérgica, bem como na liberação de dopamina (RENARD, SZKUDLAREK, *et al.*, 2017). No entanto, esse desequilíbrio é muito menos pronunciado quando comparado a usuários de cocaína, metanfetamina ou álcool (BOSSONG *et al.*, 2015).

O THC inalado produz efeitos dependentes da dose e do sexo, incluindo hipotermia, diminuição da atividade locomotora e efeito anti-nociceptivo. Especificamente, o THC inalado reduz significativamente a temperatura corporal em ambos os sexos, porém apenas na dose mais alta. Em relação ao comportamento de ansiedade, a dose mais baixa induz comportamento de evitação de espaços abertos em ratas, enquanto a dose mais alta diminui a locomoção e produz comportamento de ansiedade em ambos os sexos (JAVADI-PAYDAR, NGUYEN, *et al.*, 2018). Adicionalmente, o THC inalado afeta a exploração locomotora, com supressão da locomoção em ambas as doses em ratos e ratas (RUIZ, TORRENS, *et al.*, 2021).

Em aproximadamente 6 ocasiões, os tutores relataram episódios de hiperfagia nos animais. Para facilitar a administração do extrato, alguns tutores recorreram ao uso de recompensas alimentares. Esses achados sugerem que a exposição ao THC pode influenciar o comportamento motivacional e alimentar, tanto em roedores quanto em cães. A exposição a longo prazo do THC em ratos, teve diferentes efeitos sobre a motivação dos ratos, com um aumento na busca por recompensas após a exposição na idade adulta. A exposição ao THC também teve efeitos no comportamento alimentar, aumentando a busca por recompensas de alimentos palatáveis (HALBOUT *et al.*, 2023). No presente estudo, comportamentos semelhantes foram observados em alguns dos cães durante o tratamento com o extrato.

Os resultados apresentados neste estudo clínico com cães, no qual foram observados 8 casos de ansiedade relatados pelos tutores, que podem ser efeitos colaterais decorrentes da presença de THC no extrato administrado. Essa evidência sugere que o uso de extratos de Cannabis contendo THC pode estar associado a efeitos adversos de natureza psicológica, como ansiedade. Ratos que receberam o extrato contendo CBD e THC apresentaram uma redução significativa na atividade locomotora e exploratória, conforme observado no teste do campo aberto. Esses animais percorreram uma distância menor e passaram mais tempo na área interna do aparelho, em comparação aos grupos que receberam o extrato sem THC e ao grupo placebo. No labirinto em cruz elevada, os ratos tratados com o extrato de CBD e THC fizeram menos

entradas nos braços abertos do labirinto, sugerindo um possível aumento do comportamento de ansiedade. Esse efeito não foi observado nos animais que receberam o extrato de espectro amplo sem THC, nem no grupo controle (MAAYAH, RAPOSO, *et al.*, 2022).

Doses variadas de THC, administradas de forma crônica em macacos rhesus machos, causou um aumento nos erros cometidos pelos primatas durante a execução de tarefas complexas. No entanto, a exposição prolongada ao THC também levou ao desenvolvimento de tolerância, reduzindo os prejuízos comportamentais induzidos pela droga ao longo do tempo. Esses achados sugerem que o sistema nervoso central desses animais pode se adaptar aos efeitos comportamentais do THC (WINSAUER, MOLINA, *et al.*, 2011).

Em uma amostra de 16 participantes humanos saudáveis, com alguma exposição prévia ao uso de Cannabis, foram administrados por via endovenosa THC (1,19 mg/2 mL). Os resultados indicaram que, nos 20 minutos seguintes à administração da droga, a grande maioria dos indivíduos (94%) apresentou pelo menos sintomas leves. Embora apenas uma pequena parcela (19%) tenha experimentado reações moderadas ou graves, cerca de 31% dos voluntários ainda relataram a persistência de sintomas leves 2,5 horas após a exposição aguda ao THC. Além disso, observou-se que as mulheres tendem a apresentar com maior frequência alguns sintomas negativos, como sensação de estranheza, em comparação aos homens participantes do estudo, sintoma este que foi o mais relatado pelos participantes.

O dronabiol causou em pessoas que iriam dirigir carro uma sensação significativa de intoxicação e mostraram clara deterioração na identificação de sinalização e rastreamento na estrada. Além disso, foram observados efeitos adversos, como ansiedade, náusea e vômito. Os resultados apontam para uma clara influência do THC na capacidade de dirigir, e nas funções psicomotoras, e a sensação de intoxicação piora o desempenho e recusa em dirigir (MÉNÉTREY, et al 2005). De maneira similar, durante a pesquisa realizada em nosso projeto, alguns cães tratados com um extrato de *Cannabis full spectrum* também apresentaram desorientação.

A administração de THC nas doses de 0,5 e 1 mg via inalada, provocou um total de 207 eventos adversos relatados pelos participantes. Dentre esses eventos adversos, constatou-se que 80% deles foram categorizados como leves, com descrições como sensação de euforia (20,29%), tosse (10,14%), fraqueza (9,17%), inquietação (8,2%), boca seca (7,24%), tontura (6,76%) e sonolência (6,28%). Notavelmente, os eventos

adversos subjetivos tendem a atingir o pico dentro de um período de 15 a 30 minutos após a inalação, e todos esses efeitos diminuem em 150 minutos sem a necessidade de qualquer intervenção externa. Além disso, os pesquisadores observaram que não havia evidência aparente de comprometimento cognitivo quando uma bateria de testes neuropsicológicos abrangentes foi administrada aos participantes do estudo. Esse achado sugere que o uso de THC por inalação não levou a nenhum déficit cognitivo significativo com base nas avaliações realizadas (ALMOG *et al.*, 2020).

Em comparação, para avaliar a utilização de THC em doses variáveis de 0,10, 25 e 50 mg entre indivíduos sem uso recente de *Cannabis* em um período de 60 dias, a administração de THC foi por ingestão oral, na forma de bolo. Indivíduos que receberam a dose de 10 mg relataram sentir uma sensação de estarem “drogados”, no entanto, nenhum comprometimento foi observado em suas avaliações psicomotoras e cognitivas. Em contraste, nas doses de 25 e 50 mg, foram detectadas alterações cognitivas e psicomotoras perceptíveis, variando de moderadas a graves. Em comparação com a *Cannabis* fumada, os efeitos subjetivos e os déficits nas funções psicomotoras e cognitivas se manifestaram mais tarde, começando aproximadamente 30 minutos após o consumo e atingindo seu pico entre 1,5 a 3 horas após a ingestão. Esse início tardio pode ser atribuído ao fato de que, quando consumido por via oral, o THC é absorvido pelo trato gastrointestinal antes de entrar na corrente sanguínea, passando posteriormente pelo metabolismo hepático, incluindo o metabolismo de primeira passagem, resultando na produção de metabólitos como o 11-hidroxi-THC, que também possui propriedades psicoativas. O não cumprimento do período de espera recomendado pode potencialmente elevar o número de eventos adversos (SCHLIENZ, SPINDLE, *et al.*, 2020).

Utilizando a escala de coma de Glasgow em cães, não foram observadas alterações neurologicas em animais que utilizaram algum canabinoide. Por exemplo, Vaughn, Paulionis e Kulpa (2021) não observaram alterações neurológicas clinicamente relevantes em cães saudáveis tratados com doses de 1 a 12 mg/kg de CBD, uma vez ao dia por 28 dias. Esses resultados sugerem que o CBD, em doses moderadas, parece não causar disfunções neurológicas significativas nessa espécie (VAUGHN; PAULIONIS; KULPA, 2021). Resultados condizentes com presente estudo, onde os caes não tiveram alteraçoes nas escalas neurologicas em comparaçao ao placebo.

No entanto cães relataram sinais graves de ataxia quando receberam doses escalonadas de um extrato contendo THC (VAUGHN; KULPA; PAULIONIS, 2020). Esses animais chegaram a doses tão elevadas quanto 20,8 mg/kg de THC, evidenciando a

importância da avaliação neurológica minuciosa nesse contexto. Adicionalmente, Chicoine *et al.* (2020) avaliaram os efeitos de diferentes doses de um extrato de *Cannabis* contendo CBD e THC na proporção de 20:1, similar à utilizada no presente estudo. Os autores observaram que doses mais baixas, CBD 2mg/kg + THC 0,1 mg/kg, não causaram alterações neurológicas clinicamente relevantes. Por outro lado, doses mais elevadas, como CBD 10 mg/kg + THC 0,5 mg/kg, resultaram em sinais graves de hiperestesia (aumento da sensibilidade) e ataxia (falta de coordenação motora) em vários animais (CHICOINE *et al.*, 2020). Esses achados reforçam a necessidade de uma abordagem cautelosa ao utilizar extratos de *Cannabis* contendo THC em cães, devido aos potenciais efeitos adversos no sistema nervoso. No presente estudo, utilizaram-se doses de THC 0,15 mg/kg, sendo a dose de THC 50 vezes menor em comparação ao maximo apresentado pelo trabalho mencionados anteriormente (VAUGHN; KULPA; PAULIONIS, 2020), porém maior que 0,10mg/kg utilizado por Chicoine et al (2020). A escolha da dose foi por possivelmente ela ser efetiva para tratar a dor em cães com OA, e uma dose segura a longo prazo.

Esses achados reforçam a necessidade de uma abordagem cautelosa ao utilizar extratos de *Cannabis* contendo THC em cães, devido aos potenciais efeitos adversos no sistema nervoso. No presente estudo, foram utilizadas doses de THC de 0,15 mg/kg, sendo essa dose 50 vezes menor que o máximo apresentado por Vaughn, Kulpa e Paulionis (2020), porém maior que a dose de 0,10 mg/kg utilizada por Chicoine *et al.* (2020). A escolha da dose foi baseada na possível eficácia para o tratamento da dor em cães com OA, mantendo-se uma dose considerada segura a longo prazo.

Essa abordagem foi eficiente em minimizar os potenciais efeitos adversos neurológicos, com base nos achados da literatura científica.

5.2 Análises bioquímicas

A avaliação detalhada de biomarcadores bioquímicos é fundamental em estudos de segurança que investigam os potenciais efeitos de novos compostos em modelos animais (CRIPPA, José A., GUIMARÃES, *et al.*, 2018). No caso da exposição a canabinoides em cães, o monitoramento contínuo de parâmetros bioquímicos relacionados à função hepática torna-se especialmente relevante (ROZENTAL, WEISBECK, *et al.*, 2023, VAUGHN, Dana M., PAULIONIS, *et al.*, 2021). Alterações nos níveis de biomarcadores, como a AST, ALT e FA, podem fornecer valiosas informações sobre os impactos

fisiológicos desses compostos no metabolismo e na integridade do fígado.

Estudos prévios conduzidos por Gamble *et al.* (2018) e McGrath *et al.* (2019) têm demonstrado que a exposição de cães a canabinoides, especialmente CBD, pode induzir modificações significativas nos níveis de FA, um importante indicador de função hepática (GAMBLE, BOESCH, *et al.*, 2018, MCGRATH, BARTNER, *et al.*, 2019). Com base nessas evidências, a seleção dos intervalos de tempo (0, 30, 90, 120 e 180 dias) para a realização das avaliações bioquímicas neste estudo visou acompanhar de maneira detalhada as possíveis variações desses biomarcadores ao longo do período de observação.

Os resultados do presente estudo não evidenciaram diferenças estatísticas significativas nas análises bioquímicas entre o grupo placebo e o grupo controle. Alguns fatores podem ter contribuído para essa observação, como a idade avançada dos cães incluídos na amostra e a presença concomitante de outras condições patológicas.

A idade média dos animais participantes no presente estudo foi de 8,6 anos, idade que classifica os cães como idosos segundo Chapagain *et al.* (2018)**.** Sabe-se que o envelhecimento está associado a alterações fisiológicas, incluindo modificações no metabolismo e na função hepática (WILLEMS, PAEPE, *et al.*, 2017). Dessa forma, as variações nos parâmetros bioquímicos relacionados ao fígado podem ter sido atenuadas pela própria idade avançada dos cães.

No decorrer do presente estudo, constatou-se que aproximadamente 35% dos cães avaliados apresentavam leishmaniose, uma doença sistêmica que também pode afetar a função hepática (LIMA *et al.*, 2019; SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2011). A presença concomitante desta enfermidade parasitária pode ter influenciado os resultados bioquímicos, dificultando a observação de alterações específicas relacionadas à exposição aos canabinoides.

Embora não tenham sido observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nas análises bioquímicas, alguns indicadores importantes ficaram fora dos valores de referência durante o período de observação. Essa constatação merece uma análise mais detalhada, pois as alterações em biomarcadores hepáticos podem fornecer informações sobre os potenciais efeitos fisiológicos da exposição a compostos à base de canabinoides em cães.

Na fase inicial do estudo, tanto o grupo placebo quanto o grupo tratado apresentaram elevação dos níveis de FA, bilirrubina e triglicerídeos no tempo 90 dias. Já na fase de transição, além desses parâmetros, também houve um leve aumento da

atividade da ALT no tempo 120 dias. Na fase de comparação entre as diferentes doses, o grupo que recebeu a dose 1b apresentou valores acima do normal para FA, bilirrubina, triglicerídeos e glicose. O grupo tratado com a dose 1 exibiu elevação nos níveis de FA, bilirrubina e colesterol.

Estudos anteriores corroboram os achados do presente trabalho, com relatos de modificações em biomarcadores relacionados à função hepática, como a FA e a ALT, após a administração de canabinoides em cães (BOOKOUT *et al.*, 2024; CORSATO ALVARENGA; WILSON; MCGRATH, 2024; GAMBLE *et al.*, 2018; ROZENTAL *et al.*, 2023; SHILO-BENJAMINI *et al.*, 2023; VAUGHN; PAULIONIS; KULPA, 2021). Essas alterações foram observadas principalmente em estudos que utilizaram doses mais elevadas de CBD e em protocolos de tratamento mais prolongados.

Por exemplo, no estudo de Vaughn, Paulionis e Kulpa 2021, a administração de 12 mg/kg de CBD em cães resultou em um aumento significativo da FA já na primeira semana de tratamento, quando comparado ao grupo placebo (VAUGHN, Dana M., PAULIONIS, *et al.*, 2021). Resultados semelhantes foram observados por Deabold *et al.* (2019), que relataram elevação dos níveis de FA, embora sem diferença estatística em relação ao período basal, em cães saudáveis tratados com CBD 2 mg/kg por 84 dias (DEABOLD, SCHWARK, *et al.*, 2019).

Além disso, estudos envolvendo a utilização de formulações, via oral, com diferentes proporções de canabinoides, como CBD, CBDA, CBG e THC, também reportaram modificações em parâmetros bioquímicos hepáticos, como aumentos na FA e na GGT ((BOOKOUT, DZIWENKA, *et al.*, 2024, CORSATO ALVARENGA, WILSON, *et al.*, 2024, SHILO-BENJAMINI, LAVY, *et al.*, 2023). Esses efeitos parecem estar relacionados principalmente à administração de doses mais elevadas destes compostos.

Por outro lado, alguns estudos não evidenciaram alterações hepáticas significativas após a administração de diferentes formulações farmacêuticas de extratos de canabinoides em cães saudáveis (DEABOLD, SCHWARK, *et al.*, 2019, VERRICO, WESSON, *et al.*, 2020, WAKSHLAG, SCHWARK, *et al.*, 2020). Esses achados sugerem que, em animais sem disfunção hepática prévia, a exposição a canabinoides pode não desencadear efeitos adversos mensuráveis nos parâmetros bioquímicos.

É importante ressaltar que, apesar das alterações bioquímicas observadas, nenhum dos animais participantes apresentou sinais clínicos de patologia relacionada a essas modificações. Dessa forma, as variações encontradas podem ter sido decorrentes de flutuações fisiológicas, não necessariamente indicando disfunção orgânica. Esses

achados corroboram com outros estudos que também não observaram efeitos adversos significativos relacionados à exposição a canabinoides em cães saudáveis (BRIOSCHI, DI CESARE, *et al.*, 2020, DEABOLD, SCHWARK, *et al.*, 2019, SOPHIE BRADLEY, 2022, VERRICO, WESSON, *et al.*, 2020, WAKSHLAG, SCHWARK, *et al.*, 2020).

Alguns estudos, no entanto, relataram efeitos mais pronunciados na função hepática, como aumentos significativos na FA e na ALT. Por exemplo, Rozental *et al.* (2023) observaram elevação desses biomarcadores em cães epilépticos tratados com 9 mg/kg de CBD por 3 meses. Já em um estudo de Gamble *et al.* (2018), cães com OA tratados com 2 mg/kg de CBD apresentaram aumentos transitórios, porém significativos, na atividade da FA durante o período de observação (GAMBLE *et al.*, 2018; ROZENTAL *et al.*, 2023).

As alterações observadas nos níveis de FA em alguns estudos envolvendo a administração de canabinoides, como o CBD, em cães podem ser atribuídas a diferentes fatores fisiológicos e mecanismos de ação.

Uma possível explicação é que o aumento da FA representa uma resposta adaptativa do organismo frente à introdução de uma nova substância farmacológica. Sabe-se que a exposição a compostos, como o CBD, pode induzir a atividade de enzimas do sistema citocromo P450, responsáveis pelo metabolismo de diversos xenobióticos (BOOKOUT *et al.*, 2024; CORSATO ALVARENGA; WILSON; MCGRATH, 2024; DEABOLD *et al.*, 2019; GAMBLE *et al.*, 2018; MEJIA *et al.*, 2021; STEPHANIE MCGRATH*, 2018). Essa indução enzimática pode levar a alterações transitórias em biomarcadores bioquímicos, como a FA, como uma resposta adaptativa do organismo para lidar com a presença do novo composto.

Embora a FA seja comumente utilizada como um indicador da função hepática, é importante ressaltar que essa enzima não é exclusiva do fígado. Outras isoenzimas da FA estão presentes em outros tecidos, como rins, placenta, intestino e ossos (BOOKOUT *et al.*, 2024; BRADLEY et al, 2022). Nesse contexto, um estudo realizado por Bradley *et al.* (2022) em cães saudáveis tratados com CBD por um período de 6 meses demonstrou que o aumento da FA observado estava relacionado principalmente à elevação da isoforma óssea dessa enzima. Esse achado sugere que o aumento da atividade osteoblástica, e consequentemente da FA de origem óssea, pode ter sido o principal responsável pelas alterações observadas, especialmente em estudos que envolveram cães com OA (GAMBLE, BOESCH, *et al.*, 2018, MEJIA, DUERR, *et al.*, 2021, SHILO-BENJAMINI, LAVY, *et al.*, 2023).

Dessa forma, o aumento da FA observado em alguns estudos com canabinoides em cães não deve ser necessariamente interpretado como um indicativo de disfunção hepática. As evidências disponíveis apontam que essas alterações podem estar mais relacionadas a respostas fisiológicas adaptativas do organismo e a efeitos sobre o metabolismo ósseo do que propriamente a danos ao fígado.

A análise dos resultados do presente estudo revelou uma diferença estatisticamente significativa nos níveis de GGT dentro do grupo tratado com canabinoides, ao comparar os valores entre o período basal (tempo 0) e o tempo 180 dias. Nesse grupo específico, observou-se que 3 dos animais apresentavam leishmaniose como doença concomitante, sendo que 2 deles exibiam níveis de GGT acima da média do grupo (12,7 e 7,6 U/L).

É bem estabelecido na literatura que a leishmaniose, uma doença parasitária sistêmica, pode afetar a função hepática e elevar os indicadores bioquímicos relacionados ao fígado (LIMA, SOLCÁ, *et al.*, 2019). Além disso, esses 3 animais com leishmaniose estavam em tratamento concomitante com alopurinol, um fármaco amplamente utilizado para o manejo dessa enfermidade.

O alopurinol é metabolizado pelo sistema do citocromo P450 (CYP), o que pode sobrecarregar o fígado e levar a alterações nos biomarcadores hepáticos (XU *et al.*, 2013). Portanto, a presença concomitante de leishmaniose e o uso de alopurinol podem ter contribuído para as elevações observadas na gama-GT nesse subgrupo de animais tratados, não necessariamente relacionada de forma direta à exposição aos canabinoides.

É importante ressaltar que, apesar das modificações observadas nos níveis de FA e outros biomarcadores bioquímicos, a maioria dos estudos não relatou a ocorrência de sinais clínicos significativos de disfunção hepática nos animais expostos aos compostos à base de canabinoides. Isso sugere que, em animais saudáveis, tais alterações bioquímicas podem representar flutuações fisiológicas, não necessariamente indicando uma patologia estabelecida.

Contudo, o monitoramento contínuo desses parâmetros bioquímicos é essencial para a identificação precoce de possíveis efeitos adversos relacionados à exposição a canabinoides. Estudos adicionais, com delineamentos experimentais mais robustos e maior número de animais, são necessários para esclarecer com mais precisão os efeitos fisiológicos e os mecanismos subjacentes às modificações observadas nos biomarcadores hepáticos e ósseos após a administração desses compostos em cães.

Esses achados sugerem que a magnitude das alterações bioquímicas hepáticas

pode estar relacionada a fatores como a dose, a duração do tratamento e a presença de condições clínicas subjacentes. Em animais saudáveis, a exposição a canabinoides parece não desencadear efeitos adversos significativos, enquanto em cães com disfunção hepática prévia ou em tratamentos com doses mais elevadas, as modificações nos biomarcadores podem ser mais evidentes.

5.3 Efeitos adversos

O uso terapêutico de produtos à base de *Cannabis*, particularmente os extratos ricos em CBD e THC, tem ganhado destaque na medicina veterinária e humana devido aos seus potenciais benefícios no manejo de diversas condições clínicas (KOGAN, SCHOENFELD-TACHER, *et al.*, 2019). No entanto, é fundamental compreender os possíveis efeitos adversos associados a essa terapia para garantir a segurança e o bem-estar dos pacientes.

Esta pesquisa também abordou a ocorrência de efeitos adversos observados durante o tratamento com extrato de *Cannabis sativa full spectrum* em cães. No total, foram relatados 64 eventos adversos, sendo 25 no grupo controle e 39 no grupo que recebeu o tratamento. A maioria desses eventos (42 casos) esteve relacionada ao trato gastrointestinal, sendo todos considerados leves e não necessitando de intervenção médica veterinária, resolvendo-se poucas horas após o aparecimento dos sintomas.

Dada a importância de compreender os níveis apropriados dos canabinoides, é crucial examinar as pesquisas sobre respostas negativas e efeitos nocivos. A esse respeito, destacam-se os seguintes pontos: Em 1974, Rosenkrantz *et al.* determinaram a dose letal 50 (DL50) do THC inalado em ratos Fischer, sendo de 42 mg/kg (ROSENKRANTZ, HEYMAN' AND, *et al.*, 1974). Adicionalmente, em 1981, investigaram a toxicidade aguda do CBD em macacos rhesus. Nesse estudo, a DL50 por via intravenosa foi de 212 mg/kg (ROSENKRANTZ, FLEISCHMAN, *et al.*, 1981), um valor aproximadamente 70 vezes superior à dosagem utilizada no trabalho em questão. Para cães é relatado uma dose toxica acima de 3000mg/kg de THC (FITZGERALD; BRONSTEIN; NEWQUIST, 2013; THOMPSON *et al.*, 1973).Portanto, é importante ressaltar que as doses letais determinadas em estudos anteriores, tanto para o THC quanto para o CBD, são significativamente superiores às dosagens empregadas na presente investigação e nos demais trabalhos analisados. Essa constatação reforça a relevância e a segurança das dosagens utilizadas nos estudos apresentados.

O emprego de extratos vegetais contendo uma combinação de fitocanabinoides e terpenoides, em detrimento de compostos isolados como o THC, apresenta vantagens terapêuticas. Isto se deve aos efeitos sinérgicos, também conhecidos como "efeito entourage", no qual diferentes constituintes da planta interagem de modo a potencializar a atividade terapêutica e reduzir os efeitos adversos (CHRISTENSEN, ROSE, *et al.*, 2023).

Um exemplo é a capacidade do CBD em modular a farmacocinética do THC, como a inibição de enzimas hepáticas do CYP. Desta forma, o metabolismo do THC em seu metabólito psicoativo mais potente (11-OH-THC) é retardado (BOGGS, NGUYEN, *et al.*, 2018). Adicionalmente, o CBD pode modular a farmacocinética dos endocanabinoides, ao inibir a FAAH, impedindo a degradação do AEA (DE PETROCELLIS, LIGRESTI, *et al.*, 2011).

Em um estudo pré-clínico, um composto contendo THC, THCA, CBG e terpenos demonstrou maior produção de respostas antitumorais, em comparação ao THC isolado, em um modelo de câncer de mama (BLASCO-BENITO *et al.*, 2018). No âmbito clínico, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo evidenciou que uma solução contendo CBD + THC exerceu efeitos analgésicos superiores em pacientes com câncer, em relação a extratos apenas com THC, demonstrando o "efeito entourage" (JOHNSON, BURNELL-NUGENT, *et al.*, 2010).

Em recente estudo de Kulpa *et al.* (2023), os autores avaliaram os efeitos da administração oral de diferentes canabinoides, incluindo CBC, CBN, Δ8-THC e THCV, em ratos Sprague Dawley durante um período de 14 dias. As doses administradas por via oral foram: CBC 3,2, 10, 17, 22, 32 ou 100 mg/kg; CBN 1, 3,2, 10, 17, 32 ou 100 mg/kg; Δ8-THC 0,32, 1, 3,2 ou 10 mg/kg; e THCV 3,2, 10, 17, 22, 32 ou 100 mg/kg. Notavelmente, nenhum dos ratos apresentou mortalidade durante o estudo. Além disso, as alterações observadas nos parâmetros hematológicos e bioquímicos séricos foram consideradas adaptativas e não clinicamente relevantes. Ademais, não foram encontradas diferenças no peso dos órgãos ou na histopatologia entre os grupos tratados e o grupo controle. Esses resultados demonstram uma baixa toxicidade e alta tolerabilidade desses diferentes canabinoides quando administrados por via oral em ratos (KULPA *et al.*, 2023).

O estudo de dose-escalonamento multicêntrico avaliou os efeitos analgésicos e adversos do uso do extrato de *Cannabis* o *Cannador*® no manejo da dor pós-operatória. De acordo com os achados, o uso desse extrato esteve associado a alguns eventos adversos e efeitos colaterais, cuja incidência variou de acordo com a dose administrada. Especificamente, foi observada uma maior ocorrência de náusea (25%) e vômitos (17%) nos pacientes que receberam a dose mais alta de 15 mg, em comparação aos grupos que

receberam 5 mg e 10 mg. Além disso, os pacientes que receberam a dose de 15 mg também apresentaram uma mudança mais acentuada na sedação, avaliada por meio de escala verbal, em relação aos outros grupos. Por outro lado, o estudo também ressaltou que, de maneira geral, que o extrato foi bem tolerado, especialmente na dose de 5 mg, com efeitos adversos mínimos (HOLDCROFT, 2006).

Os estudos até aqui relatados, reforçam que o fato de o extrato utilizado nesta pesquisa ser *full spectrum* pode ser uma das explicações pelo baixo índice de eventos adversos observados pelos tutores.

Um spray oral contendo 18 mg de CBD e 19,44 mg de THC foi testado durante um período de 48 semanas. Nesta pesquisa, 80,5% dos participantes relataram efeitos colaterais, sendo as mais comuns lentidões, tontura e fadiga (FERRÈ, NUARA, *et al.*, 2016). A maioria dos efeitos adversos apresentados foi de intensidade leve e transitória, diminuindo com o ajuste da dosagem.

Doses de CBD por via oral, na dose diária de 300 mg (150 mg duas vezes ao dia) por um período de 28 dias, causaram alguns, eventos adversos, sendo os mais comuns, sonolência, fadiga, aumento do apetite, diarreia, dor de garganta e dor de cabeça. Além disso, foram observados eventos adversos graves, como elevação das enzimas hepáticas, principalmente no grupo que recebeu CBD. Embora tenham sido observados alguns eventos adversos, a maioria deles foi leve e transitória, com resolução após a interrupção do CBD (CRIPPA, José Alexandre S., ZUARDI, *et al.*, 2021b).

Os relatos dos tutores refletem, assim como as pesquisas aqui mencionadas, que os eventos adversos observados foram, em sua maioria, de natureza leve e transitória, não requerendo intervenção clínica. No entanto, é importante considerar que alguns tutores tiveram dificuldade em diferenciar se determinados eventos, como vômito e diarreia, estavam efetivamente relacionados à administração do extrato ou se poderiam ter sido causados por ingestão de alimentos fora da dieta habitual dos cães.

Essa limitação é inerente aos estudos realizados em ambiente domiciliar, nos quais o controle sobre a rotina e a alimentação dos animais é menor quando comparado a um ambiente de pesquisa mais controlado.

O uso de óleo de *Cannabis* em crianças e adolescentes com epilepsia refratária, com idades entre 1 e 18 anos provocou efeitos adversos. Os pacientes foram tratados com o produto por um período superior a 3 meses (TZADOK, ULIEL-SIBONI, *et al.*, 2016). A dosagem de CBD variou de 1 a 20 mg/kg/dia, o teor de THC não excedeu 0,5 mg/kg/dia. Dos 74 pacientes incluídos no estudo, 34 (46%) relataram a ocorrência de eventos

adversos. Os efeitos colaterais mais comuns foram sonolência/fadiga (22%) e problemas gastrointestinais (7%). Embora uma parcela significativa dos pacientes tenha apresentado efeitos adversos, estes foram predominantemente leves e transitóriosinício, reforçando a segurança dessa abordagem quando utilizada de forma apropriada e monitorada.

Pacientes com transtorno do espectro autista (TEA) receberam um óleo de *Cannabis* com a seguinte composição: 45% de azeite de oliva, 30% de CBD, 1,5% de THC, <1,5% de CBC, 0,5% de CBG, <0,5% de CBDV e <0,1% de CBN. O tratamento foi realizado por via oral durante um período de 6 meses. Os efeitos colaterais fisiológicos mais comuns relatados pelos participantes após seis meses de tratamento foram agitação, sonolência, efeito psicoativo, aumento do apetite, problemas digestivos, boca seca e falta de apetite, afetando aproximadamente 25% dos pacientes. Apenas 5% dos pacientes descontinuaram o estudo devido a esses efeitos colaterais, e os que permaneceram consideraram os eventos adversos como leves e transitórios. Possíveis explicações para esses efeitos colaterais incluem a interação dos diversos compostos presentes no óleo de *Cannabis* com o SEC do organismo, variações individuais na sensibilidade aos componentes da *Cannabis* e potenciais interações com outros medicamentos ou condições médicas preexistentes dos pacientes com TEA (BAR-LEV SCHLEIDER *et al.*, 2019).

Diferentemente dos estudos clínicos envolvendo crianças ou adultos, nos quais os participantes estão em constante observação ou apresentam maior capacidade de comunicação, o presente estudo foi realizado com cães que não eram de laboratório. Esses animais permaneceram em suas residências com os tutores durante a pesquisa.

Essa abordagem, apesar de representar uma limitação em termos de monitoramento contínuo, apresenta a vantagem de refletir melhor a rotina e o ambiente real em que esses cães estão inseridos. Muitos tutores passam boa parte do dia fora de casa, o que poderia dificultar a observação imediata de eventuais eventos adversos.

No entanto, os tutores relataram estarem atentos aos períodos logo após a administração do extrato quando os eventos adversos geralmente ocorrem. Dessa forma, embora haja a limitação de não haver um monitoramento constante, os tutores conseguiram observar e relatar os efeitos observados durante os principais momentos.

Essa característica do estudo, de avaliar os cães em seu ambiente natural com seus tutores, fornece informações valiosas sobre a tolerabilidade dos produtos à base de Cannabis em uma situação mais próxima da realidade, complementando os achados de estudos realizados em ambiente controlado de laboratório.

E os achados do presente estudo estão em conformidade com a literatura existente sobre o uso de produtos à base de Cannabis em cães. Em estudos prévios com cães saudáveis, doses de 1 a 12 mg/kg de produtos contendo Cannabis administrados por 28 dias resultaram em eventos adversos leves, sendo a maior parte relacionada a vômito e diarreia, observados tanto no grupo tratado quanto no grupo controle (VAUGHN; KULPA; PAULIONIS, 2020).

De maneira semelhante, em um estudo com cães acometidos por osteoartrite (OA) e tratados com CBD na dose de 2 mg/kg por 12 semanas, foram observados casos de ptialismo (aumento da produção de saliva), sonolência e ataxia leve (BRIOSCHI *et al.*, 2020). Os resultados do presente estudo corroboram esses achados, uma vez que a maioria dos efeitos adversos relatados pelos tutores foi vômito, diarreia e um caso de sonolência e ptialismo. Por outro lado, um estudo realizado por Gamble *et al.* (2018) com cães com OA, tratados com 2 mg/kg de CBD por 4 semanas, não reportou eventos adversos relevantes.

Corroborando esses achados, um estudo com cães saudáveis utilizando diferentes extratos de *Cannabis* (CBD predominante, THC predominante, CBD/THC, placebo) na forma de óleo observou que a maioria dos eventos adversos foram leves, manifestando-se principalmente como náuseas, vômito, diarreia, letargia, hiperestesia, tremor muscular, ataxia (VAUGHN, Dana M., PAULIONIS, *et al.*, 2021). Os autores sugerem que esses efeitos adversos leves podem estar relacionados ao desconforto causado pela administração oral, ao volume de óleo e/ou ao veículo de TCM. O que explicaria fato do grupo placebo do presente estudo terem tidos número considerável de eventos relacionados ao TGI, já que também foi utilizado o TCM como veículo para todos os grupos.

Outros estudos com cães epilépticos (ROZENTAL, WEISBECK, *et al.*, 2023) e cães saudáveis (BOOKOUT, DZIWENKA, *et al.*, 2024, CORSATO ALVARENGA, WILSON, *et al.*, 2024) também relataram a ocorrência predominante de eventos adversos leves, principalmente gastrointestinais, como diarreia e vômito, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos tratados e controle.

Em conclusão, os resultados deste estudo corroboram a literatura existente, evidenciando a predominância de eventos adversos leves, principalmente relacionados ao trato gastrointestinal, durante o tratamento de cães com produtos à base de *Cannabis*. Esses dados contribuem para a compreensão dos possíveis efeitos adversos associados a essa terapia e podem subsidiar a tomada de decisões quanto à sua utilização na prática clínica veterinária.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente investigação realizou uma abordagem multidimensional para avaliar os efeitos da administração de um extrato de *Cannabis sativa full spectrum* em cães com OA durante um período de 180 dias. Os principais canabinoides e a quantidade que cada animal tomou durante o período foram 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. A avaliação neurológica por meio da Escala de Coma de Glasgow, as análises bioquímicas de parâmetros sanguíneos e o monitoramento de eventos adversos não revelaram alterações significativas que pudessem comprometer a segurança dessa terapia. Apesar de algumas flutuações em biomarcadores hepáticos, eles não se traduziram em disfunção clínica. Os eventos adversos observados foram predominantemente transitórios, leves e relacionados ao trato gastrointestinal, corroborando a evidência científica sobre o perfil de segurança desses produtos em cães. Em conjunto, esses resultados fornecem informações relevantes sobre a utilização terapêutica de extrato de *Cannabis sativa full spectrum* em cães com OA a longo prazo com segurança.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOTTS, K. S. S.; EWELL, T. R.; BUTTERKLEE, H. M.; *et al.. Cannabidiol and cannabidiol metabolites*: p*harmacokinetics, interaction with food, and influence on liver function*. ***Nutrients***, v. 14, n. 10, maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu14102152>.

AHMED, A. I. A.*;* VAN DEN ELSEN, G. A. H.*;* COLBERS, A.*; et al.. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of multiple oral doses of delta-9-tetrahydrocannabinol in older persons with dementia*. ***Psychopharmacology*****,** v. 232, n. 14, p. 2587-2595, 26 jul. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3889-y>.

ALMOG, S.*;* AHARON-PERETZ, J.*;* VULFSONS, S.*; et al.. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial*. ***European Journal of Pain*** **(*United Kingdom*)**, v. 24, n. 8, p. 1505-1516, 01 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ejp.1605>.

AMIN, M. R.*;* ALI, D. W.*.. Pharmacology of medical cannabis*. ***Advances in Experimental Medicine and Biology***, v. 1162, p. 151-165, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_8>.

AMSTUTZ, K.*;* SCHWARK, W. S.*;* ZAKHAROV, A.*; et al.. Single dose and chronic oral administration of cannabigerol and cannabigerolic acid-rich hemp extract in fed and fasted dogs: Physiological effect and pharmacokinetic evaluation*. ***Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics***, v. 45, n. 03, p. 245-254, 1 maio 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35246858/>.

ANDRADE, M. B.*;* COLE, E. F.*;* NETO, J. E.*; et al.. Pediatric Glasgow coma scale modified for dogs*. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec***.;* v. 62, n. 1, p. 47-53, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-09352010000100007>.

ANTHONY, A. T.*;* RAHMAT, S.*;* SANGLE, P.*; et al.. Cannabinoid receptors and their*

relationship with chronic pain: a narrative review. ***Cureus***, v. 12, n. 9, p. e10436, 14 set. 2020. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33072446>.

AROUT, C. A.*;* HANEY, M.*;* HERRMANN, E. S.*; et al.. A placebo-controlled investigation of the analgesic effects, abuse liability, safety and tolerability of a range of oral cannabidiol doses in healthy humans*. ***British Journal of Clinical Pharmacology***, v. 88, n. 1, p. 347-355, 01 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bcp.14973>.

ASCONAPÉ, J. J.. *Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease*. ***Handbook of Clinical Neurology***, v. 119, p. 417-432, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-4086-3.00027-8>.

ATSMON, J.*;* HEFFETZ, D.*;* DEUTSCH, L.*; et al.. Single-dose pharmacokinetics of oral cannabidiol following administration of PTL101: a new formulation based on gelatin matrix pellets technology*. ***Clinical Pharmacology in Drug Development***, v. 7, n. 7, p. 751-758, 01 set. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cpdd.408>.

AZIM, S.*;* NICHOLSON, J.*;* REBECCHI, M. J.*; et al.. Endocannabinoids and acute pain after total knee arthroplasty*. ***Pain***, v. 156, n. 2, p. 341-347, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460315.80981.59>.

BAR-LEV SCHLEIDER, L.*;* MECHOULAM, R.*;* SABAN, N.*; et al.. Real life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy*. ***Scientific Reports***, v. 9, n. 1, 1 dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37570-y>.

BELGRAVE, B. E.*;* BIRD, K. D.*;* CHESHER, G. B.*; et al.. Psychopharmacology the effect of cannabidiel, alone and in combination with ethanol, on human performance*. ***Psychopharmacology***, v. 64, n. 1, p. 243-246, 1979.

BEN-SHABAT, S.*;* FRIDE, E.*;* SHESKIN, T.*; et al.. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity*. ***European Journal of Pharmacology***, v. 353, p. 23-31, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/S0014-2999(98)00392-6>.

BERENBAUM, F.. *Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!)*. ***Osteoarthritis and Cartilage***, v. 21, n. 1, p. 16-21, jan. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.11.012>. DOI: 10.1016/j.joca.2012.11.012.

BHATHAL, A.*;* SPRYSZAK, M.*;* LOUIZOS, C.*; et al.. Glucosamine and chondroitin use in canines for osteoarthritis: a review*. ***Open Veterinary Journal***, v. 7, n. 1, p. 36-49, 24 fev. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.4314/ovj.v7i1.6>. DOI: 10.4314/ovj.v7i1.6.

BIRNBAUM, A. K.*;* KARANAM, A.*;* MARINO, S. E.*; et al.. Food effect on pharmacokinetics of cannabidiol oral capsules in adult patients with refractory epilepsy*. ***Epilepsia***, v. 60, n. 8, p. 1586-1592, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.16093>. DOI: 10.1111/epi.16093.

BLASCO-BENITO, S.*;* SEIJO-VILA, M.*;* CARO-VILLALOBOS, M.*; et al.. Appraising the "entourage effect": Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer*. ***Biochemical Pharmacology***, v. 157, p. 285-293, 1 nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.06.025>. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.06.025.

BOGGS, D. L.*;* NGUYEN, J. D.*;* MORGENSON, D.*; et al.. Clinical and preclinical evidence for functional interactions of cannabidiol and* Δ^9*-tetrahydrocannabinol. neuropsychopharmacology*. **Nature**, 43, p. 142-154, 01 jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/npp.2017.209>.

BOOKOUT, W.*;* DZIWENKA, M.*;* VALM, K.*; et al.. Safety study of cannabidiol products in healthy dogs*. ***Frontiers in Veterinary Science***, v. 11, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1349590>.

BOSSONG, M. G.*;* MEHTA, M. A.*;* VAN BERCKEL, B. N. M.*; et al.. Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of* Δ*9-tetrahydrocannabinol (THC): selectivity to limbic striatum*. ***Psychopharmacology***, v. 232, n. 15, p. 2723-2729, 24 ago. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3915-0>.

BRIOSCHI, F. A.; DI CESARE, F.; GIOENI, D.; *et al.*. *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***, v. 10, n. 9, p. 01-14, 1 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ani10091505>.

BRODIE, M. J.; CZAPINSKI, P.; PAZDERA, L.; *et al.*. *A phase 2 randomized controlled trial of the efficacy and safety of cannabidivarin as add-on therapy in participants with inadequately controlled focal seizures*. ***Cannabis and Cannabinoid Research***, v. 6, n. 6, p. 528-536, 1 dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/can.2020.0075>.

BRUNI, N.; PEPA, C. Della, OLIARO-BOSSO, S.; *et al.*. *Cannabinoid delivery systems for pain and inflammation treatment*. ***Molecules***, v. 23, n. 10, p. 01-25, 27 set. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules23102478>.

BRUTLAG, A.; HOMMERDING, H.. *Toxicology of marijuana, synthetic cannabinoids, and cannabidiol in dogs and cats*. ***Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice***, v. 48, n. 6, p. 1087-1102, 01 nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.07.008>.

BRYK, M.; STAROWICZ, K.. *Cannabinoid-based therapy as a future for joint degeneration. Focus on the role of CB 2 receptor in the arthritis progression and pain: an updated review*. ***Pharmacological Reports***, v. 73, n. 03, p. 681-699, 1 jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00270-y>.

CHAPAGAIN, D.; RANGE, F.; HUBER, L.; *et al.*. *Cognitive aging in dogs*. ***Gerontology***, v. 64, n. 2, p. 165, 1 fev. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000481621>.

CHICOINE, A.; ILLING, K.; VUONG, S.; *et al.*. *Pharmacokinetic and safety evaluation of various oral doses of a novel 1:20 THC:CBD cannabis herbal extract in dogs*. ***Frontiers in Veterinary Science***, v. 7, 29 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.583404>.

CHRISTENSEN, C.; ROSE, M.; CORNETT, C.; *et al.*. *Decoding the postulated entourage*

effect of medicinal cannabis: what it is and what it isn't. ***Biomedicines***, v. 11, n. 8, 1 ago. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082323>.

CONSROE, P.*;* LAGUNA, J.*;* ALLENDER, J.*; et al.. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease*. ***Pharmacology Biochemistry & Behavior***, v. 40, p. 701-708, 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/0091-3057(91)90386-G>.

CORSATO ALVARENGA, I.*;* WILSON, K. M.*;* MCGRATH, S.. *Tolerability of long-term cannabidiol supplementation to healthy adult dogs*. ***Journal of Veterinary Internal Medicine***, v. 38, n. 01, p. 326-335, 01 jan. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jvim.16949>.

CRIPPA, J. A.*;* GUIMARÃES, F. S.*;* CAMPOS, A. C.*; et al.. Translational investigation of the therapeutic potential of cannabidiol (CBD): toward a new age*. ***Frontiers in Immunology***, v. 09, n. SEP, 21 set. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02009>.

CRIPPA, J. A. S.*;* ZUARDI, A. W.*;* GUIMARÃES, F. S.*; et al.. Efficacy and safety of cannabidiol plus standard care vs standard care alone for the treatment of emotional exhaustion and burnout among frontline health care workers during the covid-19 pandemic: a randomized clinical trial*. ***JAMA Network Open***, v. 04, n. 08, 13 ago. 2021a. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.20603>.

CUNHA, J. M.; CARLINI, E.A.; PEREIRA, A. E.; RAMOS, O. L.; PIMENTEL, C.; GAGLIARDI, R.; SANVITO, W. L.; LANDER, N.; MECHOULAM, R.. *Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients*. ***Pharmacology***, v. 21, n. 03, p. 175-185, 1980. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000137430>.

CURTIS, E.*;* FUGGLE, N.*;* SHAW, S.*; et al.. Safety of cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis*. ***Drugs & Aging***, v. 36, n. suppl. 01, p. 25-44, 01 abr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00664-x>.

DALL'AGLIO, C.*;* MERCATI, F.*;* PASCUCCI, L.*; et al.. Immunohistochemical localization*

of CB1 receptor in canine salivary glands. ***Veterinary Research Communications***, v. 34, n. suppl. 01, jun. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11259-010-9379-0>.

DE MENESES-GAYA, C.*;* CRIPPA, J. A.*;* HALLAK, J. E.*; et al.. Cannabidiol for the treatment of crack-cocaine craving: an exploratory double-blind study*. ***Brazilian Journal of Psychiatry***, v. 43, n. 05, p. 467-476, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1416>.

DE PETROCELLIS, L.*;* LIGRESTI, A.*;* SCHIANO MORIELLO, A.*; et al.. 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, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01166.x>.

DEABOLD, K. A.*;* SCHWARK, W. S.*;* WOLF, L.*; et al.. Single-dose pharmacokinetics and preliminary safety assessment with use of CBD-rich hemp nutraceutical in healthy dogs and cats*. ***Animals***, v. 09, n. 10, 01 out. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ani9100832>.

DEVANE, W. A.; DYSARZ, F. A.; JOHNSON, M. R.; MELVIN, L. S., HOWLETT, A. C.. *Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain – PubMed*. ***Mol. Pharmacol.***, v. 34, n. 05, p. 605-613, 1988. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2848184/>.

DEVINSKY, O.*;* CROSS, J. H.*;* LAUX, L.*; et al.. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the dravet syndrome*. ***New England Journal of Medicine***, v. 376, n. 21, p. 2011-2020, 25 maio 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611618>.

DEVINSKY, O.*;* MARSH, E.; FRIEDMAN, D.; *et al.. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial*. ***The Lancet Neurology***, v. 15, n. 03, p. 270-278, 2016. Disponível em: <https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(15)00379-8/fulltext>.

DEVINSKY, O.; PATEL, A. D.; THIELE, E. A.; *et al.. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome.* ***Neurology***, v. 90, n. 14, p. e1204-e1211, 03 abr. 2018.

Disponível em: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005254>.

DI MARZO, V.; BIFULCO, M.; DE PETROCELLIS, L.. *The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation.* ***Nature Reviews Drug Discovery***, v. 03, n. 09, p. 771-784, set. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrd1495>.

DI MARZO, V.; PISCITELLI, F.. *The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids.* ***Neurotherapeutics***, v. 12, n. 04, p. 692-698, 01 out. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0374-6>.

DIXON, W. E.. *The pharmacology of cannabis indica*. **Br. Med. J**., v. 02, n. 2030, p. 1517-1517, 1899. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2412674/>.

EIBACH, L.; SCHEFFEL, S.; CARDEBRING, M.; *et al.. Cannabidivarin for HIV-associated neuropathic pain: a randomized, blinded, controlled clinical trial*. ***Clinical Pharmacology and Therapeutics***, v. 109, n. 04, p. 1055-1062, 01 abr. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cpt.2016>.

FERBER, S. G.; NAMDAR, D.; HEN-SHOVAL, D.; *et al.. The "entourage effect": terpenes coupled with cannabinoids for the treatment of mood disorders and anxiety disorders.* ***Current Neuropharmacology***, v. 18, n. 02, p. 87-96, 04 set. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1570159x17666190903103923>.

FERRÈ, L.; NUARA, A.; PAVAN, G.; *et al.. Efficacy and safety of nabiximols (Sativex®) on multiple sclerosis spasticity in a real-life Italian monocentric study.* ***Neurological Sciences***, v. 37, n. 02, p. 235-242, 01 fev. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2392-x>.

FITZGERALD, K. T.; BRONSTEIN, A. C.; NEWQUIST, K. L.. *Marijuana poisoning*. ***Topics in Companion Animal Medicine***, v. 28, n. 01, p. 08-12, fev. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.03.004>.

FREEMAN, T. P.; HINDOCHA, C.; BAIO, G.; *et al.. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive*

Bayesian trial. ***The Lancet Psychiatry***, v. 07, n. 10, p. 865-874, 1 out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30290-x>.

FREUNDT-REVILLA, J.; KEGLER, K.; BAUMGÄRTNER, W.; *et al.. Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB1) in normal canine central and peripheral nervous system*. ***PLoS ONE***, v. 12, n. 07, 1 jul. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181064>.

GAMBLE, L. J.; BOESCH, J. M.; FRYE, C. W.; *et al.. Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs*. ***Frontiers in Veterinary Science***, v. 05, 23 jul. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00165>.

GOOD, P. D.; GREER, R. M.; HUGGETT, G. E.; *et al.. An open-label pilot study testing the feasibility of assessing total symptom burden in trials of cannabinoid medications in palliative care*. ***Journal of Palliative Medicine***, v. 23, n. 05, p. 650-655, 1 maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/jpm.2019.0540>.

HALBOUT, B.; HUTSON, C.; HUA, L.; *et al.. Long-term effects of THC exposure on reward learning and motivated behavior in adolescent and adult male rats*. ***Psychopharmacology***, v. 240, n. 05, p. 1151-1167, 1 maio 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06352-4>.

HANNON, M. B.; DEABOLD, K. A.; TALSMA, B. N.; *et al.. Serum cannabidiol, tetrahydrocannabinol (THC), and their native acid derivatives after transdermal application of a low-THC Cannabis sativa extract in beagles.* ***Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics***, v. 43, n. 05, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jvp.12896>.

HARPER, T. A. M.. *Conservative management of hip dysplasia*. ***Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice***, v. 47, n. 04, p. 807-821, 01 jul. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.02.007>.

HARTSEL, J. A.; BOYAR, K.; PHAM, A.; *et al.. Cannabis in veterinary medicine: cannabinoid therapies for animals*. *In*: GUPTA, R. C.; *et al*.. ***Nutraceuticals in Veterinary Medicine***. *Basel*/Switzerland: *Springer Nature Switzerland*, 2019, p. 121-155. Disponível

em: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-04624-8_10>.

HERKENHAM, M.; LYNN, A. B.; LITRLE, M. D.; *et al.. Cannabinoid receptor localization in brain (tetrahydrocannabinol/autoradiography/basal ganglla/hippocampus/cerebeilum)*. ***Proc. Nati. Acad. Sci***. USA, v. 87, p. 1932-1936, 1990. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC53598/pdf/pnas01030-0312.pdf>.

HILL, A.; MERCIER, M.; HILL, T.; *et al.. Themed section: cannabinoids.* ***British Journal of Pharmacology***, v. 167, p. 1629, 2012. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/toc/14765381/167/8>.

HOLDCROFT, A.. *A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management*. **Anesthesiology**, v. 104, n. 05, p. 1040-1046, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00000542-200605000-00021>.

HUIZENGA, M. N.; SEPULVEDA-RODRIGUEZ, A.; FORCELLI, P. A.. *Preclinical safety and efficacy of cannabidivarin for early life seizures*. ***Neuropharmacology***, v. 148, p. 189-198, 01 abr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.01.002>.

HURD, Y. L.; SPRIGGS, S.; ALISHAYEV, J.; *et al.. Cannabidiol for the reduction of cue-induced craving and anxiety in drug-abstinent individuals with heroin use disorder: a double-blind randomized placebo-controlled trial.* ***American Journal of Psychiatry***, v. 176, n. 11, p. 911-922, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101191>.

HURLEY, E. N.; ELLAWAY, C. J.; JOHNSON, A. M.; *et al.. Efficacy and safety of cannabidivarin treatment of epilepsy in girls with Rett syndrome: a phase 1 clinical trial*. ***Epilepsia***, v. 63, n. 07, p. 1736-1747, 1 jul. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.17247>.

HUSSAIN, S. A.; ZHOU, R.; JACOBSON, C.; *et al.. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome*. ***Epilepsy and Behavior***, v. 47, p. 138-141, 1 jun.

2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.009>.

JADOON, K. A.; RATCLIFFE, S. H.; BARRETT, D. A.; *et al.. Efficacy and safety of cannabidiol and tetrahydrocannabivarin on glycemic and lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group pilot study.* ***Diabetes Care***, v. 39, n. 10, p. 1777-1786, 1 out. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc16-0650>.

JANSSENS, M.; ESHUIS, J.; PEETERS, S.; *et al.. The pet-effect in daily life: an experience sampling study on emotional wellbeing in pet owners*. ***Anthrozoos***, v. 33, n. 04, p. 579-588, 03 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/08927936.2020.1771061>.

JAVADI-PAYDAR, M.; NGUYEN, J. D.; KERR, T. M.; *et al.. Effects of Δ9-THC and cannabidiol vapor inhalation in male and female rats*. ***Psychopharmacology***, v. 235, n. 09, p. 2541-2557, 01 set. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4946-0>.

JOHNSON, J. R.; BURNELL-NUGENT, M.; LOSSIGNOL, D.; *et al.. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain*. ***Journal of Pain and Symptom Management***, v. 39, n. 02, p. 167-179, fev. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008>.

KAUFMANN, R.; AQUA, K.; LOMBARDO, J.; *et al.. Observed impact of long-term consumption of oral cannabidiol on liver function in healthy adults*. ***Cannabis and Cannabinoid Research***, v. 08, n. 01, p. 148-154, 01 fev. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/can.2021.0114>.

KNAUB, K.; SARTORIUS, T.; DHARSONO, T.; *et al.. A novel self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) based on Vesisorb® formulation technology improving the oral bioavailability of cannabidiol in healthy subjects*. ***Molecules***, v. 24, n. 16, 16 ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules24162967>.

KOGAN, L.; SCHOENFELD-TACHER, R.; HELLYER, P.; *et al.. US veterinarians' knowledge, experience, and perception regarding the use of cannabidiol for canine medical conditions*. ***Frontiers in Veterinary Science***, v. 05, n. jan., 10 jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00338>.

KULPA, J. E.; PAULIONIS, L. J.; EGLIT, G. M. L.; *et al.. Safety and tolerability of escalating cannabinoid doses in healthy cats*. ***Journal of Feline Medicine and Surgery***, v. 23, n. 12, p. 1162-1175, 01 dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1098612x211004215>.

KULPA, J.; HENDERSON, R. G.; SCHWOTZER, D.; *et al.. Toxicological evaluation and pain assessment of four minor cannabinoids following 14-day oral administration in rats*. ***Cannabis and Cannabinoid Research***, v. 08, p. S25-S41, 01 set. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/can.2023.0049>.

LEO, L. M.; ABOOD, M. E.. *Cb1 cannabinoid receptor signaling and biased signaling*. ***Molecules***, v. 26, n. 17, 01 set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26175413>.

LIMA, I. S.; SOLCÁ, M. S.; TAFURI, W. L.; *et al.. Assessment of histological liver alterations in dogs naturally infected with Leishmania infantum*. ***Parasites and Vectors***, v. 12, n. 01, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3723-1>.

LOPEZ, H. L.; CESAREO, K. R.; RAUB, B.; *et al.. Effects of hemp extract on markers of wellness, stress resilience, recovery and clinical biomarkers of safety in overweight, but otherwise healthy subjects*. ***Journal of Dietary Supplements***, v. 17, n. 05, p. 561-586, 02 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/19390211.2020.1765941>.

CAMPORA, L.; *et al*.. *Cannabinoid receptor type 1 and 2 expression in the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis.* ***Am J Vet Res***.; p. 988-995, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.7.988>.

MAAYAH, Z. H.; RAPOSO, P. J. F.; SILVER, H.; *et al.. Metabolomic fingerprint of behavioral changes in response to full-spectrum cannabis extracts.* ***Frontiers in***

Pharmacology, v. 13, 25 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.831052>.

MACCALLUM, C. A.; RUSSO, E. B.. *Practical considerations in medical cannabis administration and dosing.* ***European Journal of Internal Medicine***, v. 49, p. 12-19, 01 mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004>.

MACHADO BERGAMASCHI, M.; HELENA COSTA QUEIROZ, R.; ZUARDI, A. W.; *et al.. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent*. ***Current Drug Safety***, v. 06, n. 04, p. 237-249, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/157488611798280924>.

MCGRATH, S.; BARTNER, L. R.; RAO, S.; *et al.. Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy.* ***Journal of the American Veterinary Medical Association***, v. 254, n. 11, p. 1301-1308, 01 jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.254.11.1301>.

MCGUIRE, P.; ROBSON, P.; CUBALA, W. J.; *et al.. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial*. ***American Journal of Psychiatry***, v. 175, n. 03, p. 225-231, 01 mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325>.

MEESON, R. L.; TODHUNTER, R. J.; BLUNN, G.; *et al.. Spontaneous dog osteoarthritis — a one medicine vision*. ***Nature Reviews Rheumatology***, v. 15, n. 05, p. 273-287, 01 maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0202-1>.

MEJIA, S.; DUERR, F. M.; GRIFFENHAGEN, G.; *et al.. Evaluation of the effect of cannabidiol on naturally occurring osteoarthritis-associated pain: a pilot study in dogs*. ***Journal of the American Animal Hospital Association***, v. 57, n. 02, p. 81-90, 1 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5326/jaaha-ms-7119>.

MÉNÉTREY, A.; *et al.. Assessment of driving capability through the use of clinical and psychomotor tests in relation to blood cannabinoids levels following oral administration of*

20 mg Dronabinol or of a cannabis decoction made with 20 or 60 mg Ag-THC. ***Journal of Analytical Toxicology***, v. 29, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jat/29.5.327>.

MERCATI, F.; DALL'AGLIO, C.; PASCUCCI, L.; *et al.. Identification of cannabinoid type 1 receptor in dog hair follicles*, ***Acta Histochemica*****,** v. 114, n. 01, p. 68-71, jan. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2011.01.003>.

MORALES, P.; HURST, D. P.; REGGIO, P. H.. *Molecular targets of the phytocannabinoids: a complex picture.* ***Progress in the chemistry of organic natural products***, v. 103, p. 103-131, 1 jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_4>.

NAFTALI, T.; MECHOULAM, R.; MARII, A.; *et al.. Low-dose cannabidiol is safe but not effective in the treatment for crohn's disease, a randomized controlled trial.* ***Digestive Diseases and Sciences***, v. 62, n. 06, p. 1615-1620, 01 jun. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4540-z>.

NDONG, C.; O'DONNELL, D.; AHMAD, S.; *et al.. Cloning and pharmacological characterization of the dog cannabinoid CB2 receptor*. ***European Journal of Pharmacology***, v. 669, n. 01-03, p. 24-31, 01 nov. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.08.002>.

NEALE, M.. *Efficacy and safety of cannabis for treating children with refractory epilepsy*. ***Nursing Children and Young People***, v. 29, n. 07, p. 32-37, 11 set. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.7748/ncyp.2017.e907>.

NICHOLS, J. M.; KAPLAN, B. L. F.. *Immune responses regulated by cannabidiol*. ***Cannabis and Cannabinoid Research***, v. 05, n. 01, p. 12-31, 01 mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/can.2018.0073>.

O'BRIEN, M.; MCDOUGALL, J. J.. *Cannabis and joints: scientific evidence for the alleviation of osteoarthritis pain by cannabinoids*. ***Current Opinion in Pharmacology***, v. 40, p. 104-109, 01 jun. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.03.012>.

PELLATI, F.; BORGONETTI, V.; BRIGHENTI, V.; *et al.. Cannabis sativa l. and nonpsychoactive cannabinoids: their chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer*. ***BioMed Research International***, v. 2018, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/1691428>.

PERTWEE, R. G.. *The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin*. ***British Journal of Pharmacology***, v. 153, n. 02, p. 199-215, jan. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442>.

PETERS, E. N.; MACNAIR, L.; MOSESOVA, I.; *et al.. Pharmacokinetics of cannabichromene in a medical cannabis product also containing cannabidiol and Δ9-tetrahydrocannabinol: a pilot study*. ***European Journal of Clinical Pharmacology***, v. 78, n. 02, p. 259-265, 01 fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03232-8>.

PETERS, E. N.; YARDLEY, H.; HARRISON, A.; *et al.. A randomized, double-blind, placebo-controlled, repeated-dose pilot study of the safety, tolerability, and preliminary effects of a cannabidiol (CBD)- and cannabigerol (CBG)-based beverage powder to support recovery from delayed onset muscle soreness (DOMS)*. ***Journal of the International Society of Sports Nutrition***, v. 20, n. 01, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15502783.2023.2280113>.

PLATT, S. R.; RADAELLI, S. T.; MCDONNELL, J. J.. *The prognostic value of the modified Glasgow Coma scale in head trauma in dogs*. ***Journal of Veterinary Internal Medicine***, v. 15, n. 06, p. 581-584, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2001.tb01594.x>.

PRETZSCH, C. M.; VOINESCU, B.; LYTHGOE, D.; *et al.. Effects of cannabidivarin (CBDV) on brain excitation and inhibition systems in adults with and without Autism Spectrum Disorder (ASD): a single dose trial during magnetic resonance spectroscopy*. ***Translational Psychiatry***, v. 09, n. 01, 01 dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0654-8>.

RENARD, J.; SZKUDLAREK, H. J.; KRAMAR, C. P.; *et al.*. Adolescent THC exposure causes enduring prefrontal cortical disruption of gabaergic inhibition and dysregulation of sub-cortical dopamine function. ***Scientific Reports***, v. 07, n. 01, 01 dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11645-8>.

RIVIERE, J. E.. *New technologies for application to veterinary therapeutics*. ***Handbook of Experimental Pharmacology***, v. 199, p. 191-210, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-10324-7_8>.

ROSENKRANTZ, H.; FLEISCHMAN, R. W.; GRANT, R. J.. *Toxicity of short-term administration of cannabinoids to Rhesus monkeys*. ***Toxicol Appl Pharmacol.***, v. 05, n. 01, p. 118-131, 1981. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/0041-008X(81)90122-8>.

ROSENKRANTZ, H.; HEYMAN' AND, I. A.; BRAUDE, M. C.. *Inhalation, parenteral and oral LD50 values of as-tetrahydrocannabinol in Fischer rats*. ***Toxicol Appl Pharmacol***, v. 28, n. 01, p. 18-27, 1974. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/0041-008x(74)90126-4>.

ROZANC, J.; KLUMPERS, L. E.; HUESTIS, M. A.; *et al.. Tolerability of high-dose oral Δ9-THC: implications for human laboratory study design*. ***Cannabis and Cannabinoid Research***, v. 09, n. 02, p. 437-448, 01 abr. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/can.2023.0209>.

ROZENTAL, A. J.; WEISBECK, B. G.; CORSATO ALVARENGA, I.; *et al.. The efficacy and safety of cannabidiol as adjunct treatment for drug-resistant idiopathic epilepsy in 51 dogs: a double-blinded crossover study*. ***Journal of Veterinary Internal Medicine***, v. 37, n. 06, p. 2291-2300, 01 nov. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jvim.16912>.

RUIZ, C. M.; TORRENS, A.; LALLAI, V.; *et al.. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of aerosolized ("vaped") THC in adolescent male and female rats*. ***Psychopharmacology***, v. 238, n. 12, p. 3595-3605, 01 dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05976-8>.

RUSSO, E. B.. *Beyond cannabis: plants and the endocannabinoid system.* ***Trends in***

Pharmacological Sciences, v. 37, n. 07, p. 594-605, 1 jul. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.04.005>.

RUSSO, E. B.. *History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet*. ***Chemistry & Biodiversity***, v. 04, n. 08, p. 1614-1648, 01 ago. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790144>.

RUSSO, E. B.. *The case for the entourage effect and conventional breeding of clinical cannabis: no "Strain," no gain*. ***Frontiers in Plant Science***, v. 09, 09 jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01969>.

RUSSO, E. B.; HOHMANN, A. G.. *Role of cannabinoids in pain management. In*: DEER, T., *et al.*. ***Comprehensive treatment of chronic pain by medical, interventional, and integrative approaches***. *New York*, *Springer New York*, p. 181-197, 2013.. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1560-2_18>.

RYCHEL, J. K.. *Diagnosis and treatment of osteoarthritis*. ***Topics in Companion Animal Medicine***, v. 25, n. 01, p. 20-25, fev. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.10.005>.

SCHLIENZ, N. J.; SPINDLE, T. R.; CONE, E. J.; *et al.. Pharmacodynamic dose effects of oral cannabis ingestion in healthy adults who infrequently use cannabis*. ***Drug and Alcohol Dependence***, v. 211, 01 jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107969>.

SHILO-BENJAMINI, Y.; LAVY, E.; YAIR, N.; *et al.. Therapeutic efficacy and pharmacokinetics of liposomal-cannabidiol injection: a pilot clinical study in dogs with naturally-occurring osteoarthritis*. ***Frontiers in Veterinary Science***, v. 10, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1224452>.

SILVER, R. J.. *The endocannabinoid system of animals*. ***Animals***, v. 09, n. 09, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ani9090686>.

SOLANO-GALLEGO, L.; MIRÁ, G.; KOUTINAS, A.; *et al.. LeishVet guidelines for the*

practical management of canine leishmaniosis. ***Parasites and Vectors***, v. 04, n. 01, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1756-3305-4-86>.

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

SOSA-HIGAREDA, M.; GUZMAN, D. S. M.; KNYCH, H.; *et al.. Twice-daily oral administration of a cannabidiol and cannabidiolic acid–rich hemp extract was well tolerated in orange-winged Amazon parrots (Amazona amazonica) and has a favorable pharmacokinetic profile*. ***American Journal of Veterinary Research***, v. 84, n. 04, 01 abr. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/ajvr.22.11.0197>.

MCGRATH, S.; BARTNER, L. R.; RAO, S.; KOGAN, L. R.; HELLYER, P. W.. *A report of adverse effects associated with the administration of cannabidiol in healthy dogs*, ***Journal of the American Holistic Veterinary Medical Association* (*JAHVMA*)**, v. 52, p. 34-38, 2018. Disponível em: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20193266951>.

SZAFLARSKI, J. P.; BEBIN, E. M.; COMI, A. M.; *et al.. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: expanded access program results*. ***Epilepsia***, v. 59, n. 08, p. 1540-1548, 01 ago. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.14477>.

TAYLOR, L.; CROCKETT, J.; TAYO, B.; *et al.. A phase 1, open-label, parallel-group, single-dose trial of the pharmacokinetics and safety of cannabidiol (CBD) in subjects with mild to severe hepatic impairment*. ***Journal of Clinical Pharmacology***, v. 59, n. 08, p. 1110-1119, 01 ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcph.1412>.

TAYO, B.; TAYLOR, L.; SAHEBKAR, F.; *et al.. A phase i, open-label, parallel-group, single-dose trial of the pharmacokinetics, safety, and tolerability of cannabidiol in subjects with mild to severe renal impairment*. ***Clinical Pharmacokinetics***, v. 59, n. 06, p. 747-755, 01 jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00841-6>.

THIELE, E. A.; MARSH, E. D.; FRENCH, J. A.; *et al.. Cannabidiol in patients with seizures*

associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. ***The Lancet***, v. 391, n. 10125, p. 1085-1096, 01 jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30136-3>.

THOMPSON, G. R.; ROSENKRANTZ, H.; SCHAEPPI, U. H.; *et al.. Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys*. ***Toxicology and Applied Pharmacology***, v. 25, p. 363-372, 1973. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/0041-008X(73)90310-4>.

TU, M.; YANG, M.; YU, N.; *et al.. Inhibition of cyclooxygenase-2 activity in subchondral bone modifies a subtype of osteoarthritis*. ***Bone Research***, v. 07, n. 01, 01 dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41413-019-0071-x>.

TZADOK, M.; ULIEL-SIBONI, S.; LINDER, I.; *et al.. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: the current Israeli experience*. ***Seizure***, v. 35, p. 41-44, 01 fev. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.004>.

VALASTRO, C.; CAMPANILE, D.; MARINARO, M.; *et al.. Characterization of endocannabinoids and related acylethanolamides in the synovial fluid of dogs with osteoarthritis: a pilot study*. ***BMC Veterinary Research***, v. 13, n. 01, 06 nov. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1245-7>.

VANDREY, R.; STITZER, M. L.; MINTZER, M. Z.; *et al.. The dose effects of short-term dronabinol (oral THC) maintenance in daily cannabis users.* ***Drug and Alcohol Dependence***, v. 128, n. 01-02, p. 64-70, 01 fev. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.08.001>.

VAUGHN, D.; KULPA, J.; PAULIONIS, L.. *Preliminary investigation of the safety of escalating cannabinoid doses in healthy dogs*. ***Frontiers in Veterinary Science***, v. 07, 11 fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00051>.

VAUGHN, D. M.; PAULIONIS, L. J.; KULPA, J. E.. *Randomized, placebo-controlled, 28-day safety and pharmacokinetics evaluation of repeated oral cannabidiol administration in healthy dogs*. ***American Journal of Veterinary Research***, v. 82, n. 05, p. 405-416, 2021.

Disponível em: <https://doi.org/10.2460/ajvr.82.5.405>.

VERRICO, C. D.; WESSON, S.; KONDURI, V.; *et al.. 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, 01 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001896>.

WAKSHLAG, J. J.; SCHWARK, W. S.; DEABOLD, K. A.; *et al.. Pharmacokinetics of cannabidiol, cannabidiolic acid, Δ9-tetrahydrocannabinol, tetrahydrocannabinolic acid and related metabolites in canine Serum after dosing with three oral forms of hemp extract*. ***Frontiers in Veterinary Science***, v. 07, n. 505, 04 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00505>.

WANG, Q.; MA, X.; NIU, Y.; *et al.. AB0037 genetic evidence reveals a causal role of white blood cell count in osteoarthritis*. ***Rheumatic Diseases***. Anais [...] [S.l.], BMJ, v. 82, n. 01, jun. 2023, p. 1197-1198. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.2561>.

WATKINS, P. B.; CHURCH, R. J.; LI, J.; *et al.. Cannabidiol and abnormal liver chemistries in healthy adults: results of a phase i clinical trial*. ***Clinical Pharmacology and Therapeutics***, v. 109, n. 05, p. 1224-1231, 01 maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cpt.2071>.

WILLEMS, A.; PAEPE, D.; MARYNISSEN, S.; *et al.. Results of screening of apparently healthy senior and geriatric dogs*. ***Journal of Veterinary Internal Medicine***, v. 31, n. 01, p. 81-92, 01 jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jvim.14587>.

WINSAUER, P. J.; MOLINA, P. E.; AMEDEE, A. M.; *et al.. Tolerance to chronic delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9-THC) in rhesus macaques infected with simian immunodeficiency virus*. ***Experimental and Clinical Psychopharmacology***, v. 19, n. 02, p. 154-172, abr. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/a0023000>.

XU, R. A.; XU, Z. S.; HU, L. F.; *et al.. Effects of repeated allopurinol administration on rat cytochrome P450 activity.* ***Pharmazie***, v. 68, n. 05, p. 365-368, maio 2013. Disponível em:

<https://doi.org/10.1691/ph.2013.2775>.

Y. GAONI, R. M.. *Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish*. ***Journal of the American Chemical Society***, v. 86, n. 08, p. 1646-1647, 1964. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja01062a046#>.

YEATES, J. W.. *Ethical principles for novel therapies inveterinary practice*. ***Journal of Small Animal Practice***, v. 57, n. 02, p. 67-73, 01 fev. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jsap.12402>.

YESHURUN, M.; SHPILBERG, O.; HERSCOVICI, C.; *et al.. Cannabidiol for the prevention of graft-versus-host-disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation: results of a phase ii study*. ***Biology of Blood and Marrow Transplantation***, v. 21, n. 10, p. 1770-1775, 01 out. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.05.018>.

ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A. S.; HALLAK, J. E. C.; *et al.. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinsons disease*. ***Journal of Psychopharmacology***, v. 23, n. 08, p. 979-983, nov. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881108096519>.

ZUARDI, A. W., CRIPPA, J. A. S.; DURSUN, S. M.; *et al.. Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder*. ***Journal of Psychopharmacology***, v. 24, n. 01, p. 135-137, jan. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881108096521>.

APÊNDICES

Apêndice A - Exames laboratoriais

Nome do Tutor:

Nome do Paciente:

Data:

Hemograma	Valor	ref
Eritrócitos		
Hematócrito		
Hemoglobina		
VCM		
HCM		
CHCM		
PPT		
MORFOLOGIA		
Neutrófilos		
Leucócitos		
Metamielócitos		
Bastonetes		
Segmentados		
Linfócitos		
Monócitos		
Eosinófilos		
Basófilos		
Plaquetas		

Bioquímico	Valor	Ref
Fosfatase Alcalina		
ALT		
AST		
GGT		
FA		
Bilirrubina TOTAL		
Bilirrubina direta		
Bilirrubina indireta		
Glicose		
Proteína total		
Albumina		
Globulina		
Ureia		
Creatinina		
Triglicerídeos		
Colesterol		
Potássio		
Sódio		
Fosforo		
Cloretos		

Fonte: do autor, 2024.

ANEXOS

Anexo A - Parecer favorável da CEUA (Comissão de Ética no Uso de Animais)

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

Fonte: UNILA, 2023.

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

Fonte: UNILA, 2023.

Anexo C - Certificado análise do extrato

CERTIFICADO DE ANÁLISE

Nome do cliente: Santa Cannabis
CPF/CNPJ: 33.628.420/0001-76
E-mail: contato@santacannabis.com.br
Telefone: (48) 9.9993-6608

Localizador Interno: AMOC00044A-2023

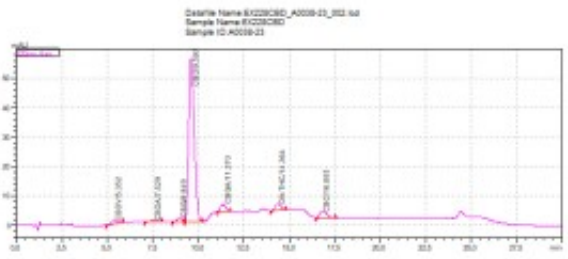
Nome da amostra: EX228CBD (corrigido: EX227CBD)
Concentração informada no rótulo: -
Lote de produção: EX228CBD
Tipo de amostra: Extrato Concentrado

Total de canabinoides 75,506%

1. Canabinoide majoritário *Canabidiol (CBD)*	643,219 mg/g	64,322%
2. Canabinoide secundário *Canabicromeno (CBC)*	29,852 mg/g	2,985%
3. Canabinoide terciário *Delta-9-tetrahidrocanabinol (D9-THC)*	24,517 mg/g	2,452%
4. Demais canabinoides	57,468 mg/g	5,747%
5. Outros componentes	244,944 mg/g	24,494%

Canabinoides identificados

1 Canabidivarina (CBDV)	1,256%
2 Canabigerol (CBG)	1,485%
3 Canabidiol (CBD)	64,322%
4 Tetrahidrocanabivarina (THCV)	N.D.
5 Canabinol (CBN)	N.D.
6 Delta-9-tetrahidrocanabinol (D9-THC)	2,452%
7 Delta-8-tetrahidrocanabinol (D8-THC)	N.D.
8 Canabicromeno (CBC)	2,985%
9 Ácido Canabidivarínico (CBDVA)	N.D.
10 Ácido Canabidiólico (CBDA)	0,639%
11 Ácido Tetrahidrocanabidivarínico (THCVA)	N.D.
12 Ácido Canabigerólico (CBGA)	2,366%
13 Ácido delta-9-tetrahidrocanabinólico (THCA-A)	N.D.
14 Ácido Canabicomênico (CBCA)	N.D.



Observações

N.D. = Não Detectado
<LOQ = Abaixo do Limite de Quantificação

Cuidy Pesquisa e Desenvolvimento - CNPJ 38.162.920/0001-89 - CRF/PB 07953
Responsável Técnico: Farmacêutico Murilo Chaves Gouvêa - CRF/PB 06251

Fonte: CUIDY, 2023.