



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE

AMANDA THAUANY PEREIRA RODRIGUES

**Propriedades terapêuticas de substâncias da *Cannabis sativa* na
clínica médica de cães**

BRASÍLIA

2022

AMANDA THAUANY PEREIRA RODRIGUES

**Propriedades terapêuticas de substâncias da *Cannabis sativa* na
clínica médica de cães**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Faculdade de Ciências da
Educação e Saúde para obtenção do grau
de bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Edel Donato

BRASÍLIA

2022

AMANDA THAUANY PEREIRA RODRIGUES

**Propriedades terapêuticas de substâncias da *Cannabis sativa* na
clínica médica de cães**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Faculdade de Ciências da
Educação e Saúde para obtenção do grau
de bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Edel Donato

Brasília, 22 de Junho de 2022.

Banca examinadora

Prof. MSc. Lucas Edel Donato

Prof. MSc. Bruno Alvarenga dos Santos

M.V. Camila Carvalho

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por sua misericórdia, bênçãos infinita, bondade e amor.

A minha mãe pela vida, por todo o seu apoio, amor incondicional, por sempre ter acreditado no meu potencial e por todos os seus esforços para que hoje eu pudesse ser quem sou. Batalhou para me proporcionar tudo de melhor que o mundo pode oferecer. Juntamente à Deus, foi e é meu alicerce.

Às minhas avós Rosângela e Luzanira e ao meu avô Valdecídio, pelo apoio, incentivo, cuidado e contribuição na minha formação pessoal.

A Victória por ter me ensinado valiosas lições sobre a vida, persistência e sobre amor incondicional.

A minha tia Angélica pela contribuição, dedicação, apoio, cuidado e carinho maternal. Por ter acreditado nos meus sonhos e pelo suporte. Palavras são incapazes de descrever minha eterna gratidão.

A minha tia Janaína, que colaborou com meu processo de alfabetização, me apresentou o fantástico mundo da leitura, me ensinou sobre cultura, arte e agregou muito aos meus conhecimentos.

Ao José Augusto, Josefa e Fátima Ivanoski, pessoas que me acolheram em sua família, me ensinaram sobre os frutos do estudo, me apoiaram e ajudaram minha mãe a me guiar pelos melhores caminhos possíveis.

Ao Dr. Carlos Augusto Nunes, por me apresentar a veterinária.

Ao Rômulo, um grande amigo que conheci durante a graduação.

A todos os professores que me ensinaram e me ampararam por todos os meus anos escolares e acadêmicos, certamente, tens uma participação mais do que significativa na minha jornada.

A todos os profissionais da área que contribuíram com minha formação.

Ao Professor Lucas Edel, meu orientador, por estar sempre presente, disposto a me instruir e pelo empenho. Foi uma honra ser sua orientanda.

A Maya e Tutty, minhas companheiras de vida e melhores amigas.

Aos demais que participaram da minha caminhada, direta ou indiretamente, meu mais sincero agradecimento.

RESUMO

A fitoterapia é uma área da medicina complementar que visa o estudo das plantas para fins terapêuticos. A *Cannabis sativa* é uma planta, popularmente conhecida como maconha, composta por mais de 400 substâncias, entre elas 60 tipos de canabinóides (CBs), destacando-se pela finalidade terapêutica: o canabidiol (CBD) e o tetrahydrocannabinol (THC). O sistema endocanabinóide é uma rede neuromoduladora amplamente distribuída pelo sistema nervoso central (SNC), que atua centralmente no desenvolvimento do sistema nervoso. Ao passo que no sistema nervoso já desenvolvido, desempenha papel essencial no ajuste de diversos papéis cognitivos e fisiológicos, modulando a atividade e função neuronal. A utilização milenar da *Cannabis* para fins terapêuticos e a descriminalização desse tipo de uso abriu precedentes para o desenvolvimento de trabalhos sobre a eficácia do uso de substâncias dessa planta para fins terapêuticos. Frente à ineficácia do tratamento usualmente utilizado para osteoartrite, ansiedade e síndrome epiléptica, além dos efeitos adversos, faz-se necessário o desenvolvimento de novas drogas que não possuam efeitos colaterais significativos. O uso do óleo de CBD no tratamento da osteoartrite tem se demonstrado promissor em diversos trabalhos científicos, no entanto, julga-se necessário estudos aplicados à afecções da clínica médica de cães para melhor elucidação da farmacocinética dos canabinóides e exploração da farmacodinâmica desses compostos.

Palavras-chaves: Canabinóides; CBD; THC; Síndrome epiléptica; Osteoartrite; Ansiedade

ABSTRACT

Phytotherapy is a part of complementary medicine that aims to study plants for therapeutic purposes. Cannabis sativa is a plant, popularly known as marijuana, composed by over 400 substances, between them 60 types of cannabinoids (CBs), standing out because of their therapeutic effect: the cannabidiol (CBD) and the tetrahydrocannabinol (THC). The endocannabinoid system is a neuromodulatory network widely distributed by the central nervous system (CNS), that works in the development of the nervous system. While in the already developed nervous system, it plays an essential role adjusting several cognitive and physiological roles, modulating the neural functional and activity. The milenar use of C.sativa and the decriminalization of the therapeutic use made possible the development of several studies about the effective use of substances of this plant with therapeutic purposes. Front of inefficacy of the preconized treatment for osteoarthritis, anxiety and epileptic syndrome, additionally the adverse effects, makes necessary the development of new drugs with lower significant collateral effects. The use of CBD oil in the treatment of osteoarthritis has shown promissory, however, makes necessary pharmacological studies applied in medical clinic of dogs to better elucidate the exploration of the composite dynamics.

Key words: Cannabinoids; CBD; THC; Epileptic syndrome; Osteoarthritis; Anxiety.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEA - Anandamida ou N-araquidoniletanolamina

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CAS - Chemical Abstracts Service

CBs - Canabinóides

CBD - Canabidiol

CB1 - Receptor Canabinóide 1

CB2 - Receptor Canabinóide 2

CFM - Conselho Federal de Medicina

CRMV - Conselho Federal de Medicina Veterinária

MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

NCCAM - National Center for Complementary and Alternative Medicine

OA - Osteoartrite

OMS - Organização Mundial da Saúde

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

SEC - Sistema endocanabinóide

SNC - Sistema Nervoso Central

THC - Tetrahydrocannabinol

2-AG - 2- araquidonilglicerol

Δ^8 -**THC** - Δ^8 - tetrahydrocannabinol

Δ^9 - **THC** - Δ^9 - tetrahydrocannabinol

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVOS	8
3. METODOLOGIA	9
4. REVISÃO DE LITERATURA	10
4.1 MEDICINA COMPLEMENTAR	10
4.2 FITOTERAPIA	10
4.2.1 REGULAMENTAÇÃO DO USO DE FITOTERÁPICOS NO BRASIL	11
4.3 REGULAMENTAÇÃO DO USO DA <i>CANNABIS</i>	12
4.3.1 PRESCRIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS DA <i>CANNABIS</i>	13
4.4 HISTÓRIA DO USO TERAPÊUTICO DA <i>CANNABIS SATIVA</i>	14
4.4.1 HISTÓRIA DO USO NA MEDICINA-VETERINÁRIA	16
4.5 FARMACOCINÉTICA	17
4.6 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE	20
4.7 APLICAÇÕES TERAPÊUTICA NA CLÍNICA MÉDICA DE CÃES	23
4.7.1 EPILEPSIA	23
4.7.2 OSTEOARTRITE	24
4.7.3 ANSIEDADE	26
5. CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS	29

1.INTRODUÇÃO

A fitoterapia é uma área da medicina complementar que engloba preparações fitofarmacológicas, medicamentos fitoterápicos e a etnobotânica, visando a administração profilática, curativa ou paliativa. Caracteriza-se por ser uma das práticas terapêuticas mais antigas da humanidade, sendo citada em relatos de 3.000 a.C. (UFJF, 2010).

A *Cannabis sativa* é uma planta exótica trazida pelos negros escravizados durante a colonização portuguesa do Brasil. Popularmente conhecida como “maconha”, é composta por mais de 400 substâncias e 60 tipos de canabinóides, destacando-se pela finalidade terapêutica: o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

O sistema endocanabinóide (SEC) pode ser definido como uma complexa rede moduladora vastamente difundida pelo sistema nervoso central composta por canabinóides endógenos, receptores de canabinóides, enzimas responsáveis pela síntese, transporte e degradação dos endocanabinóides (LU; MACKIE, 2021). Os ligantes desses receptores canabinóides podem ser de origem endógena (endocanabinóides), exógena (canabinóides) ou sintética (COSTA *et al.*, 2011). Em virtude da multifuncionalidade dos componentes do SEC conferindo vasta ações neurológicas e da característica lipofílica dos canabinóides, verte-se interesses particularmente relevantes no tratamento de afecções do sistema neurológico (DEIANA *et al.*, 2011).

Desde a domesticação do cão, milhares de anos atrás, este vem sendo seu melhor amigo. Perante a evolução dos estudos científicos acerca do uso terapêutico de substâncias da *Cannabis* na medicina humana, os tutores e os médicos-veterinários começaram a cogitar possíveis efeitos benéficos em afecções da clínica médica dos animais de companhia. Apesar dos poucos estudos existentes sobre o tema aplicado à saúde animal, é de notória relevância suas aplicações terapêuticas como na analgesia, epilepsia e processos inflamatórios, como a osteoartrite (SOUSA, 2017)

Frente aos efeitos colaterais e da necessidade constante de ajuste na dosagem dos medicamentos utilizados no tratamento alopático, faz-se necessário a busca de

novos medicamentos, mais eficazes e com menores efeitos maléficos ao organismo (SOUZA, 2017).

O presente estudo teve por objetivo uma revisão literária narrativa acerca do uso de substâncias derivadas da Cannabis na clínica médica de cães. A pesquisa se deu por meio de plataformas, como PubMed, Lilacs, SciELO e Google Acadêmico, utilizando como palavras chaves: canabinóides, cães, cannabis, sistema endocanabinóide e veterinária.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 MEDICINA COMPLEMENTAR

A medicina complementar é um conjunto diversificado de sistemas, práticas, terapias e atenção à saúde não pertencentes ao sistema convencional. É considerada complementar por ser utilizada concomitantemente às terapias convencionais. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimula o uso da medicina complementar nos sistemas de saúde, desde que preconizando-se o desenvolvimento de políticas que obedeçam a requisitos de segurança, eficácia, qualidade, uso racional e acesso (CHEHUEN NETO *et al*, 2011).

De acordo com o *National Center for Complementary and Alternative Medicine* dos Estados Unidos da América (NCCAM), essas práticas podem ser divididas nas seguintes categorias: sistemas médicos completos (homeopatia, naturopatia e medicinas tradicionais, como a chinesa e a ayurvédica); intervenções mente-corpo (como a meditação e oração); Terapias baseadas na biologia (terapia ortomolecular e fitoterapia); Métodos de manipulação corporal (como a quiropraxia, osteopatia e massagens); e Terapias energéticas (incluindo o qi gong, reiki e magnetoterapia) (CRUZ, 2008).

O aumento da popularidade da medicina complementar reflete mudanças nas necessidades e dos valores na sociedade moderna em geral. Entre os fatores responsáveis pelo crescimento da estima por técnicas terapêuticas complementares estão: o aumento de doenças crônicas, do acesso às informações em saúde e da consciência de direito à qualidade de vida. (RODRIGUES NETO; FARIA; FIGUEIREDO, 2008).

4.2 FITOTERAPIA

Dentre as práticas propostas pela medicina complementar a fitoterapia é uma das práticas terapêuticas mais antigas da humanidade, havendo relatos de 3.000 a.C. O termo fitoterapia deriva do grego *therapeia* e *phyton*, em tradução livre “terapia vegetal”, e diz respeito ao estudo das plantas medicinais e suas aplicações na cura ou profilaxia de doenças. Além das preparações fitofarmacológicas e dos medicamentos fitoterápicos, engloba também o uso popular das plantas (etnobotânica) (UFJF, 2010).

Ao longo dos séculos, as plantas e outros seres vivos, lançaram mão de meios para sobreviver e poder se defenderem de predadores, como herbívoros e patógenos. Dentro deste contexto, o reino vegetal desenvolveu suas próprias defesas químicas, uma das razões pelas quais a constituição química das plantas é tão complexa e o porquê dessas sintetizarem compostos para atuar em alvos específicos do organismo do predador, como os terpenos, taninas e quininas. Os metabólitos secundários das plantas são desenvolvidos para se auto regular, podendo estes também alcançar efeitos terapêuticos em alterações do organismo de outros seres vivos (FERREIRA; PINTO, 2010).

A realização de testes clínicos para comprovação dos efeitos terapêuticos das plantas é um feito relativamente novo. No entanto, já há o entendimento que enquanto os medicamentos possuem, em sua quase totalidade, apenas um único princípio ativo responsável pelo efeito farmacológico, as plantas detêm de diversas substâncias que atuam em alvos farmacológicos diversos (FERREIRA; PINTO, 2010).

4.2.1 REGULAMENTAÇÃO DO USO DE FITOTERÁPICOS NO BRASIL

A falta de informação gera percepção de que produtos naturais não possuem efeitos colaterais ou contra indicações, sendo essa uma inverdade e requerendo que os medicamentos fitoterápicos sejam utilizados com cautela (FERREIRA; PINTO, 2010).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão responsável pela regulamentação do registro de medicamentos para uso humano (BRASIL, 1999). No que concerne aos medicamentos de uso exclusivamente veterinário, compete ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) as normas complementares referentes à fabricação, ao controle de qualidade, à comercialização e ao emprego dos produtos de uso veterinário, e demais medidas pertinentes para a normatização (BRASIL, 2004).

O Art. 38 da Portaria nº 344/98, permite a prescrição por parte de médicos-veterinários de medicamentos humanos de uso controlado para o tratamento de animais, salvo algumas exceções. Cabe ao Conselho Regional de Medicina-Veterinária (CRMV) a regulamentação e fiscalização da prescrição de medicamentos por parte de médicos-veterinários (CRMV, 2022).

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 26, de 13 de maio de 2014, da ANVISA, regulamenta o registro de medicamentos fitoterápicos. De acordo com o Art. 3° e inciso XI desta resolução, fitoterápico é o produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias vegetais isoladas, incluindo medicamentos fitoterápicos, podendo ser proveniente de uma única ou mais espécies vegetais. Ainda conforme essa RDC, são considerados medicamentos fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade. Não incluindo nesta classificação compostos de substâncias ativas isoladas ou altamente purificadas e nem associações dessas com outros extratos, sejam vegetais ou animais (BRASIL, 2014).

Segundo a RDC n° 24, de 14 de junho de 2011, fitofármacos são substâncias purificadas e isoladas, obtidas a partir de matéria-prima vegetal com estrutura química definida e atividade farmacológica. São utilizados como ativo em medicamentos com propriedade profilática, paliativa ou curativa, excetuando-se compostos isolados que sofram qualquer etapa de semi-síntese ou modificação de sua estrutura química (BRASIL, 2011).

Conforme explicitado no Art. 17 da RDC n° 26 (2014), a segurança e eficácia dos medicamentos fitoterápicos devem ser comprovadas por ensaios não clínicos e clínicos de segurança e eficácia; ou por registro simplificado. Não obstante, os medicamentos fitoterápicos devem obrigatoriamente ser acompanhados de bula e com *layout* dos rótulos das embalagens em consonância ao elucidado na RDC n° 71, de 22 de dezembro de 2009.

4.3 REGULAMENTAÇÃO DO USO DA CANNABIS

O Decreto Federal N° 8.840, 24 de agosto de 2016, Artigo 2°, inciso XX, define como produto veterinário “Toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada cuja a administração seja aplicada de forma individual ou coletiva... E todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas...” (BRASIL, 2016). Consonante a isso, a Resolução N° 1.318, de 06 de abril de 2020, no artigo 2°. inciso II, descreve como produto de uso animal: “Qualquer medicamento, insumo ou correlato, fabricado para uso humano ou animal, que seja

distribuído, guardado, prescrito, manipulado ou usado com a finalidade exclusiva de atenção à saúde dos animais” (BRASIL, 2020).

Conforme descrito pelo Conselho Federal de Medicina Veterinária (2022) não há Lei que regule o uso de canabinóides por médicos veterinários, conferindo a ausência de respaldo jurídico desses profissionais. De acordo com o órgão, para prescrição de substâncias com tais princípios ativos, devem os médicos veterinários delimitar de forma objetiva o diagnóstico do paciente e obter autorização judicial para realizar a prescrição necessária, garantindo, assim, a segurança jurídica. No entanto, de acordo com o órgão, os profissionais já possuem autorização para prescrever substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, previstos no Art. 38 da Portaria nº 344/98.

Conforme regulamenta a RDC nº 327, de 09 de dezembro de 2019, Art. 3º, inciso IX, produto à base de *Cannabis* é definido como: “produto industrializado, objeto de Autorização Sanitária pela ANVISA, destinado à finalidade medicinal, contendo como ativos, exclusivamente, derivados vegetais ou fitofármacos da *Cannabis sativa*...”. Ainda, a prescrição do produto de Cannabis com teor de THC até 0,2% deve ser acompanhada da Notificação de Receita “B”. Já a prescrição de produtos com teor de THC acima de 0,2%, deve ser acompanhada de Notificação de Receita “A” (BRASIL, 2019).

4.3.1 PRESCRIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS DA CANNABIS

Desde 2014, os médicos foram liberados para prescrever o canabidiol para uso terapêutico. Segundo a RDC nº 327, de 09 de dezembro de 2019, a prescrição deve ser feita por profissional devidamente habilitado, diretamente responsável pelo paciente, em condições clínicas de ausência de alternativas terapêuticas, seguindo a ética médica e em receituário sujeito a controle especial do tipo B, para produtos com até 0,2% de THC, e A, para produtos com teor de THC superior a 0,2%.

Ainda segundo a RDC nº 327 (2019), os pacientes ou seus responsáveis legais devem assinar duas vias do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), onde uma será portada pelo paciente e outra pelo médico responsável pela prescrição. A indicação e forma de uso dos produtos são de responsabilidade do médico, que por sua vez, deve informar os pacientes dos riscos à saúde, condições regulatórias do produto, possíveis efeitos adversos e cuidados na utilização.

Os produtos devem ser dispensados exclusivamente por farmácias ou drogarias mediante apresentação de receituário e por profissionais farmacêuticos. A mesma resolução também determina os procedimentos para a importação de produtos da *Cannabis* (BRASIL, 2019).

4.4 HISTÓRIA DO USO TERAPÊUTICO DA *CANNABIS SATIVA*

A *Cannabis* é um gênero de planta pertencente à família *Moraceae*, popularmente conhecida como “maconha” e historicamente também denominada “cânhamo”, cuja espécie mais notória é a *Cannabis sativa*. Este arbusto cresce livremente em várias partes do mundo, precipuamente nas regiões tropicais e temperadas (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Segundo Spitzer-Ramon (2019), por um período longo, a taxonomia do gênero *Cannabis* era inconclusiva. Atualmente, há entendimento geral entre os taxonomistas botânicos que possivelmente existem quatro espécies do gênero *Cannabis*: *C. sativa*, *C. indica*, *C. ruderalis* e *C. afghanica*. Amplamente, a espécie mais cultivada é a *C. sativa*, provavelmente por ser a espécie quimicamente mais valorosa.

É normalmente uma planta dióica, possuindo espécimes masculinas e femininas. O sexo dessa espécie é determinado por meio dos cromossomos heteromórficos, onde o masculino é heterogamético (XY) e o feminino homogamético (XX), onde os espécimes masculinos podem ser diferenciados dos femininos durante a floração. Técnicas moleculares podem ser empregadas para a diferenciação em estágios iniciais. Ocasionalmente, o sexo fenotípico demonstra certa flexibilidade, levando à formação de hemafroditas ou inflorescências bissexuais (ELSOHLY *et al.*, 2017).

Abaixo, na figura 01, uma fotografia de um espécime feminino da *C. sativa*.

Figura 01 - Espécime feminino da *Cannabis sativa*



Fonte: SPITZER-RAMON *et al.*, 2019

De acordo com o Ministério das Relações Exteriores do Brasil, a planta teria sido introduzida na flora do país aproximadamente em 1549, com a chegada das primeiras caravelas portuguesas no Brasil. As sementes da *C. sativa* teriam sido trazidas em bonecas de pano pelos escravizados. Em 1563, é registrado um dos primeiros relatos em português do uso medicinal, descrito em um livro "Colóquios do Simples e Drogas da Índia" de Garcia da Orta, em forma de diálogo entre dois personagens (CARLINI, 2006).

No século XVII, a coroa portuguesa passou a incentivar a cultura da *C. sativa*. Segundo registros, a carta enviada pelo Vice-Rei ao Capitão General e Governador da Capitania de São Paulo, havia a recomendação do plantio de "dezesseis sacas com 39 alqueires" de sementes de maconha por interesse da Metrópole (CARLINI, 2006).

Com o passar do tempo, o uso não medicinal se disseminou entre os escravizados, atingindo também os indígenas nativos do Brasil, que passaram a cultivar a planta para uso próprio. Devido ao cultivo compenetrado nas camadas socioeconômicas mais baixas, não haviam regulamentações quanto ao uso e cultivo de tal. Alguns registros históricos afirmam que, em exceção a isso, a rainha Carlota Joaquina, esposa do Rei D. João VI, fazia uso habitual do chá de maconha (CORRÊA *et al.*, 2020).

Na segunda metade do século XIX, com a chegada de notícias dos efeitos hedonísticos da maconha, o cenário começou a se modificar. Contudo, foi o uso medicinal da planta que teve maior aceitação pela comunidade médica da época, conforme descrito em no famoso “*Formulário e Guia Médico*” de Pedro Luiz Napoleão Chernoviz, de 1888 (CARLINI, 2006).

Já na década de 1930 a maconha continuava a ser citada por obras de cunho médico e produtos farmacêuticos, sendo descritas como hipnótica, analgésica, anti-espasmódico, eficaz para asma, insônia, úlcera gástrica, entre outras desordens. Também nessa década, a repressão ao uso da maconha se intensificou no Brasil, havendo contradições a respeito da origem do conceito pejorativo conferido ao uso terapêutico, tanto quanto ao recreativo (CARLINI, 2006).

Em 1961, a censura ao uso da maconha atingiu o seu clímax, durante a convenção única sobre drogas narcóticas das Nações Unidas, com a classificação da *Cannabis* como altamente perigosa e detentora de efeitos nocivos superiores aos terapêuticos, havendo sido comparada à drogas ilícitas como a heroína e a cocaína (COSTA *et al.*, 2011).

4.4.1 HISTÓRIA DO USO NA MEDICINA-VETERINÁRIA

O primeiro relato conhecido do uso da *Cannabis* na medicina-veterinária data-se em 1607 pelo autor Edward Topsell, onde as sementes da planta eram misturadas à ração dos cavalos com o intuito de ganho de peso. Em 1800, os veterinários norte-americanos prescreviam rotineiramente medicamentos com altas doses de componentes da *Cannabis* para o tratamento de cólica equina (BRIYNE *et al.*, 2021).

Escritores gregos relatam diversas aplicações terapêuticas para uso humano e veterinário, com partes distintas da erva: as folhas secas para epistaxe, as sementes como agente anti helmíntico e, quando imersas em um líquido, pressionadas, aquecidas e instiladas no ouvido, usada para dores e inflamações no otológicas (BRIYNE *et al*, 2021).

Na Índia, em 1843, o médico irlandês William O'Shaughnessy, inspirado pelos possíveis efeitos da *Cannabis* nos órgãos digestivos, o sistema nervoso e os presumíveis efeitos no alívio da dor, iniciou seus estudos em animais, oferecendo alimentos com compostos da *Cannabis* e avaliando o comportamento dos animais. Em todos os estudos, os animais se recuperaram e após algumas horas apresentaram comportamento "animado" (BRIYNE *et al*, 2021).

Os últimos 10 a 15 anos foram de ressurgimento do interesse pela *Cannabis*. A descriminalização e a legalização dessa planta em numerosos países certamente abriu precedentes para pesquisas médicas relevantes acerca do potencial da *Cannabis* como agente terapêutico curativo ou paliativo para diversas desordens, como anti-inflamatória, analgésica, anti epiléptica, entre outro. A desmarginalização do uso de substâncias dessa planta para fins terapêuticos na medicina humana, abre precedentes para o uso veterinário visto que, essas duas ciências se completam uma vez que frequentemente medicamentos humanos são testados em animais antes de chegarem ao mercado (AMIN; ALI, 2019)

4.5 FARMACOCINÉTICA

A *Cannabis sativa* é composta por mais de 400 substâncias, abrangendo 60 tipos de canabinóides (CBs), destacando-se pela finalidade terapêutica: o canabidiol (CBD) e o tetrahydrocannabinol (THC), sendo o este último o principal responsável pelos efeitos psicotrópicos (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

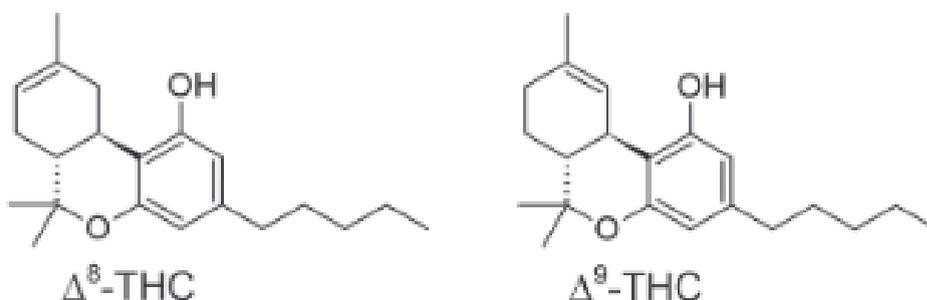
O termo "canabinóide" foi atribuído ao grupo de compostos com 21 átomos de carbono presentes na *Cannabis sativa*, além dos ácidos carboxílicos, análogos e possíveis produtos de transformação. Os compostos CBs podem ser classificados como terpenofenóis e são encontrados exclusivamente no gênero *Cannabis* (ELSOHLY *et al.*, 2017). A concentração dos CBs na *Cannabis* varia conforme fatores genéticos, ambientais, tempo de cultivo (maturação) e tratamento da amostra

(secagem, estocagem, extração e condições de análise (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

O Δ^8 -THC e o Δ^9 -THC são os dois principais componentes psicoativos da *Cannabis*. O Δ^8 -tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC) é um isômero posicional do Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), diferindo-se pela localização da dupla ligação no anel alicíclico (REBER *et al.*, 2022).

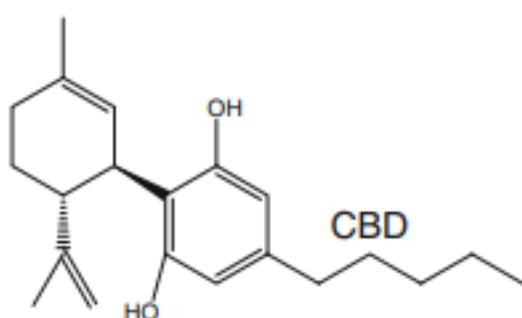
Na figura 02, há a representação tridimensional das moléculas do Δ^8 -THC e do Δ^9 -THC. Já na figura 03, há a representação da molécula do CBD.

Figura 02 - Estrutura química do Δ^8 -THC e do Δ^9 -THC



Fonte: Tegen; Klumpers, 2022

Figura 03 - Estrutura química do CBD



Fonte: Deiana *et al.*, 2010

A farmacocinética e os efeitos observados com o uso medicinal da *Cannabis* variam conforme a formulação e a via de administração. CBs administrados por via intravenosa apresentam farmacocinética similar a administrada por inalação, onde as concentrações plasmáticas tanto do THC, quanto do CBD, rapidamente atingem

a concentração máxima, em cerca de 3 a 10 minutos. Características como número, duração e intervalo entre a inalação, tempo em apnéia, volume inalado, dispositivo para inalação e do próprio sujeito influenciam a biodisponibilidade (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018).

A distribuição por via inalatória ou oromucosal evita ou reduz o metabolismo de primeira passagem observado após a administração oral. A via de administração oromucosal promove rápida absorção, produzindo concentrações no plasma relativamente mais altas do que quando comparada a via oral, porém menores quando comparadas a inalação (BRIOSCHI *et al.*, 2020).

O CBD e o THC são altamente lipofílicos e possuem baixa biodisponibilidade quando administrados por via oral, estimada em 6%. Após a administração oral, esses canabinóides exibem absorção variável e sofre extenso metabolismo hepático de primeira passagem, culminando em menor concentração plasmática quando comparada a expressa pela inalação e requerendo tempo mais longo para atingir-se o pico de concentração, por volta de 120 minutos (DEABOLD *et al.*, 2019).

Em cães, enquanto a administração do CBD não possui efeitos colaterais significantes, este quando em combinação ao THC, de maneira dose-dependente, promove diversos eventos adversos e sinais neurológicos, como hiperestesia e déficits proprioceptivos. Tais alterações sugerem que a administração sinérgica desses dois canabinóides potencializa os efeitos psicoativos e fisiológicos do THC (YU; RUPASINGHE, 2021).

Os CBs são rapidamente propagados em órgãos bem vascularizados, como fígado, coração, pulmões e cérebro, sendo essa distribuição prejudicada em doenças que dificultam a permeabilidade das barreiras sangue-tecido. O uso crônico pode ocasionar acúmulo dessas substâncias nos tecidos adiposos. No contexto de subnutrição, a liberação e a redistribuição pode ocorrer por várias semanas ou meses (CORRÊA *et al.*, 2020).

O metabolismo dessas substâncias é predominantemente hepático por via da proteína enzimática citocromo P450 (CYP 450), isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. O THC é primordialmente metabolizado em 11-hidroxi-THC, o principal metabólito ativo do tetrahydrocannabinol, e depois em 11-carboxi-THC por glucoronidação com subsequente excreção nas fezes e urina. Por sua vez, o CBD também é metabolizado principalmente no fígado pelas enzimas CYP2C19 e CYP3A4, adicionalmente, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6. Após a

hidroxilação em 7-hidróxido-CBD, há o metabolismo e excreção por meio das fezes e, em menor quantidade, na urina (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018).

4.6 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

O sistema endocanabinóide (SEC) é uma rede neuromoduladora amplamente distribuída pelo sistema nervoso central (SNC), excetuando-se o tronco encefálico, presente em quase todas espécies animais, incluindo vertebrados e invertebrados. Atua em papel central no decurso do desenvolvimento do sistema nervoso. Ao passo que, no sistema nervoso já desenvolvido, desempenha papel essencial no ajuste de diversos papéis cognitivos e fisiológicos, modulando a atividade e função neuronal (LU; MACKIE, 2021). Essa complexa rede é composta por canabinóides endógenos, receptores de canabinóides, enzimas responsáveis pela síntese, transporte e degradação dos endocanabinóides (COSTA *et al.*, 2011).

A maioria dos componentes do SEC são multifuncionais, razão pela qual esse influencia e é influenciado por numerosas vias de sinalização. Como os receptores acoplados à proteína G, os receptores CB1 e CB2 apresentam diversidade funcional, onde diferentes ligantes irão favorecer conformações distintas e, assim, agonistas estruturalmente diversificados podem estimular vias de sinalização muito diferentes, resultando em efeitos biológicos diversos (LU; MACKIE, 2021).

O avanço científico possibilitou o desenvolvimento de análogos do THC e por meio desses a identificação de possíveis locais de ação dos CBs a nível cerebral. Desse modo, em 1988, foi identificado um receptor ativado pelo THC e seus análogos, o receptor canabinóide 1 (CB1). Em 1993, foi identificado o receptor canabinóide 2 (CB2) e, posteriormente, os ligantes endógenos (FONSECA *et al.*, 2013). Os ligantes dos receptores canabinóides podem ser classificados em: endógenos (endocanabinóides), derivados da *Cannabis* (fitocanabinóides ou canabinóides) e sintéticos (COSTA *et al.*, 2011).

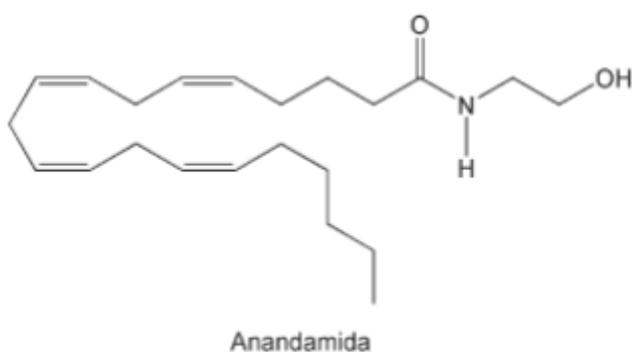
Os receptores canabinóides são pertencentes à superfamília dos receptores acoplados à proteína G. Os CB1 são responsáveis pela maioria dos efeitos psicotrópicos dos CBs. São expressos expressivamente a nível do SNC, em terminais pré-sinápticos, pós-sinápticos e na glia, constituindo o receptor acoplado à proteína G mais abundante no SNC. Nos tecidos e órgãos periféricos os CB1 são expressos em baixa densidade. Verifica-se sua presença em áreas associadas ao

controle motor, resposta emocional, aprendizagem e memória, comportamentos orientados por objetivos, homeostase energética e funções cognitivas superiores, entre outras. Os CB2 são expressos no sistema imunológico, podendo ser encontrados também em áreas do SNC, especialmente na microglia e em localização pós-sináptica. Em estados patológicos de dor crônica, verifica-se o aumento expressivo de CB2 (COSTA *et al.*, 2011).

As células dos diferentes tecidos e órgãos respondem de forma profusa ao estímulo do ligante com o receptor canabinóide. A estimulação dos CB1 nos neurônios pré-sinápticos ocasiona decréscimo na liberação de neurotransmissores (FONSECA *et al.*, 2013).

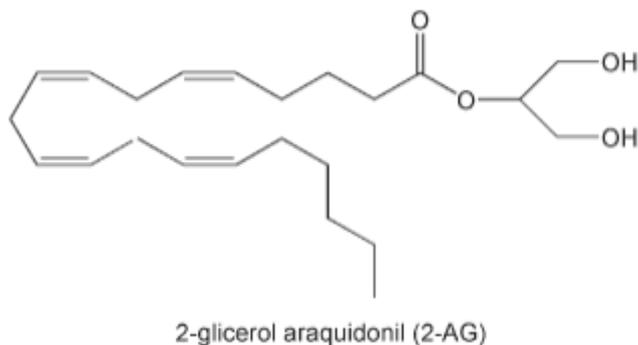
Os canabinóides endógenos, ou endocanabinóides, são lipídios sinalizadores que ativam os receptores canabinóides. O anandamida (N-araquidiletanolamina ou AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG) são os dois endocanabinóides mais conhecidos, representado nas figuras 04 e 05, respectivamente (LU; MACKIE, 2021). Discrepante aos neurotransmissores, funcionam como mensageiros retrógrados extracelulares, sendo liberados do neurônio pós-sináptico para atuar nos CB1 pré-sinápticos de forma autócrina e parácrina (COSTA *et al.*, 2011).

Figura 04 - Estrutura química do AEA



Fonte: HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006.

Figura 05 - Estrutura química do 2-AG

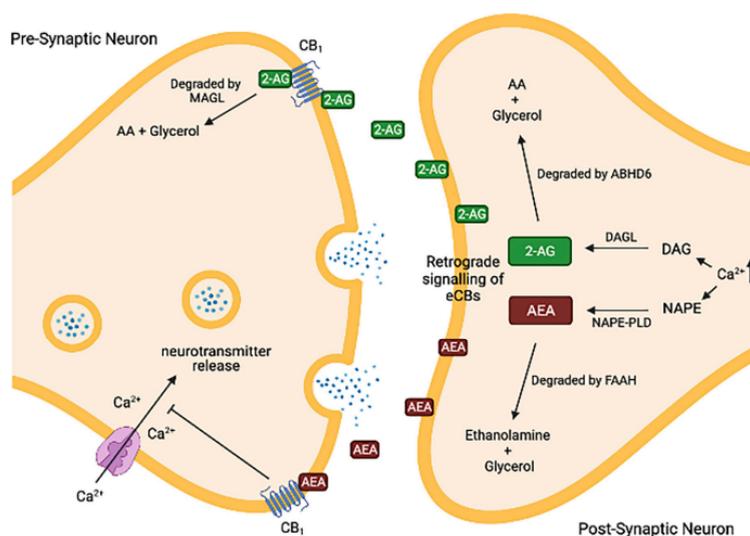


Fonte: HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006.

Em contraste ao AEA, o 2-AG apresenta maior afinidade para CB1 e CB2. O 2-AG apresenta atividade antagônica parcial de ambos os receptores, enquanto o AEA, agonista parcial de ambos e total, com menor afinidade (COSTA *et al.*, 2011).

Conforme apresentado pela figura 06, sintetizadas por demanda nos neurônios pós sinápticos, o AEA e o 2-AG são transportados do neurônio pós sináptico ao pré-sináptico e se ligam ao receptor CB1 por sinalização retrógrada. Esse processo inibe a liberação de neurotransmissores controlados por cálcio, consequentemente inibindo os canais de cálcio. Após a ativação do CB1, o anandamida é degradado enzimaticamente no neurônio pós sináptico, já o 2-AG é degradado pré e pós sinápticamente (YU; RUPASINGHE, 2021).

Figura 06 - Síntese e liberação da AEA e do 2-AG



Fonte: YU; RUPASINGHE, 2021

4.7 APLICAÇÕES TERAPÊUTICA NA CLÍNICA MÉDICA DE CÃES

Alterações da cognição e memória, euforia, depressão e efeito sedativo são alguns dos possíveis efeitos colaterais do uso de fitocanabinóides (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Apesar dos promissores resultados do uso em humanos, ainda são poucos os estudos conduzidos voltados à clínica médica cães e gatos (FERRONI *et al.*, 2020). No entanto, um estudo conduzido com o objetivo de determinar a farmacocinética do CBD e avaliar sua segurança no animais obteve resultados satisfatórios, uma vez que não notou-se nenhuma alteração significativa nos parâmetros bioquímicos dos cães participantes do estudo (SOUSA, 2017).

Recentemente, diversos estudos sobre a farmacocinética e a segurança do uso do CBD em animais foram publicados (DEABOLD *et al.*, 2019; GAMBLE *et al.*, 2018; MCGRATH *et al.*, 2018; VAUGHN; KULPA; PAULIONIS, 2020)

4.7.1 SÍNDROME EPILÉPTICA

Considerada uma das afecções neurológicas mais comuns na clínica médica de cães, a epilepsia é uma síndrome que tem como um dos sinais clínicos a recorrência de crises convulsivas, causada por alterações comportamentais transitórias causadas por disparos rítmicos, sincronizados e desordenados de populações de neurônios cerebrais (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARD, 2017).

A epilepsia pode ser desencadeada por múltiplas causas, podendo ser classificada como ou idiopática, estrutural, por alterações metabólicas ou de origem/etiologia desconhecida. Quando há a ocorrência de crises de cunho crônico sem a detecção de anormalidades subjacentes, a epilepsia é tipicamente classificada como idiopática (CHARALAMBOUS; BRODBELT; A VOLK, 2014).

Por se tratar de uma doença crônica, faz-se necessário o tratamento medicamentoso de cunho contínuo para diminuição da gravidade das crises epiléticas, conferindo qualidade de vida ao paciente. O fenobarbital é o fármaco de eleição no tratamento de epilepsia, podendo ser substituído pelo brometo de potássio no caso de pacientes portadores de doenças hepáticas. Outras opções registradas para uso veterinário são a gabapentina e a imepitoína, no entanto, se mostram ineficientes quando comparadas aos fármacos de eleição. Recomenda-se

que o início do tratamento medicamentoso seja feito com pequenas doses, realização de monitoração e avaliação do paciente (FERRONI *et al.*, 2020).

Diversos estudos estão sendo conduzidos a fim de avaliar a farmacocinética do CBD, sua interação medicamentosa e os efeitos do uso a longo prazo no tratamento da epilepsia (FERRONI *et al.*, 2020).

Tipicamente, as preparações de *Cannabis* contém quantidades significativas de Δ^9 - THC, no entanto há poucos estudos de eficácia e segurança do uso dessa substância no tratamento da epilepsia. Por causa do efeito não-psicoativo, poucos relatos de efeitos adversos e pelas propriedades anticonvulsivantes amplamente conhecidas, o CBD constitui-se em potencial medicamento antiepilético (MCGRATH *et al.*, 2019).

Um estudo conduzido por McGrath *et al.* (2019) avaliou a eficácia do uso de CBD em cães com epilepsia, onde 16 cães (7 desses no grupo placebo) foram avaliados administrando-se por via oral óleo de CBD na dosagem de 2,5 mg/kg duas vezes ao dia, durante 12 semanas, em associação aos tratamento com já realizado. De acordo com os resultados desse estudo, houve redução significativa na frequência de convulsões dos cães tratados com o auxílio do CBD em comparação ao grupo placebo.

O resultado do estudo conduzido por Whalley *et al.* (2018) sugere que, em ratos, a administração de altas doses em um tratamento prolongado com extrato da *Cannabis*, de maneira dose-dependente, pode induzir convulsões motoras. Ainda, o estudo mostra que a frequência de episódios convulsivos, mesmo utilizando doses altas, foi menor do que a relatada por um outro estudo que utilizou doses comparáveis de THC, sugerindo que tratamento somente com o CBD surte efeito antiepilético mais desejável do que quando associado CBD ao THC.

4.7.2 OSTEOARTRITE

A osteoartrite (OA), também conhecida como doença degenerativa articular, é uma doença degenerativa e progressiva de curso crônico que afeta a população canina causando dor e remodelamento e deformações ósseas, resultando na perda

da amplitude do movimento e relutância a exercícios. A degeneração da cartilagem articular é causada por uma complexa interação de fatores genéticos, metabólicos, bioquímicos e biomecânicos seguidos pela ativação de resposta inflamatória envolvendo a cartilagem, o osso subcondral e o sinóvio (VALASTRO *et al.*, 2017; BRIOSCHI *et al.*, 2020).

Entre os mediadores do processo inflamatório, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17 e IL-21, além de células da imunidade inata como neutrófilos (VALASTRO *et al.*, 2017).

O tratamento medicamentoso de cunho paliativo dessa doença é feito com o uso de analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais, glicocorticóides e, se necessário, regime alimentar para a perda de peso. O uso de tratamento complementar, como acupuntura e hidroesteira, é frequentemente utilizado. Devido os potenciais efeitos colaterais do uso dessas drogas a longo prazo, principalmente em pacientes geriátricos ou com comorbidades, tornam necessário a busca por novos medicamentos (VALASTRO *et al.*, 2017; BRIOSCHI *et al.*, 2020).

O SEC está envolvido na modulação e atenuação da inflamação, além da nocicepção dolorosa. Ao se ligar aos receptores canabinóides, o CBD exerce função imunomoduladora, anti hiperalgesia, antinociceptiva e anti-inflamatória agindo como antagonista alostérico dos receptores CB1 e CB2 (BRIOSCHI *et al.*, 2020).

Em um estudo conduzido por Valastro *et al.* (2020) buscou-se avaliar a presença de compostos do SEC por meio de amostras do líquido sinovial de cães com OA. Detectou-se a presença de AEA, 2-AG, CB1, CB2, entre outros canabinóides de menor relevância.

Segundo um estudo conduzido por Brioschi *et al.* (2020), onde esse avaliou a eficácia da administração do óleo de CBD por via oral transmucosa no alívio da dor ocasionada pela OA. Neste estudo, os cães foram divididos em dois grupos: grupo controle (C) e grupo CBD (CBD), ambos fizeram uso de anti-inflamatório (prednisona ou firocoxibe), gabapentina e amitriptilina como tratamento complementar. O grupo CBD recebeu óleo de canabidiol na dose de 2 mg/kg/BID por via oral mucosa, adicionalmente ao tratamento complementar. Foi utilizada uma formulação galênica do óleo de CBD vendido apenas em farmácias autorizadas. Em todos os cães a administração por tal via foi bem tolerada, sem efeitos gastrointestinais. Observou-se significativa redução nos sinais comportamentais de dor e aumento na qualidade de vida dos pacientes do grupo CBD.

Consonante aos resultados de Brioschi *et al.* (2020), Gamble *et al.*, 2018 avaliou a administração de 2 mg/kg/SID de óleo de CBD em cães acometidos por OA. Os participantes do estudo demonstraram significativa diminuição da sensação dolorosa e aumento da qualidade de vida.

Verrico *et al.* (2020) avaliou os efeitos do CBD *in vitro* e *in vivo* a expressão de citocinas pró-inflamatórias e células da imunidade inata, além do uso dessa substância no tratamento da OA. Os resultados demonstraram que o CBD exerce propriedades anti-inflamatórias e a administração desse no tratamento de OA canina é eficaz para o decréscimo da dor e melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

4.7.4 ANSIEDADE

A ansiedade pode ser definida como uma resposta emocional antecipada frente a uma ameaça potencial ou perigo iminente. Alguns sinais fisiológicos de ansiedade incluem taquicardia, taquipnéia, paralisia, sialorréia, anorexia e sinais gastrointestinais. Os cães experienciam diversos tipos de ansiedade, sendo a ansiedade por separação e aversão à barulhos (como fogos de artifícios) o mais comuns. Por causa dos efeitos colaterais e da mistificação popular sobre o uso de antidepressivos e ansiolíticos, frequentemente, os tutores preferem o uso de medicamentos de origem natural (YU; RUPASINGHE, 2021).

O estresse crônico ambiental diminui a presença dos receptores CB1, culminando na redução AEA e no aumento de 2-AG. A diminuição da quantidade de AEA está diretamente associada à progressão da resposta ao estresse e aumento do comportamento ansioso. Evidências demonstram a influência do CBD também nos receptores 5-HT₁, um receptor associado na neurotransmissão da dor, da depressão e da ansiedade, amplamente distribuído no cérebro. Estudos em roedores apontam que os efeitos do CBD em doses de 5-60mg/kg eram mediados pela ativação de CB1 e CB2, bem como dos receptores 5-HT₁ (YU; RUPASINGHE, 2021).

Um estudo conduzido por Morris *et al.* (2020) utilizou 17 cães de abrigo com aversão a barulhos. Os participantes foram divididos em quatro grupos: (1) controle; (2) CBD 4 mg/kg/SID; (3) Trazodona 100 mg para cães de 10 a 20 kg e 200 mg para 20 a 40 kg; (4) Trazodona associada ao CBD na dose de 1,4 mg/kg/SID. Os

resultados do estudo conduzido por este autor sugerem que o CBD não exerce efeito ansiolítico desejável e, quando associado à trazodona, diminui os efeitos desta sobre os níveis de cortisol. No entanto, algumas hipóteses são levantadas pelos autores, como a administração de uma dose muito baixa e muito antecipada nos dias dos testes.

Outro estudo, conduzido por Corsetti *et al.* (2021), avaliou a eficácia do uso do CBD no estresse de cães de abrigo. O óleo de CBD foi preparado na proporção de 150g de inflorescência e partes aéreas para 1 litro de azeite de oliva extra virgem. Foi administrado todos os dias, durante 45 dias, 1 gota de óleo de CBD a cada 2 kg de peso e apenas azeite de oliva para o grupo controle na proporção de 1 gota a cada 2 kg, sem que houvesse mudanças na rotina dos participantes do estudo e nas pessoas do convívio desses. Os resultados desse estudo demonstraram que embora o tratamento não tenha surtido efeito na diminuição do estresse, houve diminuição da agressividade desses animais frente aos humanos, podendo ser considerado como uma possível forma eficaz para melhoria do bem estar desses animais.

Apesar dos resultados encontrados em cães, estudos conduzidos em humanos e roedores mostram resultados diversos no alívio de ansiedade (YU; RUPASINGHE, 2021).

CONCLUSÃO

Apesar dos promissores avanços científicos acerca das aplicações terapêuticas de compostos da *Cannabis sativa*, ainda não há informações suficientes para determinar a eficácia do uso dessa planta na clínica médica de cães. Visualiza-se que o CBD é um potencial fármaco com efeitos positivos em diversas afecções e, ao que se demonstra nos poucos estudos voltados à clínica de cães, com menores efeitos adversos quando comparado aos medicamentos utilizados no tratamento de rotina da síndrome epiléptica, da osteoartrite e dos diversos tipos de ansiedade.

Julga-se necessário estudos aplicados à afecções da clínica de pequenos animais para melhor elucidação da farmacocinética dos canabinóides e exploração da farmacodinâmica desses compostos. Adicionalmente, deve-se avaliar, ainda, os benefícios e malefícios da administração de compostos da cannabis a longo prazo, visto que, essas são afecções crônicas e que requerem tratamento medicamentoso de uso contínuo.

Em contraposição, a descoberta do SEC e de seus componentes é assertiva. Como explanado, este contribui para inúmeros processos fisiológicos e cognitivos, fazendo-se necessário mais estudos voltados componentes endógenos e exógenos do SEC e suas diversas funções, para assim, entender melhor a farmacocinética e farmacodinâmica do CBD em cães.

O uso do óleo de CBD na osteoartrite tem sido, até então, o mais promissor da literatura, havendo diversos relatos em cães e cobaias dos efeitos anti-inflamatórios e analgésicos desse composto. Tal efeito pode ser explicado devido a presença de compostos do SEC no líquido sinovial.

Para a prescrição de substâncias da *Cannabis* por parte de médicos-veterinários, o CMRV recomenda que cada caso seja avaliado de forma singular, delimite-se de forma objetiva o diagnóstico do paciente e obtenha-se autorização judicial para a prescrição, a fim da obtenção de respaldo jurídicos para os profissionais.

REFERÊNCIAS

- AMIN, Ruhul; ALI, Declan. Pharmacology of Medical Cannabis: Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1162. p. 151-165, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_8. Acesso em: 01 de jun. de 2022
- BRASIL, *Decreto n° 5053, de 22 de abril de 2004*. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2004/decreto/d5053.htm. Acesso em: 08 de jun. de 2022.
- BRASIL, *Decreto n° 8.840, de 24 de agosto de 2016*. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2016/decreto/D8840.htm. Acesso em: 25 de mai. de 2022.
- BRASIL, Lei n° 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1999/lei-9782-26-janeiro-1999-344896-publicacaooriginal-1-pl.html>. Acesso em: 25 de jun. de 2022
- BRASIL, *RDC n° 24, de 14 de junho de 2011*. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0024_14_06_2011.pdf. Acesso em: 25 de mai. de 2022.
- BRASIL, *RDC n° 26, de 13 de maio de 2014*. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf. Acesso em: 25 de mai. de 2022.
- BRASIL, *RDC n°327, de 09 de dezembro de 2019*. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>. Acesso em: 25 de mai. de 2022.
- BRASIL, *Resolução n° 1.318, de 06 de abril de 2020*. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-n-1.318-de-6-de-abril-de-2020-251488262>. Acesso em: 25 de mai. de 2022.
- BRIOSCHI, Federica Alessandra *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. 1505, 26 ago. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ani10091505>. Acesso em: 10 jun. 2022.
- BRIYNE, Nancy de *et al.* Cannabis, Cannabidiol Oils and Tetrahydrocannabinol—What Do Veterinarians Need to Know?. *Animals*, v. 11, n. 3, p. 892-900, 20 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ani11030892>. Acesso em: 13 jun. 2022.
- CARLINI, Elisaldo Araújo. A história da maconha no Brasil. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 55, n. 4, p. 314-317, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0047-20852006000400008>. Acesso em: 17 mai. 2022.
- CHARALAMBOUS, Marios; BRODBELT, David; VOLK, Holger. Treatment in canine epilepsy – a systematic review. *Bmc Veterinary Research*, v. 10, n. 1, 22 out. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0257-9>. Acesso em: 13 jun. 2022.
- CHEHUEN NETO, J. A. *et al.* Uso e compreensão da Medicina Alternativa e Complementar pela população de Juiz de Fora. *HU Revista*, v. 36, n. 4, 2011. Disponível em: <https://periodicos.uff.br/index.php/hurevista/article/view/1029>. Acesso em: 27 mar. 2022.
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA. *Notícias, CFMV orienta sobre o uso veterinário de produtos de Cannabis, 2022*. Disponível em: <https://www.cfmv.gov.br/cfmv-orienta-sobre-o-uso-veterinario-de-produtos-de-cannabis/comunicacao/noticias/2022/04/20/>. Acesso em: 26 de mai. de 2022.

- COSTA, José Luis Pinho *et al.*. Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de cannabis. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 60, n. 2, p. 111-122, jul. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000200006>. Acesso em: 01 de jun. de 2022.
- CORRÊA, Leonardo Tibiriçá *et al.*. Revisão Bibliográfica Sistemática – Sistema de Endocanabinoides Tendências de Uso na Farmacologia. *Brazilian Journal Of Forensic Sciences, Medical Law And Bioethics*, v. 9, n. 2, p. 146-167, fev. 2020. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.17063/bjfs9\(2\)y2020146](http://dx.doi.org/10.17063/bjfs9(2)y2020146). Acesso em: 01 de jun. de 2022.
- CORSETTI, Sara *et al.*. Cannabis sativa L. may reduce aggressive behaviour towards humans in shelter dogs. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, 2 fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82439-2>. Acesso em: 13 jun. 2022.
- CRUZ, Marina Zuanazzi. *A integração da medicina complementar e alternativa em sistemas de saúde convencionais*. 2008. Monografia (Graduação) - Universidade Estadual Paulista, Botucatu -SP, 2008. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/118806>. Acesso em: 27 de mar. de 2022.
- DEABOLD, Kelly A. *et al.* Single-Dose Pharmacokinetics and Preliminary Safety Assessment with Use of CBD-Rich Hemp Nutraceutical in Healthy Dogs and Cats. *Animals*, v. 9, n. 10, p. 832, 19 out. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ani9100832>. Acesso em: 13 de jun. 2022.
- DEIANA, Serena *et al.* Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidivarin (CBDV), Δ 9-tetrahydrocannabivarin (THCV) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-compulsive behavior. *Psychopharmacology*, v. 219, n. 3, p. 859-873, 28 jul. 2011. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-011-2415-0>. Acesso em: 04 jun. 2022.
- FERREIRA, Vítor; PINTO, Angelo. A fitoterapia no mundo atual. *Química Nova*, v. 33, n. 9, p. 1829-1829, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000900001>. Acesso em: 09 mai. 2022.
- ELSOHLY, Mahmoud *et al.* Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Progress In The Chemistry Of Organic Natural Products*. Springer International Publishing, v. 103, p. 1-36, jan. 2017. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1. Acesso em: 13 de jun. de 2022.
- FERRONI, Letícia de Oliveira *et al.* Epilepsia idiopática em cães: aspectos terapêuticos. *Brazilian Journal Of Development*, Curitiba, v. 6, n. 10, p. 76485-76501, out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n10-173>. Acesso em: 13 jun. 2022.
- FONSECA, B. M. *et al.* O sistema endocanabinoide - uma perspectiva terapêutica. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, v. 2, n. 2, p. 37-44, dez. 2013. Disponível em: <https://actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/5>. Acesso em: 03 de junho de 2022.
- GAMBLE, Lauri-Jo *et al.* Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Frontiers In Veterinary Science*, v. 5, 23 jul. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00165>. Acesso em: 13 jun. 2022.
- HONÓRIO, Kátia Maria; ARROIO, Agnaldo; SILVA, Albérico Borges Ferreira da. Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. *Química Nova*, v. 29, n. 2, p. 318-325, abr. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000200024>. Acesso em: 26 mai. 2022.
- LU, Hui-Chen; MACKIE, Ken. Review of the Endocannabinoid System. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, v. 6, n. 6, p. 607-615, jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>. Acesso em: 03 jun. 2022.
- LUCAS, Catherine; GALETTIS, Peter; SCHNEIDER, Jennifer. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 84, n. 11, p. 2477-2482, ago. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>. Acesso em: 29 de mai. de 2022.

MCGRATH, Stephanie *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, jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.254.11.1301>. Acesso em: 13 de jun. de 2022.

MORRIS, Elizabeth M. *et al.* The Impact of Feeding Cannabidiol (CBD) Containing Treats on Canine Response to a Noise-Induced Fear Response Test. *Frontiers In Veterinary Science*, v. 7, 22 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.569565>. Acesso em: 13 jun. 2022.

REBER, Jami *et al.* An Enhanced LC-MS-MS Technique for Distinguishing Δ 8- and Δ 9-Tetrahydrocannabinol Isomers in Blood and Urine Specimens. *Journal of Analytical Toxicology*, v. 46, n. 4, p. 343-349, 8 mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jat/bkac007>. Acesso em: 13 de jun. de 2022.

RODRIGUES NETO, João Felício; FARIA, Anderson Antônio de; FIGUEIREDO, Maria Fernanda Santos. Medicina complementar e alternativa: utilização pela comunidade de Montes Claros, Minas Gerais. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 55, n. 3, p. 296-301, out. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000300022>. Acesso em: 27 mar. 2022.

SOUSA, Mariana. *Efeitos terapêuticos da Cannabis sativa L. no tratamento da epilepsia em cães e gatos*. 2021. Monografia (Mestrado) - Universidade de Coimbra, Coimbra, Setembro de 2017. Disponível em: <https://eg.uc.pt/handle/10316/99011>. Acesso em 20 de mai. de 2022.

SPINOSA, Helenice; GÓRNIK, Silvana; BERNARDI, Maria. *Farmacologia aplicada à medicina-veterinária*. 6ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2017.

SPITZER-RIMON, Ben *et al.* Architecture and Florogenesis in Female Cannabis sativa Plants. *Frontiers In Plant Science*, v. 10, n. -, p. 76-86, 2 abr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00350>. Acesso em: 30 maio 2021.

TAGEN, Michael; KLUMPERS, Linda. Review of delta-8-tetrahydrocannabinol (Δ 8 -THC): comparative pharmacology with Δ 9 - THC. *British Journal Of Pharmacology*, maio de 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bph.15865>. Acesso em: 13 jun. 2022.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA. *Fitoterapia*, 2010. Disponível em: <https://www.ufjf.br/proplamed/atividades/fitoterapia/>. Acesso em: 18 de mai. de 2022.

VALASTRO, Carmela *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. 1, 6 nov. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12917-017-1245-7>. Acesso em: 10 jun. 2022.

VAUGHN, Dana; KULPA, Justyna; PAULIONIS, Lina. Preliminary Investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs. *Frontiers In Veterinary Science*, v. 7, 11 fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00051>. Acesso em: 13 jun. 2022.

VERRICO, Chris *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain*, v. 161, n. 9, p. 2191-2202, 24 abr. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001896>. Acesso em: 10 jun. 2022.

WHALLEY, Benjamin *et al.* Species-specific susceptibility to cannabis-induced convulsions. *British Journal Of Pharmacology*, v. 176, n. 10, p. 1506-1523, 25 mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bph.14165>. Acesso em: 13 jun. 2022.

YU, Cindy; RUPASINGHE, Vasantha. Cannabidiol-based natural health products for companion animals: recent advances in the management of anxiety, pain, and inflammation. *Research In Veterinary Science*, v. 140, p. 38-46, nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.08.001>. Acesso em: 13 jun. 2022.