

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
CAMPUS CECA
UNIDADE EDUCACIONAL DE VIÇOSA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

GUSTAVO DE OLIVEIRA NASCIMENTO

**O EMPREGO MEDICINAL DA *CANNABIS* EM CÃES E GATOS–
REVISÃO DE LITERATURA**

GUSTAVO DE OLIVEIRA NASCIMENTO

**O EMPREGO MEDICINAL DA *CANNABIS* EM CÃES E GATOS–
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal de
Alagoas, Unidade Educacional de
Viçosa, como requisito parcial à obtenção
do título de Médico Veterinário.

Orientadora: Prof.^a Dra. Marcia Kikuyo
Notomi

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Polo Viçosa
Bibliotecário Responsável: Stefano João dos santos

N244o Nascimento, Gustavo de Oliveira

O emprego medicinal da Cannabis em cães e gatos – revisão de literatura / Gustavo de Oliveira Nascimento - 2021.
24f. ; il.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Alagoas, *Campus* Ceca, Polo Viçosa, 2021. Orientação: Prof. Dra. Marcia Kikuyo Notomi

Inclui bibliografia

1. Thc. 2. Veterinaria. I. Título

CDU: 619

FOLHA DE APROVAÇÃO

AUTOR: GUSTAVO DE OLIVEIRA NASCIMENTO

O emprego medicinal da *Cannabis* em cães e gatos– Revisão de Literatura, da dissertação de Graduação, da Universidade Federal De Alagoas.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Alagoas, Unidade Acadêmica de Viçosa, como requisito parcial à obtenção de título de Médico Veterinário e aprovada em: 20/ 05/ 2021.

Documento assinado digitalmente
 Marcia Kikuyo Notomi
Data: 28/09/2021 11:36:36-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

(Dr^a. Márcia Kikuyo Notomi, Universidade Federal de Alagoas)
(Orientadora)

Banca Examinadora:


Dr^a. Graziela Kopinits de Oliveira
(Examinador Interno)

Dr. Thiago Barros da Silva
(Examinador Interno)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha mãe (Eliene Gomes de Oliveira), grande responsável por esta conquista, mulher solteira com muita garra foi capaz de formar o filho no ensino superior de qualidade, além disto, o apoio emocional foi fundamental para este feito, não cabe em palavras a gratidão da presença desta mulher em minha vida, somente o reconhecimento da sua importância durante todo meu caminho até aqui. Agradeço também à minha segunda mãe, mas também avó (Celcina Gomes de Oliveira), outra grande responsável por trilhar e orientar minhas escolhas e trajetória, enfatizo que sem a presença destas pessoas, não haveria nada.

Aos meus irmãos (Daniel Gomes de Oliveira Gonzales Valelongo) e (Thiago Batista Nascimento), além da minha prima, porém irmã (Mariana Bittu de Oliveira) deixo meu eterno agradecimento por tudo que realizaram por mim. Aos meus tios (Luiz Antônio Gomes de Oliveira), (Washington Luiz Gomes de Oliveira), (Simone Pereira do Valle), (Elisabete Marcusso Bittu de Oliveira) e aos meus primos (João Pedro Valle de Oliveira), (João Vitor Valle de Oliveira), (Matheus Alves Nascimento), (Guilherme Henrique Cuesta Nascimento) e (Victor Hugo Cuesta Nascimento), pessoas estas de extrema importância para minha pessoa, responsáveis pelo meu crescimento pessoal, que estavam presentes em todas as etapas da minha vida, não havendo questionamento da minha capacidade e sim o oposto, fortalecendo para o que fosse necessário.

Às minhas orientadoras (Luedja Carla Vidal Monteiro Gomes), (Graziela Kopinits de Oliveira), (Márcia Kikuyo Notomi) e (Gildeni Maria Nascimento de Aguiar) por todos os ensinamentos me passados, carinho, paciência e compreensão durante minha graduação, em que nunca me foi negado conhecimento e responsáveis pelo meu crescimento profissional.

Agradeço ao meu companheiro (Eugênio Santos Ferreira) por toda a trajetória até este dado momento, onde seu auxílio foi fundamental para meu sucesso.

Aos meus amigos (Amanda Luise Alves Nascimento), (Moisés Maciel de Carvalho), (Marina Luz Junqueira), (Mayara de Lima Costa), (Leila Sabrina da Silva Morais) e (Yasmin Ferreira Gomes da Silva) que me acolheram da melhor forma possível em um local completamente novo, me mostraram o verdadeiro significado de amizade e conseguiram fazer com que o período da graduação se tornasse ainda mais especial.

Agradeço também ao restante de familiares e amigos que não foram citados, mas que tiveram direta ou indiretamente grande importância nesta conquista.

RESUMO

A *Cannabis spp.* é uma planta amplamente cultivada e disseminada em todo o mundo, e o interesse de utilizar seus compostos para fins medicinais se mostram em evidências nos últimos anos, apesar de possuir efeitos psicoativos, ser criminalizada e pelo seu uso recorrente de forma recreativa. Após o descobrimento do sistema endocanabinóide houve um interesse crescente acerca das aplicações terapêuticas e estudos comprovaram seus efeitos. Em seguida determinados laboratórios farmacêuticos internacionais registraram medicamentos à base de *Cannabis*, destinado a certas patologias humanas e o interesse estendeu-se para a medicina veterinária, onde observou resultados para determinadas afecções dos animais como inflamação e imunomodulação, pesquisas realizadas principalmente com cães e gatos, mas ampliou às demais espécies e novas perspectivas em suas utilidades e diferentes formas de aplicação foram evidenciadas, ganhando notoriedade e demanda em busca de novas abordagens clínicas naqueles pacientes acometidos por diversas patologias. Em cães, o sucesso terapêutico foi obtido no seu emprego para epilepsia idiopática, como estimulantes de apetite e na analgesia de problemas articulares e dores crônicas. O conhecimento científico mais aprofundado sobre farmacocinética, farmacodinâmica, atribuições clínicas, efeitos colaterais e posologia destes medicamentos são necessárias, embora existam relatos, as pesquisas são escassas. Entretanto com mudanças realizadas na lei nacional que torna possível a aquisição destes produtos bem como o olhar social com a planta, demonstrou certo interesse de proprietários que buscam profissionais qualificados para oferecer terapias com *Cannabis*, principalmente quando a conduta tradicional não surte mais os resultados desejados.

PALAVRAS-CHAVE: THC, CDB, Medicina alternativa, Veterinária.

ABSTRACT

Cannabis spp. it is a plant widely cultivated and disseminated throughout the world, and the interest in using its compounds for medicinal purposes has been shown in evidence in recent years, despite having psychoactive effects, being criminalized and for its recurrent use in a recreational way. After the discovery of the endocannabinoid system, there was a growing interest in therapeutic applications and studies proved its effects. Then, certain international pharmaceutical laboratories registered *Cannabis*-based medicines, intended for certain human pathologies, and the interest extended to veterinary medicine, where they observed results for certain animal diseases such as inflammation and immunomodulation, research carried out mainly with dogs and cats, but it extended to other species and new perspectives in its uses and different forms of application were evidenced, gaining notoriety and demand in search of new clinical approaches in those patients affected by different pathologies. In dogs, therapeutic success has been achieved in its use for idiopathic epilepsy, as appetite stimulants and in the analgesia of joint problems and chronic pain. More in-depth scientific knowledge about pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical attributions, side effects and dosage of these drugs are necessary, although there are reports, research is scarce. However, with changes made to the national law that makes it possible to purchase these products as well as the social view of the plant, it has shown a certain interest from owners looking for qualified professionals to offer *Cannabis* therapies, especially when traditional conduct no longer produces the desired results.

KEYWORDS: THC, CDB, Alternative medicine, Veterinary.

LISTA DE ABREVIATURAS

THC: Delta-9-tetrahydrocannabinol

CBD: Canabidiol não psicoativo

EUA: Estados Unidos da América

SNC: Sistema nervoso Central

11-OH-THC: 11-OH-delta-9-tetrahydrocannabinol

AEA: Anandamida

SUMÁRIO

<u>1. Introdução</u>	9
<u>2. Desenvolvimento</u>	11
<u>2.1 Sistema endocanabinóide</u>	11
<u>2.1.2 Receptores endocanabinóides</u>	12
<u>2.2. Farmacocinética</u>	13
<u>2.2.1. Absorção</u>	13
<u>2.2.2 Distribuição</u>	14
<u>2.2.3 Metabolismo</u>	14
<u>2.2.4 Eliminação</u>	14
<u>3. Apresentação Médica</u>	15
<u>3.1 Interações medicamentosas</u>	17
<u>4. Indicações terapêuticas</u>	17
<u>5. Perspectivas de uso na medicina veterinária</u>	20
<u>6. Conclusão</u>	20
<u>Referência Bibliográfica</u>	22

1. Introdução

A *Cannabis spp.* é uma herbácea da família *Cannabaceae*, amplamente cultivada e disseminada em todo o mundo, podendo ser encontrada por diversos outros nomes. Existem três espécies diferentes: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*, sendo a sativa a mais conhecida e comercializada, principalmente por seu poder psicoativo e uso recreativo (PENHA et al., 2019).

A *Cannabis* é uma planta exótica, trazida por escravos vindos de Angola, em torno de 1549, que com o passar do tempo passou a ser utilizada e cultivada por índios brasileiros (CARLINI, 2006). Em meados do século XIX já havia conhecimento sobre seus efeitos medicinais e a comercialização de produtos farmacêuticos que continham em sua composição a *Cannabis*, podiam ser encontrados para venda nas farmácias (CARLINI, 2006). Decorrente do efeito psicoativo da planta, no Brasil, a proibição total do plantio, cultura, colheita e exploração por particulares da maconha, em todo território nacional, ocorreu em 25/11/1938 pelo Decreto-Lei nº 891 do Governo Federal (PENHA et al., 2019). Em consequência da sua proibição, pesquisas científicas e ensaios clínicos para estudos mais aprofundados sobre seus efeitos benéficos e adversos se tornaram difíceis de ocorrer, interferindo na elucidação do seu comportamento farmacológicos, até a atualidade não esclarecido totalmente (PENHA et al., 2019).

Existe duas formas que a *Cannabis* pode ser encontrada, o cânhamo e a maconha, ambos extraídos da mesma planta, entretanto a maconha se refere ao psicotrópico utilizado para fins medicinais ou recreativos, caracterizados por altos índices de THC (KOGAN et al., 2019). Enquanto o cânhamo é cultivado e comercializado por indústrias para a extração de fibras para cordas ou têxteis, polpa para papel e sementes como alimento energético (PETROCELLIS et al., 2016). Isto ocorreu especialmente por apresentar baixa concentração em THC, CDB e outros fitocanabinoides.

Nos últimos anos o cenário legal da maconha sofreu algumas mudanças principalmente nos EUA e Canadá, com a permissão do uso para fins medicinais e em alguns locais para o uso recreativo (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018). Entretanto o uso da *Cannabis* medicinal está longe de ser bem estabelecido, devido a empecilhos legais e dificuldades na preparação de medicamentos padronizados com uma dosagem rigorosa do princípio ativo (PETROCELLIS et al., 2016).

Os medicamentos que possuem *Cannabis* contêm uma grande variedade de compostos químicos, incluindo delta-9 tetrahydrocannabinol (THC), que é psicoativo, e o canabidiol não

psicoativo (CBD) (LUCAS; GALETTIS; SHNEIDER, 2018).

Na medicina veterinária não existem muitos estudos disponíveis dos efeitos terapêuticos da *Cannabis* em animais domésticos, em que a maioria dos artigos publicados são discussões em relação à sua toxicidade. O emprego de canabinóides para animais foi documentado no tratamento tópico do glaucoma, mas também se mostra eficaz no combate as inflamações, no controle da dor, neoplasias e condições dermatológicas, mostrando-se promissor na veterinária (KOGAN et al., 2019).

Países onde o acesso é liberado, diversas empresas produzem e vendem produtos à base de *Cannabis*, tais como biscoitos e óleos, normalmente contendo somente o composto não psicoativo (CBD) destinados a pets (KOGAN et al., 2019). A falta de pesquisas científicas e profissionais capacitados, fácil acesso a *Cannabis*, contribuem para que tutores de animais administrem sem nenhum critério produtos à base da planta, ocorrendo na maioria das vezes intoxicações e efeitos não desejados, ou até mesmo a ingestão acidental destes compostos pelos animais, sendo visto com certa frequência na rotina clínica de pequenos animais a intoxicação por *Cannabis* (MIRANDA; BLANCO; MELO, 2017).

A ingestão é a via mais comum de contato com a planta, seguida da inalação (BRUTLANG; HOMMERDING, 2018). Quando inalado, a velocidade de absorção e biodisponibilidade é maior que a via oral levando ao pico de concentração de CBD e THC no soro e no cérebro nos primeiros minutos após contato, quando por via oral, o pico de concentração só é alcançado após duas horas (MIRANDA; BLANCO; MELO, 2017). A ingestão ou inalação possui alta morbidade, mas baixa mortalidade, e os sinais comuns de intoxicações são letargia, depressão do SNC, ataxia, êmese, aumento da sensibilidade ao movimento ou som, midríase, hiperestesia, ptialismo e bradicardia (BRUTLANG; HOMMERDING, 2018).

Dados do Animal Poison Control Center da American Society for the Prevention of Cruelty to Animals (ASPCA) demonstram que entre os anos de 2008 a 2012, cerca de 865 exposições de cães a canabinóides foram relatadas nos Estados Unidos (EUA) (MIRANDA; BLANCO; MELO, 2017). Os cães têm mais receptores de canabinóides no cérebro que seres humanos, o que pode interferir na susceptibilidade as características psicoativas do THC e por ser lipofílico, sua disseminação nos tecidos ocorre de forma rápida, chegando à barreira hematoencefálica com a mesma velocidade (BRUTLANG; HOMMERDING, 2018). A dose letal pode variar, 3g/kg a 9g/kg, pode ser observado sintomatologia clínica de intoxicação após 60 minutos da ingestão e em minutos, em caso de inalação. Com relação a duração dos seus efeitos, os sinais podem permanecer de 24-72 horas (BRUTLANG; HOMMERDING, 2018).

2. Desenvolvimento

2.1 Sistema endocanabinóide

Embora a *Cannabis* seja utilizada desde muitos anos por diversas culturas e de diferentes formas, pouco conhecimento de seus compostos e atuação dentro do organismo eram compreendidos. Logo em 1964 foi isolado seu principal composto ativo o delta-9 tetrahidrocanabidiol (THC) (FONSECA et al. 2013).

Posteriormente foi clonado em laboratório dois tipos de receptores capazes de se ligar aos canabinóides exógenos presentes na planta, CB1 e CB2, respectivamente (PAGOTTO; VICENNATI; PASQUALI, 2006). São receptores pertencentes à família dos receptores de membrana ligados à proteína G (SILVA et al., 2009). Após a descoberta destes receptores, foram descritos dois canabinóides endógenos, a N-araquidonoil etanolamina (Anandamida) e 2-aracdonil glicerol (2-AG), ambos derivados do ácido araquidônico, que desempenham ações através da ligação a esses mesmos receptores, CB1 e CB2, que são sintetizados por neurônios no cérebro e liberados por estímulos excitatórios sináptico (REPETTI et al., 2019).

Este sistema possui receptores semelhantes aos dos opioides em mamíferos, com receptores no plasma das membranas que são ativados por ligantes endógenos chamados endocanabinóide que ativam e modulam, as enzimas metabólicas e transportadoras de membrana (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018). Após esta descoberta pesquisas para informações do uso como composto terapêutico começaram a ser realizadas.

Além do THC a planta possui outros compostos, como o canabidiol (CDB), não psicoativo. Seu mecanismo de ação não está totalmente elucidado, mas este composto é capaz de bloquear a receptação e degradação da anandamida, um ligante endógeno que ativa os receptores canabinóides, possuindo baixa afinidade a estes receptores. Novas pesquisas realizadas com o composto evidenciaram que quando administrado junto com ao THC foi observado um sinergismo de efeitos farmacológicos (Fonseca et al. 2013), pois o CDB pode ser um antagonista parcial do THC nos receptores, especialmente CB1, minimizando seus efeitos psicoativos e agonista ao mesmo receptor maximizando seus poderes farmacêuticos (CHICOINE et al., 2020). Este composto, canabidiol, exerce uma função imunomoduladora, anti-hiperalgésica, anti-nocioceptiva e efeitos anti-inflamatórios (BRIOOSCHI et al., 2020).

Existe cerca de 150 fitocanabinoides presente na *Cannabis* com seus potenciais terapêuticos a serem estudados e compreendidos, além das suas interações entre eles, e modo de ação no organismo do paciente. Petrocellis et al (2016), por exemplo, estudou o isolamento

e caracterização de uma versão dimérica ligada ao metileno do CDB, chamada cannabitwinol com um potencial impacto em sua bioatividade.

2.1.2 Receptores endocanabinóides

Os dois receptores de maior importância e com estudos concretos são, CB1 e CB2, identificados e caracterizados a nível molecular. Os receptores CB1 que acreditavam estar presentes somente a nível central, com os avanços de estudos, observou que apesar de majoritariamente expressos no sistema nervoso central como, no bulbo olfatório, regiões corticais, diferentes regiões dos gânglios de base, mesolímbico, núcleos talâmicos e hipotalâmicos, córtex cerebelar, núcleos da medula oblonga e ponte, estes também são expressos no sistema nervoso periférico. Um estudo em roedores constatou a presença de CB1 em adipócitos e hepatócitos dos animais estudados (PAGOTTO; VICENNATI; PASQUALI, 2006).

Uma vez sinalizados, estes receptores influenciam em diversas vias de sinalização com efeitos distintos em órgãos e tecidos. Em neurónios, a estimulação pré-sináptica do CB1 inibe a libertação de neurotransmissores, e no fígado, onde a expressão do CB1 é normalmente baixa, a sua estimulação conduz a um aumento de acetil-Coenzima A carboxilase e de ácidos graxos, acarretando em um aumento da lipogênese (SILVA 2009).

Os canabinóides, tanto os endógenos quanto os exógenos, induzem analgesia quando agem sobre seu receptor CB1 na substância cinzenta do aqueduto de Sylvius (VANEGAS, 2012). Considerando que o THC é um agonista parcial nos receptores CB1 e CB2 no sistema e exerce seus efeitos psicoativos e moduladores da dor via CB1 (J. LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018).

No sistema nervoso central, este receptor se manifesta na função cognitiva, de movimento, apetite e na neuroproteção em eventos pós-traumáticos e doenças degenerativas, enquanto nos receptores sensoriais e autonômicos estão presentes em efeitos cardiovasculares, gastrointestinais e respiratórios, também é responsável pelos efeitos psicotrópicos do THC. Quando ativados impede a libertação retrógrada de dopamina, GABA, serotonina, histamina noradrenalina, dentre outros (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018).

Receptores CB2 são predominantemente vistos em tecidos imunes e podem também ser encontrados no sistema nervoso central (LUCAS; GALLETTIS; SHNEIDER, 2018), normalmente estão associados à modulação do sistema imune e à hematopoese encontrando-se expressos nas células T e B, baço, amígdalas e células micrógliais ativadas (SILVA et al., 2009). Estes estão incluídos na redução da inflamação e no alívio da dor crônica, sua ativação inibe a

produção de citocinas pró-inflamatórias e subsequente a liberação de citocinas anti-inflamatórias (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018).

Há indicações que o sistema endocanabinóide seja executado somente quando sinalizado, este realiza suas ações moduladoras quando necessário. Portanto existe uma diferença entre as funções fisiológicas do sistema e as ações farmacológicas dos agonistas exógenos do receptor canabinóide, que necessitam de certa forma algum grau de seletividade (PAGOTTO; VICENNATI; PASQUALI, 2006).

2.2. Farmacocinética

A utilização terapêutica de medicamentos à base de *Cannabis* para patologias específicas na medicina veterinária e humana, exige o conhecimento da farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento a ser empregado. Entretanto pesquisas desta natureza ainda são escassas na literatura e mais estudos são de extrema importância para melhor entendimento na interação do organismo do paciente com o medicamento.

A farmacocinética e os efeitos observados em medicamentos à base de *Cannabis* dependem da formulação e da via de administração que foi escolhida pelo profissional (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018).

2.2.1. Absorção

São admitidas diversas vias de absorção, são elas

Inalação: Principal via utilizada para uso recreativo de *Cannabis*, caracterizada por uma rápida absorção e atingir altas concentrações plasmáticas de THC e CDB nos pulmões e sistema nervoso central (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018), por consequência os efeitos são alcançados rapidamente no organismo, que possui uma similaridade à aplicação intravenosa. Técnicas estas pouco utilizadas na medicina veterinária e associada a intoxicações quando aplicada, principalmente na forma de inalação.

Oral: Comumente utilizada para fins terapêuticos, principalmente em soluções oleosas devido a sua afinidade por gordura, sua absorção é mais lenta, com concentrações plasmáticas mais baixas quando comparadas à inalação ou intravenosa (HUESTIS, 2009), devido a um extenso metabolismo hepático. Algumas preparações, como exemplo o Sativex®, que possui apresentação em forma de spray oromucoso, sua absorção ocorre de forma mais rápida quando comparado à outras soluções oleosas orais (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018).

Devido à demora na biodisponibilidade dos compostos (THC e CDB) para o organismo, são recomendadas esta via, para situações de médio à longo prazo.

Transdérmica: Método de aplicação que evita o metabolismo de primeira passagem, decorrente dos compostos canabinóides possuírem característica hidrofóbica que limita sua distribuição pela camada aquosa da pele e o transporte só se torna eficaz quando há aumento na permeação (J. LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018). Nesta modalidade os efeitos colaterais negativos comparados as outras são menores, entretanto seu emprego é limitado, pois sua ação local não atinge concentração sistêmica para determinadas patologias (HUESTIS, 2009).

Outras formas também podem ser empregadas, como intravenosa e retal, contudo, dentro da medicina veterinária, são escassos relatos de seu uso podendo prescindir com episódios de intoxicação devido á rápida disponibilidade dos compostos no organismo animal, assim como a forma de inalação (J. LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018).

2.2.2 Distribuição

Os canabinóides se distribuem de forma rápida em órgãos vascularizados, como pulmão, coração, cérebro e fígado, posteriormente nos restantes dos tecidos. A distribuição pode ser influenciada de acordo com o tamanho e escore corporal e patologias existentes no animal (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018).

Decorrente da natureza lipofílica do THC, a exposição prolongada e escore corporal do animal influenciam diretamente no seu efeito, e podem se armazenar em tecido adiposo que posteriormente ser liberado resultando na liberação dos compostos a médio/longo prazo (HUESTIS, 2009).

2.2.3 Metabolismo

O metabolismo do THC e CDB são majoritariamente via hepática, entretanto outros tecidos como cérebro, intestino e pulmão podem estar envolvidos. Cada composto possui isoenzimas encarregadas de realizar a metabolização destes compostos (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018).

2.2.4 Eliminação

Em aproximadamente cinco dias o THC é excretado, com uma meia-vida inicial de eliminação relativamente rápida, enquanto o CDB possui a mesma via mais longa. No entanto a meia vida pode variar de acordo com a quantidade de tecido adiposo presente no animal. Segundo Chicoine et al (2020) isso representa uma preocupação potencial para a toxicidade, particularmente com regimes de dosagem de longo prazo, uma vez que as concentrações podem

continuar a se acumular dentro dos adipócitos para possíveis níveis tóxicos que podem ser atingidos dependendo do regime de dosagem. A excreção ocorre em sua maioria pelas fezes (65%) e pela urina (20%) que independente da sua forma de absorção (HUESTIS, 2009).

3. Apresentação Médica

Os medicamentos disponíveis se diversificam na proporção da quantidade de THC/CDB e outros fitocanabinoides, o veículo em que os compostos são extraídos e a via de administração. As principais formulações de produtos canabinóides mais indicados para uso veterinário são os grânulos de óleo microencapsulados orais, óleo com infusão oral e creme transdérmico (CHAD M. JOHANNES; L. MUSSER, 2019), considerando as formulações em pomada, que torna seu uso mais seguro, facilita a distribuição dos compostos e diminui os efeitos colaterais, muitas vezes eleitas por médicos veterinários, com poder local efetivo e sistêmicos a depender da concentração e dose destes produtos (HANNON et al., 2020).

No mercado internacional é possível encontrar medicamentos com diversas variedades de *Cannabis* para as preparações de extrato do óleo, podemos destacar Bedrocan®, Bedrolite®, Bediol®, Bedica®, Bedrobinol®, dentre outros (WIERUSZEWSKA et al., 2018). Não existe de fato uma posologia que o médico veterinário pode se basear para a prescrição, portanto detalharemos a seguir, estudos realizados com animais, que possam evidenciar doses, periodicidade e veículo de administração do medicamento aos pacientes, de forma segura e respaldada.

Um estudo realizado por Chicoine et al (2020) nos Estados Unidos, com doze cães da raça Beagle, demonstrou a administração via oral de óleo de *Cannabis* enriquecido com CDB (20mg) mais THC (1mg) e CBC (4mg) que foi administrado em baixa (2mg CDB + 0,1mg THC/kg), média (5mg CDB + 0,25mg THC/kg) e alta dose (10mg CDB + 0,25mg THC/kg). No experimento, nenhum animal apresentou sinais de intoxicação, mas nos grupos que receberam altas e médias doses foram observados hiperestesia e déficits proprioceptivos, além de ptialismo e vômitos que desapareceram após 4-6 horas, nenhum paciente com baixa dose demonstrou quaisquer sintomas, tais efeitos podem estar relacionados com as concentrações plasmáticas de canabinóides. Os cães pareceram desenvolver tolerância aos efeitos dos canabinóides após múltiplas doses do extrato.

Já Brioshchi et al (2018) experimentou o uso do óleo rico somente em CDB, nas concentrações de 4, 10 20%, em seis cães com osteoartrite, na dose de 2mg/kg, duas vezes ao dia, por via oral. Em todos os cães, a administração oral de CBD foi bem tolerada, com leve ou ausente efeitos

colaterais gastrointestinais, foi observado ptialismo mínimo, sonolência e ataxia leve, em três cães distintos, mas verificou um melhor controle da dor e na qualidade de vida nos pacientes que receberam o óleo.

Wieruszewska et al (2018) pesquisou o uso do óleo Bedrocan® (20% THC + 0,5% CBD) em seis cães, analisando a influência do jejum alimentar na eficiência do medicamento, utilizou a dose de 1,5 e 0,037 mg/kg de THC e CBD, respectivamente baseando-se nas doses utilizadas em seres humanos. Nenhum sinal de excitação, sedação e outros efeitos adversos foram detectados, sendo que os cães alimentados mostraram uma absorção mais lenta e mais longa dos compostos, com menor concentração sanguínea, em comparação com o grupo em jejum.

Outro autor que pesquisou a utilização de medicamento já comercializado para uso humano em animais foi Trapero et al (2020), que experimentou o uso de Sativex® (2,7mg THC + 2,5mg CBD) em seis cães, tratados com três pulverizações consecutivas (equivalente a 8,1 mg THC e 7,5 mg) em horários diferentes, por 14 dias. Demonstaram, boa tolerância ao composto e pouco efeito relevante sobre o estado neurológico, apesar da presença de alguns sinais, como a ataxia, tais efeitos podem ser explicados devido à superdose e/ou administração prolongada por mais de 50 semanas.

Enquanto Hannon et al (2020) trabalhou com a aplicação transdérmica de extrato de *Cannabis* com baixo teor de THC em seis cães, utilizando aproximadamente 4mg/kg de extrato de canabidiol com baixo teor de THC, emulsionado com base Pencream (HUMco) em uma Proporção de 1:7,5 produzindo uma pomada combinada com uma concentração final de 32mg/ml de CBD, 33mg/ml de CBDA, 1,3mg/ml de THC e 1,0mg/ml de THCA. A pomada foi aplicada duas vezes ao dia, resultando em aproximadamente 10mg/ml de concentração no soro dos animais submetidos ao tratamento, que sugere doses mais altas podem ser necessárias para atingir doses terapêuticas de CBD sistemicamente e o uso de produtos transdérmicos de *Cannabis sativa* de baixo THC e ricos em CBD parece ter utilidade no tratamento de patologias sistêmicas e locais.

Importante ressaltar que podem existir diferentes substâncias entre as formulações de medicamentos à base de *Cannabis* fornecidas por produtores licenciados ou não licenciados, com grandes variações na composição de canabinóides e precisão no rótulo (CHICOIINE et al., 2020) e cabe ao médico prescritor esse conhecimento e conversa com o tutor para o maior entendimento e esclarecimentos sobre as variáveis, além da segurança do produto. Existem diferentes doses descritas na literatura para uso em animais, mas de maneira geral se instituiu iniciar o tratamento com doses baixas com aumento gradativo, chegando ao potencial

terapêutico desejado, atentando para possíveis efeitos colaterais e sua resolução (STOGDALE, 2019).

3.1 Interações medicamentosas

Importante salientar que haverá interação do THC e CBD com outros fármacos que o paciente pode fazer uso, limitando o uso da *Cannabis* (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018). A administração concomitante de cetoconazol com extrato contendo THC e CBD resultou em um aumento na concentração sérica máxima destes compostos. Também foi relatado a coadministração de rifampicina está associada a uma redução nos níveis de THC e CBD, outros agentes com efeitos fisiológicos semelhantes dos canabinóides, por exemplo, sedativos e anti-histamínicos podem aumentar a sedação nos pacientes. Estimulantes e simpaticomiméticos podem aumentar a taquicardia (BRIDGEMAN; ABAZIA, 2017).

4. Indicações terapêuticas

Há um interesse crescente no uso de canabinóides para o tratamento de uma série de doenças e sintomas. Segundo Petrocellis (2016) estudos demonstram que a *Cannabis* possui mecanismos ativos para diversas patologias, que proporcionam uma opção terapêutica contra a dor crônica e náuseas induzidas por quimioterapia. Já Kogan et al (2019) reafirma que o uso de canabinóides é uma alternativa razoável para pacientes em que os tratamentos convencionais não surtem o resultado esperado, principalmente para dor crônica.

Os efeitos do CBD se mostram promissores na estimulação da ingestão de alimentos por pacientes anoréxicos em estudos realizados com humanos, demonstrando uma melhora no apetite, na palatabilidade dos alimentos e a proporção de calorias proteicas ingeridas em comparação com grupo controle. Em cães e gatos, o composto mostra que além da estimulação de apetite, possui efeitos antieméticos, contribuindo com a modulação da dor e inclusive com características antineoplásico (JOHANNES; MUSSER, 2019).

Um estudo randomizado avaliou o efeito da administração oral de canabidiol, comparando com tratamento convencional em cães que possuíam epilepsia idiopática. Oito dos nove cães tratados com CBD mostrou uma redução na média dos episódios epiléticos quando comparados a dezesseis semanas antes do tratamento. Estes cães tiveram uma diminuição de 33% destes episódios na média do grupo, em comparação com cães do grupo tratado com placebo. Nenhum efeito adverso significativo foi relatado em qualquer grupo. Entretanto a proporção de cães considerados responsivos ao tratamento com CBD foi semelhante ao grupo tratado de forma convencional (MORROW; BELSHAW, 2020).

Outro trabalho realizado por Briosch et al (2020) utilizou óleo com canabidiol aplicado em conjunto com analgésico multimodal para averiguar o alívio da dor em cães com osteoartrite, os animais tratados demonstraram certa diminuição da dor e aumento da atividade física, entre duas a quatro semanas após o início da administração do CBD com a droga eleita na rotina e não foi documentado efeitos colaterais importantes. Já Aparicio et al. (2019) analisou os receptores de canabinóides CB2, como um novo alvo em condições de dor crônica e degenerativa em equinos, tais receptores apresentam propriedades imunomodulatórias, modificando a resposta inflamatória e infiltrativa nesses casos, além disso, nestas condições, eles parecem ser superexpressos nos animais acometidos, que pode oferecer resultados positivos para o tratamento de equinos com patologias osteoarticulares, conferindo nível adicional de proteção das articulações, modificando não apenas o sintoma principal da doença, mas sua progressão e, finalmente, interferindo na condição degenerativa. Silcox (2018) comenta que os condrócitos das articulações expressam uma ampla gama de receptores canabinóides, mesmo em tecidos degenerados, demonstrando que essas células podem responder aos canabinóides, gerando certo grau de condroproteção.

Outra notória aplicação dos canabinóides se dá em pacientes oncológico que já é realidade na medicina humana e empregado com diferentes intuitos nestes pacientes, principalmente com efeitos antieméticos, estimulante de apetite e alívio da dor naqueles que recebem quimioterapia, ou em recuperação cirúrgica oncológica, como também possui o efeito anti-tumoral, decorrente de receptores endocanabinóides nas células cancerígenas, que exercem o bloqueio de várias vias na progressão das células doentes, diminuindo seu crescimento e levando tais células a morte por autofagia ou apoptose (PINTO, 2016).

Enquanto Saito, Wotjak e Moreira (2010) utilizando modelos animais demonstraram que doses baixas de THC possuem ação similar dos ansiolíticos com certo grau de modulação em transtornos de ansiedade. Os canabinóides possuem características parecidas aos antidepressivos, ao nível comportamental e diminuem as sequelas quando presentes, além de ampliar os níveis de neurotrofinas, que induzem a neurogênese no hipocampo e anulam a secreção do hormônio de estresse.

Ritter et al. (2020) documentou o efeito da planta em certas doenças zoonóticas, que tanto o óleo ou certo composto isolado pode ser efetivo no combate destas patologias. Os óleos essenciais extraídos dela, demonstrou tanto *in vivo* quanto *in vitro*, certo grau de atenuação da virulência de *Listeria monocytogenes*, o que poderia ser uma estratégia nova para reduzir a resistência antimicrobiana em geral. Já na doença de Chagas, uma zoonose de grande interesse para a saúde pública e para a medicina veterinária que os cães são frequentemente infectados

pelo *T. cruzi* contribuindo com o aumento da prevalência da doença em humanos, estudos translacionais demonstraram que os compostos canabinóides inibem a proliferação, o crescimento e a invasão do parasita que penetra nas células cardíacas por vias acopladas à proteína G dependente de cálcio que pode levar à inflamação do tecido cardíaco, inibindo assim a invasão do tripanosoma no órgão. Curiosamente também constatou, que estas plantas foram consumidas por flebotomíneos responsáveis por causar Leishmaniose em humanos e animais, sendo provável que *Cannabis sativa* seja altamente atraente para estes insetos. Mostrando diversos compostos da planta possuem um efeito anti-leishmania, pois o THC mostrou exercer certo efeito tóxico para estes vetores, tornando uma alternativa possível aos atuais inseticidas, pesticidas e repelentes.

Em seres humanos foi constatado os benefícios dos canabinóides para inflamação, asma, glaucoma, lesão da medula espinhal, epilepsia, hipertensão, doenças degenerativas como Parkinson e Alzheimer (KOGAN et al., 2019). Outras aplicações podem ser destacadas como, a ação anti-inflamatória, analgésica, antimicrobiana em infecção por *Staphylococcus aureus*, anti-seborréico, antifúngico, antidepressivo, ansiolítico, imunomodulação, neuroproteção e neurogênese (JOHANNES; MUSSER, 2019), e por cães possuírem mais receptores para o CBD do que humanos, podendo promover um efeito terapêutico maior nesta espécie (KOGAN et al., 2019).

Silcox (2018) relatou os efeitos benéficos em pacientes humanos geriátricos onde a ansiedade, decorrente de várias causas patológicas ocasionada pela idade avançada, assim como alterações cognitivas que realizavam o uso de produtos derivados da *Cannabis* evidenciando mudanças comportamentais relacionadas à idade e a ansiedade geral. Diversos terpenos da planta, são conhecidos por conter propriedades ansiolíticas, o CBD também demonstrou reduzir a ansiedade por meio de várias vias, além de seu papel na redução da dor e da ansiedade associada à dor. Tais compostos indicam promover a neurogênese no hipocampo que se mostrada benéfico em modelos animais portadores de Alzheimer. Estudos usando ratos como modelo mostram que o uso de THC / CBD em estágios iniciais, bem como em estágios avançados, pode ajudar a reduzir os sintomas e o comprometimento da memória. O THCA (forma natural ácida do THC), revelou ter efeitos neuroprotetores em doenças neurodegenerativas e neuroinflamatórias

Como descrito são diversas as possibilidades de aplicações terapêuticas de canabinóides em cães e gatos, principalmente naqueles órgãos e tecidos onde o sistema canabinóide são expressos, mas pesquisas mais aprofundadas se mostram necessária para segurança da aplicação nestas espécies.

5. Perspectivas de uso na medicina veterinária

As pesquisas realizadas em seres humanos se mostram mais avançadas quando comparadas à medicina veterinária, e quando seu emprego se torna bem-sucedido dentro desta categoria, seus benefícios para os animais, em especial cães e gatos, se revelam mais promissores.

As comprovações através de estudos científicos com *Cannabis* para doenças degenerativas do SNC ou doenças crônicas em pessoas com idade avançada, são aceitas por médicos que utilizam desta terapia para tais pacientes, principalmente quando não respondem a terapia tradicional, ou quando seus efeitos colaterais diminuem a qualidade de vida dos doentes, sendo necessário a exploração de outras condutas clínicas, em especial as doenças de Alzheimer e Parkinson. Silva (2017) documentou que as doenças que acometem o SN são as mais estudadas por empresas farmacológicas para o uso dos canabinóides, como a GW Pharma, que formulou um medicamento a base de CBD puro, para crianças com epilepsia precoce com reação aos fármacos utilizados na rotina, onde os estudos revelaram eficácia anti-epileptiforme e anticonvulsivante. A farmacêutica Therapeutics elaborou um medicamento agonista para receptores CB, designado para neuropatias, tonando uma alternativa aos opioides, expressando uma possibilidade para pacientes com patologias neurodegenerativas que possuem dor neuropática, outra empresa a concentrar esforços para doenças neurodegenerativas foi a Zynerba Pharmaceuticals, que desenvolveu THC formulado sintético para tratamento da dor crônica e gel a base de CDB recomendado para epilepsia refratária, todos estes descritos se encontram em estudos finais ou já aprovados pelas agências reguladoras e disponíveis aos pacientes.

6. Conclusão

Diante do presente trabalho constatamos que a *Cannabis* possui um grande potencial de aplicabilidade terapêutica em pacientes acometidos por diversos tipos de patologias que acometem os animais e apesar da limitação do seu uso decorrente da atual legislação brasileira, a liberação para seu uso medicinal, vem ocorrendo em diversos países, diante dos benefícios e possibilidades terapêuticos. É um dever do médico veterinário aprimorar continuamente seus conhecimentos e usar o melhor do progresso científico em benefício dos animais, do homem e do meio-ambiente, e um direito de prescrever tratamento que considere mais indicado. Relatos em humanos são muito prometedores e a veterinária necessita de estudos mais aprofundados

para estabelecimento de posologia correta nas enfermidades com efetividade comprovada. Outro ponto relevante é a disponibilidade comercial de produtos com garantia de composição, concentração e segurança que dependem de mudanças na legislação.

Referência Bibliográfica

APARICIO, Pedro; FLORAN, Benjamín; VELAZQUEZ, Desiderio; IBANCOVICH, Jose; GUERRERO, Jorge; RECILLAS, Sergio. **Cannabinoids CB2 Receptors, One New Promising Drug Target for Chronic and Degenerative Pain Conditions in Equine Veterinary Patients**. Journal of Equine Veterinary Science, [S. l.], p. 1-5, 2 dez. 2019. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.102880>. Acesso em: 9 abr. 2021.

BRIDGEMAN, Mary; ABAZIA, Daniel. **Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting**. US National Library of Medicine National Institutes of Health, [S. l.], v. 42, n. 3, p. 1-9, 27 mar. 2017. Disponível em: [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312634/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312634/). Acesso em: 10 abr. 2021.

BRIOSCHI, Federica; CESARE, Federica; GIOENI, Daniela; RABBOGLIATTI, Vanessa; FERRARI, Francesco; D'URSO, Elisa; AMAR, Martina; GIULIANO RAVASIO, Giuliano. **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, [S. l.], p. 1-14, 26 ago. 2020.

BURANAKARN, Vorasun. **Sarcoma Cancer Treatment using Extracted Cannabis Oil in Cat**. International Journal of Science and Innovative Technology, [S. l.], v. 3, p. 39-44, 1 jun. 2020.

BRUTLAG, Ahna; HOMMERDING, Holly. **Toxicology of Marijuana, Synthetic Cannabinoids, and Cannabidiol in Dogs and Cats**. Vet Clin Small Anim, [S. l.], p. 1087-1102, 24 jul. 2018.

CARLINI, Elisaldo. **A história da maconha no Brasil**. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, Rio de Janeiro, v. 55, n. 4, p. 1-5, 4 jan. 2006.

CHAD M. JOHANNES, Chad; L. MUSSER, Margaret. **Anorexia and the Cancer Patient**. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, [S. l.], p. 837–854, 16 set. 2019.

CHICOINE, Alan; ILLING, Kate; VUONG, Stephanie; PINTO, Romany; ALCORN, Jane; COSFORD, Kevin. **Pharmacokinetic and Safety Evaluation of Various Oral Doses of a Novel 1:20 THC:CBD Cannabis Herbal Extract in Dogs**. Veterinary Pharmacology and Toxicology, a section of the journal Frontiers in Veterinary Science, [S. l.], v. 7, p. 1-12, 29 set. 2020.

EBBERT, Jon; SCHARF, Eugene; HURT, Ryan. Medical Cannabis. **Mayo Foundation for Medical Education and Research**, [S. l.], p. 1842-1847, 9 dez. 2018.

FONSECA, B; COSTA, M; ALMADA, M; SOARES, A; CORREIA, G; TEIXEIRA, N. **O Sistema Endocanabinóide – Uma perspectiva terapêutica**. Acta Farmacêutica Portuguesa, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 97-104, 11 nov. 2013.

HANNON, Mary; DEABOLD, Kelly; TALSMA, Bryce; LYUBIMOV, Alex; IQBAL, Asif; ZAKHAROV, Alexander; GAMBLE, Lauri; WAKSHLAG, Joseph. **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, [S. l.], p. 1-4, 10 jun. 2020.

HUESTIS, Marilyn; SOLIMINI, Renata; PICHINI, Simona; PACIFICI, Roberta; CARLIER, Jeremy; BUSARDÒ, Francesco. **Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity.** *Current Neuropharmacology*, [S. l.], v. 17, n. 10, p. 974-989, 31 maio 2019.

HUESTIS, Marilyn. **Human Cannabinoid Pharmacokinetics.** National Institute on Drug Abuse, [S. l.], p. 1-35, 2 jun. 2009.

J. LUCAS, Catherine; GALETTIS, Peter; SCHNEIDER, Jennifer. **The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids.** *British Journal of Clinical Pharmacology*, [S. l.], p. 2477–2482, 26 jun. 2018.

KOGAN, Lori; HELLYER, Peter; SILCOX, Sarah; SCHOENFELD-TACHER, Regina. **Canadian dog owners' use and perceptions of cannabis products.** Article, [S. l.], v. 60, p. 749-755, 1 jul. 2019.

MIRANDA, Ana; BLANCO, Benito; MELO, Marília. **Intoxicações de cães por drogas recreativas: maconha e cocaína.** *Revista científica de medicina veterinária*, [S. l.], n. 28, p. 1-8, 15 jan. 2017.

MOORE, Sarah. **Managing Neuropathic Pain in Dogs.** *Frontiers in Veterinary Science*, [S. l.], p. 1-8, 22 fev. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00012>. Acesso em: 9 abr. 2021.

MORROW, Lisa; BELSHAW, Zoe. **Does the addition of cannabidiol to conventional antiepileptic drug treatment reduce seizure frequency in dogs with epilepsy?.** *Veterinary Record-Clinical Decision Making*, [S. l.], p. 492-493, 2 maio 2020. Disponível em: <http://veterinaryrecord.bmj.com/>. Acesso em: 1 fev. 2021.

PAGOTTO, Uberto; VICENNATI, Valentina; PASQUALI, Renato. **Fisiopatologia del sistema endocannabinoide: focus sul metabolismo.** *Il Diabete*, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 1-10, 1 mar. 2006.

PETROCELLIS, Luciano; ARROYO, Francisco; ORLANDO, Pierangelo; MORIELLO, Aniello; VITALE, Rosa; AMODEO, Pietro; SÁNCHEZ, Aránzazu; RONCERO, Cesáreo; BIANCHINI, Julia. **Cannabitwinol, a Dimeric Phytocannabinoid from Hemp, Cannabis sativa L., Is a Selective Thermo-TRP Modulator.** *Journal of Medicinal Chemistry*, [S. l.], p. 1-10, 26 maio 2016.

PENHA, Etienne; CARDOSO, Debora; COELHO, Luciana; BUENO, Angela. **A regulamentação de medicamentos derivados da Cannabis sativa no Brasil.** *Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics*, [S. l.], p. 1-21, 16 ago. 2019.

PINTO, Ana. **A Cannabis sativa L. e as suas aplicações em oncologia – Que futuro?.** 2016. 35 f. Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado (Mestrado-Farmácia) - Universidade de Coimbra, [S. l.], 2016.

PIRONE, Andrea; CANTILE, Carlo; MIRAGLIOTTA, Vincenzo; LENZI, Carla; GIANNESSI, Elisabetta; COZZ, Bruno. **Immunohistochemical distribution of the cannabinoid receptor 1 and fatty acid amide hydrolase in the dog claustrum.** Journal of Chemical Neuroanatomy, [S. l.], p. 21-28, 11 fev. 2016.

REPETTI, Cláudia; GIRIO, Raul; FRIOLANI, Milena; BARBALHO, Sandra. **Perspectives in veterinary medicine on the use of cannabinoids as complementary palliative therapy for pain in cancer patients.** Ciência Rura, [S. l.], p. 1-7, 2 jun. 2019.

RITTER, Sivan; WEISS, Lilach; HAZAN, Osnat; OR, Reuven. Cannabis, **One Health, and Veterinary Medicine: Cannabinoids' Role in Public Health, Food Safety, and Translational Medicine.** Rambam Maimonides Medical Journal, [S. l.], p. 1-20, 30 jan. 2020. doi:10.5041/RMMJ.10388.

ROCCA, Giorgia; SALVO, Alessandra. **Hemp in Veterinary Medicine: From Feed to Drug.** *Frontiers in veterinary science*, [S. l.], p. 1-11, 28 jul. 2020. Disponível em: www.frontiersin.org/journals/veterinary-science. Acesso em: 9 abr. 2021.

SAITO, Viviane; WOTJAK, Carsten; MOREIRA, Fabrício. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 32, p. 1-8, 1 maio 2010.

SILVA, Mônica. Cannabis: Uso Terapêutico em Doenças Neurodegenerativas. **Universidade de Coimbra**, [S. l.], p. 1-57, 1 set. 2017.

SILCOX, Sarah. Could cannabis **play a role in geriatric, palliative veterinary care?** Veterinary practice news, [S. l.], p. 1, 30 nov. 2018. Disponível em: <https://www.veterinarypracticenews.com/>. Acesso em: 9 abr. 2021.

S. SILVA, S; CABANELAS, N; ROSÁRIO, V; ESTEVES, M. **Sistema Endocanabinóide – Intervenção Terapêutica: Solução ou Ilusão?** Revista Portuguesa de Diabetes, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 120-125, 1 jun. 2009.

STOGDALE, Lea. **Cannabinoids to treat dogs and cats.** Veterinary Medical Ethics, [S. l.], n. 60, p. 345, 1 abr. 2019.

TRAPERO, María; DÍAZ, Carmen; PORRAS, Francisco; LAGO, Eva; RUIZ, Javier. **Pharmacokinetics of Sativex® in Dogs: Towards a Potential Cannabinoid-Based Therapy for Canine Disorders.** Biomolecules, [S. l.], p. 1-8, 11 fev. 2020.

VANEGAS, Horacio. **A aspirina, os opiáceos e a maconha no sistema endógeno de controle da dor.** Estudos Avançados, [S. l.], p. 23-27, 21 dez. 2012. Disponível em: Instituto de Estudos Avançados da USP. Acesso em: 10 mar. 2021.

WIERUSZEWSKA, Beata; STEFANELLI, Fabio; CHERICONI, Silvio; OWEN, Helen; POAPOLATHEP, Amnart; LISOWSKI, Andrzej; GIORGI, Mario. **Pharmacokinetics of Bedrocan®, a cannabis oil extract, in fasting and fed dogs: An explorative study.** Research in Veterinary Science, [S. l.], p. 26-28, 13 dez. 2018