



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina Veterinária
Trabalho de Conclusão de Curso

Potencial terapêutico da *Cannabis* na Medicina Veterinária

Gama-DF
2023

JOÃO PAULO LOPES RAMALHO

Potencial terapêutico da *Cannabis* na Medicina Veterinária

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora Prof. Dra. Tatiana Guerrero Marçola.

Gama-DF
2023

JOÃO PAULO LOPES RAMALHO

Potencial terapêutico da *Cannabis* na Medicina Veterinária

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 22 de junho de 2023.

Banca Examinadora



Prof. Dra. Tatiana Guerrero Marçola
Orientador



Prof. Me. Manuella Rodrigues de Souza Mello
Examinador



Prof. Dra. Vanessa da Silva Mustafa
Examinador

Potencial terapêutico da *Cannabis* na Medicina Veterinária

João Paulo Lopes Ramalho¹

Resumo:

Este artigo tem como objetivo evidenciar o potencial terapêutico do uso de produtos à base da planta *Cannabis* na medicina veterinária, trazendo uma revisão de literatura focada no uso medicinal da planta, explicando o sistema endocanabinoide e seu funcionamento em mamíferos, diferenciando algumas características únicas de cães e gatos e evidenciando também, características da planta e o efeito causados por seus principais fitocanabinoides. Através de dezenas de estudos e centenas de artigos, foi provado o efeito benéfico da *Cannabis* no tratamento da epilepsia e controle de crises convulsivas, tumores e disfunção cognitiva canina, além do seu poder anti-inflamatório, analgésico, ansiolítico, neuroprotetor e neuroregulador. É possível dizer que a *Cannabis* possui um potencial expressivamente positivo na terapêutica de diversas complicações presentes na rotina da medicina veterinária, podendo se tornar uma alternativa viável e recompensadora, uma vez que se trata de um tratamento pouco invasivo, com risco consideravelmente baixo e pode substituir outras terapias mais agressivas ao animal.

Palavras-chave: Neuroregulação; Animais; Terapia; Endocanabinoide;

Abstract:

This article aims to highlight the therapeutic potential in the use of products based on the Cannabis plant in veterinary medicine, bringing a literature review focused on the medicinal use of the plant, explaining the endocannabinoid system and its operation in mammals, differentiating some unique characteristics of dogs and cats and also highlighting the characteristics of the plant and the effect caused by its main phytocannabinoids. Through dozens of studies and hundreds of articles it has been proven the beneficial effect of cannabis in the treatment of epilepsy and seizure control, tumors and canine cognitive dysfunction, besides its anti-inflammatory and analgesic power, its anxiolytic, neuroprotective, and neuroregulatory power is also described. It is possible to say that cannabis has an expressively positive potential in the therapy of various complications present in the routine of veterinary medicine, and may become a viable and rewarding alternative, since it is a non invasive treatment, with considerably low risk and can replace other therapies more aggressive to the animal.

Keywords: Neuroregulation; Animals; Therapy; Endocannabinoid;

¹Graduando do Curso Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: jjjp01@gmail.com.

1 INTRODUÇÃO

A *Cannabis*, pertencente ao gênero *Cannabis*, pode ser dividida entre *Indica* e *Sativa*, possui mais de 500 compostos como fitocanabinoides, terpenos e flavonoides, sendo o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) as suas moléculas com maior interesse médico e potencial terapêutico. O CBD possui efeito ansiolítico, antipsicótico, antiepilético, neuroprotetor, analgésico, anti-inflamatório e antitumoral. O THC possui efeito ansiolítico, analgésico, anti-inflamatório e anticonvulsivo (GEWEHR, 2021).

O primeiro registro do uso medicinal da *Cannabis* foi há mais de 4000 anos atrás na farmacopeia mais antiga da história “Pen-ts ao Chig”. Já seu primeiro registro científico de fato foi na Europa, em 1840, pelo médico irlandês William O’Shaughnessy (PIRES, 2020).

No Brasil a *Cannabis* está inserida na sua história desde a sua descoberta, com as fibras das primeiras caravelas a encostar em terras brasileiras sendo derivadas da planta. O país seguiu os passos dos Estados Unidos na proibição, nos anos 30, porém até então era receitada e vendida em farmácias (GEWEHR, 2021).

A planta age no organismo através do sistema endocanabinoide, que é encontrado em quase todos os animais, com exceção do filo Insecta e o reino dos protozoários. Possui ação desde a implantação do embrião até doenças degenerativas senis. Possui função neuromoduladora através de um sistema chamado neurotransmissão retrógrada, tem poder de regular a homeostase física e emocional do organismo e também age em processos do sistema imune (CITAL *et al.*, 2021).

Receptores endocanabinoides CB1 e CB2, moléculas endocanabinoides, enzimas responsáveis por síntese e degradação dessas moléculas e proteínas carreadoras fazem parte do complexo sistema endocanabinoide, além de outras substâncias, moléculas e receptores que seguem sendo descobertos e em estudo (CITAL *et al.*, 2021).

A analgesia pode ser alcançada de diversas formas pelo uso da *Cannabis*, uma delas é a modulação da liberação de neurotransmissores responsáveis pela nocicepção. Receptores CB2 podem gerar analgesia estimulando a liberação de endorfinas de queratinócitos, que agem em receptores opioides e assim diminuem a nocicepção (KENDALL; ALEXANDER, 2009).

Em convulsões, como as causadas pela epilepsia, as vias de ação do CBD são pelo controle da liberação de glutamato e aumento da captação de serotonina. O receptor CB1 pode modular a atividade neuronal, logo, pode modular a iniciação e propagação das crises convulsivas (SILVA JUNIOR *et al.*, 2022; WADA *et al.*, 1973).

Os canabinoides têm a capacidade de inibir a proliferação celular e induzir a apoptose, tendo um papel muito importante no tratamento de tumores, também podem inibir a expressão de metaloproteinases de matriz, diminuindo assim a degradação da matriz extracelular e da membrana basal (ROCHA, 2010).

Na disfunção cognitiva canina os canabinoides têm o poder de neutralizar a substância beta mieloide, que é depositada em neurônios de animais doentes, essa neutralização se dá pela excitação dos receptores CB2 que induzem a remoção da substância pelos macrófagos na micróglia (BARBOSA *et al.*, 2022).

Associações realizam o cultivo e extração do óleo da *Cannabis*. A prescrição é feita por médicos e médicos veterinários devidamente registrados no Conselho Federal (FONSECA *et al.*, 2019; GEWEHR, 2021).

A resolução colegiada da Anvisa número 327 do dia 9 de dezembro de 2019 define o órgão como responsável por conceder a autorização para importação e fabricação de produtos à base de *Cannabis* e também discorre sobre a comercialização e prescrição, dispensação, fiscalização e monitoramento desses produtos (MERCANTES, 2021).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 A Cannabis

Pertencente ao gênero *Cannabis*, pode ser dividida entre *Cannabis Sativa* ou *Cannabis Indica*, faz parte da família *Cannabaceae*, da ordem *Rosales*, produtoras de flores, e da mesma família do Lúpulo, o qual as flores são utilizadas na produção de cerveja. A principal característica da Cannabis é a produção de moléculas capazes de agir na homeostase do corpo através de um sistema já descrito anteriormente como Sistema endocanabinoide. O primeiro composto da planta a ser isolado foi o Canabinol (CBN), na década de 1930, e logo após o Canabidiol (CBD), e então no ano de 1964 foi isolado o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC). Após a descoberta do THC os estudos sobre a planta aumentaram, e assim uma série de outros canabinoides, com menor disponibilidade na planta, também foram descobertos (FONSECA *et al.*, 2019; GEWEHR, 2021).

Possuindo mais de 500 compostos, divididos entre terpenos, fitocanabinoides e flavonoides, sendo que mais de 120 deles são terpenos, responsáveis pelo aroma da planta e outras funções como proteção e atração de polinizadores. Os flavonoides são responsáveis pelo sabor da planta e já foram descritos efeitos antitumorais, neuroprotetores e anti-inflamatórios. Os fitocanabinoides com maior interesse médico são, Canabidiol (CBD), tetraidrocanabinol (THC), Canabinol, Canabicromeno (CBC), Cannabigerol (CBG), tetrahidrocannabivarina (THCV), canabidivarina (CBDV), ácido tetraidracanabinólico (THCa) e ácido canabidiólico (CBDa). Todos os fitocanabinoides são encontrados em maior quantidade na resina da planta, chamada de tricoma (FONSECA *et al.*, 2019; GEWEHR, 2021).

O Canabidiol tem sido um tópico muito levantado pela comunidade médica, por conter propriedades terapêuticas muito relevantes e possuir um nível de segurança muito maior que o THC. Isso se deve a considerações sobre sua toxicidade e a falta de efeitos psicoativos, mas também vem sendo usado em conjunto com o THC, aumentando o seu potencial terapêutico e diminuindo seus efeitos psicoativos. Já foram relatados diversos efeitos benéficos do CBD, entre eles: efeito ansiolítico, antipsicótico, antiepilético, neuroprotetor, analgésico, anti inflamatório e antitumoral (COILE, 2016; GEWEHR, 2021).

Os fitocanabinoides são encontrados na sua forma ácida quando na planta, in natura, e são descarboxilados através do calor, luz, oxigênio ou condições ácidas e alcalinas. Todos os fitocanabinoides são compostos altamente lipofílicos, logo, são facilmente absorvidos e dificilmente excretados sem uma biotransformação considerável (CITAL *et al.*, 2021).

O THC é o fitocanabinoide com maior afinidade pelo organismo e com maior número de receptores disponíveis no sistema endocanabinoide, podendo se ligar aos receptores CB1 e CB2, responsáveis por efeitos ansiolíticos, analgésicos, anti-inflamatórios e anticonvulsivante (CITAL *et al.*, 2021; GEWEHR, 2021).

O THC tem a capacidade de aumentar a expressão ou quantidade de receptores canabinoides e, junto ao CBD, pode também aumentar a concentração de endocanabinoides. Já foi relatado que os efeitos dos fitocanabinoides são mais potentes e mais duradouros do que os efeitos dos endocanabinoides (GEWEHR, 2021). O THC quando inalado, primeiramente vai passar pelos capilares pulmonares, atingindo a circulação pelas artérias pulmonares e assim passar facilmente através da barreira hematoencefálica, porém, quando ingerido, a molécula é absorvida no intestino delgado e metabolizado pelo fígado, o mesmo caminho é feito pelo CBD (MERCANTES, 2021).

Em animais, um pré-tratamento com CBD pode potencializar a expressão cerebral do THC, uma vez que o CBD inibe a atividade das enzimas do Citocromo P450, responsáveis por

metabolizar o THC, o que retarda a sua conversão em 11- OHTHC, seu metabólito, conseqüentemente aumentando o período ativo do THC (SAMPAIO *et al.*, 2021).

O óleo feito a partir de toda a planta, ou seja, usando todas as suas moléculas, sejam canabinoides ou não, como terpenos e flavonoides, é chamado de “Full Spectrum” e interage com um efeito comitiva presente no sistema endocanabinoide, no qual essas moléculas aumentam significativamente a atividade dos endocanabinoides. Em pacientes com dor intratável, um extrato com uma concentração predominante de THC é menos eficaz que um extrato da planta inteira com THC e CBD mais proporcional. O cariofileno, terpeno presente na Cannabis, auxilia na absorção de compostos polares, como os canabinoides, na pele (BEN SHABAT *et al.*, 1998; JOHNSON *et al.*, 2010).

2.2 História da Cannabis

Há mais de 4000 anos atrás, na China, já havia menção sobre essa planta e sua importância, na farmacopeia mais antiga da história “Pen-ts ao Chig”, com indicação para malária, fadiga e reumatismo (PIRES, 2020). Em 515 d.C, Pedanius Dioscorides escreveu o livro “Vienna Dioscorides”, e nele, já possuía informações sobre Cannabis. Pedanius era um escritor greco-romano e é considerado fundador dos estudos farmacológicos de princípios naturais ou oriundos de plantas medicinais, também conhecido como farmacognosia (GEWEHR, 2021). Na antiga Pérsia também haviam registros das propriedades medicinais encontradas na planta *Cannabis sativa*, neste era relatado o uso para obtenção de efeitos analgésicos (NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA *et al.*, 2009).

Em 1840, na Europa, William O’Shaughnessy, médico irlandês, foi responsável pelos primeiros registros do uso da Cannabis para fins medicinais. Grande parte do seu trabalho foi desenvolvido na Índia, onde era comum o uso da “Cannabis medicinal”. Na Europa, as primeiras investigações científicas, nomeadamente com evidências farmacológicas encontram-se associadas ao seu trabalho (PIRES, 2020). Em meados do século XIX a Cannabis era prescrita e receitada, com evidências de investigação e pesquisas científicas. Durante mais de um século a Cannabis foi utilizada no espaço europeu para fins medicinais, religiosos e industriais, também sendo observado um grande aumento seu uso para fins recreativos, porém, existia uma ausência de regulamentação visando a saúde e bem estar, controle de consumo e controle na qualidade de fabricação de medicamentos e formulações (FONSECA *et al.*, 2019; PIRES, 2020).

Nos Estados Unidos, no começo do século XX, havia uma crescente onda migratória de homens negros e latinos, que faziam uso da Cannabis por herança cultural, religiosa e de forma recreativa, e por conta do medo da miscigenação de raças, do preconceito racial e étnico, do interesse político e por intolerância religiosa o governo proibiu o uso da Cannabis como mais uma forma de perseguição, como não era possível proibir a etnia, foi proibido o que por eles era utilizado. Uma série de notícias falsas foram publicadas associando a Cannabis a pessoas violentas e psicóticas. Havia suposições de que apenas uma dose de Cannabis era suficiente para enlouquecer e viciar o usuário, e assim até matar sua família em surtos psicóticos. A nomenclatura Cannabis era trocada para Marijuana, associando-se aos mexicanos (MERCANTE, 2021).

Em 1938 foi realizado o “Relatório La Guardia”, onde médicos e pesquisadores a ordens do prefeito de Nova York “Fiorello La Guardia”, concluíram que aquilo que estava sendo veiculado pela mídia era mentira, e que na verdade a Cannabis tinha efeitos terapêuticos, baixo potencial para vício e não tinha correlação com a iniciação ao uso de outras drogas. Porém, esse relatório foi ignorado pelo governo, que na década de 70 tornou a guerra às drogas a prioridade de segurança, e assim, a Cannabis foi classificada dentro do “Quadro de Drogas 1” junto com heroína, MDMA,

conhecido como ecstasy, droga sintética composta por metilenodioximetanfetamina que afeta os neurotransmissores e outras drogas com alto poder destrutivo e viciante. A Cannabis foi proibida antes mesmo de descobrirem o sistema fisiológico atuante no seu metabolismo (GEWEHR, 2021).

Em 1961, na Europa, foi realizada uma convenção com a intenção de regulamentar o consumo recreativo da Cannabis. Foi definido nesse evento que a Cannabis não tinha fins medicinais e era uma substância ilícita causando assim uma diminuição brusca no seu uso terapêutico, porém nas convenções seguintes foi decidido que cada país europeu tivesse sua própria regulamentação sobre o seu uso terapêutico. De 2018 para cá podemos dizer que a Cannabis é legal em todo território norte-americano, embora ainda haja restrições (GEWEHR, 2021; PIRES, 2020).

2.3 A Cannabis no Brasil

A Cannabis no Brasil, conhecida como maconha, tem sua história desde a descoberta do país, as velas das primeiras caravelas eram feitas de fibras de maconha e o cultivo dessa planta era incentivado pela coroa portuguesa na época colonial. Foi trazida para cá por negros nos navios negreiros e rapidamente difundido seu cultivo por indígenas e escravos, o que disseminou o uso recreativo. Na segunda metade do século XIX a relação do Governo com a maconha começou a mudar, até 1930 a maconha ainda era citada em catálogos farmacêuticos e receitada por médicos, porém na década de 1930 foi quando a repressão a Cannabis começou a ganhar força no Brasil, assim como nos Estados Unidos da América. Em 1933, registraram-se, no Rio de Janeiro, os primeiros casos de prisão por venda ilegal de maconha. Porém, diferente dos Estados Unidos da América, o Brasil continua com legislações sobre a Cannabis atrasadas, embora cada vez mais haja um aumento significativo de pacientes buscando a Cannabis como opção terapêutica (GEWEHR, 2021).

Atualmente, as associações realizam o cultivo e extração do óleo de Cannabis através de liminar judicial ou em desobediência civil. A lei nº33/2018 de 18 de julho e o decreto-lei nº8/2019, de 15 de janeiro, sobre medicamentos, preparações e substâncias à base da planta para fins medicinais, definiu seu quadro legal de utilização. Desta forma, além de canabinoides como princípio, também é permitido agora a prescrição e dispensa de preparações contendo folhas, o óleo, outros extratos conseguidos a partir da planta, flores e frutos. A prescrição pode ser feita por Médicos e Médicos Veterinários, no caso de paciente animal, porém, a legislação segue em constante mudança e evolução, e tende a seguir o caminho de outros países para a regulamentação do seu uso medicinal e recreativo (FONSECA *et al.*, 2019; GEWEHR, 2021).

A resolução da diretoria colegiada da Anvisa número 327 do dia 9 de dezembro de 2019 define a respeito dos procedimentos para a concessão da autorização sanitária para a fabricação e a importação, comercialização e prescrição, dispensação, fiscalização e monitoramento de produtos à base da planta Cannabis para o seu uso terapêutico. Pontos importantes desta resolução são o artigo 4 e seu parágrafo único, que define a porcentagem máxima de THC permitido em produtos que possuem exclusivamente derivados vegetais e fitofármacos da Cannabis, esses produtos devem possuir predominantemente CBD e até 0,2% de THC (MERCANTE, 2021).

Outros pontos importantes são os artigos 7 e 10, onde a Anvisa é definida como órgão responsável por emitir a autorização para a fabricação e a importação de produtos de Cannabis e que esses produtos têm autorização apenas para aplicação via oral ou nasal. Os parágrafos 5 e 6 do artigo 10 define que cosméticos, produtos fumígenos, alimentos e produtos para a saúde, não podem ser considerados produtos para fins medicinais e que os produtos não podem ser comercializados na forma de droga vegetal da planta Cannabis spp., mesmo que estabilizada e seca, na forma rasurada, triturada ou pulverizada. Os produtos à base de Cannabis só podem ser

receitados por médicos e médicos veterinários, devidamente registrados no conselho federal, de acordo com o artigo 13. O artigo 18 define que para a fabricação ou comercialização de produtos à base de Cannabis é preciso que os insumos farmacêuticos sejam importados nas formas de fitofármacos, derivado vegetal, a granel ou produto industrializado. Seu parágrafo único diz que é proibido a importação da planta ou de partes da planta (MERCANTE, 2021).

2.4 Sistema Endocanabinoide

Encontrado em todos os mamíferos e também já descrito em peixes, répteis e aves, possui diferenças em sua localização e disposição, de acordo com a espécie e o indivíduo. O sistema endocanabinoide é responsável por modular a neurotransmissão através de um sistema de neurotransmissão retrógrado, tem função de regular a homeostase sistêmica e emocional do indivíduo, inibindo ou excitando a liberação de neurotransmissores pelos neurônios pré-sinápticos, e também age em processos envolvidos com as células do sistema imune. Também já foi relatado estar relacionado à função de neuroproteção, modulação de liberação hormonal, desenvolvimento embrionário, analgesia, apetite, sono, plasticidade sináptica, resposta ao stress, reprodução e apoptose (CAMPOS, 2011; FONSECA *et al.*, 2019).

O sistema endocanabinoide foi descoberto a partir da busca pelo entendimento da via de ação do delta-9-tetrahidrocannabinol, ou THC, na década de 90. Tal sistema é constituído por receptores canabinoides, moléculas endocanabinoides, transportador membranar e enzimas responsáveis pela síntese e destruição dessas moléculas. Disposto por todo o sistema nervoso central, é encontrado também no sistema nervoso periférico e em diversas áreas do corpo de mamíferos, em quantidades diferentes, como no útero, estando relacionado às mais diversas funções, inclusive o desenvolvimento embrionário. Em animais diagnosticados com epilepsia foi constatado alteração na concentração quantitativa de endocanabinoides no encéfalo, e em animais jovens, foi constatado um maior número de receptores canabinoides, essas alterações são chamadas de sinalização fásica, e os níveis fisiológicos dentro do parâmetro considerado normal é dito como sinalização tônica (CITAL *et al.*, 2021; FONSECA *et al.*, 2019).

2.4.1 Receptores Endocanabinoides

Para entender as vias de ação e os efeitos dos fitocanabinoides no organismo, é necessário entender primeiramente os mecanismos e moléculas do sistema endocanabinoide, uma vez que as moléculas exógenas se ligam diretamente com os receptores membranares. É descrito que o THC tem afinidade com tais receptores, estes, posteriormente, foram identificados como receptores acoplados à proteína G, localizados na membrana fosfolipídica de células neuronais e do sistema imune, tendo como função a transdução de estímulos extracelulares em sinais intracelulares. Os receptores são denominados como CB1, localizados nas células do sistema nervoso central e periférico, e CB2, os que estão localizados nas células do sistema imune. Tanto o CB1 quanto o CB2 podem ser encontrados simultaneamente no mesmo tecido, providenciando efeitos diferentes, porém sinérgicos (CITAL *et al.*, 2021).

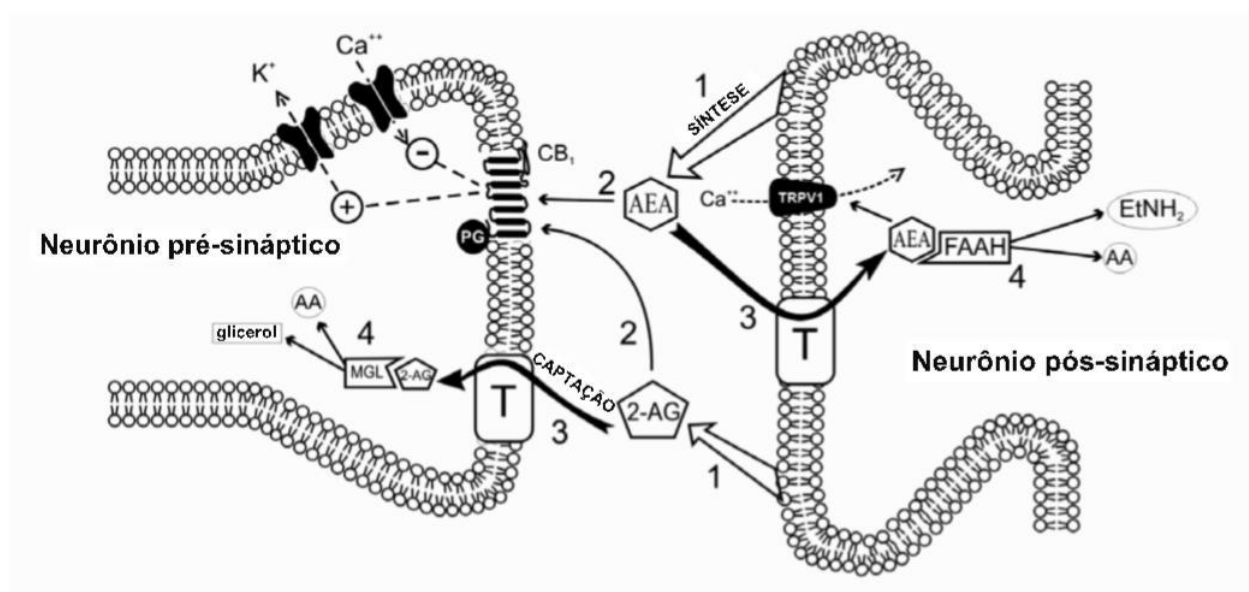
Outros exemplos de receptores acoplados à proteína G são os opioides, muscarínicos, colinérgicos e receptores α -adrenérgicos. Todos estes têm em comum a capacidade de inibir a síntese da Adenil ciclase, enzima responsável por agir no centro da cascata de sinalização a qual faz a transdução da ligação de hormônios em respostas celulares (KENDALL; ALEXANDER, 2009)

2.4.1.1 Receptor CB1

Sua principal função é a modulação da neurotransmissão na via final, nos terminais gabaérgicos em sinapses inibitórias e nos terminais glutamatérgicos em sinapses excitatórias. Está localizado na membrana dos neurônios pré sinápticos, inicializa a sinalização intracelular através de um mecanismo chamado de neurotransmissão retrógrada, e possui grande afinidade com os seus ligantes agonistas, como o fitocanabinoide THC, e com as moléculas endocanabinoides que serão discutidas mais à frente. Também já foi relatado sua disposição no coração, vasos sanguíneos, fígado, pulmão, sistema digestivo, tecido adiposo, células do esperma, trato gastrointestinal, hepatócitos, adipócitos e células músculo esqueléticas, porém em quantidade pequena quando comparado com o SNC (CITAL *et al.*, 2021; GEWEHR, 2021; SIQUEIRA, 2021).

O mecanismo de ação relacionado com o receptor endocanabinoide CB1 funciona através da neurotransmissão retrógrada, a qual se inicia na neurotransmissão convencional, quando um neurotransmissor atravessa a fenda sináptica e se liga ao receptor pós-sináptico, transmitindo a sinalização necessária para tal neurônio e iniciando o processo de despolarização. As moléculas endocanabinoides são sintetizadas neste momento, por enzimas ativadas pela despolarização, em um processo chamado: supressão da inibição induzida por despolarização, este ocorre de acordo com a necessidade do organismo em retornar a homeostase física e emocional. Os endocanabinoides são, desta forma, liberados na fenda sináptica, carregados por proteínas transportadoras e se ligam aos receptores endocanabinoides CB1, localizados na membrana do neurônio pré sináptico, estes ao serem ativados, transmitem a informação à proteína G, que inicia assim sua sinalização intracelular, sendo capaz de modular a liberação de neurotransmissores convencionais, podendo diminuir assim a atividade do neurônio pós sináptico devido a quantidade reduzida de neurotransmissores liberados. O endocanabinoide mais compatível com essa via de ação é o 2-araquidonilglicerol (CAMPOS, 2011; CITAL *et al.*, 2021, 2021; SIQUEIRA, 2021).

Figura 1 – Neurotransmissão retrógrada



Fonte: Adaptada GONCZAROWSKA, 2016.

2.4.1.2 Receptor CB2

É encontrado difundido por todo o sistema imune e hematopoiético, foi descrito também em miocárdio, endotélio, vasos sanguíneos, ossos, pâncreas endócrino e exócrino, órgãos e células reprodutivas e em tumores. Pode modular a liberação de citocinas, e ao ser ligado a um canabinoide, nos linfócitos, inibe a atividade de Adenil Ciclase (CITAL *et al.*, 2021).

Tem a capacidade de inibir a liberação de fatores inflamatórios, como a interleucina-2, e também a de modular a quimiotaxia. Em processos inflamatórios, é encontrado um maior número de receptores, indicando uma tentativa do organismo de tentar restaurar o equilíbrio, disponibilizando mais locais para ação dos canabinoides. Também é descrito sua capacidade de induzir apoptose através dos linfócitos T, além da ação anti-inflamatória, antitumoral, analgésica e imunomoduladora relacionada com a ativação desse receptor (CAMPOS, 2011; CITAL *et al.*, 2021; GEWEHR, 2021).

2.4.2 Endocanabinoides

Os ligantes endógenos dos receptores CB1 e CB2 são chamados de endocanabinoides e tem capacidade de modular diversos outros neurotransmissores através da redução do influxo de cálcio nas células. Derivados do ácido graxo araquidônico, são sintetizados e degradados por enzimas específicas, apenas sob demanda, diferente de neurotransmissores comuns que são armazenados em vesículas. O ligante produz efeitos fisiológicos distintos, de acordo com onde ele é sintetizado, como por exemplo a diminuição do limiar da dor, regulação de apetite e temperatura corporal, sono, desenvolvimento neuronal, neuroproteção, liberação de hormônios e processos cognitivos (CITAL *et al.*, 2021; COILE, 2016; SIQUEIRA, 2021).

O primeiro endocanabinoide descrito foi a N-araquidonoiletanolamina, também conhecido como Anandamida ou AEA, em 1992. Em seguida, em 1995, pesquisadores identificaram o 2-araquidonilglicerol ou 2-AG, sugerido como o endocanabinoide mais importante. A maior fonte de 2-AG no organismo estão nos astrócitos, que são encontrados no cérebro (FINN *et al.*, 2021; KENDALL; ALEXANDER, 2009).

O termo “ananda” significa felicidade serena, felicidade perfeita ou bem aventurança, e é proveniente do sânscrito. Foi observado que a Anandamida, quando administrada em animais, possuía efeito semelhante aos efeitos induzidos com o uso do THC, consolidando a hipótese da Anandamida ser um ligante agonista endógeno, com afinidade pelo receptor CB1, e uma afinidade menor pelo receptor CB2. Já o 2-AG possui grande afinidade pelos dois receptores, sendo considerado um agonista completo em ambos, os dois endocanabinoides possuem propriedades analgésicas, possuindo forma sinérgica juntos, ambos são produzidos na membrana pós-sináptica e modulam a neurotransmissão através da inibição do influxo de cálcio intracelular, o que causa a regulação da liberação de neurotransmissores (FINN *et al.* 2021; GEWEHR, 2021; KENDALL; ALEXANDER, 2009).

2.4.2.1 Síntese e degradação

Para uma substância ser considerada um neurotransmissor, ela precisa estar dentro de alguns critérios, como estar disposta pelo sistema nervoso juntamente com suas enzimas de síntetização, ter ação em receptores localizados em neurônios pré ou pós-sinápticos e possuir algum

meio de degradação, seja metabólico ou por recaptação. Ainda assim, existem neurotransmissores atípicos que não seguem todos os requisitos de maneira adequada (CAMPOS, 2011).

A síntese do endocanabinoide anandamida (AEA) começa na clivagem de fosfolípídeos na membrana plasmática, então, seu precursor, N-araquidonilfosfatidiletanolamina, é catabolizado pela atividade hidrolítica da enzima fosfolipase D (PLD) que é estimulada pelo Ca^{2+} . Este precursor pode ser sintetizado, inclusive, em laboratório como produto de uma condensação simples de ácido araquidônico e etanolamina. Já a sua degradação é realizada pela enzima FAAH (amida-hidrolase de ácidos graxos) após sua reentrada no neurônio. Tal enzima é encontrada principalmente no citoplasma de neurônios pós-sinápticos e no retículo endoplasmático. Inibidores de FAAH, como por exemplo alguns anti-inflamatórios não esteroidais, podem ser usados como alternativas terapêuticas para os agonistas dos receptores. Possivelmente inibidores endógenos da FAAH podem regular a modulação de endocanabinoides (CAMPOS, 2011; CITAL *et al.*, 2021; FINN *et al.* 2021; KENDALL; ALEXANDER, 2009).

A síntese do 2-AG se dá pela despolarização neuronal, que é o gatilho para a clivagem de fosfolípídeos na membrana, o produto dessa clivagem após processos de hidrólise resulta em diacilglicerol, a enzima diacilglicerol lipase, realiza a hidrólise do diacilglicerol, resultando em 2AG. Essas enzimas estão localizadas em axônios e terminações axônicas pré-sinápticas enquanto jovens, porém pós sinápticamente em dendritos e corpos celulares de neurônios adultos, de acordo com o seu papel no desenvolvimento neuronal. A sua degradação ocorre por hidrólise, causada pela enzima monoacilglicerol lipase, ou, MAGL, que é encontrada no neurônio pré-sináptico (FINN *et al.* 2021; KENDALL; ALEXANDER, 2009).

Os endocanabinoides, por serem extremamente lipofílicos, necessitam de uma proteína capaz de transportá-los pela fenda sináptica, essa proteína é chamada de proteína de ligante de ácidos graxos, ou, FABP, o que também ocorre com os canabinoides exógenos CBD e THC (CITAL *et al.*, 2021).

2.5 Efeitos Inibitórios no SNC

A estimulação do receptor CB1 gera vários efeitos inibitórios na liberação de neurotransmissores, conectando esse sistema a plasticidade negativa. Duas vias de sinalização diferentes podem mediar a resistência dos efeitos depressores, de acordo com o receptor ativado. O 2-AG age no receptor CB1 mediando a depressão a curto prazo por ativação de correntes de cálcio, essa ativação leva a diminuição de cálcio intracelular diminuindo a liberação de neurotransmissores GABA e glutamato principalmente, o THC tem o mesmo efeito, já a depressão a longo prazo é mediada pelo efeito autócrino gerado nos receptores pós sinápticos causado pela sintetização da anandamida. Sintetização essa que pode ser elevada por ações dos fitocanabinoides (COSTA, 2021; MERCANTES, 2021).

2.6 Efeitos no sistema imune

O ponto central da resposta imunológica é a produção e liberação de citocinas, e os canabinoides de forma geral podem ter função de inibir citocinas pró inflamatórias ou induzir a ação de linfócitos T e citocinas anti inflamatórias. O THC é 80 vezes mais potente que a aspirina na inibição ciclo-oxigenase, enzima presente na via metabólica da prostaglandina, e duas vezes mais forte que a hidrocortisona, e o CBD inibe a atividade da enzima FAAH o que aumenta a produção de anandamida, que possui efeitos anti-inflamatórios. Já foi relatado que em conjunto

com outras moléculas da planta como os terpenos, os canabinoides passam a atuar de forma imunomoduladora ao invés de imunossupressora (MARINHO; SILVA-NETO, 2023).

2.7 Sistema endocanabinoide em Caninos

Ausente apenas em insetos e protozoários, encontrado em vertebrados e invertebrados, o sistema endocanabinoide possui diferenças interespecíes e intraespécies. Em humanos é escassa a quantidade de receptores endocanabinoides no tronco encefálico e na medula oblonga, locais responsáveis pelo controle do sistema cardiovascular e respiratório. Já em cães há uma alta densidade de receptores CB1 tanto no cerebelo quanto na medula oblonga e tronco encefálico, tornando a conduta médica mais cautelosa, detalhada e específica em cães do que em humanos, para que a dosagem seja sempre terapêutica e não tóxica. Para alcançar uma dosagem que seja fatal ao animal por depressão respiratória ou cardíaca é preciso que a dose seja absurdamente alta, sendo praticamente impossível que seja atingida de forma acidental ou clínica. Em cães também já foram encontrados receptores CB1 em glândulas salivares, folículos pilosos, pele e no hipocampo (CITAL *et al.*, 2021; GEWEHR, 2021).

A afinidade da conexão dos ligantes endógenos do receptor CB2 em caninos foi descrita como até 30 vezes mais fraca do que em receptores CB2 de humanos e ratos, receptores esses que possuem diferenças estruturais em suas sequências de proteínas em humanos, cães e ratos, diferenças que não são encontradas em receptores CB1 que possui uma estrutura altamente conservada em todos os mamíferos. Tanto o receptor CB1 quanto o CB2 são encontrados em todas as camadas da epiderme de cães e ambos são encontrados tanto em cães com dermatite atópica quanto em cães saudáveis (CITAL *et al.*, 2021).

A “Ataxia Estática” é uma reação neurológica ao THC que acontece unicamente em cães, e acontece por conta da alta concentração de receptores no cerebelo, primeiramente descrita em 1899 em um estudo farmacológico feito por Dixon sobre os efeitos da “Indian Hemp” em espécies variadas (DIXON, 1899).

2.8 Sistema endocanabinoide em Felinos

Assim como em cães, ambos os receptores CB1 e CB2 são encontrados por toda a pele de gatos com dermatite ou hipersensibilidade e de gatos saudáveis, e também são encontrados em grande quantidade na mucosa oral de gatos saudáveis. Esses receptores podem ter uma influência positiva no tratamento da gengivoestomatite crônica felina (CITAL *et al.*, 2021).

O trato gastrointestinal de felinos possui uma alta concentração de receptores CB1 e CB2 o que pode ser um possível alvo terapêutico para doenças inflamatórias gastrointestinais. O sistema endocanabinoide em gatos jovens, já se encontra totalmente desenvolvido, diferente de gatos idosos que já sofreram o desgaste natural desse sistema, logo, gatos jovens tendem a tolerar doses menores de fitocannabinoides, e gatos idosos geralmente apresentam melhora no seu quadro ao utilizar óleos mais concentrados ou doses maiores. Atualmente ainda não existe um protocolo padrão para terapia com óleo de Cannabis em felinos, tornando essa, uma medicina de cuidado e atenção, mesmo contendo baixo risco de efeitos colaterais, sendo necessário sempre levar em conta a patologia, idade, score corporal e hidratação do animal (MERCANTES, 2021).

2.9 O uso da Cannabis na analgesia

Pode-se iniciar esse tema dizendo que qualquer neurotransmissor, que é liberado na fenda sináptica durante a sinapse, capaz de influenciar na sinalização da dor, pode ser inibido pelo efeito do receptor CB1. O fitocanabinoide que especificamente age em receptores CB1, com afinidade completa por ligação, é o THC, capaz de gerar analgesia através dessa inibição da liberação de neurotransmissores. Receptores CB2 podem gerar analgesia através da liberação de endorfinas de queratinócitos, que por sua vez agem em receptores opioides causando assim diminuição de respostas nociceptivas. A expressão de CB2 é aumentada em tecidos inflamados (CITAL *et al.*, 2021; KENDALL; ALEXANDER, 2009).

Assim como a gabapentina, a anandamida inibe os canais de cálcio T-voltagem, correlacionado com o tratamento de dor crônica. Outros mecanismos de analgesia da anandamida são a inibição de receptores de serotonina e a potencialização da função dos receptores de glicina. O mecanismo analgésico do 2AG vem da capacidade de se ligar aos dois receptores canabinoides, como um agonista completo, tendo alta afinidade por CB2, e também, pode potencializar o receptor GABA_A e contribui para diminuir a excitabilidade neuronal e a resposta inflamatória (CITAL *et al.*, 2021).

É descrito que os fitocanabinoides têm a capacidade de ser tão eficiente quanto a morfina no controle da dor causada por tumores, podendo ser uma alternativa extremamente válida e considerável na terapêutica de animais diagnosticados com osteossarcoma por conta da dor acentuada causada pelo tumor (COILE, 2016).

A inibição das enzimas FAAH e MAGL, como o efeito do CBD no caso da enzima FAAH por exemplo, causa uma diminuição no metabolismo dos canabinoides aumentando a presença de canabinoides circulantes e diminuindo a sua recaptção, logo, manter um canabinoide ativo circulante, possibilitando sua ligação nos receptores desse sistema, pode acentuar a analgesia (CITAL *et al.*, 2021).

Um possível alvo para o tratamento com Canabinoides é a artrite, uma vez que já foi relatada a presença de receptores canabinoides e de endocanabinóides no sinóvio e no líquido sinovial. Uma administração sistêmica de THC, possui efeitos antinociceptivos, efeito esse mediado pelo receptor CB2 e envolvendo receptores opioides sistêmicos (KENDALL; ALEXANDER, 2009).

Em relação a dor neuropática, foi evidenciado que ao bloquear os receptores canabinoides presentes em locais de dano neuronal periférico, ocorre uma hiperalgesia da dor neuropática. Bloqueadores das enzimas responsáveis pelo metabolismo de endocanabinoides vem sendo estudados como alternativa terapêutica à dor, porém, estudos apontam efeitos colaterais indesejados durante o uso de drogas inibidoras de FAAH (CITAL *et al.*, 2021).

Pelo fato do CBD inibir a atividade das enzimas do citocromo P450, administrar CBD em conjunto com outros fármacos analgésicos pode ajudar a retardar o metabolismo de agentes analgésicos e prolongar sua ação, porém, a alta concentração de certos analgésicos no plasma pode acarretar em efeitos colaterais indesejados, levando assim seu uso junto a analgésicos ser mais cauteloso, necessitando assim possivelmente de uma redução da dose do analgésico (CITAL *et al.*, 2021).

2.10 O uso da Cannabis no tratamento para epilepsia

Devido a frustração, confusão e desafio que é para o tutor cuidar de um animal diagnosticado com condições neurológicas, muitos buscam alternativas terapêuticas não convencionais, como o tratamento com Cannabis. A epilepsia idiopática atinge até 5,7% da população canina, logo, é considerada a condição neurológica mais comum em cães. O tratamento

inicial deve ser realizado com fenobarbital, brometo de potássio ou uma combinação dos dois, porém a eficácia desses medicamentos é duvidosa uma vez que esse tratamento falha em 20% a 30% dos cães, sendo esse mais um motivo para tutores optarem por tratamentos alternativos. A Cannabis auxilia no tratamento para a epilepsia tendo o poder de controlar as crises convulsivas esporádicas ou frequentes e também conseguindo aumentar os dias sem episódios (MCGRATH *et al.*, 2019).

Uma convulsão epiléptica é descrita como “ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devido a atividade neuronal excessiva, anormal ou sincrônica no cérebro” segundo a International League Against Epilepsy. A convulsão é resultado de alguma patologia ou disfunção cerebral, em parte ou inteiramente (CITAL *et al.*, 2021).

O receptor CB1 tem o papel de modular a atividade neuronal, logo, pode modular a iniciação e a propagação de convulsões. Em 1973, Wada e colaboradores descreveram que o THC tem um efeito protetivo em gatos expostos a um estímulo elétrico cortical experimental, diminuindo assim as convulsões (CITAL *et al.*, 2021; WADA *et al.*, 1973).

Um estudo feito por McGrath em 2019 avaliou os efeitos do CBD em cães que apresentavam episódios recorrentes de crise convulsiva. Os resultados desse estudo indicam uma diminuição significativa na frequência de crises em animais com epilepsia idiopática intratável. Indo mais além, o CBD possui propriedades antioxidantes e anti inflamatórias, que podem contribuir para a proteção neuronal. Os animais do grupo tratados com CBD apresentaram uma diminuição de até 33% das crises e a alta concentração de CBD no plasma está correlacionada com a diminuição da frequência das crises (MCGRATH, 2019).

As vias de ação do CBD no controle de crises convulsivas se dão pelo controle do influxo de cálcio nas células neuronais, inibição na liberação pré-sináptica de glutamato, aumentando a captação de serotonina pelo receptor serotoninérgico 5-HT1A e a recaptação de adenosina (CITAL *et al.*, 2021; SILVA JUNIOR *et al.*, 2022).

2.11 O uso da Cannabis no tratamento de tumores

O instituto National Cancer Institute realizou uma revisão relatando a ação dos canabinoides no tratamento do câncer em humano, controlando a dor, náusea, fadiga, inflamação, induzindo apoptose de células cancerígenas diminuindo o crescimento do tumor, inibindo a formação de novos vasos sanguíneos que alimentariam esse tumor, inibindo a metástase e protegendo células saudáveis. Canabinoides podem ajudar na prevenção do câncer por conta dos seus efeitos anti-inflamatórios (COILE, 2016).

O uso de fitocannabinoides no tratamento do câncer tem a capacidade de melhorar a qualidade de vida do paciente e de tratar ou atrasar o curso da doença. Em 1975 foi conduzido um estudo que relatou as propriedades antiproliferativas e anticancerígenas do THC administrado via oral. Esse estudo descreve a inibição do crescimento de um adenocarcinoma pulmonar em um roedor e o aumento do tempo de vida de um rato tratado em comparação com os ratos controles (CITAL *et al.*, 2021).

Os receptores CB1 e CB2 são receptores ligados à proteína G, esses receptores chamados de GPCR têm a capacidade de interagir entre eles. O receptor CB2 possui uma forte interação com o receptor órfão GPR55, também ligado à proteína G, como o nome sugere. Em tumores localizados em ossos e no fígado é encontrado uma grande concentração de receptores GPR55, logo, existe uma grande expressão da associação de CB2-GPR55, trazendo assim uma ligação direta do THC com a redução do crescimento tumoral (CITAL *et al.*, 2021).

O principal efeito antitumoral dos canabinoides é sua capacidade de inibir a proliferação celular e induzir a apoptose. Em células do glioma, tumor cerebral, os receptores CB1 e CB2 têm a capacidade de induzir a síntese de ceramida, um esfingolípido que tem um papel importante na sinalização da apoptose (GALVE-ROPERH *et al.*, 2000).

Outro mecanismo antitumoral alcançado pelo uso dos canabinoides é a inibição da migração das células tumorais através da inibição da expressão de metaloproteinases de matriz, enzimas que degradam os componentes da matriz extracelular e da membrana basal, estando altamente relacionadas com o processo de carcinogênese (ROCHA, 2010).

Um estudo realizado pela GW Pharmaceuticals teve a intenção de avaliar os efeitos de temozolomida (medicamento usado no tratamento de glioma) associado com Nabiximols (spray oral de THC:CBD 1:1). O estudo relatou que os pacientes que receberam essa combinação tiveram um aumento de 83% de taxa de um ano de sobrevivência, contra 53% para os pacientes controle que receberam placebo. Os pacientes que receberam a combinação viveram em média 550 dias, enquanto do grupo controle viveu em média 369 dias após o começo do tratamento (GW PHARMACEUTICALS, 2017).

Canabinoides se demonstraram eficazes no tratamento de câncer cerebral, câncer de próstata, melanoma, câncer pancreático, câncer pulmonar, linfoma, leucemia, mastocitoma, câncer colorretal, câncer no fígado, câncer na tireoide e câncer de pele (ROCHA, 2010).

2.12 O uso da Cannabis no tratamento da disfunção cognitiva canina

Muitos benefícios são notados no tratamento da disfunção cognitiva canina com Cannabis devido a capacidade do sistema endocanabinoide de regular a função neuronal através da modulação do influxo de cálcio, da neurotransmissão, da neuroproteção e da resposta inflamatória, podendo também auxiliar inibindo sintomas como agressividade e dor melhorando assim a qualidade de vida do paciente. O CBD já foi descrito como auxiliar na regeneração de neurônios na área do hipocampo (B. G. WILLIAMSON *et al.*, 2021; COILE, 2016).

Essa disfunção é uma síndrome neurodegenerativa crônica onde a maioria dos sintomas são comportamentais. É uma doença que não tem cura e seu tratamento busca amenizar os sintomas (BARBOSA *et al.*, 2022).

Os canabinoides podem neutralizar a substância beta mieloide, que é depositada em neurônios de animais com disfunção e uma deficiência do sistema endocanabinoide pode ser precursora de doenças neurodegenerativas, o que também se aplica a síndrome da disfunção cognitiva canina. A modulação de receptores CB1 é um possível alvo terapêutico devido ao seu potencial neuroprotetor, neuroregulador e de neuroplasticidade. A excitação do receptor CB2 induz a remoção da substância beta mieloide pelos macrófagos na micróglia (BARBOSA *et al.*, 2022).

2.12 Toxicidade

A molécula mais preocupante quando se fala da toxicidade dessa planta é o THC, devido principalmente ao seu efeito psicoativo. Os sintomas envolvendo a exposição exacerbada ao THC são letargia, ataxia, vômitos (principalmente quando é ingerido partes da planta), bradicardia, hiperestesia e muitas vezes alta sensibilidade a movimentos ou sons. Essa exposição é raramente mortal, sendo necessário uma dose absurdamente alta. Para o tratamento de intoxicação por Cannabis é recomendado induzir o vômito com medicamentos como apomorfina, dexmedetomidina ou xilazina, administrar carvão ativado e dependendo da situação fazer lavagem gástrica ou enema. É uma intoxicação autolimitante com o prognóstico de melhora em até 36 horas

e em casos muito raros em até 72 horas. Uma microdose de CBD é de 0.5 mg/kg BID e uma macrodose é de 2 mg/kg BID ou mais e de THC uma microdose é de 0.05 – 0.1 mg/kg BID e uma macrodose é de 2 mg/kg BID, é recomendado começar com doses pequenas de THC para avaliar a resposta do organismo do paciente, uma vez que essa terapia é dose efeito (CITAL *et al.*, 2021).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem evidências, com embasamento forte e conciso, demonstrados nesta revisão, que indicam e relatam que a Cannabis possui um poder terapêutico notável em complicações como a dor, a epilepsia, tumores e a disfunção cognitiva canina, possui efeitos anti-inflamatórios e também tem função neuromoduladora e neuroprotetora, além de possuir papel na neuroplasticidade. O médico veterinário tem o poder necessário para prescrever o tratamento com produtos a base da planta, e sendo esse um tratamento com eficácia já comprovada, baixo risco e muitas vezes mais acessível do que outros medicamentos convencionais, é de extrema importância que os profissionais da área tenham conhecimento sobre o sistema envolvido na fisiologia do seu funcionamento, podendo assim prescrever o seu uso de forma segura e terapêutica, evitando os efeitos psicoativos do THC mas sempre levando em consideração seu efeito benéfico.

É preciso que as legislações acompanhem a ciência e sempre suportem o maior número de opções terapêuticas possíveis, tornando possível o tratamento de mais pacientes, sejam eles humanos ou animais, e podendo abranger diversas patologias recorrentes e muitas vezes agressivas ao organismo como a epilepsia ou tumores. É necessário o posicionamento dos profissionais a favor da facilitação do acesso aos produtos à base da planta para os tutores e os próprios médicos fazerem o uso do medicamento em ambiente clínico ou hospitalar, tornando possível o seu uso para emergências como uma crise convulsiva. Esse tema e esse tratamento é cada vez mais discutido em meio acadêmico e profissional e procurado por tutores que sabem do potencial benéfico para seu animal.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, Mayra Gonçalves, L., Bueno Seabra, V., & Viana Triginelli, M. **Síndrome da disfunção cognitiva e o uso dos canabinoides**. 2022. Disponível em:

<https://pt.scribd.com/document/522776129/REVISAO-de-LITERATURA-Sindrome-Da-Disfuncao-Cognitiva-e-o-Uso-de-Cannabinoides-7#> Acesso em: 26 de mai. 2023.

BEN-SHABAT, S., Fride, E., Sheskin, T., Tamiri, T., Rhee, M. H., Vogel, Z., Bisogno, T., De Petrocellis, L., Di Marzo, V., & Mechoulam, R. **An entourage effect: Inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity**. *European Journal of Pharmacology*, 353(1), 23–31. PMID: 9721036. 1998.

B.G. WILLIAMSON, Jarboe, J., Weaver, C. **Cannabinoids for Neurological Conditions**. In: Cital, S., Kramer, K., Hughston, L., Gaynor, J.S. (eds) *Cannabis Therapy in Veterinary Medicine*. Springer, Cham. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-030-68317-7_6 Acesso em: 29 de mai. 2023.

CAMPOS, C. A. **Estudo sobre a participação dos canabinóides nos transtornos de ansiedade e pânico**. 2011. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-99VJP6/1/monografia_carlos___final.pdf Acesso em: 20 de mai. 2023.

CITAL, Stephen, Katherine Kramerr & Gaynor, L. J. **Cannabis Therapy in Veterinary Medicine**. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-68317-7> Acesso em: 5 de mai. 2023.

COILE, D. C. **Cannabis and CBD science for dogs : natural supplements to support healthy living and graceful aging**. 978-0-9976607-0-8 (Paperback) 978-0-9976607-1-5 (eBook) Assisi Bio Press, 2016.

COSTA, José Luis G. Pinho *et al.* **Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis**. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* [online]. 2011, v. 60, n. 2 pp. 111-122. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000200006>>. Acesso em: 29 de mai. 2023.

DIXON, W. E. **The Pharmacology of Cannabis indica**. *British Medical Journal*, 2, 1354–1357. 1899.

FINN, DP, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Soliman N, Rice ASC. **Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies**. *Jul 1;162(Suppl 1):S5-S25*. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002268. PMID: 33729211; PMCID: PMC8819673. 2021.

FONSECA, B. M., Soares, A., Teixeira, N., & Correia-Da-Silva, G. **Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais Cannabis and Cannabinoids for Medical Use ARTIGO DE REVISÃO**. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.25756/rpf.v11i1.210> Acesso em: 20 de mai. 2023.

GALVE-ROPERH, I., Huffman, J. W., Ramón y Cajal, S., & Guzmán, M. **Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB(2) cannabinoid receptor**. *Cancer Research*, 61(15), 5784–5789. 2001.

GEWEHR, João Lourenço Hasckel. **Guia Inicial da Cannabis na Medicina Veterinária** (Vol. 1). 2021. Disponível em: <https://play.google.com/books/reader?id=H6AwEAAAQBAJ&pg=GBS.PA8> Acesso em: 23 de mai. 2023.

GONCZAROWSKA, Natália. **Efeitos da modulação do sistema endocanabinoide na interação social e extinção da memória aversiva em macacos-prego (Sapajus spp)**, 2016. Disponível em: https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/20384/1/2016_NataliaGonczarowska.pdf Acesso em: 29 de jun. 2023.

GW PHARMACEUTICALS. **2017 press release; ClinicalTrials.gov Identifiers: NCT01812616, NCT01812603**. 2017.

JOHNSON, JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. **Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain.** *J Pain Symptom Manage.* 2010 Feb;39(2):167-79. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008. Epub 2009 Nov 5. PMID: 19896326. 2010.

KENDALL, David, Alexander Stephan. **Behavioral Neurobiology of the Endocannabinoid System.** *Current Topics in Behavioral Neurosciences* 1, 1, 87–110. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-540-88955-7> Acesso em: 17 de mai. 2023.

MARINHO, Alexandre Magno da Nóbrega, SILVA-NETO, Ricardo Wagner. **Efeitos anti-inflamatórios dos canabinoides.** DOI 10.5935/2595-0118.20230010-pt, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/kJFVFMnvSMw9K5BpymRfNyC/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 de mai. 2023.

MCGRATH, S. **Evaluation of the effect of cannabidiol on osteoarthritis associated pain in dogs—A pilot study.** *Abstracts of the 46th Annual Conference of the Veterinary Orthopedic Society.* 2019. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692272>.

Munson, A. E., Harris, L. S., Friedman, M. A., Dewey, W. L., & Carchman, R. A. (1975). Antineoplastic activity of cannabinoids. *Journal of the National Cancer Institute*, 55, 597–602. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/55.3.597>. Acesso em: 20 de mai. 2023.

MERCANTES, Fábio de San Juan. **Curso de Cannabis Medicinal na Medicina Veterinária.** 2021. Disponível em:

<https://docs.google.com/document/d/1HR5aJkY9Nxhh2whIAX1mfeCzPKvy7pyJ/edit?usp=sharing&oid=100711893784597062802&rtpof=true&sd=true>. Acesso em: 20 de mai. 2023.

NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, C., Muñoz-Arenas, G., Martínez-García, I., Florán-Garduño, B., & Limón-Pérez de León, I. D. **La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica.** 2009.(Spanish). *Marijuana and the Endocannabinoid System.* (English), 20(2), 128–153. www.medigraphic.org.mx. 2009.

PIRES, Suse Paula Tomás. **REGULAMENTAÇÃO NACIONAL E INTERNACIONAL NO ÂMBITO DOS PRODUTOS À BASE DE CANÁBIS.** 2020. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.26/35099> Acesso em: 13 de mai. 2023.

ROCHA, Francisco Carlos Machado. **Revisão sistemática da literatura de estudos clínicos e experimentais sobre os efeitos antitumorais dos canabinóides.** 2010. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/10062/Publico-070.pdf;sequence=1>. Acesso em: 20 de mai. 2023.

SAMPAIO, M. F., Correia Azevedo, P. H., Lucena, P. F., Porto, P. S., Decat Gonçalves, V., Baptista, V., Laguardia, L., & Rocha, V. **O POTENCIAL TERAPÊUTICO NEUROLÓGICO DOS COMPONENTE DA Cannabis sativa** NEUROLOGICAL THERAPEUTIC POTENCIAL OF Cannabis sativa COMPONENTS. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research-BJSCR*, 34(1), 52–60. 2021. Disponível em: <http://www.mastereditora.com.br/bjscr> Acesso em: 23 de mai. 2023.

SILVA JUNIOR, E. A., Medeiros, W. M. B., Torro, N., de Sousa, J. M. M., de Almeida, I. B. C. M., da Costa, F. B., Pontes, K. M., Nunes, E. L. G., da Rosa, M. D., & de Albuquerque, K. L. G. D. **Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review.** *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 44. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2020-0149> Acesso em: 17 de mai. 2023.

SIQUEIRA, E. G. M. de, & Bottosso, B. M. **Uso da Cannabis na epilepsia humana e canina.** *Revista de Educação Continuada Em Medicina Veterinária e Zootecnia Do CRMV-SP*, 19(1). 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.36440/recmvz.v20i1.38128> Acesso em: 10 de mai. 2023.

WADA J. A., Sato, M., & Corcoran, M. E. **Antiepileptic properties of 9-tetrahydrocannabinol.** *Experimental Neurology*, 39(1), 157–165. 1973.

Agradecimentos

A minha mãe antes de tudo, por ser meu suporte, meu apoio e minha força durante toda a vida, e especialmente, nos anos de graduação, por ter sido minhas pernas, minha cabeça e meu coração, por dar seu tempo para que eu tenha o meu, sua energia para que eu tenha a minha e muitas vezes abrindo mão do seu descanso para que eu possa correr atrás, como diz ela, do nosso sonho.

Ao meu falecido pai, que lutou a vida toda pela nossa família, moldou meu caráter e me fez ser uma pessoa forte, emotiva, resiliente e acima de tudo me ensinou a ter fé, no dia de amanhã.

A Professora Vanessa Mustafa que sempre me deu apoio emocional e intelectual dentro e fora da instituição em momentos de fraqueza emocional e psicológica, que viu quando eu estava mal e me estendeu a mão.

A minha orientadora Professora Tatiana Marçola por ter me instruído e direcionado no caminho certo durante todo o semestre na realização desse trabalho de conclusão de curso.