

**ASSISTÊNCIA VETERINÁRIA BASEADA NO USO DE CANNABIS SPP.
MEDICINAL**

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.037-122>

Ana Carla Rangel Rosa

Mestranda em Genética e Melhoramento
Programa de Pós-Graduação Genética e Melhoramento
Universidade Federal do Espírito Santo

Leonardo Bindelli Verly

Graduando em Farmácia
Departamento de Farmácia e Nutrição
Universidade Federal do Espírito Santo

Tamiris da Silva Gumiere

Graduanda em Licenciatura em Ciências Biológicas
Departamento de Biologia
Universidade Federal do Espírito Santo

Gilvana de Oliveira Costa

Mestranda em Genética e Melhoramento
Programa de Pós-Graduação Genética e Melhoramento

Adriely Valerio de Macêdo

Graduanda em Licenciatura em Ciências Biológicas
Departamento de Biologia
Universidade Federal do Espírito Santo

João Victor Andrade

Graduando em Licenciatura em Química
Departamento de Química e Física
Universidade Federal do Espírito Santo

Isabelle Lucas Braga Perin

Graduanda em Licenciatura em Química
Departamento de Química e Física
Universidade Federal do Espírito Santo

Maria Eduarda Dan Macedo

Graduanda em Licenciatura em Ciências Biológicas
Departamento de Biologia
Universidade Federal do Espírito Santo

Mariana Rodrigues Lugon Dutra

Doutoranda em Genética e Melhoramento
Programa de Pós-Graduação em Genética e Melhoramento
Universidade Federal do Espírito Santo



Cecília Fernandes Patta Muller Marques

Graduanda em Farmácia
Departamento de Farmácia e Nutrição
Universidade Federal do Espírito Santo

Cibelle Ramos da Silva

Graduanda em Engenharia de Alimentos
Departamento de Engenharia de Alimentos
Universidade Federal do Espírito Santo

Giulia Stavrakas Miranda

Mestranda em Genética e Melhoramento
Programa de Pós-Graduação em Genética e Melhoramento

Mário Ferreira Conceição Santos

Professor doutor
Departamento de Química e Física
Universidade Federal do Espírito Santo

RESUMO

A fitoterapia é presente no cotidiano da humanidade desde o surgimento da humanidade, contando com diversas espécies de plantas medicinais que são utilizadas para diversos fins. Contudo, a fitoterapia voltada para a veterinária ainda é pouco explorada, cuja base para tratamentos muitas vezes é a transferência do conhecimento aplicado a humanos para os animais. As plantas do gênero *Cannabis* são conhecidas pela riqueza de compostos canabinóides, que de alguns anos para cá vêm sendo explorados pelas propriedades terapêuticas e medicinais. O uso de *Cannabis* em tratamento para animais é um assunto extremamente recente, tendo em vista a polêmica opinião pública sobre as plantas desse gênero. Porém, estudos tem revelado receptores específicos para compostos canabinóides em diversos grupos animais, desde pequenos invertebrados a grandes mamíferos, sugerindo que o uso terapêutico da *Cannabis* pode ser aplicado a tratamentos veterinários. Os compostos mais marcantes citados em estudos voltados para tratamentos com *Cannabis* são o Canabidiol (CBD) e o Tetrahydrocannabinol (THC), contudo estão presentes mais de 100 compostos canabinóides que interagem com os receptores cerebrais e podem ser explorados em pesquisas, como o Canabinol e o Canabigerol. Tais receptores encontram-se principalmente no sistema nervoso central em vertebrados e estão relacionados com a regulação e manutenção da homeostase. O presente capítulo discorre sobre a composição química, bem como os processos de extração e purificação, interação de compostos canabinóides com receptores endógenos do SNC e formulações farmacêuticas a base de *Cannabis*, buscando contribuir com um apanhado de informações atuais sobre o uso dessa polêmica planta em tratamentos fitoterápicos para uso veterinário.

Palavras-chave: Medicina veterinária. Tratamento veterinário. Fitoterapia. Canabinóides. SNC.

1 INTRODUÇÃO

O termo fitoterapia é dado à terapêutica que utiliza constituintes ativos derivados de plantas, ou a planta em si, que tiveram origem no conhecimento popular. A fitoterapia na medicina humana é atualmente muito difundida, possuindo relatos e descrições do uso de plantas medicinais desde 200 a.C. (RODRIGUES; AMARAL, 2012). Contudo, a fitoterapia em tratamentos veterinários ainda é pouco descrita e, em geral, as substâncias que já são comumente utilizadas em humanos são direcionadas para o uso em animais, sem grandes pesquisas voltadas especificamente para a farmacologia veterinária (VIDAL; ANGELI, VICTÓRIO, 2023).

As plantas comumente conhecidas como maconha do gênero *Cannabis*, em 2017, foram incluídas como planta medicinal na lista das Denominações Comuns Brasileiras (DCB) através da resolução de diretoria colegiada - RDC nº 156, de 5 de maio de 2017. Tal medida não alterou as leis direcionadas para a proibição da planta no país, contudo reconhece seu valor medicinal (LIMA; ALEXANDRE; SANTOS, 2021). Os compostos ativos de *Cannabis* são denominados endocanabinoides e se ligam à uma rede endógena de sinalização celular específica que está presente em vários grupos animais, desde mamíferos até alguns animais invertebrados, como o cavalo marinho e o mexilhão (ELIAM, 2022). Tais compostos são fosfolipídios de membrana que se ligam aos receptores canabinoides CB1 e CB2, e estão relacionados com a regulação e manutenção da homeostase (SANTOS, 2020; ELIAM, 2022).

Dos receptores de endocanabinoides, o CB1 é o mais abundante, é encontrado principalmente no sistema nervoso central (SNC), nos gânglios da base, córtex cerebral, hipocampo, cerebelo e hipotálamo. O CB2 é mais encontrado em células do sistema imune (ASCENÇÃO; LUSTOSA; SILVA, 2016). Grande parte do uso de endocanabinoides é empregado para o controle da dor em doenças como esclerose múltipla e dor oncológica e neuropática (LIMA; ALEXANDRE; SANTOS, 2021). Este capítulo discorre, através da revisão bibliográfica do uso medicinal da *Cannabis*, sobre as possibilidades de uso dessa polêmica planta em tratamentos veterinários.

Figura 1 - Espécime de *Cannabis sativa* apresentando floração feminina.



Fonte: WAITE (2022).



2 COMPOSIÇÃO QUÍMICA DA CANNABIS

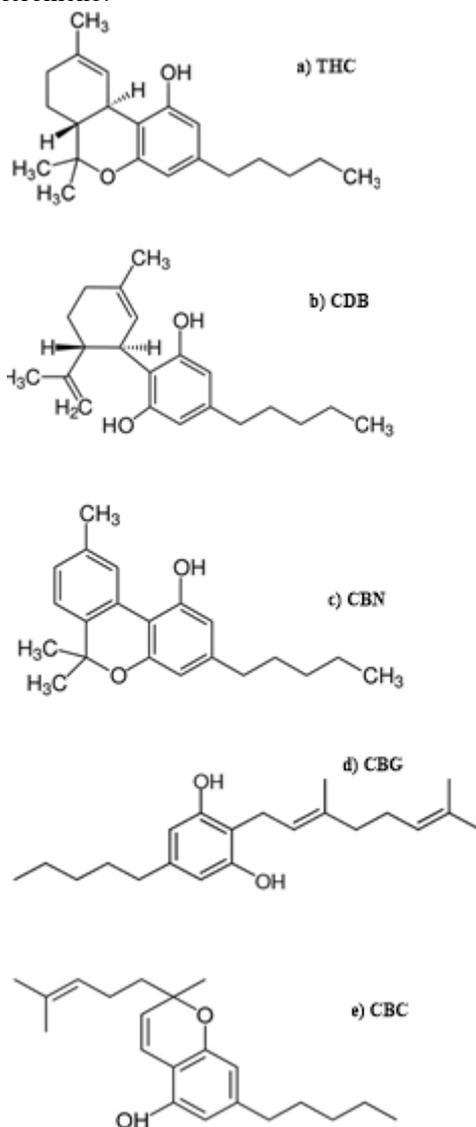
A composição química da cannabis é marcada pela presença de mais de 500 compostos identificados, dos quais mais de 100 são canabinoides (SALAMI *et al.*, 2020). Os principais canabinoides incluem o Tetraidrocanabinol (THC), responsável pelos efeitos psicoativos da planta, como euforia e alterações perceptuais, e o Canabidiol (CBD), conhecido por suas propriedades terapêuticas, como ação anti-inflamatória, analgésica, ansiolítica e neuroprotetora (HARTSEL *et al.*, 2019). Além destes, o Canabinol (CBN), o Canabigerol (CBG) e o Canabicromeno (CBC) também têm sido objeto de estudo devido aos seus potenciais terapêuticos, que incluem desde propriedades sedativas até efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores (DELLA ROCCA; DI SALVO, 2020; RIOS *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2024; LYONS *et al.*, 2024).

Além desses compostos principais, a cannabis produz uma miríade de outros fitocannabinoides, como o Canabigerol (CBG), Canabicromeno (CBC) e Canabinol (CBN), cada um com suas próprias potencialidades terapêuticas, que vão desde propriedades anti-inflamatórias até efeitos sedativos e analgésicos (SCHOFES; SPARO; SÁNCHEZ BRUNI, 2021). A biossíntese desses fitocannabinoides ocorre nos tricomas glandulares da planta, onde precursores metabólicos como o ácido olivetólico são convertidos por enzimas específicas em formas ácidas, como THCA e CBDA, que posteriormente são descarboxiladas para formar os canabinoides ativos THC, CBD e CBC (HARTSEL *et al.*, 2019; VASTOLO, *et al.*, 2021; ALVES; FETTBACK, 2024). A interação dos canabinoides com os receptores canabinoides CB1 e CB2 no corpo humano desempenha um papel crucial na mediação de seus efeitos terapêuticos e psicoativos (SALAMI *et al.*, 2020; MIRANDA-CORTÉS *et al.*, 2023). Enquanto os receptores CB1 estão predominantemente localizados no sistema nervoso central, modulando funções como neurotransmissão, dor e memória, os receptores CB2 são encontrados principalmente no sistema imunológico, influenciando respostas inflamatórias e imunológicas (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018; SCHOFES; SPARO; SÁNCHEZ BRUNI, 2021; FLORIO *et al.*, 2023).

A biossíntese dos canabinoides ocorre nas glândulas de resina da planta, onde precursores metabólicos como ácido olivetólico e geranyl pirofosfato são convertidos em canabinoides ácidos, como THCA e CBD (GROF, 2018; ANDERSON *et al.*, 2022). Esses compostos são subsequentemente ativados por calor (decarboxilação) para formar canabinoides ativos, como THC e CBD, que interagem com os receptores do sistema endocanabinoide dos animais (BOOTH; PAGE; BOHLMANN, 2017; ERŽEN *et al.*, 2021). Os terpenos, se compostos aromáticos encontrados na cannabis, desempenham não apenas conferindo à planta seu aroma característico, mas também contribuindo para seus efeitos terapêuticos (SOMMANO *et al.*, 2020). Terpenos como o mirceno, limoneno, pineno, linalol e cariofileno possuem propriedades sedativas, analgésicas, ansiolíticas, anti-inflamatórias e até mesmo antibacterianas, complementando os efeitos dos canabinoides através do chamado "efeito *entourage*",

onde a interação entre diferentes compostos potencializa seus benefícios terapêuticos (HANUŠ; HOD, 2020; DUGGAN, 2021; ISIDORE; KARIM; IOANNOU, 2021).

Figura 2 - Fórmulas Estruturais dos principais canabinóides da *Cannabis* spp. a) Tetraidrocanabinol, b) Canabidiol, c) Canabinol, d) Canabigerol e e) Canabicromeno.



Fonte: Os Autores (2024).

3 EXTRAÇÃO E PURIFICAÇÃO DE CANABINOIDES

3.1 MÉTODOS DE EXTRAÇÃO

A indústria farmacêutica mantém um nicho específico no mercado ao valorizar a produção de princípios ativos isolados, inclusive em produtos à base de *Cannabis* spp. Isso envolve não apenas métodos avançados de extração, mas também técnicas refinadas de separação e purificação de compostos. Esse tipo de abordagem busca otimizar o rendimento sem comprometer a qualidade dos produtos finais, assegurando consistência nas formulações e atendendo às exigências terapêuticas com precisão e eficácia (MAJOR; FERRISI, 2024).

A tecnologia de extração utilizando CO₂ supercrítico emerge como uma alternativa promissora para mitigar o uso de solventes orgânicos na extração seletiva de canabinóides e óleos essenciais. Este método possibilita a obtenção de produtos enriquecidos com CBD, caracterizados por uma pureza que varia de média a alta, ao mesmo tempo que se apresenta como uma estratégia ecologicamente sustentável e escalável (VIEIRA, 2023). A extração por solubilização do óleo no solvente também é bastante utilizada, ela pode ocorrer de duas maneiras: através da dissolução, onde o óleo é liberado das células vegetais danificadas durante a prensagem ou moagem; e por difusão, onde o óleo atravessa gradualmente as membranas semipermeáveis das células vegetais íntegras para o meio líquido solvente de forma contínua (RAMALHO; SUAREZ, 2012).

Na extração por arraste a vapor utiliza-se uma caldeira para gerar vapor, um extrator ou destilador onde a matéria-prima é colocada, um condensador e um vaso florentino para coleta do condensado. A separação das fases é realizada com base nas diferenças de polaridade, considerando que os óleos essenciais são tipicamente apolares ou pouco polares (STEFFANI, 2003).

3.2 PURIFICAÇÃO E ISOLAMENTO

O interesse crescente na *Cannabis* para fins benéficos estimulou a demanda por métodos eficientes e produtivos de separação de canabinoides. Estes métodos são categorizados em cromatográficos e não cromatográficos. Os cromatográficos incluem técnicas sólido-líquido como HPLC em lote, cromatografia contracorrente multicolumna (MCCC) e cromatografia de pressão média (*flash*), e técnicas líquido-líquido como cromatografia contracorrente (CCC) e cromatografia por partição centrífuga (CPC). Métodos não cromatográficos geralmente envolvem extração e recristalização usando solventes de diversas polaridades (CITTI *et al.*, 2020). Devido à complexidade das matrizes botânicas de *Cannabis*, frequentemente são empregadas combinações de métodos, incluindo descarboxilação, extração e purificação, com etapas adicionais de precipitação, dissolução e cristalização para tratar e purificar os canabinoides (FELETTI; COMPAGNIN, 2023).

A cromatografia líquida preparativa em coluna única é amplamente utilizada para a purificação de canabinoides, usando técnicas de cromatografia em fase sólida (SPE) ou extração em fase sólida com fases estacionárias como sílica, alumina (fase normal) e C18 (fase reversa) (SIRANGELO; LUDLOW; SPADAFORA, 2022). Embora a cromatografia em coluna melhore a pureza e o rendimento, o uso de partículas grandes em SPE e cromatografia *flash* prejudica a separação. Partículas menores, usadas em HPLC, são mais eficazes, oferecendo melhor resolução e pureza. Métodos preparativos utilizando colunas de C18 e misturas de água e álcool como fase móvel podem produzir pequenas quantidades de canabinoides puros com baixa seletividade, mas ainda assim, a HPLC preparativa pode isolar vários canabinoides eficazmente (FERRAZANO *et al.*, 2022).



Gallo-Molina *et al.* (2019), no contexto do isolamento e purificação do THC, utilizou a técnica de extração em fase sólida (SPE), empregando uma coluna preenchida com gel de sílica modificado com octadecil. O extrato foi dissolvido em ácido trifluoroacético 0,05% em água e injetado na coluna SPE. Os compostos foram eluídos usando um gradiente linear de ácido trifluoroacético 0,05% em acetonitrila, de 0% a 100%, a uma taxa de fluxo constante de 1 mL/min. As frações obtidas foram analisadas por cromatografia em camada delgada (TLC) e cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (RP-HPLC) para determinar a presença de THC e selecionar as frações enriquecidas com THC. A fração final, após remoção do solvente e liofilização, foi analisada por RP-HPLC e ressonância magnética nuclear (NMR) para avaliar a pureza do THC.

4 SISTEMA ENDOCANABINOIDE ANIMAL

4.1 FUNCIONAMENTO DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE

O sistema endocanabinoide é um sistema neuromodulador, que se tornou de grande importância nos últimos 25 anos. Ele é composto por canabinoides endógenos (endocanabinoides), receptores canabinoides e enzimas que são responsáveis pela síntese e degradação de endocanabinoides (LU; MACKIE, 2016).

Os receptores canabinoides, são os locais de ligação de uma substância ativa, e que foram classificados como receptores específicos CB1 e CB2 (SILVA *et al.*, 2009). Os receptores CB1, os mais abundantes no sistema nervoso central, e os receptores CB2 estão localizados principalmente em órgãos e tecidos periféricos, ambos estão responsáveis por modular os efeitos psicotrópicos dos canabinoides no cérebro (FONSECA *et al.*, 2013). Os endocanabinoides são capazes de diminuir a excitabilidade neuronal por meio de vários mecanismos moleculares, incluindo a inibição das correntes de Ca^{2+} e a ativação das correntes de K^+ . A ativação dos receptores CB1, por estarem predominantemente em terminais pré-sinápticos, leva a inibição da liberação de diversos neurotransmissores (MATIAS; DI MARZO, 2006).

O que se tem conhecimento sobre a síntese de endocanabinoides, é que sua produção é feita sob demanda, e são liberados através da ativação de enzimas, que são desencadeados por um sinal específico de dentro da célula (BELLOCCHIO *et al.*, 2008), assim eles são transportados através da membrana celular para que possam ser degradados, ocorrendo a hidrólise araquidônico do glicerol (2-AG) ou etanolamina (AEA) (LU; MACKIE, 2021).

Dentre as funções do sistema endocanabinoide podemos citar a manutenção do equilíbrio homeostático, neuroproteção, modulação da nocicepção e controle de certas fases do processamento da memória (PAGOTTO *et al.*, 2006). Com a descoberta destas funções, abriu-se as portas para a pesquisa científica com este sistema, principalmente na área da neurologia.

4.2 EFEITOS TERAPÊUTICOS

A cannabis pode aliviar a dor de várias maneiras, incluindo a modulação da liberação de neurotransmissores envolvidos na nocicepção. Os receptores CB2 podem promover analgesia ao liberar endorfinas de queratinócitos, que atuam em receptores opioides para reduzir a sensação de dor (KENDALL; ALEXANDER, 2009). Em casos de convulsões, como na epilepsia, o CBD regula a liberação de glutamato e aumenta a absorção de serotonina. O receptor CB1 é capaz de modular a atividade neuronal, contribuindo para a iniciação e propagação das crises convulsivas (SILVA JÚNIOR *et al.*, 2021).

No texto: Rocha (2010), os canabinoides têm a capacidade de inibir o crescimento celular e induzir a apoptose, desempenhando um papel crucial no tratamento de tumores. Além disso, eles podem diminuir a expressão de metaloproteinases de matriz, reduzindo o desgaste da matriz extracelular e da membrana basal (ROCHA, 2010). Na disfunção cognitiva canina, é observado que os canabinoides neutralizam a substância beta-amiloide depositada nos neurônios, estimulando os receptores CB2 que induzem a remoção da substância pelos macrófagos na micróglia (RAMALHO, 2023).

O tratamento com cannabis busca o efeito *entourage*, que combina fitocannabinoides, terpenos e flavonoides, conhecido como óleo *full spectrum* (BECHARA; ESPOSITO, 2023). O uso de óleo *full spectrum* reduz os efeitos colaterais dos compostos isolados, como a psicoatividade do THC, que é neutralizada pelo CBD e outros fitocannabinoides devido ao efeito *entourage*. A capacidade do CBD de modular a resposta ao THC permite doses mais altas deste último, aumentando a eficácia clínica e melhorando o perfil de segurança, especialmente para pacientes que dependem do THC para benefícios terapêuticos significativos (CHRISTENSEN *et al.*, 2023).

5 FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS À BASE DE CANNABIS

5.1 FORMULAÇÕES LÍQUIDAS

As formulações líquidas mais empregadas pela preparação farmacêutica dos produtos à base de *Cannabis spp.* são óleos e soluções hidroalcoólicas (tinturas). Estas formas, por vez, diferenciam-se quanto às características físico-químicas (lipofilicidade e estabilidade a fatores intrínsecos e extrínsecos) e quanto a sua farmacocinética (tempo de evolução de sua absorção, biodisponibilidade, distribuição, biotransformação e excreção) (THOMAS; POLLARD, 2016).

Devido aos entraves burocráticos existentes em alguns países, ainda não existem estudos suficientemente detalhados sobre a distinção farmacocinética entre as formas farmacêuticas líquidas à base de cannabis em animais. Entretanto, existem alguns estudos que apontam essas características, como o realizado por Łebkowska-Wieruszewska *et al.* (2019), que avaliou a farmacocinética do Bedrocan®, um extrato de óleo de cannabis, em cães. A metodologia baseou-se na administração de

Bedrocan® (contendo 20% de THC e 0,5% de CBD) a cães em jejum e alimentados. A quantificação dos compostos foi realizada utilizando a técnica de LC/MS (Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massa) nas amostras de sangue dos cães testados. Os níveis de THC no sangue foram quantificados de 30 minutos a 10 horas após a administração, chegando ao resultado que os cães alimentados apresentaram uma menor concentração plasmática de THC em relação aos cães não alimentados (não houveram alterações significativas em relação ao CBD), concluindo-se que o estado de alimentação (jejum ou alimentado) interferem na absorção do óleo de cannabis e, conseqüentemente, a disponibilidade do THC na corrente sanguínea (ŁEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA *et al.*, 2019).

A pesquisa realizada por Bartner *et al.* (2018) teve como objetivo investigar como diferentes métodos de administração e dosagens de canabidiol (CBD) afetam sua farmacocinética em cães saudáveis. Nesse estudo, os pesquisadores utilizaram três métodos de administração de CBD – Microesferas de óleo com CBD administradas oralmente, óleo infundido com CBD administrado oralmente e creme transdérmico infundido com CBD. Os cães foram divididos em grupos para receber uma das três formulações em duas dosagens diferentes: 75 mg e 150 mg de CBD, administradas a cada 12 horas por um período de 6 semanas. O estudo concluiu que a exposição ao CBD é proporcional à dose administrada. O óleo infundido com CBD oral foi identificado como o método de administração mais eficaz, proporcionando o perfil farmacocinético mais favorável. Isso sugere que, para maximizar a eficácia terapêutica do CBD em cães, o óleo infundido com administração oral é a melhor opção (BARTNER, *et al.*, 2018).

5.2 FORMULAÇÕES SÓLIDAS

Uma cápsula é feita envolvendo um ingrediente farmacêutico ativo (IFA) em uma casca que é sem odor, sem sabor, fácil de engolir e fácil de preencher. Há dois tipos principais de cápsulas de gelatina hoje: cápsulas de gelatina dura e cápsulas de gelatina mole, também conhecidas como *softshells*. A cápsula de gelatina dura pode ser usada para preenchimentos secos, como pó, líquidos e semissólidos, enquanto a cápsula *softshell* só pode ser usada para líquidos e semissólidos (HOAG, 2017). As cápsulas são usadas principalmente em cães e gatos; no entanto, algumas cápsulas de suplementos vitamínicos e minerais são feitas para gado. Comprimidos são outra forma farmacêutica comumente utilizada. Eles são menos populares para animais porque a administração pode ser demorada, perigosa e incerta, já que não é possível garantir se o comprimido foi engolido, cuspidado ou deixado cair da boca depois que o administrador se afastou ou passou para outro animal (RAMTEKE, 2014).

A formulação de canabinoides impacta sua eficácia devido à variação na biodisponibilidade e distribuição. Formulações à base de óleo proporcionam maior biodisponibilidade e tempo de

eliminação mais prolongado em comparação com outras formulações. Por exemplo, o óleo de CBD encapsulado em lipossomas possui um perfil farmacocinético superior ao óleo "puro". Quando 137 veterinários e 329 estudantes de medicina veterinária em Portugal foram indagados sobre sua familiaridade com o uso de cannabis medicinal, 89,9% dos veterinários e 76,7% dos estudantes responderam afirmativamente. Na prática clínica, os veterinários estavam mais habituados a comprimidos, cápsulas ou microcápsulas, e prescreviam produtos disponíveis no mercado português, como Evexia® (cápsulas) e WeConfort® (comprimidos) (GASPAR, 2021).

Segundo uma investigação sobre a percepção de donos de cachorros sobre o uso de produtos medicinais derivados da cannabis, em relação às cápsulas/comprimidos (n=68), 12 (17,6%) relataram usar aqueles comercializados para animais, enquanto 3 (4,4%) relataram usar cápsulas/comprimidos comercializados para humanos (KOGAN, 2019). Polidoro *et al.* (2022) buscou analisar a farmacocinética de diversas formas farmacêuticas da cannabis em cachorros. Para a administração oral, um comprimido contendo 100 mg de CBD foi administrado junto com uma pequena quantidade de ração enlatada comercial altamente digestível. O CBD tem baixa solubilidade em água, logo, o CBD administrado oralmente não foi detectado em 50% dos cães nos quais o ele foi administrado como pó dentro de uma cápsula de gelatina. Portanto, se administrado oralmente, é melhor absorvido na presença de gorduras, óleos ou solventes polares. O CBD oral foi administrado dentro de um comprimido com uma pequena quantidade de alimento úmido contendo 15% de gordura isso pode explicar por que observamos uma menor detecção do CBD em comparação com estudos usando CBD à base de óleo, mas ainda foi possível observar uma boa absorção. Dessa forma, entende-se que a administração de produtos farmacêuticos sólidos derivados da cannabis é um método adequado de administração, e mais estudos devem ser conduzidos na área buscando a formulação de novos medicamentos sólidos que possam ser utilizados na atenção veterinária (POLIDORO *et al.*, 2022).

6 PRODUTOS À BASE DE CANNABIS PARA ANIMAIS

6.1 ADMINISTRAÇÃO E DOSAGEM

Os produtos destinados a animais geralmente contêm CBD, um composto não psicoativo da cannabis, enquanto o THC (tetra-hidrocanabinol), que é psicoativo, é evitado devido ao potencial de toxicidade em animais. Ambos agem no sistema endocanabinoide de maneira semelhante aos neurotransmissores endocanabinoides. No entanto, o efeito psicoativo do THC, que resulta de sua ação no sistema nervoso central, limita os estudos clínicos devido às possíveis alterações cognitivas, motoras, de memória e ao risco de dependência a longo prazo (CARVALHO *et al.*, 2017).

Para a utilização de produtos derivados da cannabis, foram estabelecidas regulamentações específicas. Formulações com concentração de THC de até 0,2% requerem prescrição por meio de receituários tipo B, com numeração fornecida pela Vigilância Sanitária local e renovação da receita



em até 60 dias. Concentrações de THC acima de 0,2% só podem ser prescritas para pacientes terminais ou que tenham esgotado alternativas de tratamento, sendo necessário um receituário tipo A, com validade de 30 dias, fornecido pela Vigilância Sanitária local (ANVISA, 2019).

Existem diversas formas de utilizar cannabis para fins medicinais na veterinária e na produção pecuária, incluindo pomadas, colírios, extratos para administração oral e a incorporação de sementes na dieta dos animais (LANDA; SULCOVA; GBELEC, 2016).

Para cães, a dosagem recomendada de CBD varia entre 2 a 12 mg por quilograma de peso corporal, enquanto a de THC recomendada é de 1,5 mg por quilograma de peso corporal. Antes de iniciar qualquer tratamento com cannabis, é fundamental consultar um veterinário para avaliar a saúde do animal e obter orientações específicas. É aconselhável começar com doses mínimas e monitorar cuidadosamente os sinais clínicos para evitar quaisquer efeitos adversos (VAUGHN; KUPLA; PAULIONS, 2020).

6.2 EFEITOS COLATERAIS E SEGURANÇA

Para garantir a segurança no uso de cannabis em cães com lesão na coluna, é essencial determinar a dose correta, utilizar produtos de qualidade e supervisionar o uso por um veterinário para monitorar a resposta do animal e ajustar a dosagem conforme necessário (LOPES; BONORINO, 2023).

Segundo Coelho (2021), a toxicidade da cannabis em cães geralmente surge cerca de 60 minutos após a ingestão ou inalação, com sintomas neurológicos, gastrointestinais e cardiovasculares variando conforme a dose (COELHO, 2021). Doses seguras incluem 60 mg/kg de CBD, 19 mg/kg de THC ou 8 mg/kg de CBD + 6 mg/kg de THC (VAUGHN; KUPLA; PAULIONS, 2020). A administração de 20 mg/kg/dia de CBD por seis semanas também é segura (MCGRATH *et al.*, 2018).

Os efeitos adversos relatados em estudos incluem diarreia, vômito, sedação, alterações dermatológicas e oftálmicas, e redução do apetite (MCGRATH *et al.*, 2019; VAUGHN *et al.*, 2020). Sinais clínicos de intoxicação por cannabis em cães incluem ataxia, midríase, hiperestesia, espasmos musculares e incontinência urinária (JANECZEK *et al.*, 2018; MEOLA *et al.*, 2012; PETERSON; TALCOTT, 2013).

Uma análise de 125 casos no Colorado mostrou que os sintomas mais comuns de intoxicação em cães foram ataxia (88%), desorientação (53%), e incontinência urinária (47%). Duas mortes foram associadas à ingestão de biscoitos com THC, indicando a sensibilidade dos cães ao composto (MEOLA *et al.*, 2012).



7 ESTUDOS E PERSPECTIVAS NA VETERINÁRIA

7.1 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Um estudo norte-americano, investigou-se a eficácia do CBD para osteoartrite (OA) em cães de estimação. Dezesesseis cães receberam 2 mg/kg de CBD a cada 12 horas durante quatro semanas. Os resultados indicaram uma redução significativa na dor e um aumento na atividade dos cães. No entanto, 9 dos 16 cães apresentaram um aumento significativo na fosfatase alcalina (ALP), possivelmente devido à dosagem crônica de CBD. A conclusão foi que o CBD mostrou-se eficaz na redução da dor e no aumento da atividade, mas com elevação das enzimas hepáticas em alguns casos (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018).

Mejia *et al.* (2021) investigaram a segurança e eficácia do CBD em vinte e três cães, tratando-os com 2,5 mg/kg de CBD a cada 12 horas por 6 semanas. Não foram encontradas diferenças significativas nos sinais clínicos entre os grupos, embora elevações das enzimas hepáticas e vômitos tenham sido observados (MEJIA, 2021). Verrico *et al.* (2020) avaliaram o efeito do CBD em vinte cães com artrite, administrando doses de 0,5 mg/kg e 1,2 mg/kg de CBD puro, além de 0,5 mg/kg de CBD lipossomal. Eles concluíram que tanto o CBD puro quanto o lipossomal reduziram significativamente a dor e melhoraram a mobilidade, com o CBD lipossomal mostrando-se eficaz em doses mais baixas comparadas ao CBD puro (VERRICO, 2020).

Mechoulam (2005) relatou o uso de ácidos canabinoides, precursores de canabinoides neutros como THC e canabidiol, para fins veterinários na Tchecoslováquia na década de 1950 devido às suas propriedades antibióticas (MECHOULAM, 2005). Em estudos anteriores, Pate *et al.* (1998) administraram AEA, seu análogo R-alfa-isopropílico, e o canabinoide não clássico CP-55,940 nos olhos de coelhos normotensos, demonstrando que o CP-55,940 teve efeitos hipotensores oculares significativos, enquanto o análogo R-alfa-isopropílico apresentou efeitos menores, e a AEA causou uma hipertensão inicial seguida por uma diminuição da pressão intraocular (PATE, 1998). Fischer, Ward e Hendrix (2013) testaram os efeitos da administração tópica de uma solução oftálmica contendo THC (2%) em cães clinicamente normais, resultando em uma redução moderada da pressão intraocular (FISHER; WARD; HENDRIX, 2013). Chien *et al.* (2003) utilizaram canabinoides em macacos normotensos e glaucomatosos (*Macaca cynomolgus*), observando uma diminuição significativa na pressão intraocular (CHIEN *et al.*, 2003). Em aplicações dermatológicas, Scarampella, Abramo e Noli (2001) administraram PLR 120 (análogo da PEA) a 15 gatos com granulomas eosinofílicos ou placas eosinofílicas, observando melhoras clínicas em 10 dos 15 gatos (SCARAMPELLA; ABRAMO; NOLI, 2001). Além disso, Cerrato *et al.* (2010) isolaram mastócitos de biópsias de pele de cães e descobriram que a PEA inibiu significativamente a liberação de histamina, prostaglandina D2 e fator de necrose tumoral-alfa induzida por anti-IgE canina (CERRATO, 2010).



7.2 DESAFIOS E OPORTUNIDADES

Em razão da frustração, da desorientação e do grande desafio que é cuidar de um animal com diagnóstico de problemas neurológicos, muitos pesquisadores na área estão buscando opções terapêuticas não convencionais, como o tratamento com a utilização da cannabis. A epilepsia idiopática atinge até 5,7% da população canina e, conseqüentemente, é considerada a condição neurológica mais comum entre cães. O primeiro tratamento deve ser feito com fenobarbital, brometo de potássio ou uma associação dos dois, embora a efetividade desses medicamentos seja contestável, pois esse tratamento falha em 20% a 30% dos cães, o que constitui mais um motivo para os proprietários optarem por tratamentos alternativos. A cannabis auxilia no controle da epilepsia, pois tem o potencial de reduzir, ou seja, minimizar convulsões esporádicas ou frequentes e também aumentar o total de dias sem crises (MCGRATH *et al.*, 2019).

Um estudo desenvolvido por McGrath em 2019 investigou os impactos do CBD em animais com episódios recorrentes de convulsões. Os resultados dessa pesquisa indicaram uma diminuição significativa na incidência de convulsões em cães com epilepsia idiopática intratável. Ademais, o CBD apresenta características antioxidantes e anti-inflamatórias, o que pode colaborar para a preservação do sistema nervoso. Os grupos de animais submetidos ao tratamento com CBD demonstraram uma queda de até 33% nas crises e a elevada concentração de CBD no plasma está associada a uma diminuição na incidência de crises (MCGRATH, 2019).

A utilização de fitocanabinoides no combate ao câncer pode melhorar a qualidade de vida do paciente e pode tratar ou retardar o desenvolvimento da doença. Em 1975, foi realizado um estudo que relatava as propriedades antiproliferativas e anticâncer do THC ministrado por via oral. O estudo descreve a inibição do desenvolvimento de um adenocarcinoma de pulmão em um roedor e um aumento no tempo de vida de um rato submetido ao tratamento em relação aos ratos de controle (CITAL *et al.*, 2021).

São observados diversos efeitos benéficos no quadro de tratamento da disfunção cognitiva canina com a cannabis, em razão da capacidade do sistema endocanabinoide de regular a função neuronal por modulação do influxo de cálcio, da neurotransmissão, da neuroproteção e da resposta inflamatória, e também pode ajudar a suprimir sintomas como a agressividade e a dor, aumentando assim a sua qualidade de vida. Já está comprovado que o CBD auxilia na regeneração de neurônios no hipocampo (B.G. WILLIAMSON *et al.*, 2021; COILE, 2016).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O cenário sobre o uso de *Cannabis* spp e seus extratos mostra-se promissor no meio veterinário. Entretanto, é necessário que haja mais pesquisas sobre seus efeitos terapêuticos e possíveis efeitos adversos para sua adoção no tratamento de animais, a fim de garantir sua segurança, eficácia e



eficiência terapêutica. Também, faz-se necessário alterações na legislação de alguns países a fim de facilitar não só o acesso aos produtos à base de *Cannabis* que já encontram-se presentes no mercado farmacêutico, como também de outras formulações que possam vir a ser desenvolvidas.



REFERÊNCIAS

ASCENÇÃO, M. D.; LUSTOSA, V. R.; SILVA, L. J. da. Canabinóides no tratamento da dor crônica. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*, vol. 5, n. 3, p. 255-263, 2016.

ANVISA. Entenda: produtos derivados de Cannabis. Brasil, 2019. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/entendaprodutos-derivados-de-cannabis/219201/. Acesso em: 23 jun 2024.

ALVES, M. R.; FETTBACK, L. U. Uso medicinal da Cannabis sativa na oncologia veterinária: Revisão. *Pubvet*, v. 18, n. 06, p. e1603-e1603, 2024.

ANDERSON, L. L. et al. Olivetolic acid, a cannabinoid precursor in Cannabis sativa, but not CBGA methyl ester exhibits a modest anticonvulsant effect in a mouse model of Dravet syndrome. *Journal of Cannabis Research*, v. 4, n. 2, p. 1-9, 2022.

BARTNER, L. R. et al. Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 delivery methods at 2 different dosages to healthy dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research*, v. 82, n. 3, p. 178-183, 2018.

BECHARA, G. I.; ESPOSITO, S. B. Fitocannabinóides e migrânea: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Development*, v. 9, n. 2, p. 7055-7067, 2023.

BELLOCCHIO, L. et al. The Endocannabinoid System and Energy Metabolism. *Journal of Neuroendocrinology*, v. 20, n. 6, p. 850–857, 2008.

B.G. WILLIAMSON et al. Cannabinoids for Neurological Conditions. In: CITAL, S. et al. *Cannabis Therapy in Veterinary Medicine*. Springer, 2021.

BOOTH, J. K.; PAGE, J. E; BOHLMANN, J. Terpene synthases from Cannabis sativa. *Plos one*, v. 12, n. 3, p. e0173911, 2017.

BRUTLAG, A.; HOMMERDING, H. Toxicology of marijuana, synthetic cannabinoids, and cannabidiol in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, v. 48, n. 6, p. 1087-1102, 2018.

CARVALHO, C. R. de et al. Canabinóides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. *Vittalle - Revista de Ciências da Saúde*, v. 29, n.1, p. 54-63, 2017.

CERRATO, S. et al. Effects of palmitoylethanolamide on immunologically induced histamine, PGD2 and TNFalpha release from canine skin mast cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 133, n. 1, p. 9-15, 2010.

CITTI, C. et al. Pitfalls in the analysis of phytocannabinoids in cannabis inflorescence. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 412, n. 17, p. 4009–4022, 2020.

CITAL, S. et al. *Cannabis Therapy in Veterinary Medicine*. Springer, 2021.

CHIEN, F. Y. et al. Effect of WIN 55212-2, a cannabinoid receptor agonist, on aqueous humor dynamics in monkeys. *Archives of Ophthalmology*, v. 121, n. 1, p. 87-90, 2003.



CHRISTENSEN, C. et al. Decoding the Postulated Entourage Effect of Medicinal Cannabis: What It Is and What It Isn't. *Biomedicines*, v. 11, n. 8, p. 2323, 2023.

COELHO; M. P. R. C. Avaliação da segurança do uso de extrato de Cannabis em monoterapia e em associação ao fenobarbital em cães saudáveis e relato de seu emprego como terapia adjuvante ao fenobarbital em cães epiléticos. (2021). Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais - Departamento de Clínica e Cirurgia.

COILE, D. C. Cannabis and CBD science for dogs : natural supplements to support healthy living and graceful aging. Assisi Bio Press, 2016.

DELLA ROCCA, G.; DI SALVO, A. Hemp in veterinary medicine: from feed to drug. *Frontiers in veterinary science*, v. 7, p. 558206, 2020.

DUGGAN, P. J. The Chemistry of Cannabis and Cannabinoids. *Australian Journal of Chemistry*, v. 74, n. 6, p. 369-387, 2021.

ERŽEN, M. et al. Metabolomic analysis of cannabinoid and essential oil profiles in different hemp (*Cannabis sativa* L.) phenotypes. *Plants*, v. 10, n. 5, p. 966, 2021.

ELIAM, P. C. L. O sistema endocanabinóide como alternativa terapêutica em distúrbios neurológicos de cães e gatos. 2022. 22 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Júlio Mesquita Filho UNESP, Botucatu, 2022.

FLORIO, T. et al. Real-world data on the therapeutic response in the use of cannabis products in the medical and veterinary clinic. Seven Editora, 2023.

FELLETTI, S.; COMPAGNIN, G. Purification and Isolation of Cannabinoids: Current Challenges and Perspectives. *LCGC Europe*, v. 36, n. 04, p. 122-131, 2023.

FERRAZZANO, L. et al. Sustainability in peptide chemistry: current synthesis and purification technologies and future challenges. *Green Chemistry*, v. 24, n. 3, p. 975-1020, 2022.

FISHER, K. M.; WARD, D. A.; HENDRIX, D. V. Effects of a topically applied 2% delta-9-tetrahydrocannabinol ophthalmic solution on intraocular pressure and aqueous humor flow rate in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 74, n. 2, p. 275-280, 2013.

FONSECA, B. M., et al. O Sistema Endocanabinoide – uma perspectiva terapêutica. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, v. 2, n. 2, p. 97–104, 2013.

GALLO-MOLINA, A. C. et al. Extraction, isolation and purification of tetrahydrocannabinol from the *Cannabis sativa* L. plant using supercritical fluid extraction and solid phase extraction. *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 146, p. 208-216, Apr. 2019.

GASPAR, M. I. da C. A survey of the attitudes, beliefs and knowledge about medical cannabis among vegetarians, veterinary students and atopic dog owners. 2021. Tese de Doutorado. Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária.

GROF, C. P. L. Cannabis, from plant to pill. *British journal of clinical pharmacology*, v. 84, n. 11, p. 2463-2467, 2018.



- HANUŠ, L. O.; HOD, Y. Terpenes/Terpenoids in Cannabis: Are They Important? *Medical Cannabis and Cannabinoids*, v. 3, n. 1, p. 25-60, 2020.
- HARTSEL, J. A. et al. Cannabis in veterinary medicine: cannabinoid therapies for animals. *Nutraceuticals in veterinary medicine*, p. 121-155, 2019.
- HOAG, S. W. Capsules Dosage Form: Formulation and Manufacturing Considerations. In: *Developing solid oral dosage forms*. Academic Press, 2017. p. 723-725.
- ISIDORE, E.; KARIM, H.; IOANNOU, I. Extraction of Phenolic Compounds and Terpenes from Cannabis sativa L. By-Products: From Conventional to Intensified Processes. *Antioxidants*, v. 10, n. 6, p. 942, 2021.
- JANECZEK, A. et al. Marijuana intoxication in a cat. *Acta Veterinaria Scandinavica*, v. 60, n. 44, p. 1-4, 2018.
- KENDALL, D. A.; ALEXANDER, S. P. H. *Behavioral Neurobiology of the Endocannabinoid System*. Berlin; Springer-Verlag, 2009.
- KOGAN, L. R. et al. Canadian dog owners' use and perceptions of cannabis products. *The Canadian Veterinary Journal*, v. 60, n. 7, p. 749, 2019.
- LANDA, L.; SULCOVA, A.; GBELEC, P. The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review. *Veterinárni medicína*, v. 61, n. 3, p. 111-122, 2016.
- LIMA, A. A. de.; ALEXANDRE, U. C.; SANTOS, J. S. Uso da maconha (*Cannabis sativa* L.) na indústria farmacêutica: uma revisão. *Research, Society & Development*, v. 10, n. 12, p. 1-12, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i12.19829
- LYONS, C. et al. Pharmacokinetic of two oral doses of a 1: 20 THC: CBD cannabis herbal extract in cats. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 11, p. 1352495, 2024.
- LOPES, R. L. C.; BONORINO, R. P. APLICABILIDADE DO EXTRATO DE CANNABIS PARA TRATAMENTO TERAPÊUTICO DE ESPONDILITE ANQUILOSANTE LOMBO-SACRAL EM ROTTWEILLER (MEDICINA VETERINÁRIA). *Repositório Institucional*, v. 2, n. 2, P.1-10 2023.
- LU, H-C.; MACKIE, K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biological psychiatry*, v. 79, n. 7, p. 516–525, 2016.
- LU, H-C.; MACKIE, K. Review of the endocannabinoid system. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, v. 6, n. 6, p. 607–615, 2021.
- MAJOR, V. de S.; FERRISI, S. S. L. Produtos de Cannabis: quais métodos de extração, separação e purificação são mais utilizados? *Revista Brasileira de Cannabis*, v. 3, n. 1, 2024.
- MATIAS, I.; DI MARZO, V. Endocannabinoid synthesis and degradation, and their regulation in the framework of energy balance. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 29, n. 3 Suppl, p. 15–26, 2006.
- MCGRATH, S. et al. A Report of Adverse Effects Associated With the Administration of Cannabidiol in Healthy Dogs. *Journal of the American Holistic Veterinary Medical Association*, v. 52, p. 34–39, 2018.



MCGRATH, S. et al. Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 254, n. 11, p. 1301 – 1308, 2019.

MECHOULAM, R. Plant cannabinoids: a neglected pharmacological treasure trove. *British Journal of Pharmacology*, v. 146, n. 7, p. 913-915, 2005.

MEJIA, S. et al. Evaluation of the Effect of Cannabidiol on Naturally Occurring Osteoarthritis-Associated Pain: A Pilot Study in Dogs. *Journal of American Animal Hospital Association*, v. 57, n. 2, p. 81-90, 2021.

MEOLA, S. D. et al. Evaluation of trends in marijuana toxicosis in dogs living in a state with legalized medical marijuana: 125 dogs (2005-2010). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)*, v. 22, n. 6, p. 690-696, 2012.

MIRANDA-CORTÉS, A. et al. The role of cannabinoids in pain modulation in companion animals. *Frontiers in veterinary science*, v. 9, p. 1050884, 2023.

PAGOTTO, U. et al. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine reviews*, v. 27, n. 1, p. 73–100, 2006.

PATE, D. W. et al. Effect of the CB1 receptor antagonist, SR141716A, on cannabinoid-induced ocular hypotension in normotensive rabbits. *Life sciences*, v. 63, n. 24, p. 2181-2188, 1998.

PETERSON, M. E.; TALCOTT, P. A. *Small animal toxicology*. Elsevier Health Sciences, 2013.

POLIDORO, D. et al. Pharmacokinetics of Cannabidiol Following Intranasal, Intrarectal, and Oral Administration in Healthy Dogs. *Frontiers in veterinary science*, v. 9, p. 1-8, 2022.

RAMTEKE, K. H. et al. *Veterinary Pharmaceutical Dosage Forms: A Technical Note*. Austin Therapeutics, v. 1, n. 1, p. 10, 2014.

RAMALHO, J. P. L. *Potencial terapêutico da Cannabis na medicina veterinária*. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Medicina Veterinária). Gama - DF, Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos. 20f.

RAMALHO, Hugo F.; SUAREZ, Paulo A. Z. *A Química dos Óleos e Gorduras e seus Processos de Extração e Refino*. *Revista Virtual de Química*, Brasília, v. 5, n. 1, p.2-15, 9 nov. 2012.

RIOS, O. L. C. et al. Intoxicação por Cannabis sativa: Desafios relacionados à clínica de animais de companhia. *Pubvet*, v. 14, n.9, p. 1-9, 2020.

ROCHA, F. C. M. *Revisão Sistemática da Literatura de Estudos Clínicos e Experimentais Sobre os Efeitos Antitumorais dos Canabinoides*. 2010. Tese de Doutorado - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina.

RODRIGUES, A. G.; AMARAL, A. C. F. *Práticas Integrativas e Complementares: Plantas medicinais e fitoterapia na atenção básica*. 1ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 154p.

SALAMI, S. A. et al. It is our turn to get cannabis high: Put cannabinoids in food and health baskets. *Molecules*, v. 25, n. 18, p. 4036, 2020.



SANTOS, G. V. dos. A utilização da Cannabis sativa para analgesia na Medicina Veterinária: Uma revisão sistemática. 2020. 20 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Curso de Bacharelado em Medicina Veterinária, Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos, Gama, 2020.

SCARAMPELLA, F.; ABRAMO, F.; NOLI, C. Clinical and histological evaluation of an analogue of palmitoylethanolamide, PLR 120 (comicronized Palmidrol INN) in cats with eosinophilic granuloma and eosinophilic plaque: a pilot study. *Veterinary Dermatology*, v. 12, n. 1; p. 29-39, 2001.

SILVA, S. et al. Sistema Endocanabinóide – Intervenção Terapêutica: Solução ou Ilusão? *Revista Portuguesa de Diabetes*, v. 4, n. 3, p. 120–125, 2009.

SILVA, R. N. da et al. The therapeutic effect of the oily extract of Cannabis sp. in Aluminum Chloride-Induced Alzheimer's Disease in Rats. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 24, n. 5, p. e14270-e14270, 2024.

SILVA JUNIOR, E. A. da et al. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, v. 44, p. e20200149, 2022.

SIRANGELO, T. M.; LUDLOW, R. A.; SPADAFORA, N. D. Multi-Omics Approaches to Study Molecular Mechanisms in Cannabis sativa. *Plants*, v. 11, n. 16, p. 2182, 2022.

SCHOFS, L.; SPARO, M. D.; SÁNCHEZ BRUNI, S. F. The antimicrobial effect behind Cannabis sativa. *Pharmacology Research & Perspectives*, v. 9, n. 2, p. e00761, 2021.

SOMMANO, S. R. et al. The Cannabis Terpenes. *Molecules*, v. 25, n. 24, p. 5792, 2020.

STEFFANI, E. Modelagem matemática do processo de extração supercrítica de óleo essencial de Ho-Sho (*Cinnamomum camphora* Nees & Eberm var. linaloolífera Fujita) Utilizando CO₂. Tese (Doutorado) – Pós-Graduação em Engenharia Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 2003.

THOMAS, B. F.; POLLARD, G. T. Preparation and Distribution of Cannabis and Cannabis-Derived Dosage Formulations for Investigational and Therapeutic Use in the United States. *Frontiers in Pharmacology*, v. 7, p. 213567, 2016.

VAUGHN, D.; KULPA, J.; PAULIONIS, L. Preliminary Investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 7, n. 51, p. 1–13, 2020.

VASTOLO, A. et al. Chemical and nutritional characteristics of Cannabis sativa L. co-products. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, v. 105, p. 1-9, 2021.

VERRICO, C. D. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine pain. *Pain*, v. 161, n. 9, p. 2191-2202, 2020.

VIDAL, C. S.; ANGELI, R.; VICTÓRIO, C. P. Medicamentos fitoterápicos e aplicação veterinária em âmbito nacional. *Acta Scientiae & Technicae*, v. 11, n. 1, p. 83-102, 2023. ISSN 2317-8957

VIEIRA, B. Extração de canabinoides de Cannabis Sativa L. através da extração por fluido supercrítico. Trabalho de Conclusão de Curso, Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Faculdade De Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista . Araraquara, SP. 2023.



WAITE, R. Cânhamo (*Cannabis sativa*). Fotografia. Nova York: BioDiversity4All, 2022. Disponível em: <<https://www.biodiversity4all.org/observations/128201664>>. Acesso em: 30 de jun. 2024.

ŁEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, B. et al. Pharmacokinetics of Bedrocan®, a cannabis oil extract, in fasting and fed dogs: An explorative study. *Research in Veterinary Science*, v. 123, p. 26-28, 2019.