

Revisão

CANNABIS E DERIVADOS EM MEDICINA VETERINÁRIA: Uma revisão de escopo de revisões da literatura

DOI: 10.22289/sg.V7N1A62

Laila C. S. S. Rocha ^a e André Walsh-Monteiro ^{a,b*}^a *Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas aplicadas à Saúde, IFPA/Campus Tucuruí, Tucuruí, PA, Brasil.*^b *Laboratório de Neuroquímica e Comportamento, IFPA/Campus Tucuruí, Tucuruí, PA, Brasil.*

Resumo

Desde 2024 médicos veterinários estão autorizados a prescreverem produtos à base de *Cannabis sativa* no Brasil. Esta nova regulamentação abre novas oportunidades para o uso destas substâncias na terapêutica e profilaxia de animais em geral, com ênfase nos de companhia, onde os estudos têm se concentrado. O uso de maconha, cânhamo ou seus fitocanabinoides para fins farmacológicos foi consideravelmente atrasado pela classificação de *Cannabis*, como narcótico de elevado risco de dependência pela ONU, ainda em 1961. Esta situação só foi revertida em 2020, o que tem contribuído para mais avanços em estudos veterinários que fazem uso de fitocanabinoides. Desta forma, o presente estudo teve por objetivo realizar uma revisão de escopo de revisões da literatura, explorando o potencial uso destas substâncias em aplicações clínicas na medicina veterinária. Utilizando o método PRISMA para revisões de escopo, foram definidos os termos de busca em três idiomas, e consultadas cinco bases de dados (BVS, Cochrane Library, PubMed, Scopus e Web of Science). Após aplicação da estratégia de consulta, obteve-se 320 documentos. Mediante aplicação de critérios de inclusão e exclusão, resultou-se na inclusão de 26 revisões que foram analisadas e tiveram entre os dados extraídos, informações sobre: substâncias utilizadas, animais tratados, alvos farmacológicos, principais conclusões e, aplicações indicadas e potenciais sugeridas pelos autores. Conclui-se que o uso de canabidiol para animais de companhia se mostra eficaz no tratamento da osteoartrite, inflamação, dor e prurido, com baixos riscos de intoxicação ou de efeitos adversos moderados ou graves. Já outras indicações terapêuticas possuem pouca ou praticamente nenhuma robustez que garanta alguma segurança no tratamento veterinário. Evidencia-se também a necessidade de maior rigidez metodológica nas pesquisas, focando mais em estudos clínicos randomizados e cegos, com variações de doses de tratamento e monitoramento de variáveis fisiológicas e bioquímicas, para além da opinião manifestada por responsáveis/tutores.

Palavras-chave: Canabidiol; THC; Fitocanabinóide; Osteoartrite; Dor; Inflamação.

CANNABIS AND ITS DERIVATIVES IN VETERINARY MEDICINE: A scoping review of literature reviews

Abstract

Since 2024, veterinarians in Brazil have been authorized to prescribe Cannabis sativa-based products. This new regulation opens up a range of opportunities for the use of these substances in the therapy and prophylaxis of animals in general, with an emphasis on companion animals, where studies have been concentrated. The use of marijuana, hemp, or their phytocannabinoids for pharmacological purposes was considerably delayed by the UN's classification of Cannabis as a narcotic with a high risk of dependence, back in 1961. This situation was only reversed in 2020, which has contributed to further advances in veterinary studies that use phytocannabinoids. Thus, the present study aimed to conduct a scoping review of literature reviews, exploring the potential use of these substances in clinical applications in veterinary medicine. Using the PRISMA method for scoping reviews, search terms were defined in three languages, and five databases were consulted (BVS, Cochrane Library, PubMed, Scopus, and Web of Science). After applying the search strategy, 320 documents were obtained. Applying inclusion and exclusion criteria resulted in the inclusion of 26 reviews, which were analyzed and the extracted data included information on: substances used, animals treated, pharmacological targets, main conclusions, and indicated and potential applications suggested by the authors. It is concluded that the use of cannabidiol for companion animals is effective in the treatment of osteoarthritis, inflammation, pain, and pruritus, with low risks of intoxication or moderate to severe adverse effects. Other therapeutic indications, however, have little or practically no robust evidence to guarantee safety in veterinary treatment. There is also evidence of a need for greater methodological rigor in research, focusing more on randomized and blinded clinical studies, with variations in treatment doses and monitoring of physiological and biochemical variables, in addition to the opinions expressed by caregivers/guardians.

Keywords: Cannabidiol; THC; Phytocannabinoid; Osteoarthritis; Pain; Inflammation.

* Autor para correspondência: andre.walsh@ifpa.edu.br

EL CANNABIS Y SUS DERIVADOS EN MEDICINA VETERINARIA: Una revisión exploratoria de revisiones bibliográficas

Resumen

Desde 2024, los veterinarios en Brasil están autorizados a prescribir productos a base de Cannabis sativa. Esta nueva normativa abre un abanico de posibilidades para el uso de estas sustancias en la terapia y profilaxis de animales en general, con especial énfasis en los animales de compañía, donde se han concentrado los estudios. El uso de la marihuana, el cáñamo o sus fitocannabinoides con fines farmacológicos se vio considerablemente retrasado por la clasificación del cannabis como estupefaciente con alto riesgo de dependencia por parte de la ONU en 1961. Esta situación se revirtió recién en 2020, lo que ha contribuido a nuevos avances en los estudios veterinarios que utilizan fitocannabinoides. Por lo tanto, el presente estudio tuvo como objetivo realizar una revisión exploratoria de la literatura, analizando el uso potencial de estas sustancias en aplicaciones clínicas en medicina veterinaria. Utilizando el método PRISMA para revisiones exploratorias, se definieron términos de búsqueda en tres idiomas y se consultaron cinco bases de datos (BVS, Cochrane Library, PubMed, Scopus y Web of Science). Tras aplicar la estrategia de búsqueda, se obtuvieron 320 documentos. La aplicación de los criterios de inclusión y exclusión resultó en la inclusión de 26 revisiones, las cuales fueron analizadas. Los datos extraídos incluyeron información sobre: sustancias utilizadas, animales tratados, dianas farmacológicas, conclusiones principales y aplicaciones indicadas y potenciales sugeridas por los autores. Se concluye que el uso de cannabidiol en animales de compañía es eficaz para el tratamiento de la osteoartritis, la inflamación, el dolor y el prurito, con bajos riesgos de intoxicación o efectos adversos moderados a graves. Sin embargo, otras indicaciones terapéuticas presentan escasa o prácticamente nula evidencia sólida que garantice la seguridad en el tratamiento veterinario. Asimismo, se evidencia la necesidad de mayor rigor metodológico en la investigación, centrándose más en estudios clínicos aleatorizados y ciegos, con variaciones en las dosis de tratamiento y monitorización de variables fisiológicas y bioquímicas, además de las opiniones expresadas por los cuidadores/tutores.

Palabras clave: Cannabidiol; THC; Fitocannabinoide; Osteoartritis; Dolor; Inflamación.

1. Introdução

Desde 2024, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) brasileira aprovou a regularização de produtos à base de *Cannabis sativa* e sua prescrição por médicos veterinários (Brasil, 2024). Esta medida abre um leque de oportunidades terapêuticas para o uso de substâncias canabinoides no tratamento veterinário de doenças oncológicas, neurológicas e ortopédicas, por exemplo. Embora para o público geral o uso de *Cannabis*, popularmente conhecida como maconha, ainda seja um estigma, alguns pesquisadores indicam que seu potencial terapêutico tem contribuído para avanços na medicina humana e veterinária (Fraga; Brandão, 2025).

O uso de *Cannabis sativa* (aqui citada apenas como *Cannabis*) para fins medicinais remonta mais de 2.000 anos, quando já era utilizada na farmacopeia chinesa como planta medicinal para tratamento da dor, inflamação e doenças mentais (De Briyne *et al.*, 2021). No séc. XIX ensaios clínicos com animais relataram o efeito antiespasmódico do extrato de *Cannabis*. A partir de então até meados do séc. XX, passou a ser vendida em farmácias para fins analgésicos, além de ter popularizado seu uso recreativo (Hartsel *et al.*, 2019). Seus principais produtos, conhecidos como canabinoides, são o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) e o cannabidiol (CBD). O primeiro possui efeito psicotrópico, mas o segundo não. O que é chamado de maconha é uma subespécie de *C. sativa* que possui concentrações de THC entre 5-30%, enquanto que para a outra subespécie conhecida como cânhamo, os níveis de THC não alcançam mais do que 0,3% (Henriksen; McGrath, 2024). Ambas possuem boas concentrações de CBD.

A partir da segunda metade do séc. XX sua aplicação farmacológica entrou em desuso devido à implantação de legislações que visaram a restrição de circulação de substâncias controladas, principalmente devido ao efeito do THC. Desta forma, *Cannabis* foi enquadrada entre as substâncias com alto potencial de causar dependência junto a heroína e a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), o que atrasou o desenvolvimento de pesquisas com ela e com seus derivados (Hartsel *et al.*, 2019).

1.1 Sistema Endocanabinóide

Descoberto nos anos 1960, o sistema endocanabinóide (SEC) está presente em tecidos neurais e não neurais, possuindo relevância na manutenção homeostática em resposta a fatores ambientais e estresse metabólico (Di Marzo, 2006; Lutz, 2020; Di Salvo *et al.*, 2024). Embora o SEC seja mais conhecido por suas proteínas receptoras, sua composição representa um sistema metabólico complexo e importante, também chamado de Endocanabidoma, com efeitos hipotensivos, antioxidantes, imunossupressores, anti-inflamatórios e analgésicos (Fraguas-Sánchez *et al.*, 2018). Além disso, influencia também a fisiologia da percepção, sono, apetite, aprendizagem e memória, regulação emocional e proliferação celular (Fraguas-Sánchez *et al.* 2018).

O SEC possui descritos como alvos receptores: CB₁ e CB₂ (receptores canabinoides tipo 1 e 2, CBs), além de diferentes receptores acoplados à proteína G (GPRs), receptores de potencial transitório vanilóide (TRPV) e o receptor ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR) (Gómez-Cañás *et al.*, 2023). Além destes receptores, alguns dos ligantes endógenos relevantes reconhecidos no SEC, são: anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), bem como outras moléculas relacionadas à sua via de síntese, transporte e degradação (Kibret *et al.*, 2023; Migliaro *et al.*, 2023).

Amplamente encontrado no sistema nervoso, CB₁ possui grande afinidade com THC, estando localizado principalmente em terminais de axônios pré-sinápticos de neurônios glutamatérgicos e GABAérgicos (Silver, 2019; Di Marzo, 2006). Já CB₂ é encontrado principalmente em células relacionadas ao sistema imune e tecidos periféricos (endotélio, pulmões e neurônios entéricos, por exemplo) (Zou; Kumar, 2018; Silver, 2019). Contudo, ambos os receptores CBs são encontrados dentro e fora do sistema nervoso (Lim *et al.*, 2023; Miranda-Cortés *et al.*, 2023).

A descoberta do SEC potencializou a busca por estruturas funcionalmente ativas em *Cannabis* e outras plantas, sendo tais moléculas classificadas como fitocanabinoides (FCB). Tais pesquisas foram motivadas pela identificação de efeitos terapêuticos ou psicotrópicos (Maccarone *et al.*, 2023). Entre tais moléculas, destaca-se o CBD que além de não possuir efeito psicotrópico, parece mitigar estes efeitos provocados pelo THC (De Petrocellis, 2011) e, tem sido utilizado no tratamento de doenças em animais de companhia (Della Rocca; Petrosino, 2019; McGrath *et al.*, 2019).

Apesar da descoberta do SEC ter mais de 50 anos, a classificação da maconha e seus derivados como substâncias potencialmente viciantes ainda na década de 1960, comprometeu significativamente o desenvolvimento de pesquisas pré-clínicas e clínicas para humanos e animais que visassem analisar o potencial dos canabinoides na terapêutica e profilaxia de diferentes patologias (Hartsel *et al.*, 2019). Entretanto, a recente reclassificação da maconha pela ONU e a flexibilização parcial ou total na manipulação de produtos derivados de *Cannabis* em alguns países têm melhorado o panorama da pesquisa sobre o tema (ONU, 2020).

Embora o estudo com os FCBs tenha sido atrasado pelos motivos já mencionados, desde sua descoberta, mais informações sobre o SEC tem contribuído para a compreensão de seu papel fisiológico nos organismos. E isto favoreceu diretamente sua exploração farmacológica quando as primeiras pesquisas com extratos e derivados de *Cannabis* começaram a ser autorizados. Tais avanços permitiram reclassificar os canabinoides em três categorias: endocanabinoides (ECB, produzidos por animais), fitocanabinoides (FCBs) (produzidos por vegetais, em especial do gênero *Cannabis*) e os canabinoides sintéticos (SCBs) (Fisar, 2009).

Identificou-se que no sistema nervoso, os ECBs tendem a ser liberados por neurônios pós-sinápticos, ligando-se assim a receptores CB₁ da membrana de neurônios pré-sinápticos. Esta neurotransmissão retrógrada tende a inibir a liberação de GABA e glutamato (Heifets; Castillo, 2009). Posteriormente esta inibição também foi descrita para a liberação de acetilcolina,

dopamina, histamina, serotonina, colecistocinina, aspartato, glicina e noradrenalina (Grotenhermen; Muller-Vahl, 2012). Este leque de neurotransmissores regulados retrogradamente nos permite ter uma noção da influência do SEC no sistema nervoso central. Apesar de já terem sido identificados mais de 110 FCBs (Pinto; Requicha, 2024), a maioria dos estudos explora apenas o uso do THC e do CBD.

Quanto aos SCBs, sua criação inicialmente visava estudar o efeito de agonistas e antagonistas nos CBs (Presley *et al.*, 2013), seja para fins acadêmicos ou farmacêuticos e, a ação dos ECBs em outros receptores classificados como canabinoides putativos ou não-clássicos (TRPVs, GPRs, PPARs...). Estes receptores apresentam similaridades estruturais e funcionais com CB₁ e CB₂ (Alexander *et al.*, 2013; Zubrzycki *et al.* 2014) e, explicam o grande número de eventos fisiológicos em que estão envolvidos, favorecendo a exploração destes alvos para pesquisa (Grotenhermen; Muller-Vahl, 2012).

Os principais atrasos no desenvolvimento de pesquisa com canabinoides deram-se pela generalização do efeito psicotrópico que é restrito à parte do SEC, neste caso devido a ativação dos CB₁ (Grotenhermen; Muller-Vahl, 2012). CB₂ que são mais comumente encontrados em sistemas periféricos, possuem grande densidade em células imunes, como linfócitos B e células NK (Pertwee *et al.*, 1997), o que potencializa a hipótese de seu efeito sobre os sistemas relacionados à dor e a inflamação. Zubrzycki e colaboradores (2014) revelaram que a ativação de CB₂ no sistema imunológico inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias e estimula a liberação de citocinas anti-inflamatórias.

1.2 Potencial brasileiro humano e veterinário para *Cannabis medicinal*

Especificamente ao mercado brasileiro, esta expansão recente para uso veterinário de canabinoides vem no embalo da propagação do uso de *Cannabis medicinal* em humanos. Entre 2015 e 2024, mais de R\$ 264 milhões de reais foram desembolsados pelo governo federal para fornecimento de produtos à base de *Cannabis*, sendo boa parte obtido por ordem judicial (Kaya Mind, 2024). Ao mesmo tempo, projetos de leis nas três esferas têm avançado para a regulamentação do uso de produtos derivados de *Cannabis* (Pinto *et al.*, 2024), inclusive no SUS (Sistema Único de Saúde).

Este avanço na busca pela regulamentação no Brasil é consequência de vários fatores, entre eles: a reclassificação de substâncias e atualização de produtos com permissão de importação pela Anvisa (Kaya Mind, 2024; Brasil, 2025), as autorizações judiciais para associações de pacientes cultivarem e dispensarem a planta (TRF5, 2023) e, até mesmo campanhas publicitárias indicando os benefícios terapêuticos de produtos contendo *Cannabis* (Pinto *et al.*, 2024). Contudo, assim como para a administração terapêutica na medicina veterinária, a medicina humana também possui, até o momento, poucas evidências de nível elevado e seguro para alguns tratamentos. Em geral as indicações são doenças e sintomas do sistema nervoso (Kelly *et al.*, 2024), estando a maioria das supostas indicações ainda em estudo ou com evidências fracas (Sarris *et al.*, 2020; Bilbao; Spanagel, 2022).

Diante do atual cenário de regulamentação quanto ao uso de medicamentos e produtos à base de *Cannabis* pela Anvisa e da ausência de uma síntese abrangente de revisões existentes sobre o uso de produtos à base de *Cannabis* em medicina veterinária, o presente estudo objetivou realizar uma revisão de escopo de revisões da literatura, mapeando as evidências sobre o uso destes produtos com aplicações clínicas à medicina veterinária.

2. Material e Métodos

Foi realizada uma revisão de escopo (*scoping review*) (Arksey; O'Malley, 2005) que possui a característica de auxiliar no mapeamento de informações referentes a um tema específico da literatura. Tal método permite a investigação, sumarização

e divulgação de dados científicos sobre determinado tema, assim como identificar eventuais lacunas de conhecimento ainda não preenchidas (Peters *et al.*, 2015; Munn *et al.*, 2018). As etapas de desenvolvimento e relatos desta revisão seguem as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR) (Tricco *et al.*, 2018).

O protocolo deste estudo foi previamente registrado no *Open Science Framework* (OSF), tendo como DOI: 10.17605/OSF.IO/MRXYZ.

2.1 Busca em bases de dados

As buscas foram realizadas em novembro de 2024 em cinco bases de dados: BVS, Cochrane Library, PubMed, Scopus e Web of Science. Os termos de busca foram determinados após consultas aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e MeSH (Medical Subject Headings).

Foram adotados como idiomas de pesquisa: espanhol, inglês e português. Não foi estabelecido período de consulta para as publicações.

2.2 Critérios de elegibilidade

Após a consulta nas bases de dados, foram considerados elegíveis artigos científicos classificados como revisões por representarem uma importante síntese de análise de estudos de diferentes naturezas sobre o uso de *Cannabis* e seus derivados, sejam elas: narrativas, integrativas, sistemática ou de escopo, entre outras.

Foi excluído todo tipo de estudo que não fosse uma revisão, estudos que não abordassem o uso de produtos à base de *Cannabis* para profilaxia ou terapêutica em medicina veterinária, além de estudos teóricos, experimentais ou baseados em informações de cultura *in vitro* ou *in silico*.

2.3 Estratégias de busca

Após consultas ao DeCS e MeSH, foram estabelecidos os descritores que melhor representaram a estratégia para responder à pergunta de pesquisa. Considerando as particularidades de cada uma das bases de dados, a tabela 1 apresenta a descrição dos campos de busca aplicados.

Tabela 1. Detalhamento do texto aplicado no campo de busca segundo características de cada uma das bases de dados consultadas.

Base de Dados	Detalhamento da busca
BVS	(cannabis OR canabinoide OR cannabinoid OR cannabidiol OR canabidiol OR dronabinol OR thc) AND (medicina veterinária OR veterinary medicine OR medicina veterinaria) AND instance:"regional"
Cochrane Library	Cannabis OR canabinoide OR cannabinoid OR cannabidiol OR canabidiol OR dronabinol OR THC in All Text AND medicina veterinária OR veterinary medicine OR medicina veterinaria in All Text - (Word variations have been searched)

PubMed	Search: (Cannabis OR canabinoide OR cannabinoid OR cannabidiol OR canabidiol OR dronabinol OR THC) AND (medicina veterinária OR veterinary medicine OR medicina veterinaria) Filters: Meta-Analysis, Review, Systematic Review
Scopus	cannabis OR canabinoide OR cannabinoid OR cannabidiol OR canabidiol OR dronabinol OR the AND medicina AND veterinária OR veterinary AND medicine OR medicina AND veterinaria AND (LIMIT-TO (DOCTYPE,"re"))
Web of Science	Cannabis OR canabinoide OR cannabinoid OR cannabidiol OR canabidiol OR dronabinol OR THC (All Fields) and medicina veterinária OR veterinary medicine OR medicina veterinaria (All Fields) and Review Article (Document Types)

Fonte: os autores.

2.4 Seleção dos estudos e extração e mapeamento dos dados

Os documentos encontrados foram exportados para o aplicativo Mendeley. A análise dos documentos foi realizada pelos dois pesquisadores isoladamente. Após a exclusão de arquivos duplicados, procedeu-se à leitura do título e do resumo. Os documentos que não atendessem aos critérios de elegibilidade eram excluídos.

Uma planilha de *Excel* (Microsoft Office Professional Plus 2019) foi utilizada para extração dos dados dos textos incluídos, bem como para justificar a não inclusão de determinado texto, conforme critérios de elegibilidade. As informações extraídas dos estudos incluídos, foram: primeiro autor, ano de publicação, substâncias estudadas, animais investigados, alvos endógenos, principais conclusões e aplicações indicadas e potenciais.

Ao final, ambos os pesquisadores compararam suas anotações e foi identificada divergência em 4 textos entre os elegíveis, o que representou 2,35% dos 170 elegíveis. Após discussão, o consenso entre as partes foi resolvido ao se observar que embora os textos fossem todos casos de revisões, não envolviam medicina veterinária e sim humana, apesar de utilizarem animais em pesquisa pré-clínica.

Posteriormente, os resultados obtidos foram descritos através de uma abordagem narrativa de síntese temática com categorias que abordassem o item central deste estudo.

Por ser uma revisão de escopo de revisões, não foi realizada a avaliação da qualidade dos estudos incluídos, uma vez que, o propósito do estudo está em mapear o corpo de evidências, e não estabelecer recomendações clínicas definitivas. Além disso, por ser um estudo de revisão, não houve a necessidade de submeter a proposta à apreciação ética.

3. Resultados

Após consulta nas bases de dados escolhidas, foram identificados 320 documentos totais. Antes da triagem, foram removidos 150 documentos. Isto aconteceu devido a ocorrência de duplicatas, textos escritos com outros idiomas ou que fugiam da condição de revisão por serem teóricos ou experimentais. Dos artigos elegíveis, após leitura dos resumos ou do texto completo, foram excluídos outros 144 artigos que não atendiam aos critérios de elegibilidade por serem: com humanos, não serem revisões ou não envolvessem interesse veterinário. Ao final, foram incluídas 26 revisões neste estudo (figura 1).

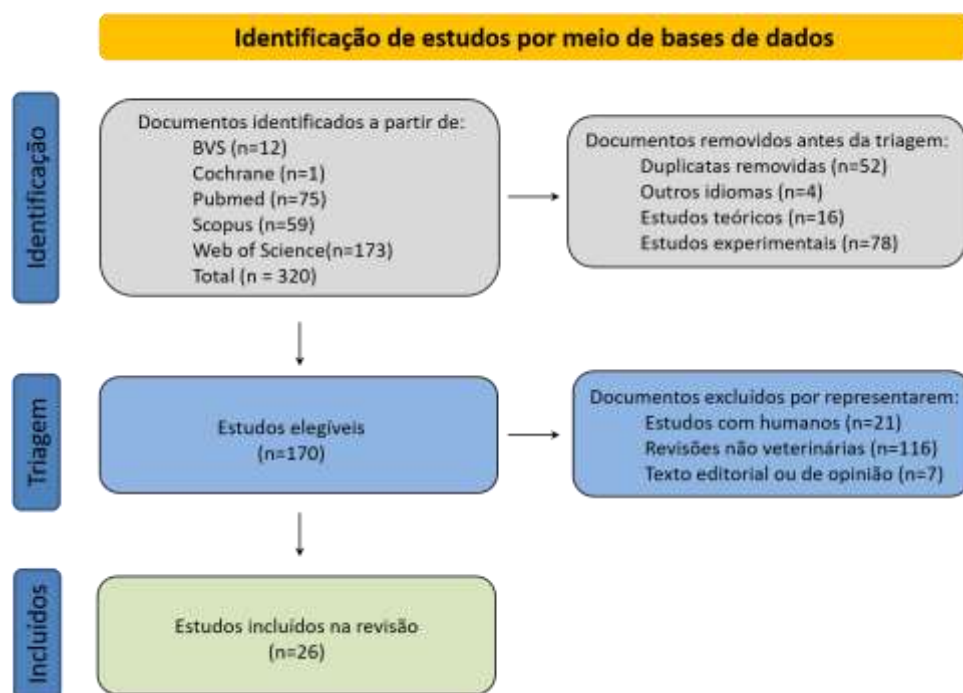


Figura 1. Fluxograma PRISMA para identificação, seleção e inclusão de estudos, segundo critérios de elegibilidade (adaptado de Page *et al.*, 2021).

A tabela 2 representa a extração e análise de dados de cada uma das 26 revisões incluídas neste estudo.

Tabela 2. Extração das principais informações dos estudos de revisão incluídos.

Autor(es), ano	Principais considerações
Re <i>et al.</i> , 2007	Substância: palmitoiletanolamida (PEA). Animais: cães e gatos. Alvos: GPR55 e GPR119; CB ₁ e CB ₂ . Principais conclusões: PEA possui propriedades anti-inflamatórias e antinociceptivas regulando atividade de mastócitos. Supõe-se apresentar efeito Entourage, potencializando substâncias endógenas no combate à inflamação. Aplicações indicadas/potenciais: inflamação (extravasamento, edema, eritema), dor (neurogênica e neuropática) e prurido.
Landa <i>et al.</i> , 2016	Substâncias: THC, nabilona, anandamida (AEA), WIN-55,212-2, PEA. Animais: roedores (pesquisa pré-clínica) e animais de companhia. Alvos: CB ₁ e CB ₂ ; TRPV1; 5-HT ₃ (receptor serotoninérgico subtipo 3). Principais conclusões: em roedores houveram efeitos benéficos, em: doenças cardiovasculares, tratamento do câncer, distúrbios respiratórios e metabólicos. Em animais de companhia para o tratamento do glaucoma. Aplicações indicadas/potenciais: antiemético; adjuvante quimioterápico oncológico e redução da pressão intraocular; taquicardia e hipertensão; inflamação; câncer; asma; lesão medular espinal; epilepsia; artrite reumatoide; diabetes; esclerose múltipla; depressão; Doença de Parkinson ou Alzheimer.
Brutlag; Hommerding, 2018	Substâncias: maconha, THC, CBD; SCB. Animais: cães e gatos. Alvos: CB ₁ e CB ₂ . Principais conclusões: indicam procedimentos e cuidados com intoxicação e envenenamento por maconha e derivados. Apresenta recomendações para o diagnóstico (específico, inespecífico e diferencial) e plano geral de tratamento (descontaminação, cuidados de suporte, monitoramento e medicações), bem como prognóstico. Aplicações indicadas/potenciais: cuidados na anamnese e exames físicos para melhor diagnóstico e tratamento.
Repetti <i>et al.</i> , 2019	Substâncias: AEA, THC, CBD. Animais: cães, gatos, roedores e macacos. Alvos: CB ₁ e CB ₂ ; lipoxigenase (LPX); ciclooxigenase (COX). Principais conclusões: CBs (canabinoides) possuem potencial terapêutico para alívio dos sintomas da dor no tratamento oncológico de cães e melhoria do bem-estar animal. Aplicações indicadas/potenciais: controle da dor e inflamação em pacientes oncológicos (neuropática, crônica,

	artrite/osteoartrite)
Sánchez-Aparicio <i>et al.</i> , 2020	Substâncias: SCB. Animais: equinos. Alvos: CB₂. Principais conclusões: agonistas SCB apresentam menos efeitos colaterais que esteroides e anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) em doenças osteoarticulares para equinos ou em tratamentos convencionais que fazem uso destas substâncias. Aplicações indicadas/potenciais: alívio da dor em doenças degenerativas crônicas, como osteoartrite.
Della Rocca; Di Salvo, 2020	Substâncias: sementes de <i>Cannabis</i>, THC, CBD. Animais: animais domesticados Alvos: não relatados. Principais conclusões: na dieta, sementes e óleos de sementes são ricos em nutrientes e contribuem para engorda e desenvolvimento animal. Necessidade de mais ensaios clínicos para verificação da eficácia farmacológica sugerida, além de estudos que investiguem a aplicação de <i>Cannabis</i> na pecuária intensiva e produção industrial Aplicações indicadas/potenciais: na dieta de engorda e nutricional pecuária (abate e extração) e no tratamento de patologias (controle da dor, epilepsia, alergia dermatológica, transtornos de humor, osteoartrite).
Ritter <i>et al.</i> , 2020	Substâncias: <i>Cannabis</i> em geral, THC, CBD. Animais: invertebrados e vertebrados. Alvos: CB₁ e CB₂. Principais conclusões: receptores CBs possuem diferentes densidades e distribuições em animais, podendo provocar efeitos terapêuticos não necessariamente bem traduzidos ao humano. Aumento no risco de intoxicação, principalmente em cães, com o aumento da dispensação médica para humanos. Estudos translacionais de doenças comuns entre animais e humanos com terapia de <i>Cannabis</i> para avaliação de medicamentos melhores e mais baratos. Aprovação de legislações que permitam o uso destas substâncias na terapêutica animal. Aplicações indicadas/potenciais: osteoartrite (displasia no quadril e dor lombar), redução de convulsões em epilepsia, tratamento de doenças autoimunes.
Della Rocca; Gamba, 2021	Substâncias: micro-palmitoiletanolamida (micro-PEA). Animais: cães e gatos. Alvos: CB₁ e CB₂; GPR55 e GPR119; TRPV1; PPARα. Principais conclusões: micro-PEA incorporada à dieta animal contribui para o manejo da dor crônica com menores efeitos colaterais, risco de tolerância e sem a necessidade de outras terapias não farmacológicas. Aplicações indicadas/potenciais: efeito analgésico e anti-inflamatório da dor crônica e mal adaptativa.
De Briyne <i>et al.</i> , 2021	Substâncias: <i>Cannabis</i>, CBD, THC. Animais: cães, gatos e equinos. Alvos: CB₁ e CB₂. Principais conclusões: restrições legais no uso de derivados de <i>cannabis</i> para fins veterinários compromete o avanço nos estudos e a compreensão potencial destas substâncias na terapêutica animal. Estudos clínicos com rigor metodológico devem ser realizados para maior clareza quanto a eficácia e segurança no uso destas substâncias para animais de companhia. Aplicações indicadas/potenciais: suplementação dietética potencial, osteoartrite, dor (oncológica e neuropática), desordens alérgicas, distúrbios cardiovasculares e respiratórios, epilepsia.
Yu; Rupasinghe, 2021	Substâncias: CBD. Animais: cães e gatos. Alvos: CB₁ e CB₂; PPAR; TRPV1; 5-HT_{1A} e 5HT_{3A}; GLRA3 (receptor de glicina subtipo alfa-3). Principais conclusões: estudos sugerem efeito potencial efeito analgésico de CBD no tratamento da dor crônica, com indicação de efeitos positivos no manejo da ansiedade, da dor e atividade anti-inflamatória. Contudo, são necessários mais estudos sobre segurança e eficácia para uso em animais de companhia. Aplicações indicadas/potenciais: ansiedade, dor, inflamação.
R C Coelho <i>et al.</i> , 2021	Substâncias: CBD. Animais: cães. Alvos: CB₁ e CB₂. Principais conclusões: mostra que estudos tem reportado algumas características de terapias baseadas em CBD (baixa dose ou em formulações enriquecidas), em cães indicando características farmacológicas (cinética, dinâmica, segurança e eficácia) para o tratamento de doenças relacionadas principalmente à dor e epilepsia. Aplicações indicadas/potenciais: osteoartrite, epilepsia idiopática, prurido.
Lima <i>et al.</i> , 2022	Substâncias: CBD. Animais: cães. Alvos: CB₁ e CB₂. Principais conclusões: a revisão sistemática conclui que CBD possui boas evidências na redução da dor e melhoria da mobilidade em cães com osteoartrite. Além disso, aponta evidências limitadas para benefícios no tratamento da epilepsia e distúrbios comportamentais. Aplicações indicadas/potenciais: osteoartrite, epilepsia, distúrbios comportamentais.
Pye <i>et al.</i> , 2022	Substâncias: óleo CBD. Animais: cães. Alvos: não relatado.

	Principais conclusões: o estudo aponta diferentes alternativas para tratamento da osteoartrite canina, especificamente o uso de óleo de CBD indica resultados contraditórios, desde a melhora nos sintomas e da marcha dos animais, até ausência de diferenças em comparação ao placebo. Ao mesmo tempo, os estudos possuem limitações, como número baixo de animais e diferentes concentrações e tempo de tratamento, além de alguns combinarem o tratamento com outras substâncias. Aplicações indicadas/potenciais: osteoartrite.
Landa <i>et al.</i> , 2022	Substâncias: CBD. Animais: cães e cavalos. Alvos: CB₁ e CB₂; PPARα; TRPV1; 5-HT_{1A}. Principais conclusões: apesar de poucos estudos e com limitações metodológicas, o potencial terapêutico de CBD em alguns animais é promissor, além dos esclarecimentos farmacológicos estarem sendo ampliados. Aplicações indicadas/potenciais: dor, epilepsia e ansiedade.
Miranda-Cortéz <i>et al.</i> , 2023	Substâncias: CBD. Animais: cães e gatos. Alvos: CB₁ e CB₂; GPR3, GPR6, GPR12, GPR18, GPR55 e GPR119; PPARα, PPARβ e PPARγ; TRPV1, TRPV2, TRPV3 e TRPV4; 5-HT_{1A}. Principais conclusões: existem potenciais efeitos terapêuticos dos produtos canabinoides e seus sintéticos como alternativa terapêutica eficaz no manejo, principalmente da dor (central e periférica). Aplicações indicadas/potenciais: convulsão/epilepsia, dermatite de contato e atópica, mielopatias degenerativas, asma, diabetes, glaucoma e outras doenças inflamatórias, antiemético, antineoplásico e estimulante de apetite, manejo da dor (aguda, crônica e neuropática), osteoartrite.
Repetti <i>et al.</i> , 2023	Substâncias: canabinoides em geral. Animais: cães. Alvos: não relatado. Principais conclusões: necessidade de cuidados paliativos para o bem-estar e qualidade de vida de pacientes oncológicos. Aplicações indicadas/potenciais: terapia analgésica para dor crônica em pacientes com neoplasias.
Di Salvo <i>et al.</i> , 2023	Substâncias: CBD, CBDA (ácido canabidiólico). Animais: cães. Alvos: CB₁ e CB₂; GPR55 e GPR119; TRPV1; PPARα. Principais conclusões: a maior parte dos estudos são focados em tratamentos de curto ou médio prazo, enquanto CBD tende a ser indicado para longo prazo. Além disso, os efeitos colaterais tendem a ser leves ou não relevantes. A maior parte dos estudos segue focado no alívio da dor na osteoartrite, sendo mais escassos para as demais indicações. Aplicações indicadas/potenciais: osteoartrite, epilepsia, distúrbios comportamentais e lesões cutâneas.
Corsato Alvarenga <i>et al.</i> , 2023	Substâncias: CBD. Animais: cães e gatos. Alvos: CB₁ e CB₂; 5-HT; GPRs e receptores opioides. Principais conclusões: CBD se mostra eficaz ao tratamento da osteoartrite e convulsões. Mais estudos com canabinoides isolados e combinados com outras substâncias são necessários para identificação de características farmacológicas, sintomatologia e eventos adversos. Isto tende a fornecer informações para agências reguladoras formulem políticas que permitam a prescrição de tais substâncias por veterinários para animais de estimação. Aplicações indicadas/potenciais: dor, inflamação, epilepsia, ansiedade e outros comportamentos, adjuvante ao tratamento do câncer, osteoartrite.
Sanchez-Migallon Guzman; Hawkins, 2023	Substâncias: CBs. Animais: aves (papagaios amazônicos). Alvos: não relatado. Principais conclusões: CBs se mostram boa alternativa de tratamento para manejo da dor crônica. Aplicações indicadas/potenciais: dor crônica.
Reis <i>et al.</i> , 2023	Substâncias: CBD. Animais: cães. Alvos: CB₁ e CB₂; TRPV1; 5-HT_{1A}. Principais conclusões: CBD isolado ou associado a outros fármacos analgésicos tende a contribuir para o alívio da dor quando a terapia medicamentosa padrão não apresenta respostas satisfatórias. Aplicações indicadas/potenciais: dor crônica.
Hassan <i>et al.</i> , 2023	Substâncias: maconha; CBD. Animais: aves e ruminantes. Alvos: CB₁ e CB₂; GPRs. Principais conclusões: maconha e CBDs se mostram potenciais a aditivo alimentar para imunidade e desempenho de saúde em animais, devido composição antioxidante e imunomoduladora. Aplicações indicadas/potenciais: apetite, inflamação, manejo do estresse e promoção do bem-estar.
Henriksen; McGrath, 2024	Substâncias: CBs, CBD. Animais: cães. Alvos: CB₁ e CB₂; TRPV1; GPR; 5-HT_{1A}. Principais conclusões: CBD parece ser eficaz no tratamento de doenças oculares em cães, reduzindo a pressão

	intraocular, a inflamação, a dor e tendo efeito neuroprotetor. O THC, por outro lado tende a ser tóxico, não devendo ser usado em cães. Aplicações indicadas/potenciais: tratamento de doenças oftálmicas.
Ribeiro <i>et al.</i> , 2024	Substâncias: CBD. Animais: equinos. Alvos: não relatados. Principais conclusões: o uso de CBD não diferiu do controle no processo de cicatrização de feridas cutâneas, quanto ao tamanho e a taxa de cicatrização. Aplicações indicadas/potenciais: não relatado.
Braga <i>et al.</i> , 2024	Substâncias: CBD. Animais: cães. Alvos: CB₁ e CB₂. Principais conclusões: CBD pode ser utilizado como fármaco adicional integrado a tratamentos convencionais, uma vez que produz analgesia em osteoartrite, redução do prurido em dermatites e de frequência de convulsões. Além disso, gera melhora na imunomodulação e resposta inflamatória, bem como impedimento na proliferação celular e indução de autofagia e apoptose em neoplasias. Aplicações indicadas/potenciais: osteoartrite, epilepsia, dermatite atópica, inflamação, antineoplásico.
Pinto; Requicha, 2024	Substâncias: CBD, THC, CBDA, maconha. Animais: cães, gatos, aves, cavalos, gado. Alvos: CB₁ e CB₂; TRPV1; TRPV8; GPR18; GPR55; GPR110; GPR118; GPR132; PPARα. Principais conclusões: embora os estudos sejam poucos e recentes, o futuro quanto ao uso de <i>Cannabis</i> na medicina veterinária é promissor. Mais estudos sobre as bases farmacológicas e terapêuticas devem contribuir para esclarecer o uso de CBs. Aplicações indicadas/potenciais: dor e inflamação, convulsão e epilepsia, ansiedade, cânceres, doenças dermatológicas, dieta.
Di Salvo <i>et al.</i> , 2024	Substâncias: CBs. Animais: cães, gatos e cavalos. Alvos: CB₁ e CB₂; TRPV1; PPAR; GPR55; GPR119; receptores opioides (μ e δ); TLR (receptores tipo Toll); GABA_A. Principais conclusões: a descoberta do sistema endocanabinóide e seu papel em múltiplos processos fisiológicos têm expandido as possibilidades do uso de substâncias derivadas de <i>Cannabis</i>. Estudos futuros devem esclarecer quanto a viabilidade terapêutica e os riscos quanto ao uso de fitocanabinoides. Aplicações indicadas/potenciais: dor crônica, epilepsia.

Fonte: os autores.

A análise da tabela 2 nos permite identificar o CBD como a substância derivada de *Cannabis* mais frequentemente relatada entre as revisões incluídas, sendo citada sua aplicação em 69,23% (18 revisões) dos estudos incluídos. Em proporções menores, alguns estudos relataram o uso de THC (26,93%, 7 revisões), PEA e SCB (11,54%, 3 revisões cada) e AEA (7,69%, 2 revisões), entre outras substâncias (figura 2).

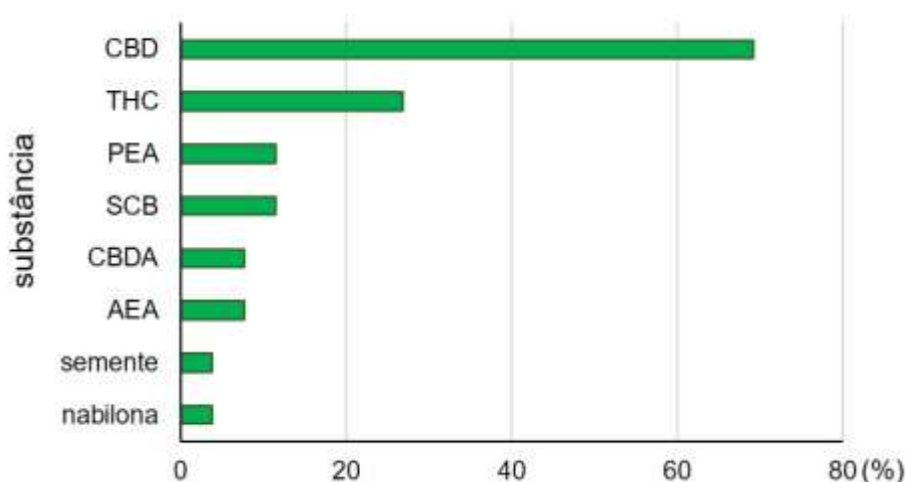


Figura 2. Percentual de revisões que apontam o uso de substâncias derivadas, sintéticas e endógenas relacionadas aos canabinoides.

Quanto aos animais alvos para estudo veterinário, animais de companhia como cães (76,92%, 20 revisões) e gatos (42,31%, 11 revisões), foram os mais relatados (figura 3). Outros grupos animais que merecem destaque por inclusões repetidas entre as revisões, foram: cavalos (23,08%, 6 revisões), aves (11,54%, 3 revisões) e roedores (7,69%, 2 revisões), embora outros como macacos e gado bovino também tenham sido apontados.

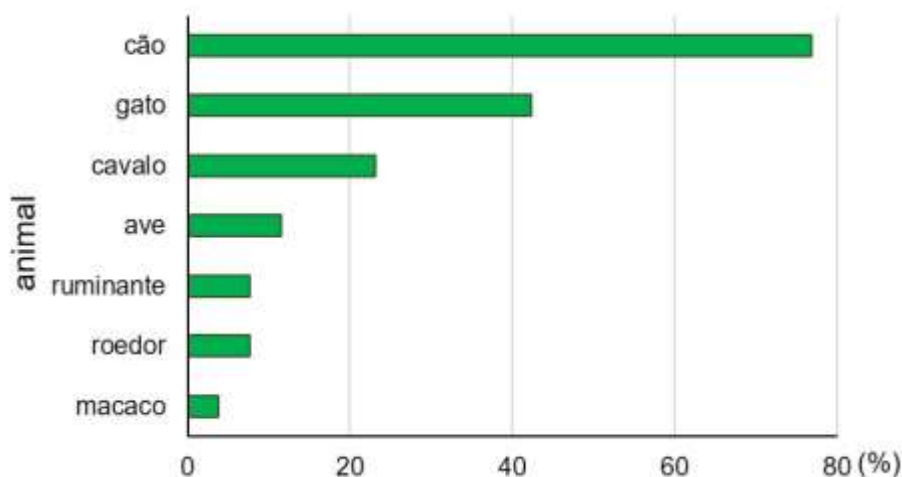


Figura 3. Percentual de animais citados nos estudos incluídos que utilizaram produtos à base de *Cannabis* em aplicações terapêuticas e profiláticas.

No aspecto molecular, a maioria dos estudos apontou como alvos para as substâncias estudadas uma grande diversidade de receptores de diferentes classes (CBs, GPRs, TRPVs, 5-HTs, PPARs, GLRA3, TLRs, GABAr e receptores opioides) (figura 4). Além disso, também foram relatados alvos enzimáticos como LPX e COX. Contudo, os CBs são claramente os alvos principais dos estudos, sendo citado por 73,08% dos estudos (19 revisões), o que é mais do que o dobro do segundo alvo mais citado, os TRPVs.

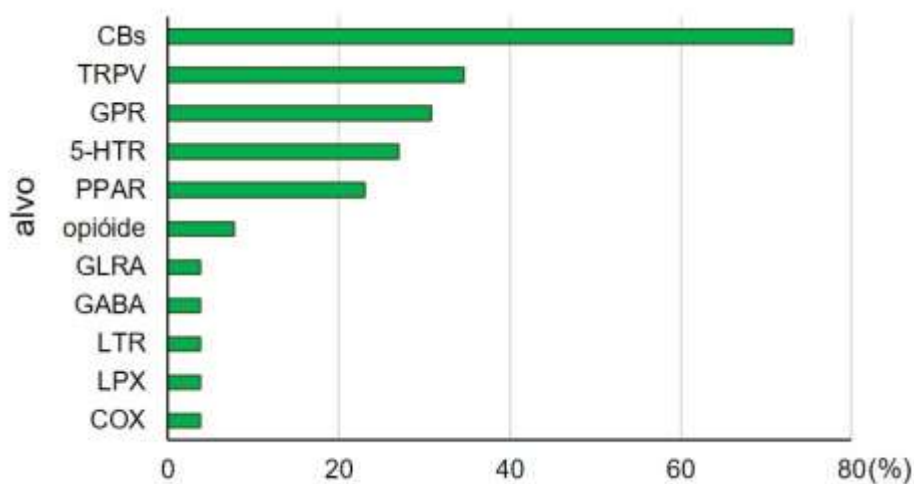


Figura 4. Percentual de alvos farmacológicos identificados nos estudos incluídos segundo os tratamentos com os derivados de *Cannabis*, sejam eles receptores ou enzimas.

Entre as aplicações, principalmente para fins terapêuticos em animais de companhia apontados pelos estudos, destacam-se aquelas no combate à dor (65,38%, 17 revisões), inflamação (50%, 13 revisões), osteoartrite (46,15%, 12 revisões) e epilepsia (42,31%, 11 revisões) (figura 5). Outras indicações menos frequentes, foram para o tratamento do câncer, diabetes, hipertensão, distúrbios respiratórios e transtornos de humor, entre outros.

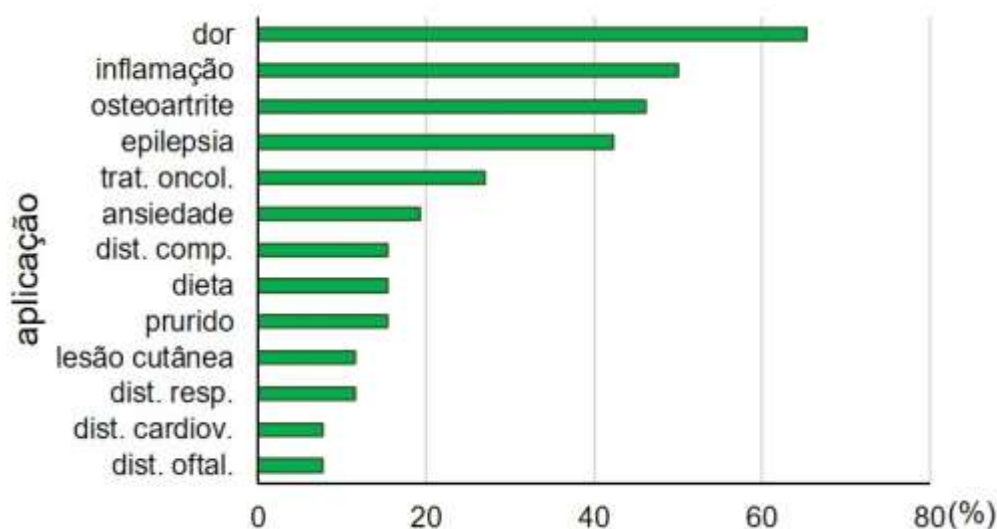


Figura 5. Percentual de estudos apontando resultados para aplicações terapêuticas, profiláticas ou dietéticas da administração de *Cannabis* ou derivados, em animais.

Cabe mencionar também que todas as revisões aqui incluídas mencionam os avanços recentes na pesquisa com *Cannabis* e derivados, indicando com maior ou menor grau de responsabilidade nos atrasos, a estigmatização da planta e sua inadequada classificação como entorpecente de elevado grau de dependência química. Ao mesmo tempo, enquanto algumas revisões relatam estudos com metodologias mais robustas e rigorosas, caracterizando resultados e discutindo conclusões (46,15%, 12 revisões), a maioria foca apenas em indicar resultados sem a melhor apresentação da evidência de sustentação clínica.

4. Discussão

A flexibilização quanto a manipulação clínica e experimental de FCBs no início do séc. XXI contribuiu para os avanços no uso terapêutico e profilático destas substâncias em animais. Entretanto, em muitas situações a qualidade metodológica empregada é comprometida pela falta de rigor por parte dos condutores dos estudos.

Neste estudo, das 26 revisões incluídas segundo os critérios de inclusão e exclusão, apenas 26,92% (7 estudos) citaram dados de estudos clínicos com grupos randomizados e cegos. A maioria dos estudos são clínicos com apenas uma dose/concentração de *Cannabis*, princípio ativo ou derivado, verificando o efeito clínico procurado em administrações de curtos períodos (8 e 12 semanas). Mais de 50% das revisões incluídas citam estudos clínicos sem a presença de grupos controles.

Para o caso de estudos com animais de companhia, as variáveis basearam-se muitas vezes na observação e relato dos responsáveis/tutores quanto aos sintomas e comportamentos manifestados pelos animais. Tais considerações permitem inferir

que o rigor e a qualidade dos ensaios comprometem a melhor credibilidade dos resultados alcançados e defendidos pelos autores. Ao mesmo tempo, estudos que utilizam medidas fisiológicas e bioquímicas para além dos relatos de responsáveis/tutores ainda são a minoria dos casos.

Embora não se condicionou um período em anos para a busca nas bases de dados, percebe-se que a primeira revisão incluída é de 2007 (Re *et al.*, 2007) e a segunda ocorreu apenas nove anos depois (Landa *et al.*, 2016). Este hiato de quase dez anos mostra como o tema tornou-se mais explorado e estudado nas últimas décadas. Importante destacar também que muitos estudos apontaram que as restrições na manipulação clínica e pesquisa em alguns países ainda são fatores limitantes graves para o uso de *Cannabis* e seus derivados como ferramenta farmacológica, atrasando o desenvolvimento de elementos terapêuticos e profiláticos para animais.

Apesar da diversidade de moléculas identificadas, são o CBD e o THC que sustentam a quase totalidade de estudos sobre derivados de *Cannabis* em medicina veterinária. O CBD tem se mostrado mais interessante não só por suas propriedades anti-inflamatórias, relaxantes, anticonvulsivantes e ansiolíticas, mas também pelo fato de não possuir efeito psicotrópico (Lucas *et al.*, 2018; Gugliandolo *et al.*, 2021; Eichler *et al.*, 2023).

A administração oral, em óleo ou pasta de CBD para cães é sugerida na clínica para o tratamento da osteoartrite, dor e dermatite atópica (Gamble *et al.*, 2018; Fernández-Trapero *et al.*, 2020; Vaughn *et al.*, 2021). Estes tratamentos são os mais bem relatados e replicados quanto ao uso de CBD em animais, tanto que alguns dos estudos que relatam tais dados estão incluídos nesta revisão (Re *et al.*, 2007; Landa *et al.*, 2016; Repetti *et al.*, 2019; Sánchez-Aparicio *et al.*, 2020; Della Rocca; Di Salvo, 2020; Ritter *et al.*, 2020; Della Rocca; Gamba, 2021; De Briyne *et al.*, 2021; Yu; Rupasinghe, 2021; R C Coelho *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2022; Pye *et al.*, 2022; Landa *et al.*, 2022; Miranda-Cortéz *et al.*, 2023; Di Salvo *et al.*, 2023; Corsato Alvarenga *et al.*, 2023; Sanchez-Migallon Guzman; Hawkins, 2023; Reis *et al.*, 2023; Hassan *et al.*, 2023; Braga *et al.*, 2024; Pinto; Requicha, 2024; Di Salvo *et al.*, 2024). Em equinos, CBD também tem sido administrado em animais jovens e mais velhos e indica efeitos promissores no tratamento da alodinia mecânica, dor degenerativa crônica e redução de comportamentos estereotipados (Ellis; Contino, 2021; Landa *et al.*, 2022; Turner *et al.*, 2022; Cunha *et al.*, 2023).

Entre os importantes avanços no desenvolvimento de estudos clínicos sobre eficácia e segurança de CBD em animais, Schwark e Wakshlag (2023) em uma revisão sobre farmacocinética e farmacodinâmica, identificaram que a natureza da dieta dos animais (carnívoros vs. onívoros/herbívoros) influencia diretamente o metabolismo da substância nos indivíduos. Esta é uma consideração importante pois, pode impactar diretamente a necessidade de ajuste de dosagem entre espécies com hábitos alimentares diferentes devido particularidades de seu trato gastrointestinal.

CBD também já foi testada em roedores, e diferentes doses para ratos (2,5 a 10mg/kg) e camundongos (20mg/kg) indicaram efeito ansiolítico (Andrade *et al.*, 2019; Myers *et al.*, 2019), embora em outro estudo, a administração de 10mg/kg intraperitoneal em ratos indicou efeito ansiogênico (Elbatsh *et al.*, 2012). A hipótese levantada é a de que o efeito de CBD em ratos possa ser bimodal, com baixas doses provocando efeito ansiolítico e doses mais altas, ansiogênico. Da mesma forma como em humanos, a administração aguda de CBD em roedores resulta em efeito ansiolítico (Lemos *et al.*, 2010; Crippa *et al.*, 2011), porém tais efeitos não persistem na administração crônica após 14 dias (Elbatsh *et al.*, 2012).

Ainda sobre o CBD, embora os resultados da sua administração para alívio de sintomas de ansiedade em roedores sejam antagonísticos, metade dos responsáveis/tutores que administraram em seus cães, relataram redução dos sintomas de medo e ansiedade nos animais (Corsato Alvarenga *et al.*, 2023). A base fisiológica sugerida aqui envolve a ativação de CB₁ no cérebro, como um antagonista indireto, promovendo *feedback* negativo na resposta ao estresse (Blessing *et al.*, 2015). Contudo, tais hipóteses ainda não foram verificadas, sendo o efeito identificado apenas por relato dos responsáveis/tutores.

Estudos moleculares mostraram elevada homologia entre humanos, camundongos e cães para 5-HT_{1A}, sugerindo

efeito ansiolítico análogo entre estes animais, devido a ação de CBD que interrompe o efeito serotoninérgico mediante interação alostérica no receptor (Van den Berg *et al.*, 2003). Já o efeito ansiogênico devido a elevada dose de CBD parece estar associado a ativação de TRPV1 em áreas cerebrais associadas ao estresse, principalmente na substância cinzenta periaquedutal dorsolateral (Mezey *et al.*, 2000). Assim, a ativação desta área provoca a liberação de glutamato gerando aumento dos sintomas relacionados à ansiedade (Xing; Li, 2007; Campos; Guimarães, 2009). Da mesma forma, a administração de antagonistas nestes neurônios provocou efeito ansiolítico (Molchanov; Guimarães, 2002). O que reforça a hipótese de efeito bimodal.

No que se refere ao tratamento da osteoartrite, o uso de CBD em animais tem apresentado resultados clínicos mais claros do que em humanos, devido às limitações e restrições que ainda ocorrem nos últimos, principalmente no que se refere ao ajuste de dosagem eficaz (Taylor *et al.*, 2018; Bergeria *et al.*, 2022). Estudos randomizados controlados e cegos com cães examinaram o efeito da administração oral de CBD no combate a sintomas da osteoartrite, com a administração de 2mg/kg de CBD a cada 12h por 4 semanas, revelando melhoria na percepção dos tutores quanto ao comportamento relacionado a dor pelos animais, em comparação ao grupo placebo (Gamble *et al.*, 2018). Outro estudo com doses de 20 ou 50mg/dia, por 30 dias em cápsulas microsomais ou em óleo via oral, também indicou melhoras na percepção de dor em comparação ao placebo (Verrico *et al.*, 2020). Tais estudos são alguns dos exemplos de ensaios clínicos que apontam o potencial no uso de diferentes formulações e concentrações de CBD no tratamento da osteoartrite.

A grande crítica aqui está no fato das evidências verificadas, na maioria dos casos serem baseadas na percepção de melhoria de sintomas por parte dos responsáveis/tutores. A subjetividade pode se confundir com a expectativa indicando um efeito semelhante ao placebo (efeito do cuidador), observado pelo responsável/tutor, porém não necessariamente evidenciado pelo animal em tratamento. Uma alternativa complementar e objetiva poderia ser o monitoramento de mediadores inflamatórios, para verificação da ocorrência ou não de alterações no tratamento em teste.

Quanto à dermatite, embora os estudos sejam mais escassos, alguns resultados sugerem potencial clínico. A ação do CBD ou CBDA é descrita como capaz de ativar PPAR de células inflamatórias, mitigando assim a liberação regulada de citocinas da pele de cães (Chiocchetti *et al.*, 2022a e 2022b). Um estudo utilizando 2mg cânhamo rico em CBD/CBDA/kg a cada 12h por 4 semanas, tendo óleo de gergelim como placebo, revelou melhora significativa nos sintomas de prurido, com alguns animais tendo eliminado totalmente os sintomas (Loewinger *et al.*, 2022). Neste estudo, os níveis de citocinas associadas à dermatite e o seu diagnóstico clínico não sofreram alterações, apenas os sintomas de prurido reduziram ou cessaram. De maneira semelhante, outro estudo mostrou que em cães saudáveis a administração de CBD reduz o comportamento típico de coçar (Morris *et al.*, 2021). A hipótese que estes dois estudos levantam é a de que CBD provavelmente altera a percepção neurológica da sensação de coceira, sem impactar na imunidade dos animais. Mesmo porque outros estudos já mostraram que CBD não altera a imunidade humoral de cães (Loewinger *et al.*, 2022; Morris *et al.*, 2022).

Embora a sustentação clínica para alguns tratamentos seja escassa, uma importante característica do uso de CBD é o de relatar eventos adversos de pouco risco aos animais, como: sonolência e alterações comportamentais (McGrath *et al.*, 2019; Vaughn *et al.*, 2020; Verrico *et al.*, 2020; Garcia *et al.*, 2022). Estudos que fizeram monitoramentos bioquímicos não indicaram alterações no hemograma de cães, embora houvesse aumento nos níveis séricos da fosfatase alcalina (ALP) (Deabold *et al.*, 2019; Bradley *et al.*, 2022). Estas alterações não foram acompanhadas por mudanças nos níveis de gama-glutamil transferase (GGT) e bilirrubina. Isto sugere uma regulação positiva de CBD sobre ALP sem riscos vasculares e hepáticos.

Quanto ao tratamento da epilepsia, apesar de indicada em 57,69% (15 textos) das revisões incluídas em nosso estudo, as indicações são mais potenciais do que verificadas de maneira mais robusta. Um exemplo é o estudo de McGrath e colaboradores (2019) que tratou 26 cães com epilepsia idiopática intratável, separados em placebo e CBD (2,5mg/Kg, 12-12h,

12 semanas). Um terço dos animais tratados com CBD tiveram redução significativa na ocorrência de convulsões, porém a resposta ao tratamento foi proporcional entre animais tratados e o grupo placebo. Esta condição não permite confirmar o benefício do tratamento com CBD.

Em cães com epilepsia idiopática refratária, a combinação de *Cannabis* com fármacos tradicionais (fenobarbital, levetiracetam ou brometo de potássio) indicou melhoras para a maioria dos indivíduos, com redução na ocorrência de crises ou mesmo remissão completa. Contudo, em alguns casos os eventos convulsivos não sofreram alteração e em raras situações o número de convulsões aumentou. Os autores especulam que, embora o tratamento combinado de anticonvulsivantes com *Cannabis* seja promissor, mais estudos são necessários para compreensão da relação risco-benefício (Della Rocca *et al.*, 2019). Assim como para a epilepsia, intervenções com CBD para cães com distúrbios comportamentais relacionados ao estresse e agressividade, evidenciaram eficácia fraca (Corsetti *et al.*, 2021). Novamente, mais estudos são recomendados pelos autores.

Como se pode ver, os resultados clínicos do efeito do uso de *Cannabis* e seus derivados no tratamento da epilepsia são muito mencionados, porém pouco claros e seguros até o momento. Da mesma maneira, a indicação destas substâncias para outros tratamentos apresentados na tabela 2 são recomendações apresentadas mais como potenciais do que efetivamente seguras.

Recentemente, uma revisão sistemática sobre o efeito de FCBs em modelos animais para doença de Parkinson, utilizando CBD, THC e THCV (Δ^9 -tetraidrocanabivarina) apontou melhora dos sintomas relacionados à doença, como: melhoria da atividade locomotora e redução dos movimentos involuntários e da catalepsia (Alves *et al.*, 2024). Outras indicações de sucesso no tratamento foram na observação da redução da inflamação, ativação microglial/astrocitária e do estresse oxidativo, bem como melhora nos sintomas de alodinia e hiperalgesia (Alves *et al.*, 2024).

Assim como o estudo de Alves e colaboradores (2024), as evidências mais elevadas de efeito eficaz ou ineficaz de FCBs no tratamento de patologias de interesse humano e animal está concentrado em estudos pré-clínicos. Estes ensaios, principalmente com roedores ou peixes, simulam ou provocam os sintomas de interesse para então se proceder com a potencial testagem do tratamento experimental (Portugalov; Akirav, 2021; Inamassu *et al.*, 2025; Wang *et al.*, 2025).

Embora ainda haja restrições e limitações ao uso de *Cannabis* em boa parte do mundo, parece evidente a eficácia no uso, especialmente de CBD para o tratamento da osteoartrite, inflamação, dor e prurido em animais. Sendo uma substância não psicotrópica, os riscos de intoxicação e efeitos colaterais moderados ou graves são praticamente ausentes. Por outro lado, as outras indicações terapêuticas ainda carecem de maior robustez de dados em pesquisa experimental e clínica, para que sua aplicação se torne referência em determinados tratamentos. Este parece ser o caso dos tratamentos para convulsões induzidas por epilepsia, adjuvante do combate à dor em pacientes oncológicos e doenças relacionadas ao sistema imune, onde CB₂ é o principal alvo.

A testagem clínica puramente empírica ou observacional jamais substituirá os ensaios clínicos randomizados e cegos. Além disso, apenas estes últimos tendem a controlar variáveis de interesse e monitorar riscos toxicológicos e eventos adversos. Portanto, apesar dos avanços claros nos últimos anos quanto aos resultados no uso clínico em medicina veterinária de *Cannabis* e seus derivados, é preciso parcimônia na prescrição e constante atualização profissional com os avanços latentes que a literatura científica tem apresentado.

5. Considerações Finais

O atual nível de conhecimento quanto ao uso clínico de *Cannabis* e derivados em animais sugere evidências promissoras, embora limitadas, ao uso de canabidiol para o tratamento da osteoartrite, dor, prurido e inflamação, especialmente

em animais de companhia, como cães e gatos.

Outras administrações veterinárias de *Cannabis* e derivados para a terapêutica e profilaxia carecem de evidência experimental segura e robusta, principalmente devido a fragilidade metodológica adotada nos estudos. Para além da percepção de tratamento observada por responsáveis/tutores durante os tratamentos de seus animais, marcadores fisiológicos e bioquímicos de monitoramento se mostram mais objetivos e eficazes no monitoramento dos sintomas.

Neste sentido, aos médicos veterinários sugere-se cautela na prescrição e constante atenção ao processo de formação continuada e à legislação vigente sobre o tema. Por fim, recomenda-se que as associações/sociedades junto às comissões de ética em pesquisa animal proponham diretrizes mais específicas para pesquisas futuras, delineando recomendações metodológicas, desfechos clínicos ou condições de segurança, por exemplo, que sejam mais estratégicas e robustas na validação experimental de tais estudos com *Cannabis* e derivados.

Referências

- ALEXANDER, S. P. *et al.* The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2013/14: G protein-coupled receptors. **Br J Pharmacol**, v. 170, n. 8, p. 1459–1581, 2013.
- ALVES, A. D. F. *et al.* Use of phytocannabinoids in animal models of Parkinson's disease: Systematic review. **Neurotoxicology**, v. 105, p. 34–44, 2024.
- ANDRADE, A. K.; RENDA, B.; MURRAY, J. E. Cannabinoids, interoception, and anxiety. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 180, p. 60–73, 2019.
- ARKSEY, H.; O'MALLEY, L. Scoping studies: towards a methodological framework. **Int J Soc Res Methodol**, v. 8, n. 1, p. 19–32, 2005.
- BERGERIA, C. L. *et al.* Pharmacokinetic Profile of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Metabolites in Blood following Vaporization and Oral Ingestion of Cannabidiol Products. **J Anal Toxicol**, v. 46, n. 6, p. 583–591, 2022.
- BILBAO, A.; SPANAGEL, R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. **BMC Med**, v. 20, n. 1, p. 259, 2022.
- BLESSING, E. M. *et al.* Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 825–836, 2015.
- BRADLEY, S. *et al.* Long-term daily feeding of cannabidiol is well-tolerated by healthy dogs. **Front Vet Sci**, v. 9, p. 977457, 2022.
- BRAGA, J. G.; CARESIA, L. A.; CHAVES, B. R. Uso terapêutico de Canabidiol em cães: Uma revisão narrativa. **Res Soc Dev**, v. 13, n. 8, p. e8013846570, 2024.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota Técnica nº 68/2025/SEI/COCIC/GPCON/DIRE5/ANVISA**. Apresenta a lista de produtos derivados de Cannabis de que trata o §3º do Art. 5º da RDC nº 660/2022. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/controlados/nota-tecnica-39-de-2021-produtos-cannabis/@/download/file>. Acesso em: 15 out. 2025.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 936, de 5 de novembro de 2024**. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 7 novembro de 2024. https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000936&seqAto=000&valorAno=2024&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=9434&cod_modulo=310&pesquisa=true. Acesso em: 23 dez. 2025.
- BRUTLAG, A.; HOMMERDING, H. Toxicology of Marijuana, Synthetic Cannabinoids, and Cannabidiol in Dogs and Cats. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 48, n. 6, p. 1087–1102, 2018.
- CAMPOS, A. C.; GUIMARÃES, F. S. (2009). Evidence for a potential role for TRPV1 receptors in the dorsolateral periaqueductal gray in the attenuation of the anxiolytic effects of cannabinoids. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 33, n. 8, p. 1517–1521.
- CHIOCCHETTI, R. *et al.* Cannabinoid receptors in the inflammatory cells of canine atopic dermatitis. **Front Vet Sci**, v. 9, p. 987132, 2022a.
- CHIOCCHETTI, R. *et al.* Distribution of Cannabinoid Receptors in Keratinocytes of Healthy Dogs and Dogs With Atopic Dermatitis. **Front Vet Sci**, v. 9, p. 915896, 2022b.
- CORSATO ALVARENGA, I. *et al.* Scientific Validation of Cannabidiol for Management of Dog and Cat Diseases. **Annu Rev Anim Biosci**, v. 11, p. 227–246, 2023.
- CORSETTI, S. *et al.* Cannabis sativa L. may reduce aggressive behaviour towards humans in shelter dogs. **Sci Rep**, v. 11, n. 1, p. 2773, 2021.
- CRIPPA, J. A. *et al.* Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. **J**

Psychopharmacol, v. 25, n. 1, p. 121–130, 2011.

CUNHA, R. Z. *et al.* The use of cannabidiol as a novel treatment for oral stereotypic behaviour (crib-biting) in a horse. **Vet Anim Sci**, v. 19, p. 100289, 2023.

DE BRIYNE, N. *et al.* Cannabis, Cannabidiol Oils and Tetrahydrocannabinol-What Do Veterinarians Need to Know? **Animals (Basel)**, v. 11, n. 3, p. 892, 2021.

DE PETROCELLIS, L. *et al.* Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. **Br J Pharmacol**, v. 163, n. 7, p. 1479–1494, 2011.

DEABOLD, K. A. *et al.* Single-Dose Pharmacokinetics and Preliminary Safety Assessment with Use of CBD-Rich Hemp Nutraceutical in Healthy Dogs and Cats. **Animals (Basel)**, v. 9, n. 10, p. 832, 2019.

DELLA ROCCA, G.; DI SALVO, A. **Derivati della Cannabis ed Epilessia**. In: della Rocca G. Editor. Sistema Endocannabinoide e Cannabis terapeutica, Nuove Prospettive in Medicina Umana e Veterinaria. Milano: Poletto Editore. p. 89–102, 2019.

DELLA ROCCA, G.; DI SALVO, A. Hemp in Veterinary Medicine: From Feed to Drug. **Front Vet Sci**, v. 7, p. 387, 2020.

DELLA ROCCA, G.; GAMBA, D. Chronic Pain in Dogs and Cats: Is There Place for Dietary Intervention with Micro-Palmitoylethanolamide? **Animals (Basel)**, v. 11, n. 4, p. 952, 2021.

DELLA ROCCA, G.; PETROSINO S. **Derivati della cannabis e controllo del dolore**. In: della Rocca G. Editor. Sistema Endocannabinoide e Cannabis terapeutica, Nuove Prospettive in Medicina Umana e Veterinaria. Milano: Poletto Editore. p. 57–88, 2019.

DI MARZO, V. A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British scientists. **Trends Pharmacol Sci**, v. 27, n. 3, p. 134–140, 2006.

DI SALVO, A. *et al.* Endocannabinoid system and phytocannabinoids in the main species of veterinary interest: a comparative review. **Vet Res Commun**, v. 48, n. 5, p. 2915–2941, 2024.

DI SALVO, A.; CONTI, M. B.; DELLA ROCCA, G. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of cannabidiol in dogs: an update of current knowledge. **Front Vet Sci**, v. 10, p. 1204526, 2023.

EICHLER, F. *et al.* Pharmacokinetic modelling of orally administered cannabidiol and implications for medication control in horses. **Front Vet Sci**, v. 10, p. 1234551, 2023.

ELBATSH, M. M. *et al.* Anxiogenic-like effects of chronic cannabidiol administration in rats. **Psychopharmacol**, v. 221, n. 2, p. 239–247, 2012.

ELLIS, K. L.; CONTINO, E. K. Treatment using cannabidiol in a horse with mechanical allodynia. **Equine Vet Educ**, v. 33, p. e79–e82, 2021.

FERNÁNDEZ-TRAPERO, M. *et al.* Pharmacokinetics of Sativex® in Dogs: Towards a Potential Cannabinoid-Based Therapy for Canine Disorders. **Biomolecules**, v. 10, n. 2, p. 279, 2020.

FISAR Z. Phytocannabinoids and endocannabinoids. **Curr Drug Res Rev**, v. 2, n. 1, p. 51–75, 2009.

FRAGA, P.; BRANDÃO, M. Drogas, sociedades e a questão da saúde: Da proibição à regulação da cannabis para fins terapêuticos. **Saúde Soc.**, v. 34, n. 1, p. e240902pt, 2025.

FRAGUAS-SÁNCHEZ, A. I.; MARTÍN-SABROSO, C.; TORRES-SUÁREZ, A. I. Insights into the effects of the endocannabinoid system in cancer: a review. **Br J Pharmacol**, v. 175, n. 13, p. 2566–2580, 2018.

GAMBLE, L. J. *et al.* Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. **Front Vet Sci**, v. 5, p. 165, 2018.

GARCIA, G. A. *et al.* Safety and efficacy of cannabidiol-cannabidiolic acid rich hemp extract in the treatment of refractory epileptic seizures in dogs. **Front Vet Sci**, v. 9, p. 939966, 2022.

GÓMEZ-CAÑAS, M. *et al.* Endocannabinoid-Binding Receptors as Drug Targets. **Methods Mol Biol**, v. 2576, p. 67–94, 2023.

GROTENHERMEN, F.; MÜLLER-VAHL, K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. **Dtsch Arztebl Int**, v. 109, n. 29-30, p. 495–501, 2012.

GUGLIANDOLO, E. *et al.* Effect of Cannabidiol (CBD) on Canine Inflammatory Response: An Ex Vivo Study on LPS Stimulated Whole Blood. **Vet Sci**, v. 8, n. 9, p. 185, 2021.

HARTSEL, J. *et al.* **Cannabis in veterinary medicine: Cannabinoid therapies for animals**. In: Gupta R, Srivstava A, Lall R, eds. Nutraceuticals in Veterinary Medicine. Cham, Switzerland: Springer, p. 121–155, 2019.

HASSAN, F. U. Potential of dietary hemp and cannabinoids to modulate immune response to enhance health and performance in animals: opportunities and challenges. **Front Immunol**, v. 14, p. 1285052, 2023.

HEIFETS, B. D.; CASTILLO, P. E. Endocannabinoid signaling and long-term synaptic plasticity. **Annu Rev Physiol**, v. 71, p. 283–306, 2009.

HENRIKSEN, M. L.; MCGRATH, S. Growing interest but limited evidence on the usefulness of cannabidiol in treating ophthalmic disease in dogs: a

review. **J Am Vet Med Assoc**, v. 262, n. S2, p. S25–S31, 2024.

INAMASSU, C. H.; SORDI, R.; MARCHIONI, C. Cannabinoids in preclinical research of sepsis: a scoping review. **Inflamm Res**, v. 74, n. 1, p. 125, 2025.
KAYA MIND. **Anuário da cannabis medicinal no Brasil 2024**. <https://kayamind.com/anuario-da-cannabis-medicinal-2024/>. Acesso em: 15 out. 2025.

KELLY, L. E.; RIEDER, M. J.; FINKELSTEIN, Y. Medical cannabis for children: Evidence and recommendations. **Paediatr Child Health (Oxford)**, v. 29, n. 2, p. 104–121, 2024.

KIBRET, B. G. *et al.* Crosstalk between the endocannabinoid and mid-brain dopaminergic systems: Implication in dopamine dysregulation. **Front Behav Neurosci**, v. 17, p. 1137957, 2023.

LANDA, L. *et al.* Cannabidiol and the possibilities of its use in veterinary medicine of dogs and horses: A brief review. **Vet Med (Praha)**, v. 67, n. 9, p. 455–462, 2022.

LANDA, L.; SULCOVA, A.; GBELEC, P. The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review. **Vet Med (Praha)**, v. 61, n. 3, p. 111–122, 2016.

LEMOES, J. I.; RESSTEL, L. B.; GUIMARÃES, F. S. Involvement of the prelimbic prefrontal cortex on cannabidiol-induced attenuation of contextual conditioned fear in rats. **Behav Brain Res**, v. 207, n. 1, p. 105–111, 2010.

LIM, J.; SQUIRE, E.; JUNG, K. M. Phytocannabinoids, the Endocannabinoid System and Male Reproduction. **World J Mens Health**, v. 41, n. 1, p. 1–10, 2023.

LIMA, T. M. *et al.* Use of cannabis in the treatment of animals: a systematic review of randomized clinical trials. **Anim Health Res Rev**, v. 23, n. 1, p. 25–38, 2022.

LOEWINGER, M. *et al.* The effect of a mixed cannabidiol and cannabidiolic acid based oil on client-owned dogs with atopic dermatitis. **Vet Dermatol**, v. 33, n. 4, p. 329–e77, 2022.

LUCAS, C. J.; GALETTIS, P.; SCHNEIDER, J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. **Br J Clin Pharmacol**, v. 84, n. 11, p. 2477–2482, 2018.

LUTZ B. Neurobiology of cannabinoid receptor signaling^[7]. **Dialogues Clin Neurosci**, v. 22, n. 3, p. 207–222, 2020.

MACCARRONE, M. *et al.* Goods and Bads of the Endocannabinoid System as a Therapeutic Target: Lessons Learned after 30 Years. **Pharmacol Rev**, v. 75, n. 5, p. 885–958, 2023.

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. **J Am Vet Med Assoc**, v. 254, n. 11, p. 1301–1308, 2019.

MEZEY, E. *et al.* Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 97, n. 7, p. 3655–3660, 2000.

MIGLIARO, M. *et al.* Endocannabinoid system and aggression across animal species. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 153, p. 105375, 2023.

MIRANDA-CORTÉS, A. *et al.* The role of cannabinoids in pain modulation in companion animals. **Front Vet Sci**, v. 9, p. 1050884, 2023.

MOLCHANOV, M. L.; GUIMARÃES, F. S. Anxiolytic-like effects of AP7 injected into the dorsolateral or ventrolateral columns of the periaqueductal gray of rats. **Psychopharmacol**, v. 160, n. 1, p. 30–38, 2022.

MORRIS, E. M. *et al.* Feeding Cannabidiol (CBD)-Containing Treats Did Not Affect Canine Daily Voluntary Activity. **Front Vet Sci**, v. 8, p. 645667, 2021.

MORRIS, E. M. *et al.* Feeding treats containing cannabidiol (CBD) did not alter canine immune response to immunization with a novel antigen. **Res Vet Sci**, v. 143, p. 13–19, 2022.

MUNN, Z. *et al.* Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. **BMC Med Res Methodol**, v. 18, n. 1, p. 143, 2018.

MYERS, A. M. *et al.* Single and combined effects of plant-derived and synthetic cannabinoids on cognition and cannabinoid-associated withdrawal signs in mice. **Br J Pharmacol**, v. 176, n. 10, p. 1552–1567, 2019.

ONU – Organização das Nações Unidas. **UN commission reclassifies cannabis, yet still considered harmful**. UN News, 2 dez. 2020, Law and Crime Prevention. [Online]. Disponível em: <https://news.un.org/en/story/2020/12/1079132>. Acesso em: 01 ago. 2025.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021.

PERTWEE, R. G. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. **Pharmacol Ther**, v. 74, n. 2, p. 129–180, 1997.

PETERS, M. D. *et al.* Guidance for conducting systematic scoping reviews. **Int J Evid Based Healthc**, v. 13, n. 3, p. 141–146, 2015.

PINTO, C. D. B. S. *et al.* Expansion of the medical cannabis market in Brazil and regulatory challenges. **Cad Saude Publica**, v. 40, n. 11, p. e00088624, 2024.

- PINTO, K.; REQUICHA, J. F. *Cannabis sativa* in veterinary medicine: Foundations and therapeutic applications. **Can Vet J**, v. 65, n. 9, p. 948–958, 2024.
- PORTUGALOV, A.; AKIRAV, I. Do Adolescent Exposure to Cannabinoids and Early Adverse Experience Interact to Increase the Risk of Psychiatric Disorders: Evidence from Rodent Models. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 2, p. 730, 2021.
- PRESLEY, B. C.; JANSEN-VARNUM, S. A.; LOGAN, B. K. Analysis of Synthetic Cannabinoids in Botanical Material: A Review of Analytical Methods and Findings. **Forensic Sci Rev**, v. 25, n. 1-2, p. 27–46, 2013.
- PYE, C. *et al.* Advances in the pharmaceutical treatment options for canine osteoarthritis. **J Small Anim Pract**, v. 63, n. 10, p. 721–738, 2022.
- R. C. COELHO, M. P. *et al.* Current review of hemp-based medicines in dogs. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 44, n. 6, p. 870–882, 2021.
- RE, G. *et al.* Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: potential use in companion animals. **Vet J**, v. 173, n. 1, p. 21–30, 2007.
- REIS, L. W. D. *Et al.* Utilização de Cannabis sativa para tratamento de dor crônica em cães. **Arq Ciên Vet Zool UNIPAR**, v. 26, n. 1(cont), p. 45–58, 2023.
- REPETTI, C. S. F. *et al.* Palliative care for cancer patients in veterinary medicine. **Vet Med (Praha)**, v. 68, n. 1, p. 2–10, 2023.
- REPETTI, C. S. F. *et al.* Perspectives in veterinary medicine on the use of cannabinoids as complementary palliative therapy for pain in cancer patients. **Ciênc Rural**, v. 49, n. 2, p. e20180595, 2019.
- RIBEIRO, G. *et al.* The Best Protocol to Treat Equine Skin Wounds by Second Intention Healing: A Scoping Review of the Literature. **Animals (Basel)**, v. 14, n. 10, p. 1500, 2024.
- RITTER, S. *et al.* Cannabis, One Health, and Veterinary Medicine: Cannabinoids' Role in Public Health, Food Safety, and Translational Medicine. **Rambam Maimonides Med J**, v. 11, n. 1, p. e0006, 2020.
- SÁNCHEZ-APARICIO, P. *et al.* Cannabinoids CB2 Receptors, One New Promising Drug Target for Chronic and Degenerative Pain Conditions in Equine Veterinary Patients. **J Equine Vet Sci**, v. 85, p. 102880, 2020.
- SANCHEZ-MIGALLON GUZMAN, D.; HAWKINS, M. G. Treatment of Pain in Birds. **Vet Clin North Am Exot Anim Pract**, v. 26, n. 1, p. 83–120, 2023.
- SARRIS, J. *et al.* Medicinal cannabis for psychiatric disorders: a clinically-focused systematic review. **BMC Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 24, 2020.
- SCHWARK, W. S.; WAKSHLAG, J. J. A One Health perspective on comparative cannabidiol and cannabidiolic acid pharmacokinetics and biotransformation in humans and domestic animals. **Am J Vet Res**, v. 84, n. 5, p. ajvr.23.02.0031, 2023.
- SILVER R. J. (2019). The Endocannabinoid System of Animals. **Animals (Basel)**, v. 9, n. 9, p. 686, 2019.
- TAYLOR, L. *et al.* A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. **CNS drugs**, v. 32, n. 11, p. 1053–1067, 2018.
- TRF5 – Tribunal Regional Federal da 5ª Região. **TRF5 autoriza associação a manejar cannabis com fins exclusivamente medicinais**, 2023. <https://www.trf5.jus.br/index.php/noticias/leitura-de-noticias/?id=324697>. Acesso em 15 out. 2025.
- TRICCO, A. C. *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. **Ann Intern Med**, v. 169, n. 7, p. 467–473, 2018.
- TURNER, S. E.; KNYCH, H. K.; ADAMS, A. A. Pharmacokinetics of cannabidiol in a randomized crossover trial in senior horses. **Am J Vet Res**, v. 83, n. 9, p. ajvr.22.02.0028, 2022.
- VAN DEN BERG, L.; VERSTEEG, S. A.; VAN OOST, B. A. Isolation and characterization of the canine serotonin receptor 1A gene (htr1A). **J Hered**, v. 94, n. 1, p. 49–56, 2003.
- VAUGHN, D. M.; PAULIONIS, L. J.; KULPA, J. E. Randomized, placebo-controlled, 28-day safety and pharmacokinetics evaluation of repeated oral cannabidiol administration in healthy dogs. **Am J Vet Res**, v. 82, n. 5, p. 405–416, 2021.
- VAUGHN, D.; KULPA, J.; PAULIONIS, L. Preliminary Investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs. **Front Vet Sci**, v. 7, n. 51, 2020.
- VERRICO, C. D. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 2191–2202, 2020.
- WANG, X. *et al.* Exploring Cannabinoid Effects Using Zebrafish (*Danio rerio*) as an In Vivo Model: A Review of the Literature. **Int J Mol Sci**, v. 26, n. 18, p. 9165, 2025.
- XING, J.; LI, J. TRPV1 receptor mediates glutamatergic synaptic input to dorsolateral periaqueductal gray (dl-PAG) neurons. **Journal of neurophysiology**, v. 97, n. 1, p. 503–511, 2007.
- YU, C. H. J.; RUPASINGHE, H. P. V. (2021). Cannabidiol-based natural health products for companion animals: Recent advances in the management of anxiety, pain, and inflammation. **Res Vet Sci**, v. 140, p. 38–46, 2021.

ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. **Int J Mol Sci**, v. 19, n. 3, p. 833, 2018.

ZUBRZYCKI, M. *et al.* A new face of endocannabinoids in pharmacotherapy. Part I: protective role of endocannabinoids in hypertension and myocardial infarction. **J Physiol Pharmacol**, v. 65, n. 2, p. 171–181, 2014.