

USO TERAPÊUTICO DA *CANNABIS SATIVA* NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE POR DISFUNÇÃO COGNITIVA EM CÃO – RELATO DE CASO

THERAPEUTIC USE OF CANNABIS SATIVA IN THE TREATMENT OF ANXIETY DUE TO COGNITIVE DYSFUNCTION IN A DOG – CASE REPORT

Nathália Keller Teixeira Cardoso¹; Michele Vieira de Azeredo²; Alfredo Artur Pinheiro Junior²; Rafael Rempto Pereira³; Tatiana Didonet Lemos²; Bethânia Ferreira Bastos²

RESUMO

Cannabis sativa é uma planta conhecida popularmente como maconha. Possui grande potencial farmacológico, sendo uma importante fonte de canabinoides, com destaque para o canabidiol e o tetrahydrocannabinol pela finalidade terapêutica. O sistema endocanabinoide é uma rede regulatória vastamente distribuída pelo sistema nervoso central dos mamíferos que desempenha importantes ajustes nos mecanismos fisiológicos e cognitivos, no qual os canabinoides possuem receptores próprios. A disfunção cognitiva canina é uma doença neurodegenerativa observada principalmente em animais idosos, provocando a deterioração das habilidades cognitivas do cão, desorientação e ansiedade. Há evidências do benefício do canabidiol no tratamento de transtornos de ansiedade, auxiliando na diminuição da agitação e melhoria da qualidade do sono, por possuir propriedades ansiolíticas expressivas. O presente trabalho visa relatar um caso de uso de substâncias derivadas da *Cannabis sativa* para o tratamento da ansiedade derivada da disfunção cognitiva (DC) em cadela idosa, sem raça definida. A paciente apresentava sinais de disfunção cognitiva, apresentando excitabilidade, desorientação espacial, alteração do ciclo sono-vigília e olhar vago. O diagnóstico da DC foi essencialmente clínico, realizado a partir das queixas de mudanças comportamentais, direcionada aos sinais neurológicos, com complementação diagnóstica com exames laboratoriais para exclusão de outras afecções. Considerando a impossibilidade de cura da doença, priorizou-se abordagens terapêuticas e adaptações ambientais para o tratamento paliativo da ansiedade, com administração de óleo de Cannabis equilibrado a 5%, na proporção 1:1 de tetrahydrocannabinol e canabidiol. Essa administração não gerou resposta significativa no controle da ansiedade e dos outros fatores relacionados à disfunção cognitiva no animal.

Palavras-chave: Fitoterapia. Maconha. Canabinoides. Canabidiol.

ABSTRACT

Cannabis sativa is a plant popularly known as marijuana. It has great pharmacological potential, being an important source of cannabinoids, highlighting cannabidiol and tetrahydrocannabinol for their therapeutic purpose. The endocannabinoid system is a regulatory network widely distributed throughout the central nervous system, performing important adjustments in physiological and cognitive mechanisms, in which cannabinoids have their own receptors. Canine cognitive dysfunction is a neurodegenerative disease observed mainly in elderly animals, causing deterioration of the dog's cognitive abilities, disorientation and anxiety. There is evidence of the benefit of cannabidiol in the treatment of anxiety disorders, helping to decrease agitation and improve sleep quality, as it has expressive anxiolytic properties. The present study aims to report a case of use of substances derived from *Cannabis sativa* for the treatment of anxiety due to cognitive dysfunction in an elderly mixed breed female dog. The patient exhibited signs of cognitive dysfunction, showing excitability, spatial disorientation, change in the sleep cycle and a vacant stare. The diagnosis was essentially clinical, based on complaints of behavioral changes, directed to neurological signs, with diagnostic complementation with laboratory tests to exclude other conditions. Considering the impossibility of a cure for the disease, therapeutic approaches and environmental adaptations were prioritized for the palliative treatment of anxiety, with the administration of balanced Cannabis oil at 5%, in a 1:1 ratio of tetrahydrocannabinol and cannabidiol for total organism homeostasis. This administration did not generate a significant response in anxiety control and other factors related to cognitive dysfunction in the animal.

Keywords: Phyto therapy. Marijuana. Cannabinoids. Cannabidiol.

1 Discente em Medicina Veterinária do UNIFESO – natkellertc@gmail.com

2 Docente do curso de Medicina Veterinária do UNIFESO – micheleazeredo@unifeso.edu.br; alfredoarturjunior@unifeso.edu.br; tatianalemos@unifeso.edu.br; bethaniabastos@unifeso.edu.br

3 Coordenador da Clínica-Escola do UNIFESO - rafaelrempto@unifeso.edu.br

INTRODUÇÃO

Cannabis sativa, mais conhecida como maconha, tem sido usada de forma recreativa e terapêutica em diferentes regiões do mundo há anos. Trata-se de uma planta dioica, ou seja, que pode ser feminina ou masculina, que possui grande potencial farmacológico, sendo uma importante fonte de canabinoides (1).

Os canabinoides são compostos químicos derivados de plantas do gênero *Cannabis* que ativam receptores canabinoides presentes em diversas espécies de animais, oferecendo diversos benefícios para a saúde. O canabidiol e o tetrahydrocannabinol são os canabinoides predominantes na maioria dos estudos devido a suas finalidades medicinais, sendo o tetrahydrocannabinol o mais notável princípio psicoativo por ter proporcionado a descoberta do sistema endocanabinoide, gerando novas aplicabilidades da planta (2). O sistema endocanabinoide exerce funções reguladoras no sistema nervoso central, sendo composto por receptores canabinoides tipo 1 e tipo 2, ligantes, e enzimas responsáveis pela síntese, transporte e degradação dos canabinoides. Os ligantes dos receptores canabinoides se dividem de acordo com a sua origem em endocanabinoides, fitocanabinoides e canabinoides sintéticos (1).

O uso medicinal da *Cannabis* aumentou nas últimas duas décadas em função dos efeitos terapêuticos de suas substâncias. Apesar disso, os riscos de indução de psicose e intoxicações o tornam controverso por questões éticas e legais, tanto na medicina veterinária quanto na humana. É debatido no âmbito acadêmico que os canabinoides podem ser usados no tratamento de dores agudas, crônicas e neuropáticas, devido a sua capacidade de prevenir sensibilização periférica e central. Além disso, há evidências do benefício do canabidiol no tratamento de transtornos de ansiedade, auxiliando na melhoria na agitação e qualidade do sono, por possuir propriedades ansiolíticas expressivas (3). Outra indicação clínica dos canabinoides é a disfunção cognitiva canina. Trata-se de uma doença neurodegenerativa que pode ser comparada à doença de Alzheimer em humanos. É observada principalmente em animais idosos, provocando a deterioração das habilidades cognitivas do cão, mudanças comportamentais, desorientação e ansiedade (4).

OBJETIVO

O objetivo dessa pesquisa foi relatar um caso de uso de substâncias derivadas da *Cannabis sativa* para o tratamento da ansiedade derivada da disfunção cognitiva em cadela idosa, sem raça definida.

RELATO DE CASO

Relatos de caso dispensam a aprovação da CEUA, de acordo com o deliberado na contextualização do anexo da Resolução Normativa nº 22(25/6/2015) do CONCEA.

O presente relato descreve o caso de uma cadela chamada Nikita, sem raça definida, de 15 anos de idade, 35 kg de peso corporal, pelagem preta, castrada, atendida numa clínica veterinária no município do Rio de Janeiro. O caso foi acompanhado entre abril de 2023 a maio de 2024.

No primeiro atendimento, realizado em abril de 2023, a tutora relatou que há cerca de 1 ano a paciente começou a apresentar alterações comportamentais caracterizadas por excitação, dificuldade para relaxar e respiração ofegante durante os períodos de maior agitação. Os sinais se intensificaram e a cadela também passou a apresentar vocalização noturna (que a tutora atribuiu à dor), desorientação, mudança no ciclo sono-vigília, olhar vago e ausência de interesse por brincadeiras. A paciente já possuía diagnóstico radiográfico prévio de síndrome da cauda equina e espondilose anquilosante entre os corpos vertebrais de L7-S1. Essa condição manifesta dificuldades de locomoção pela compressão das raízes nervosas da medula espinhal, e, por isso, Nikita já fazia sessões semanais de acupuntura para melhoria da locomoção e controle algico. Porém, a partir de maio

de 2023, passou a ter dificuldade para levantar e se manter em estação. Nesse primeiro atendimento a tutora relatou que a cadela fazia uso de levotiroxina sódica 200 mcg (1 comprimido, BID), silimarina 180 mg (1 comprimido, SID) e Artrin® (1 comprimido, SID). Diante dos sinais clínicos relatados suspeitou-se de ansiedade relacionada à disfunção cognitiva canina (DCC) e, por isso, foi prescrito fluoxetina 20 mg (1 comprimido, SID-0,5mg/kg) devido ao seu efeito ansiolítico. A veterinária responsável pelo atendimento solicitou apenas hemograma, ureia, creatinina e ALT (Tabela 1). Após algumas semanas, por meio de contato telefônico, a tutora relatou que notou melhora discreta da ansiedade no início do uso da fluoxetina, mas depois houve regressão do quadro. No dia 2 de setembro de 2023, a cadela teve uma convulsão generalizada durante a madrugada e, após o ocorrido, desenvolveu um quadro de paraparesia. Houve piora do quadro cognitivo com exacerbação dos sinais clínicos já mencionados, além de ansiedade de separação.

No segundo atendimento, realizado no dia 07 de setembro de 2023, foi prescrito o anticonvulsivante fenobarbital 100mg (1 comprimido, BID – 2,8mg/kg), Arnica montana + Hypericum perforatum (duas borrifadas, TID), e chá de camomila (quantidade livre). A paciente ainda estava em uso de fluoxetina, silimarina e levotiroxina. Também foram recomendados cuidados paliativos, como o auxílio na locomoção do animal durante suas necessidades fisiológicas, sessões de fisioterapia para fortalecimento da musculatura, acupuntura convencional e moxabustão para alívio da dor, aumento da ingestão de alimentos ricos em antioxidantes e refeições 3x ao dia. Foram solicitados exames de triagem para descartar fatores metabólicos causadores da convulsão (Tabela 2). Foi detectado somente anemia normocítica normocrômica, sem alterações renais e/ou hepáticas que justificassem o quadro convulsivo. Não foi feita a aferição de glicemia. Diante dos resultados dos exames laboratoriais sugeriu-se tomografia computadorizada de crânio para avaliação de possíveis massas tumorais, porém o procedimento não foi autorizado pela tutora devido à necessidade de sedação. Após cerca de 3 semanas, a tutora relatou em contato telefônico que o animal não tinha tido outros episódios convulsivos, mas se manteve agitada, com vocalização noturna e alteração do ciclo sono-vigília. A veterinária clínica geral recomendou avaliação com uma especialista em medicina veterinária integrativa para introdução da terapia canabinoide.

No dia 9 de outubro de 2023, a cadela foi atendida pela profissional que já fazia o tratamento fisioterápico e possuía habilitação para prescrição de canabinoides. Foi prescrito o óleo de canabidiol a 5% (50mg/mL) (1 gota/animal, SID) (Figura 1) e iniciado o desmame da fluoxetina. A escolha da porcentagem do óleo foi definida a partir da estrutura do animal, porte e urgência de resultados, na proporção 1:1 de THC e CBD, ou seja, a mesma proporção de tetrahydrocannabinol e de canabidiol. O uso da camomila foi suspenso. Foi solicitado que a tutora preenchesse um “diário comportamental” para registro da evolução da paciente. A rotina diária e dosagem do óleo foram registradas pela tutora em fichas de anamnese (Figura 2). Após cerca de uma semana, a tutora notou melhora no tempo de sono noturno, redução da ansiedade e da atividade exacerbada. Relatou que a paciente conseguiu dormir uma noite inteira depois de muito tempo acordando inúmeras vezes. A frequência e dose de administração do óleo de canabidiol foi aumentada paulatinamente até chegar a 5 gotas, TID, em março de 2024. Entretanto, após a 1ª semana de uso do medicamento houve oscilação da atividade diária, ansiedade e tempo de sono, não sendo possível correlacionar melhora ou estabilização com o uso do canabidiol, nem mesmo com o aumento de sua dose e frequência. Foram realizados exames de monitoramento durante o uso do óleo (Tabela 3). Não foram verificadas alterações sugestivas de lesão renal decorrente do uso do canabidiol, porém notou-se um aumento discreto e progressivo da enzima alanina amino-transferase (ALT) que poderia indicar uma possível lesão hepática. Em maio, devido a piora do quadro ortopédico e cognitivo, os tutores optaram pela eutanásia da cadela.

Tabela 1 – Resultados do hemograma e bioquímica sérica da paciente Nikita no dia 14/05/2023

	Resultados	Valores de referência
ERITROGRAMA		
Hemoglobina	13,60	12,0 – 18,0
Hematócrito	40	37,0 – 55,0
VCM	68,96	60,0 – 77,0
CHCM	34	31,0 – 36,0
LEUCOGRAMA		
Leucócitos	7.120	6.000 – 17.000
Bastões	0	0 – 540
Segmentados	5.126	3.000 – 11.000
Eosinófilos	285	100 – 1.250
Linfócitos	1.495	1.000 – 4.800
Monócitos	213	150 – 1.350
PLAQUETAS		
UREIA	34,2	5 a 40
CREATININA	0,73	0,50 a 1,50
ALT	100,5	21 a 102

Tabela 2 – Resultados do hemograma e bioquímica sérica da paciente Nikita no dia 07/09/2023

	Resultados	Valores de referência
ERITROGRAMA		
Hemoglobina	9,51 (-)	12,0 – 18,0
Hematócrito	28,9 (-)	37,0 – 55,0
VCM	63,23	60,0 – 77,0
CHCM	32,9	31,0 – 36,0
LEUCOGRAMA		
Leucócitos	6.730	6.000 – 17.000
Bastões	0	0 – 540
Segmentados	4.778	3.000 – 11.000
Eosinófilos	269	100 – 1.250
Linfócitos	1.346	1.000 – 4.800
Monócitos	336	150 – 1.350
PLAQUETAS		
UREIA	44,6 (+)	5 a 40
CREATININA	0,99	0,50 a 1,50
ALT	65,4	21 a 102

Figura 1 – Óleo de canabidiol equilibrado a 5%, com proporção 1:1 utilizado no tratamento do distúrbio de ansiedade relatado no presente estudo



Figura 2 – Questionário observacional autoral

DIÁRIO DO PACIENTE

Nome do Paciente: Nikita ↑ = aumentou ↓ = diminuiu ☐ = sem mudança

Espécie: Canina Idade/ Data Nasc: 15 anos Peso: ± 35kg Raça: SRD

Patologia: _____ Data Início: 09/10/2023

Produto utilizado: _____ Concentração: _____ mg/ml Frequência: _____

Por favor, ligar para: _____ em caso de qualquer dúvida ou reação adversa.

DATA	HORÁRIO DA DOSE	DOSE	ATIVIDADE	INTEL DE DOER	SONO	APETITE	ANSIEDADE	VÔMITO	DIARREIA	URINA	CONVULSÕES	OUTRAS OBSERVAÇÕES ANOTE MUDANÇAS DE DOSES E PRODUTOS
09/10/23	23h	16gotas	↑	☐	↓	☐	↑	☐	☐	☐	☐	acordou a noite 2x
10/10/23	23h	16gotas	↑	☐	↓	☐	↑	☐	☐	☐	☐	acordou 1x a noite
11/10/23	23h	16gotas	↑	☐	↓	☐	↑	☐	☐	☐	☐	4h 15h / demorou a dormir
12/10/23	23h	16gotas	↑	☐	↓	☐	↑	☐	☐	☐	☐	acordou 4h e 6h
13/10/23	23h	16gotas	↑	☐	↓	☐	↑	☐	☐	☐	☐	acordou 4h e 6h
14/10/23	23h	16gotas	↑	☐	↓	☐	↑	☐	☐	☐	☐	demorou a dormir, muito ansiosa
15/10/23	23h	16gotas	↑	☐	↓	☐	↑	☐	☐	☐	☐	muito ansiosa, acordou 3x a noite
16/10/23	23h	16gotas	↑	☐	↓	☐	↑	☐	☐	☐	☐	acordou 1x a noite
17/10/23	23h	16gotas	↓	☐	↑	☐	↓	☐	☐	☐	☐	dois dias quase não acordou
18/10/23	23h	16gotas	↓	☐	↑	☐	↓	☐	☐	☐	☐	dois dias quase não acordou
19/10/23	23h	16gotas	↓	☐	↑	☐	↓	☐	☐	☐	☐	dois dias quase não acordou
20/10/23	23h	16gotas	↓	☐	↑	☐	↓	☐	☐	☐	☐	dois dias quase não acordou
21/10/23	10h / 23h	16gotas	↓	☐	↑	☐	↓	☐	☐	☐	☐	acordou 2x a noite
												" " " "

Quando preenchido enviar para: _____

Tabela 3 – Exames de monitoramento da cadela Nikita durante o uso do óleo de canabidiol a 5%

	08/12/23	06/04/24	Valores de referência
ERITROGRAMA			
Hemoglobina	8,9 (-)	10,1 (-)	12,0 – 18,0
Hematócrito	27 (-)	29,5 (-)	37,0 – 55,0
VCM	61,64	67,04	60,0 – 77,0
CHCM	32,96	34,23	31,0 – 36,0
LEUCOGRAMA			
Leucócitos	7.120	6.500	6.000 – 17.000
Bastões	0	0	0 – 540
Segmentados	5.411	4.940	3.000 – 11.000
Eosinófilos	214	65 (-)	100 – 1.250
Linfócitos	1.139	1.105	1.000 – 4.800
Monócitos	356	390	150 – 1.350
PLAQUETAS	619.000	532.000	200.000 – 900.000
UREIA	61,3 (+)	77,8 (+)	5 a 40
CREATININA	1,05	1,33	0,50 a 1,50
ALT	160,4 (+)	208,7 (+)	21 a 102

DISCUSSÃO

Neste relato de caso, o animal acometido pela disfunção cognitiva era uma cadela de 15 anos de idade, o que está de acordo com a faixa etária descrita por Chapagain et al. (5) como prevalente na DCC. O fato de a paciente ser uma cadela, sem raça definida e castrada não se relaciona com um maior risco para o desenvolvimento da DCC, conforme estudo realizado por MacQuiddy et al. (4), que declaram que não há associação significativa entre a ocorrência da DCC e a raça, sexo e/ou estado reprodutivo do animal. Acerca dos sinais clínicos apresentados pelo animal, relatou-se vocalização, mudança no ciclo sono vigília, maior atividade noturna, ansiedade de separação e olhar vago, compatíveis com os sinais sumarizados no acrônimo DISHA em inglês (*disorientation; alterations in interactions with owners and other pets; sleep-wake cycle disturbances; housesoiling; and changes in activity*) sugerido por Landsberg, Mad'ari e Žilka (6) como sinais altamente sugestivos de DCC. O diagnóstico presuntivo da DCC na cadela Nikita foi essencialmente clínico a partir dos sinais clínicos relatados pela tutora, faixa etária e pela exclusão de algumas doenças metabólicas através do hemograma e bioquímica sérica. Entretanto, MacQuiddy et al. (4) recomendam que sejam feitos outros exames complementares além dos realizados nesse relato como dosagens hormonais, aferição da pressão arterial, radiografia de tórax, ultrassonografia abdominal, ressonância magnética do crânio e análise do líquido.

Foi sugerida a realização de tomografia computadorizada do crânio para a verificação de alterações encefálicas estruturais, porém este exame não foi autorizado, comprometendo o diagnóstico diferencial. Dias e Mendes (7) afirmam que, para uma melhor análise de DCC, exames de imagem, como tomografia e ressonância magnética, são essenciais para o diagnóstico de exclusão de inflamação, neoformações e hemorragias no encéfalo que poderiam gerar sinais clínicos similares à DCC. A exclusão de diabetes mellitus (DM) pela aferição da glicemia não foi realizada. Landsberg, Mad'ari e Žilka (6) afirmam que muitos sinais relacionados à DCC, como letargia, andar sem rumo, desorientação e confusão mental, podem sugerir um estágio avançado de DM, portanto, houve falha nessa etapa diagnóstica do presente relato. Após o diagnóstico presuntivo de DCC da cadela Nikita foi prescrito um inibidor seletivo da recaptação da serotonina, a fluoxetina, devido à sua função como ansiolítico. Entretanto, não houve resposta clínica consistente durante ao tratamento, provavelmente porque utilizou-se uma dose abaixo

da recomendada para cães. Landsberg, Nichol e Araujo (8) indicam a dose de 1-2 mg/kg, SID para cães e afirmam que a fluoxetina deve ser uma opção nos casos de ansiedade relacionada à DCC por se tratar de uma classe de medicamentos com baixo risco de efeitos colaterais para idosos. A escolha pelo manejo da ansiedade com óleo de Cannabis se deu pela ausência de resposta à fluoxetina e às terapias complementares que já estavam sendo realizadas. Apesar de possuir indicação cientificamente mais consistente para controle da dor em pacientes com osteoartrose, Banach e Ferrero (9) avaliaram o uso dos derivados da Cannabis sativa em cães para o tratamento de distúrbios comportamentais como a ansiedade e observaram resposta significativa.

Após a introdução da terapia com o óleo de canabidiol a 5%, foi implementado um questionário observacional autoral para registro das manifestações clínicas, conforme recomendado por Garcia et al. (10), visando avaliar a evolução do quadro clínico no decorrer do tratamento e definir a dose e frequência ideais do medicamento. Questionários específicos para o diagnóstico e classificação da DCC foram elaborados Madari et al. (11) e poderiam ter sido utilizados no presente caso. O uso do canabidiol a 5% não gerou resposta significativa no controle da ansiedade e dos outros fatores relacionados a DCC no animal do presente relato, contrariando os estudos de Banach e Ferrero (9) que verificaram boa resposta diante do mesmo cenário. A ausência de resposta consistente da cadela Nikita ao tratamento com o óleo de canabidiol a 5% pode estar relacionada a alguns fatores alertados por Banach e Ferrero (9) como necessários de aprofundamento, como resposta individual e conhecimento sobre a origem e composição real dos preparados à base de canabidiol. A composição do óleo, dosagem estabelecida e produto comercial à base de Cannabis escolhido pode ter influenciado no resultado do tratamento. Brutlag e Hommerding (3) alertam que ainda são escassos os estudos ligados à qualidade e segurança dos produtos derivados da planta, já que a carência de regulamentação leva à existência de produtos não fiscalizados, sendo frequentemente de baixa qualidade. Um aspecto importante a ser mencionado é a segurança da utilização dos derivados da Cannabis sativa. Ao longo do tratamento da Nikita com o óleo de canabidiol à 5% foram realizados dois exames sanguíneos de monitoramento que não mostraram alterações relevantes na função renal. Entretanto, foi observado um aumento da enzima alanina-aminotransferase (ALT) que poderia indicar comprometimento hepático diante do uso do canabidiol. Em estudo realizado por Rozental et al. (12) também se observou que cães submetidos ao uso do canabidiol apresentaram aumento da atividade de ALT, sugerindo lesão hepática. Por não termos ainda estudos consistentes que definam a dose necessária para cada tipo de afecção e perfil de paciente houve esse cuidado de monitoramento, mesmo que básico, ao longo do tratamento, o que está de acordo com a recomendação de Peixoto et al. (13), que alerta que ainda precisamos investigar os riscos associados ao uso da Cannabis sativa a longo prazo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O envelhecimento da população canina e a maior ocorrência das doenças relacionadas à senilidade, como a DCC, demanda a busca por métodos alternativos seguros para conforto e qualidade de vida dentro da medicina integrativa. O uso do canabidiol a 5% na mesma proporção de CBD e THC não gerou resposta significativa no controle da ansiedade e dos outros fatores relacionados a DCC no animal do presente relato. Entretanto, é necessário maior exploração e entendimento dos componentes endógenos e exógenos, assim como a avaliação dos benefícios e malefícios do uso da planta de forma medicinal a longo prazo. A ausência de legislação e controle de qualidade dos produtos derivados da Cannabis sativa pode resultar em produtos falsificados e/ou de baixa qualidade, o que pode ter comprometido o resultado clínico nesse caso. Embora a utilização medicinal da Cannabis sativa tenha aumentado, ainda há grande carência de estudos publicados sobre seu uso na medicina veterinária, principalmente no tratamento de transtornos cognitivos e de ansiedade. Por isso, faz-se importante relatar sua ocorrência para que os médicos veterinários tenham parâmetros para definir o melhor tratamento para assegurar a qualidade de vida e o bem-estar dos animais.

REFERÊNCIAS

1. De Carvalho CR, Hoeller AA, Franco PLC, Eidt I, Walz R. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde, 2017; 29(1): 54-63.
2. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. Dialogues in clinical neuroscience, Muhlhouse, 2020; 22(3): 223-228.
3. Brutlag A, Hommerding H. Toxicology of marijuana, synthetic cannabinoids, and cannabidiol in dogs and cats. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 2018; 38(6): 1087-1102.
4. Macquiddy B, Moreno JA, Kusick B, Mcgrath S. Assessment of risk factors in dogs with presumptive advanced canine cognitive dysfunction. Frontiers in Veterinary Science, 2022; 9(1): 1-12.
5. Chapagain D, Range F, Huber L, Viránvi Z. Cognitive aging in dogs. Gerontology, 2018; 64(3): 165-171.
6. Landsberg GM, Mad'ari A, Žilka N. Canine and feline dementia: Molecular Basis, Diagnostics and Therapy. 1ªed. Cham: Springer International Publishing, 2017.
7. Dias AB, Mendes PF. Síndrome da disfunção cognitiva canina: Alzheimer em cães. Pubvet, 2023; 17(9): 1-9.
8. Landsberg GM, Nichol J, Araujo J. Cognitive dysfunction syndrome: a disease of canine and feline brain aging. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 2012; 42(4): 749-768.
9. Banach D, Ferrero P. Cannabis and pathologies in dogs and cats: first survey of phytocannabinoid use in veterinary medicine in Argentina. Journal of Cannabis Research, 2023; 5(1): 39.
10. Garcia IVB, Silva BLR, Lopes CRM, Ferrara NC, Ramos MEV, Perim GB, et al. Uso da Cannabis em cães com doenças crônicas: quais as evidências?. RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218, 2022; 3(9): 1-11.
11. Madari A, Farbakova J, Karina S, Smolek T, Novak P, Weissova T, et al. Assessment of severity and progression of canine cognitive dysfunction syndrome using the CANine DEmentia Scale (CADES). Applied Animal Behaviour Science, 2015; 171(1): 138-145.
12. Rozental AJ, Weisbeck BG, Alvarenga IC, Gustafson DL, Kusick BR, Rao S, et al. The efficacy and safety of cannabidiol as adjunct treatment for drug-resistant idiopathic epilepsy in 51 dogs: A double-blinded crossover study. Journal of Veterinary Internal Medicine, 2023; 37(6): 2291-2300.
13. Peixoto LSF, Lima IFM, Silva CP, Pimentel LG, Lima VBSR, Santana KR, et al. Ansiedade: o uso da Cannabis sativa como terapêutica alternativa frente aos benzodiazepínicos. Brazilian Journal of Development, 2020; 6(7): 502-509.