

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**Aplicabilidade da Terapia Endocanabinóide em Doenças Endócrinas e
Metabólicas de Cães e Gatos**

Porto Alegre

2021/2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE VETERINÁRIA

Marcela Oliveira Gomes

**Aplicabilidade da Terapia Endocanabinóide em Doenças Endócrinas e
Metabólicas de Cães e Gatos**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
como requisito parcial para obtenção da
graduação em Medicina Veterinária

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Lacerda Grillo

Coorientador: Prof. Dr. Álan Gomes Pöpl

Porto Alegre

2021/2

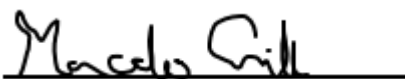
MARCELA OLIVEIRA GOMES

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova em 6 de maio de 2022 o Trabalho de Conclusão de Curso “Aplicabilidade da Terapia Endocanabinóide em Doenças Endócrinas e Metabólicas de Cães e Gatos” elaborado por Marcela Oliveira Gomes como requisito parcial para obtenção da graduação em Medicina Veterinária.

Comissão examinadora:



Prof Dr. Cristiano Gomes
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)



Prof Dr. Marcelo Lacerda Grillo
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)



Prof Dr. Régis Adriel Zanetti
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

FICHA CATALOGRÁFICA

A ser inserido após a avaliação e ajuste final do TCC.

RESUMO

O sistema endocanabinoide (ECS) é um sistema fisiológico complexo, composto por receptores canabinoides (CBRs), endocanabinoides e suas respectivas vias de síntese e degradação. Esse sistema exerce diversas funções no organismo, que vão desde a regulação do balanço energético metabólico até a modulação do sistema imune. Com a crescente humanização dos animais domésticos, houve um maior interesse de tutores de cães e gatos por terapias que tragam menos efeitos colaterais do que terapias convencionais. Dessa forma, o ECS, muito pouco explorado em medicina veterinária, pode vir a ser um alvo importante de tratamento de doenças endócrinas e metabólicas em cães e gatos. Este trabalho explorou de que forma a modulação do ECS pode vir a trazer benefício no tratamento das principais doenças endócrinas nesses animais.

Palavras chave: *Cannabis*, Sistema Endocanabinoide, Canabinoides, Endocrinopatias

ABSTRACT

The endocannabinoid system (ECS) is a complex physiological system, composed of cannabinoid receptors (CBRs), endocannabinoids and their respective synthesis and degradation pathways. This system performs several functions in the body, ranging from the regulation of the energy metabolic balance to the modulation of the immune system. Along with the increase humanization of domestic animals, there has been a growth in the interest of dog and cat tutors for therapies that bring fewer side effects than conventional therapies. In this way, the ECS, very little explored in veterinary medicine, may become an important target for the treatment of endocrine and metabolic diseases in dogs and cats. This work explored how the ECS modulation may be beneficial in the treatment of the main endocrine diseases in these animals.

Key Words: *Cannabis, Endocannabinoid System, Canabinoids, Endocrinopathies*

SUMÁRIO

RESUMO	5
ABSTRACT	6
1 INTRODUÇÃO.....	8
2 REVISÃO GERAL SOBRE SISTEMA ENDOCANABINÓIDE	9
3 APLICABILIDADE VETERINÁRIA	12
3.2 Farmacologia Clínica	15
3.3 Segurança e Efeitos Adversos.....	16
4 APLICAÇÕES DA TERAPIA ENDOCANABINÓIDE EM DOENÇAS ENDÓCRINAS E METABÓLICAS	20
4.1 Acromegalia.....	20
4.2 Diabetes mellitus.....	21
4.2.1 Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)	21
4.2.2 Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)	23
4.2.3 Diabetes mellitus secundária à pancreatite.....	26
4.3 Hipercortisolismo	28
4.4 Hipocortisolismo	29
4.5 Obesidade	31
5 DISCUSSÃO	35
CONCLUSÃO.....	38
REFERÊNCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

O sistema endocanabinoide (ECS) é um sistema fisiológico complexo, composto por receptores canabinoides (CBRs), endocanabinoides e suas respectivas vias de síntese e degradação (SIMON; COTA, 2017). Esse sistema exerce diversas funções no organismo, que vão desde a regulação do balanço energético metabólico até a modulação do sistema imune (DE PETROCELLIS *et al.*, 1999). A inegável influência do ECS na regulação de mecanismos endócrinos e metabólicos está amparada em evidências oriundas de estudos *in vitro*, modelos animais, ser humano e alguns estudos em cães e gatos, apresentando uma função regulatória muito importante na secreção hormonal e no controle de balanço energético (PAGOTTO *et al.*, 2006). Por causa dessa importante relação, este trabalho buscou relatar de que forma uma terapia endocanabinóide pode ser utilizada futuramente no tratamento de doenças endócrinas metabólicas em cães e gatos.

2 REVISÃO GERAL SOBRE SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

Desde os mais complexos vertebrados até nos mais simples invertebrados já tiveram a caracterização de um sistema endocanabinóide (ECS), sendo o mais primitivo encontrado em Hydras (*H. vulgaris*) (HARTSEL *et al.*, 2019). O achado do ECS neste cnidário sustenta fortemente a hipótese da preservação do ECS durante a evolução animal com um desenvolvimento importante filogenético, indo de uma simples regulação de comportamento alimentar para papéis específicos e mais complexos na regulação do sistema nervoso central e periférico de vertebrados (DE PETROCELLIS *et al.*, 1999).

O ECS é um sistema fisiológico complexo (BOYD, 2006) composto por receptores canabinóides (CBRs), endocanabinóides e suas respectivas vias de síntese e degradação (SIMON; COTA, 2017). Esse sistema possui um aspecto crítico de funcionamento que é o seu mecanismo regulatório interno, onde receptores, ligandos, síntese de endocanabinóides e enzimas catabólicas atuam em conjunto para fornecer um mecanismo de feedback negativo e um sistema de sinalização neuronal retrógrado (COPAS; AMAZONAS; BRANDON, 2021). Tanto os receptores canabinóides do tipo 1 (CB1R) quanto os do tipo 2 (CB2R) são receptores de membrana acoplados à proteína G (HOWLETT; ABOOD, 2018). Os CB1Rs estão expressos predominantemente em terminações nervosas, podendo ser encontrados em locais como cérebro, pulmões, sistema vascular, músculos, trato gastrointestinal, coração, linfócitos, tecido adiposo, além de serem expressos em diversos órgãos endócrinos como hipotálamo, tireóide, hipófise, glândulas adrenais, ossos, útero, ovários, placenta e testículos (MEAH *et al.*, 2021). A função dos CB1Rs, que tem relação com o controle da função motora, cognição, memória e analgesia condiz com a grande abundância desses receptores em regiões do sistema nervoso central (HOWLETT; ABOOD, 2018). A presença desses receptores nos gânglios basais e cerebelo justificam o papel dos canabinóides na marcha, enquanto no córtex cerebral e hipocampo relaciona-se aos efeitos cognitivos e na memória (BOW; RIMOLDI, 2016). Os receptores do tipo CB2, por sua vez, são responsáveis pelo papel de modulação de células do sistema imune, estando presentes na maioria das células desse sistema, especialmente nas células B e *natural killer* (PERTWEE, 1997), justificando o potencial destas substâncias no sistema imune e potencial como alvo de tratamento para doenças inflamatórias (TURCOTTE *et al.*, 2016). Eles também estão presentes em locais como tonsilas, trato gastrointestinal, linfócitos, ossos, terminações nervosas periféricas e

células sanguíneas (MEAH *et al.*, 2021). Ao contrário dos CB1Rs, estes receptores não estão em grande número no SNC (BOW; RIMOLDI, 2016).

Os canabinóides podem ser divididos em endocanabinóides (ligandos endógenos dos receptores canabinoides), fitocanabinóides (substâncias exógenas produzidas por todas as espécies da planta do gênero *Cannabis*) (COPAS; AMAZONAS; BRANDON, 2021), e canabinóides sintéticos (compostos com estrutura e funcionalidade semelhante aos fitocanabinóides) (PERTWEE *et al.*, 2010). Os fitocanabinóides mais estudados são o THC, CBD, tetrahydrocanabivarina, tetrahydrocanabiorcol, canabicromeno e canabigerol (LANDA; SULCOVA; GBELEC, 2016). Na planta *Cannabis*, ao total, existem mais de 550 diferentes compostos químicos, porém nem todos possuem ação no sistema endocanabinoide (ROCK; PARKER, 2021).

No grupo dos fitocanabinóides, podemos destacar a existência do ácido tetrahydrocanabinólico e do ácido canabidiólico, que são convertidos, respectivamente, em Δ^9 -tetrahydrocanabinol (THC) e em canabidiol (CBD) após exposição ao calor (HARTSEL *et al.*, 2019). Sabe-se que o THC é a substância psicoativa primária da planta *Cannabis sativa* (VARVEL *et al.*, 2006), capaz de causar euforia, aumento de apetite e prejuízo na função cognitiva (HARTSEL *et al.*, 2019). O CBD, por sua vez, vem sendo cada vez mais explorado por seus potenciais benefícios médicos, como por exemplo, ação anticonvulsivante e antitumoral (HARTSEL *et al.*, 2019).

Os endocanabinóides são ácidos graxos poliinsaturados, sintetizados a partir de precursores fosfolipídicos e do ácido araquidônico (SIMON; COTA, 2017) presentes na membrana celular (SILVER, 2021) em resposta a um aumento do cálcio intracelular (MILLER, DEVI; 2011). Os endocanabinóides primários são a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), apesar de existirem outras moléculas endógenas com ação canabimimética (VEILLEUX; DI MARZO; SILVESTRI, 2019). Ainda que a AEA e o 2-AG possuam estruturas similares, esses endocanabinóides são regulados por diferentes vias de síntese e degradação, além de estarem presentes em diferentes níveis no tecido cerebral dos mamíferos e possuírem diferentes graus de agonismo aos CBRs (a AEA é um agonista parcial, enquanto o 2-AG é um agonista total), determinando assim diferentes papéis fisiológicos e patofisiológicos a esses compostos (SCHERMA *et al.*, 2018). Apesar de agirem em diversos locais no corpo, o papel mais descrito sobre os endocanabinóides é relativo a sua ação neuromodulatória no cérebro de mamíferos (FERNÁNDEZ-RUIZ *et al.*, 2007), controlando a atividade motora, a memória, o aprendizado, o apetite (PIOMELLI, 2003), a

êmese (SANGER, 2007), o comportamento sexual, o aprendizado, a resposta ao estresse, a regulação neuroendócrina e a interação social entre outras funções (FERNÁNDEZ-RUIZ *et al.*, 1999). No SNC, os endocanabinóides agem causando uma inibição parcial da liberação de GABA, glutamato (HEIFETS; CASTILLO, 2009), acetilcolina, histamina, dopamina, serotonina e colecistocinina (GROTENHERMEN; MÜLLER-VAHL, 2012), originando-se a partir de neurônios pós-sinápticos e se ligando a CB1Rs pré-sinápticos (HEIFETS; CASTILLO, 2009). A ativação sistêmica dos CB2Rs, por sua vez, por estar ligada a processos anti-inflamatórios (LANDA; SULCOVA; GBELEC, 2016), causa uma inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias com concomitante aumento na produção de citocinas anti-inflamatórias (ZUBRZYCKI *et al.*, 2014). Além dos CB1Rs e dos CB2Rs, sugere-se a existência de outros receptores canabinóides acoplados à proteína G (LANDA; SULCOVA; GBELEC, 2016) como o GPR3, GPR6, GPR12, GPR18, GPR55, GPR119, devido às evidências demonstrando a existência de uma relação entre os receptores canabinóides e esses receptores “órfãos” (ALEXANDER *et al.*, 2013; MORALES; REGGIO, 2017).

3 APLICABILIDADE VETERINÁRIA

O uso de *Cannabis* em medicina veterinária pode ser muito benéfico para a saúde dos cães e gatos, o que é amparado pelas diversas publicações científicas sobre o assunto citadas em uma recente revisão bibliográfica (KEPINSKA-PACELIK; BIEL, 2021). Abordagens a respeito de tratamento e prevenção de dor, câncer, estresse, doenças neurológicas, ansiedade e doenças inflamatórias com *Cannabis* vêm sendo possíveis com o melhor entendimento acerca do sistema endocanabinóide dos animais (SILVER, 2019).

A maior parte dos elementos e funções do sistema endocanabinóide encontrados em tecidos e células caninas correspondem às funções encontradas em humanos (FÉRNANDEZ-TRAPERO *et al.*, 2020). Pode-se exemplificar este fato ao observar-se, por exemplo, a distribuição e a função neuromodulatória dos CB1Rs (FREUNDT-REVILLA, 2017), dos CB2Rs, da FAAH (amida hidrólise de ácido graxo) e de alguns componentes indiretamente relacionados ao ECS, como os receptores GPR55, os PPARs (receptores ativados por proliferado de peroxissoma) e dos receptores TRPV1 (receptor vanilóide 1) (PIRONE *et al.*, 2016; CHIOCCHETTI *et al.*, 2019).

O sistema endocanabinóide possui um papel importante na modulação de processos como diferenciação, proliferação e morte celular (HARTSEL *et al.*, 2019). Em medicina, diversas publicações já relataram acerca do potencial de uso de canabinóides para induzir morte celular em células cancerígenas (MASSI *et al.*, 2012). Em veterinária, novos avanços vem sendo documentados. Assim como já foi relatado em estudos realizados em humanos, em que a *Cannabis* mostrou-se como uma alternativa para auxiliar no tratamento de efeitos adversos do tratamento quimioterápico de tumores, sendo capaz de estimular o apetite em pacientes recebendo quimioterapia (KOGAN *et al.*, 2019) e apresentar um melhor efeito antiemético que medicamentos como proclorperazina, clorpromazina, haloperidol, domperidona, metoclopramida e alizaprida em humanos que receberam quimioterapia (TRAMER *et al.*, 2001), em um estudo realizado utilizando modelos de roedores, concluiu-se que o ácido canabidiólico, precursor do THC e do CBD, apresentou-se também como um potente agente para prevenir a náusea nesses animais (ROCK *et al.*, 2014). Em outro estudo recente que foi realizado utilizando extrato completo de *Cannabis sativa* rico em CBD em células cancerígenas de alguns tumores comuns em cães, concluiu-se que o efeito citotóxico que extrato de *Cannabis* provocou nas células tumorais caninas é similar ao que ocorre em humanos, ocasionando uma morte celular uniforme e redução significativa da proliferação

tumoral (HENRY *et al.*, 2020). Segundo o autor, a citotoxicidade foi potencializada por um efeito sinérgico conhecido como “*entourage effect*”, que ocorre quando utiliza-se extrato completo de *Cannabis*, permitindo que todos os compostos da planta ajam em conjunto (HENRY *et al.*, 2020). Foi relatado o uso de extrato de óleo de *Cannabis* em um gato com sarcoma ocular, associado a redução do tumor de 5 cm para 1,5 cm (BURANAKARN, 2020). Concluiu-se no estudo que o óleo de extrato de *Cannabis* foi capaz, além de reduzir o tumor, de reduzir os sintomas relacionados ao crescimento do tumor, a inflamação ao redor da área tumoral e de acalmar o animal nos procedimentos de limpeza (BURANAKARN, 2020).

O sistema endocanabinóide não somente está envolvido, como também possui um papel essencial em cada uma das etapas da via nociceptiva, sendo testado em diversas pesquisas realizadas em animais com a finalidade de manejo da dor (MOSLEY *et al.*, 2021). O uso de *Cannabis*, principalmente na forma de óleo de CBD, é capaz de atenuar dores crônicas e agudas nos animais (WALLACE *et al.*, 2020). Considerando-se os efeitos colaterais frequentes reportados acerca do uso de medicamentos tradicionais como anti-inflamatórios não esteroidais, opióides e corticosteróides, tornou-se cada vez mais interessante a exploração do uso do CBD em medicina veterinária (YU; RUPASINGHE, 2021). Assim, por proporcionarem efeitos anti-nociceptivos sem os efeitos psicoativos, receptores canabinóides do tipo CB2 vem sendo muito estudados como alvos terapêuticos para dor (SÁNCHEZ-APARICIO *et al.*, 2020), sendo responsáveis pela regulação da liberação de histaminas, que por sua vez são inibidas com o uso de CBD (NGUYEN, 2019). Diversos estudos realizados em animais vêm abordando o uso de óleo de CBD para o tratamento de dor com resultados positivos, muitos deles utilizando modelos de cães com osteoartrite. Um estudo realizado em cães com osteoartrite espontânea utilizando óleo de CBD com administração transmucosa como parte de um tratamento analgésico multimodal demonstrou que houve uma melhora no escore subjetivo de dor relatado pelo tutor, além de uma melhora na qualidade de vida dos animais que receberam o tratamento com o óleo em comparação àqueles que só receberam o tratamento tradicional para a doença (BRIOSCHI *et al.*, 2020). Outro estudo também utilizou óleo de CBD por via oral em cães diagnosticados com osteoartrite (GAMBLE *et al.*, 2018). Os tutores dos animais estudados relataram que o óleo foi capaz de melhorar a sensação de conforto e a atividade em casa em cães que sofrem da doença, e os médicos veterinários responsáveis também alegaram uma diminuição da sensação de dor nesses animais. Em um estudo piloto realizado em condições parecidas apresentou-se resultados muito similares, com relatos acerca de melhora na mobilidade e

qualidade de vida relatada pelos tutores dos animais (KOGAN; HELLYER; DOWNING, 2020).

A aplicabilidade da terapia endocanabinóide em medicina veterinária também engloba o uso em afecções neurológicas, o que vem sendo avaliado a partir de alguns estudos que procuram testar a eficácia da *Cannabis* no tratamento da epilepsia canina. A importância dos avanços em pesquisas para o uso de *Cannabis* nos animais se dá pelo fato das terapias anti-epiléticas disponíveis atualmente apresentarem inúmeros efeitos colaterais, além de muitas vezes ela não serem suficientes para controlar as crises, afetando negativamente a qualidade de vida de cães e gatos que necessitam deste tipo de tratamento (BERK *et al.*, 2018). Foi relatado o uso de CBD adicionalmente ao uso de terapia convencional em 16 cães com epilepsia idiopática por 12 semanas, e o resultado foi de uma diminuição de aproximadamente 50% na frequência de ocorrência das convulsões em comparação às 16 semanas anteriores ao estudo (MORROW; BELSHAW, 2020). Em outro estudo que avaliou a alteração de endocanabinóides no fluido cerebrospinal de cães com epilepsia, foi proposto que a ativação do sistema endocanabinóide auxilia como um contra-mecanismo na regulação do limiar da convulsão, sugerindo assim que esse sistema deveria ser explorado para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento contra a doença (GESELL *et al.*, 2013). Uma pesquisa avaliando o efeito anticonvulsivantes de canabinóides em roedores concluiu que há uma relação sinérgica tanto entre $\Delta 9$ -THC quanto entre CBD com a fenitoína, potencializando o efeito anticonvulsivante do fármaco (CHESHER; JACKSON, 1974).

O ECS atua também de forma essencial na regulação da resposta ao estresse, que por sua vez inclui a ativação de uma resposta autonômica pela ativação do sistema nervoso simpático junto com uma resposta neuroendócrina através da ativação do eixo HPA (eixo hipotálamo-pituitária-adrenal) (PEYTON *et al.*, 2021). Considerando-se que a ansiedade é um distúrbio comportamental comum nos animais (TIIRA; SULKAMA; LOHI, 2016), o uso de *Cannabis* em animais pode também beneficiar animais com queixas comportamentais (COPAS; AMAZONAS; BRANDON, 2021), visto que medicamentos utilizados para tratar ansiedade em animais, como benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos e inibidores de recaptação de serotonina seletivos podem trazer efeitos colaterais indesejáveis, induzindo tutores de animais cada vez mais a procurar outras alternativas para tratar a doença (MORRIS *et al.*, 2020). Estudo realizado em roedores demonstrou um efeito bifásico do $\Delta 9$ -THC: doses baixas a moderadas do canabinóide trazem efeitos ansiolíticos, enquanto doses altas causam ansiedade, paranóia e medo (PEYTON *et al.*, 2021). Além do uso do $\Delta 9$ -THC, a

administração de CBD também mostrou-se promissora no controle da ansiedade nos animais (YU; RUPASINGHE, 2021). Um estudo realizado em cães de um abrigo concluiu que o uso de óleo de CBD foi capaz de reduzir comportamentos agressivos relacionados ao estresse (CORSETTI *et al.*, 2021).

3.2 Farmacologia Clínica

Diferenças importantes podem ser observadas em pesquisas realizadas em animais e humanos acerca da farmacocinética de canabinóides pois normalmente utilizam-se vias de administração diferentes, o que pode impactar a concentração sanguínea dos mesmos (IFFLAND; GROTENHERMEN, 2017). Foi sugerido recentemente que o metabolismo de canabinóides é diferente entre as diversas espécies animais, o que conseqüentemente desencadeia efeitos comportamentais distintos (VAUGHN; KULPA; PAULIONIS, 2020).

Quando administrado por via oral, o canabinóide exógeno CBD possui baixa biodisponibilidade, o que provavelmente ocorre devido ao efeito de primeira passagem no fígado (SAMARA; BIALER; MECHOULAM, 1988). Os efeitos e eficácia desse canabinóide em cães e gatos vêm sendo descritos como proporcionais a dose administrada (YU; RUPASINGHE, 2021). A farmacocinética tanto do CBD quanto do THC nesses animais vem sendo explorada buscando determinar, entre outros fatores, o T_{máx} (tempo para alcançar a maior concentração no sangue após administração) e o T_{1/2} (tempo necessário para que a concentração plasmática do fármaco decaia a 50%) (FERNANDES *et al.*, 2013).

Nesse contexto, foi estudada a farmacocinética de diferentes doses de extrato de *Cannabis* administradas por via oral à Beagles, e o resultado foi de um T_{máx} e um T_{1/2} de aproximadamente 2 horas tanto para o CBD quanto para o THC (CHICOINE *et al.*, 2020). Em outra avaliação da farmacocinética, segurança e eficácia do óleo de CBD administrado por via oral no tratamento da osteoartrite em cães, foi demonstrado que ambas dosagens testadas (2mg/kg e 8mg/kg) resultaram em um T_{1/2} de aproximadamente 2 horas, e um T_{máx} alcançado em em 1.5 horas com a dose de 2mg/kg e de 2 horas com a dose de 8mg/kg (GAMBLE *et al.*, 2018). A análise da farmacocinética de um nutracêutico de *Cannabis* rico em CBD administrado por via oral em cães e gatos saudáveis resultou em uma T_{1/2} de 1 hora em cães e de 1.5 horas em gatos para uma dosagem de 2mg/kg, com um T_{máx} de 1.4 horas nos cães e 2 horas nos gatos (DEABOLD *et al.*, 2019). Outra pesquisa em cães encontrou o T_{máx} de 2 horas para a administração sublingual de 8.1mg de Δ^9 -THC e 7.5mg de CBD

(FERNÁNDEZ-TRAPERO *et al.*, 2020). Em um estudo realizado em gatos, com uma dose de 25mg/kg de CBD ou 34mg/kg de THC, o T_{máx} foi alcançado em um período entre 2 a 4 horas (KULPA *et al.*, 2021).

Apesar das informações apresentadas, a literatura sobre farmacocinética e farmacodinâmica de canabinóides em cães e gatos ainda é escassa e baseada no uso de THC e CBD, porém estudos detalhando a farmacocinética e farmacodinâmica de canabinóides sintéticos nesses animais são ainda mais raras. Um estudo avaliou o uso em cães de JD5037, um agonista inverso dos CB1Rs com afinidade restrita por receptores periféricos, onde foi descrito um aumento exponencial na concentração sanguínea máxima (C_{máx}) em animais alimentados em comparação aos animais que receberam o medicamento em jejum. Além disso, a T_{máx} do medicamento foi entre 0.5 a 4 horas, e a T_{1/2} foi de 10.0 até 15.8 horas (KALE *et al.*, 2019).

3.3 Segurança e Efeitos Adversos

A maioria dos relatos acerca da toxicidade relacionada à *Cannabis* e canabinóides em animais está ligada à ingestão acidental de *Cannabis* utilizada para fins recreativos (CHICOINE *et al.*, 2020). Neste tipo de intoxicação, a maior parte dos animais afetados são menores de um ano de idade, provavelmente devido ao seu instinto de curiosidade (JANCZYK; DONALDSON; GWALTNEY, 2004). Cães parecem ser mais afetados do que gatos, o que pode ser explicado pelo fato de gatos serem mais seletivos ao escolher o que vão comer (DE BRIYNE *et al.*, 2021).

O CBD é um dos canabinóides mais bem conhecidos e estudados, sendo não intoxicante em concentrações que variam de 0.3 a 4.2% (BRUTLAG, 2021) além de muito seguro e bem tolerado em humanos, (ZUARDI, 2008) em cães (RITTER *et al.*, 2020) e em gatos, inclusive em altas doses (COPAS; AMAZONAS; BRANDON, 2021). Dados de segurança e efeitos adversos do CBD em animais são limitados apesar das pesquisas crescentes na área (BRUTLAG, 2021), que demonstram de forma geral um perfil de boa tolerância e segurança do CBD (VAUGHN; KULPA; PAULIONIS, 2021). Um estudo avaliou impacto no hemograma e na bioquímica sérica de cães e gatos recebendo óleo de CBD por 12 semanas e encontrou poucas variações significativas nos valores destes exames realizados antes e depois do estudo nos animais, sugerindo uma relativa segurança na suplementação com o óleo de CBD (DEABOLD *et al.*, 2019). Outro estudo realizado em cães

saudáveis da raça Beagle também demonstrou que o CBD foi bem tolerado em dosagens de 1, 2, 4 e 12mg/kg sendo administrado por 28 dias, não tendo sido observadas alterações clinicamente relevantes no hemograma, bioquímica sérica, pressão intraocular, produção lacrimal, urinálise, ou eletrocardiograma (VAUGHN; KULPA; PAULIONIS, 2021). A segurança do CBD também já foi descrita em gatos em um estudo que administrou uma dosagem de até 30.5 mg/kg do composto, concluindo que as alterações observadas no hemograma e na bioquímica sérica dos animais não tiveram repercussão clínica relevante e também não foram estatisticamente importantes ao comparar-se os exames antes e depois da pesquisa (KULPA *et al.*, 2021).

Em cães e gatos, a exposição ao THC normalmente desencadeia sinais clínicos, mas muito raramente causa a morte dos animais (BRUTLAG, 2021). Porém, como o THC pode ser tóxico para cães, deve-se administrá-lo com cautela (RITTER *et al.*, 2020). Publicações em medicina sugerem que o THC é o composto responsável pelos sinais neurológicos e pela possível intoxicação causada pela utilização de *Cannabis* em animais devido ao seu agonismo pelos receptores CB1 (CHICOINE *et al.*, 2020), que são responsáveis pelos efeitos psicotrópicos dos canabinóides (GROTHENHERMEN; MÜLLER-VAHL, 2012), estando localizados em sua maioria no sistema nervoso central (LUCAS; GALETTIS; SCHNEIDER, 2018). Cães possuem uma maior susceptibilidade à ataxia com doses baixas de THC (0.5mg/kg) porque nesses animais há uma grande quantidade de receptores canabinóides especificamente no cerebelo (HERKENHAM *et al.*, 1990). Apesar disso, os efeitos da *Cannabis* em cães são similares aos que ocorrem em seres humanos (CITAL *et al.*, 2021), visto que em mamíferos em geral há muitos receptores de canabinóides na região do cerebelo, gânglios basais e hipocampo (HERKENHAM *et al.*, 1990). É importante destacar também que há uma escassez de receptores canabinóides em regiões responsáveis pelas funções cardiovascular e respiratória dos mamíferos, o que explica a segurança relativa da *Cannabis* até mesmo quando utilizam-se altas doses do composto (CITAL *et al.*, 2021). Na espécie canina em específico, porém, a densidade de receptores CB1 em regiões como medula oblonga e e cerebelo é maior, o que demanda uma maior atenção no uso de *Cannabis* (SILVER, 2021). Em gatos, doses relativamente altas de THC parecem ser bem toleradas, com alguns efeitos adversos ocorrendo a medida que ocorre aumento da dosagem (COPAS; AMAZONAS; BRANDON, 2021).

De modo geral, a intoxicação por *Cannabis* é similar a uma intoxicação por sedativos (DE BRIYNE *et al.*, 2021). Um estudo reuniu duzentos e treze casos reportados em animais

que sofreram intoxicação por *Cannabis*, e todos os animais participantes apresentaram sinais clínicos, sendo sinais neurológicos os mais frequentes, ocorrendo em 99% dos casos, seguido de sinais gastrointestinais reportados em 30% dos casos (JANCZYK; DONALDSON; GWALTNEY, 2004). Em cães, alguns dos efeitos adversos observados causados pela ingestão não controlada de *Cannabis* são ataxia, incoordenação, hipersalivação, depressão, desorientação, hipotermia, midríase, bradicardia, vômito, tremores, estupor, nistagmo, vocalização, hiperexcitabilidade, taquipnéia, taquicardia e hipertermia (FITZGERALD; BRONSTEIN; NEWQUIST, 2013). Em gatos, já foram relatados sinais de bradicardia, hipotensão, e depressão respiratória (DE BRIYNE *et al.*, 2021). Em pesquisas com administração controlada de canabinóides, foram observados efeitos adversos, mas em taxas muito menores. Em um estudo realizado utilizando 2mg/kg de óleo de CBD, 3.3% dos animais apresentaram fezes amolecidas e vômitos (DEABOLD *et al.*, 2019). Em outro estudo em que foram utilizadas doses baixas, médias e altas de óleo de CBD com THC, foram relatados sinais de hiperestesia, déficits proprioceptivos, incontinência urinária, ptialismo e vômitos nos animais recebendo a dosagem alta (10mg/kg de CBD e 0.5mg/kg de THC), enquanto nos animais recebendo a dosagem média (5mg/kg de CBD e 0.25mg/kg de THC) observou-se apenas tosse e vômitos, e no grupo da dosagem baixa (2mg/kg de CBD e 0.1mg/kg de THC) não foram observados efeitos adversos (CHICOINE *et al.*, 2020).

Um aumento nos níveis séricos de fosfatase alcalina já foi relatado em estudos realizados em cães recebendo 2mg/kg a 10mg/kg de CBD por 4, 6 ou 12 semanas (VAUGHN; KULPA; PAULIONIS, 2020), o que pode possivelmente estar relacionado ao mecanismo de metabolismo oxidativo do fígado mediado pela indução do citocromo P450 (WAKSHLAG *et al.*, 2020). Em gatos, a administração de doses escalonadas de até 30.5mg/kg de CBD, 41.5mg/kg de THC e 13mg/kg CBD:8.4mg/kg THC não demonstraram alteração de parâmetros bioquímicos (KULPA *et al.*, 2021). Evidências sugerem que doses baixas de CBD e THC podem exercer um efeito hepatoprotetor em humanos, inclusive auxiliando no tratamento de doenças hepáticas de difícil manejo com terapias tradicionais (GOYAL *et al.*, 2018). Porém, a importância clínica do aumento da FA em animais ainda é duvidosa, pois não realizou-se biópsia hepática nos cães utilizados nas pesquisas encontradas (GAMBLE *et al.*, 2018; VAUGHN; KULPA; PAULIONIS, 2020; MCGRATH *et al.*, 2018; WAKSHLAG *et al.*, 2020), o que torna prudente um monitoramento periódico das enzimas hepáticas assim como é realizado quando ocorre uma administração de AINEs por um período prolongado (COPAS; AMAZONAS; BRANDON, 2021) e o desenvolvimento de

pesquisas futuras avaliando os efeitos hepáticos com o uso prolongado de *Cannabis* em animais (VAUGHN; KULPA; PAULIONIS, 2020).

O CBD é uma substância não psicoativa presente na *Cannabis* com uma quantidade enorme de evidências anedóticas e, cada vez mais, cientificamente amparadas acerca de sua eficácia e segurança em animais (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018). Sugere-se ainda que ele é capaz de impedir parcialmente a ligação do THC aos receptores CB1, exercendo papel de antagonista parcial e assim minimizando seus efeitos (CHICOINE *et al.*, 2020). O fato de não existir publicações recentes acerca da LD50 (dose letal) de CBD para cães e gatos sugere que nos estudos realizados não foi relatada morte de nenhum animal (COELHO *et al.*, 2021). O uso de altas doses de THC, por sua vez, deve ser cautelosa por trazer maiores riscos de intoxicação e efeitos colaterais (COELHO *et al.*, 2021). Um ponto crucial ao utilizar-se a terapia com canabinóides em animais é atentar-se à procedência do produto, visto que cerca de 9% das intoxicações observadas em cães e gatos ocorreram devido à ingestão de produtos de uso medicinal (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018). De qualquer modo, quando ocorre uma exposição acidental à *Cannabis*, grande parte dos animais se recuperam totalmente sem nenhum tipo de sequelas (FITZGERALD; BRONSTEIN; NEWQUIST, 2013), com um bom prognóstico ao se fornecer atendimento veterinário adequado (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018) e caso não haja coingestão de substâncias como xylitol e chocolate que também são potencialmente intoxicantes aos animais (COELHO *et al.*, 2021).

Quando trata-se de suplementação com *Cannabis*, apesar da grande quantidade de produtos comercializados com apenas um composto e considerando-se que o objetivo principal a ser alcançado é manter as proporções fisiológicas dos componentes do ECS, a utilização de produtos “*full spectrum*”, ou seja, que possuem concentrações de fitocanabinóides e terpenos em concentrações e proporções fisiológicas, parecem oferecer mais efeitos terapêuticos com menor quantidade de efeitos adversos (COPAS; AMAZONAS; BRANDON, 2021). Esse efeito é denominado “*entourage effect*” (ROSENBERG *et al.*, 2015), e isso ocorre porque a administração de um canabinóide isolado demanda uma maior dose para alcançar-se o efeito desejado do que se fosse administrado um produto com quantidades fisiológicas equilibradas das diferentes substâncias (COPAS; AMAZONAS; BRANDON, 2021).

4 APLICAÇÕES DA TERAPIA ENDOCANABINÓIDE EM DOENÇAS ENDÓCRINAS E METABÓLICAS

4.1 Acromegalia

A acromegalia é uma síndrome resultante da exposição prolongada ou da secreção excessiva do GH, com uma etiopatogenia bem diferente entre cães e gatos (JERICÓ, 2019). Em cães, normalmente ocorre por causa da exposição prolongada a progestágenos endógenos, ou exógenos, que induzem uma hipersecreção de GH na glândula mamária, enquanto em gatos ocorre como consequência de um adenoma hipofisário somatotrófico (FRACASSI, 2005). Os sinais clínicos relacionados a essa síndrome incluem crescimento excessivo de tecido conjuntivo, vísceras e extremidades ósseas, além de resistência insulínica (PETERSON *et al.*, 1990).

Para fins de tratamento da acromegalia em pacientes com adenoma hipofisário somatotrófico, um ponto importante a ser considerado na escolha do tratamento é a melhora da qualidade de vida do animal (NIESSEN, 2013). Apesar de cirurgia e radioterapia trazerem bons resultados, são métodos que acabam requerindo anestesia e instalações específicas, além de serem invasivos (ARIAS; GARCÍA; CASTILLO, 2017). Uma das opções de tratamento medicamentoso é a utilização de ligantes de receptores de somatostatina (STTR), que agem suprimindo a liberação de GH e TSH (FREDA, 2002), como a octreotida (SLINGERLAND *et al.*, 2008). Porém, relatos indicam uma falha de tratamento de leve a moderada (GRECO, 2008). Atualmente, o emprego de outro ligando de STTR, a pasireotida, vem sendo considerada a opção para tratamento medicamentoso mais eficaz em gatos com tumores somatotróficos (GOSTELOW *et al.*, 2017). Em contrapartida, a terapia da acromegalia em cães envolve basicamente a interrupção da exposição à progesterona.

Nesse contexto, a utilização de uma terapia endocanabinóide para o tratamento da acromegalia poderia ser uma opção interessante a ser estudada quando considera-se a ocorrência adenomas hipofisários. Estudos em roedores já descreveram a presença de receptores canabinóides do tipo CB1 na hipófise, além de relatarem a capacidade de canabinóides afetarem também sua atividade hormonal *in vivo* e *in vitro* (PAGOTTO *et al.*, 2001). Um estudo concluiu que a expressão de receptores CB1 é muito maior em adenomas hipofisários relacionados a acromegalia do que em adenomas não funcionais, que se caracterizam por apresentar pouca ou nenhuma expressão desses receptores (BIFULCO *et al.*,

2008). Além disso, o mesmo estudo descreveu também que o agonista canabinóide sintético WIN-55,212-2 foi capaz de inibir a secreção de GH em tumores hipofisários associados a acromegalia em humanos, efeito que pode ser revertido pelo antagonista CB1 específico SR 141716, e sugerindo assim que canabinóides podem influenciar de forma direta a secreção basal de GH por meio da ativação de receptores do tipo CB1 (BIFULCO *et al.*, 2008).

Outros relatos também concluíram que houve uma diminuição nos níveis plasmáticos de GH em ratos com administração sistêmica de Δ 9-THC e com administração intraventricular de Δ 9-THC (MURPHY *et al.*, 1998). A utilização de rimonabant, um antagonista dos CB1Rs, da mesma forma, também foi capaz de reduzir significativamente a produção de GH (AL-MASSADI, 2010). O fato do rimonabant, um antagonista dos CB1Rs, exercer o mesmo efeito que o Δ 9-THC, um agonista desses mesmos receptores, pode parecer contraditório. Isso pode ser explicado, possivelmente, pelo efeito bifásico dos canabinóides (AL-MASSADI, 2010). Ademais, o THC também exerce ação em outros receptores canabinóides além dos CB1Rs e dos CB2Rs, enquanto o rimonabant exerce ação somente nos CB1Rs (AL-MASSADI, 2010).

A acromegalia é considerada uma causa importante de DM (NORMAN; MOONEY, 2000), e o possível benefício do uso de canabinóides para tratar acromegalia engloba também seu potencial de uso na DM causada pela doença. Não foram encontrados estudos com a finalidade de utilização de canabinóides para tratamento da acromegalia relacionada a adenoma hipofisário em cães e gatos. Considerando-se seu potencial para tratamento de acromegalia, seria interessante que pesquisas futuras abordassem essa temática, possivelmente contribuindo assim para melhora da qualidade de vida de muitos animais.

4.2 Diabetes *mellitus*

4.2.1 Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1)

Em cães, a forma mais comum da diabetes *mellitus* é descrita como similar a diabetes autoimune latente do adulto, uma forma de DM1 (PÖPPL; ELIZEIRE, 2019). Neste tipo de DM, a ausência de um aumento dos níveis de insulina e peptídeo C, que é utilizado para dosar a produção endógena de insulina, sugere que as células beta tornaram-se irresponsivas ou foram destruídas (HOENIG, 2002) de forma autoimune (LERNMARK; ALSHIEKH, 2016), em um processo mediado principalmente por linfócitos CD4+ e CD8+ (ATKINSON;

LEITER, 1999). Antes de ocorrer a destruição das células beta, tanto em humanos quanto em roedores, células do sistema imune invadem as ilhotas pancreáticas causando uma insulite (WACHLIN *et al.*, 2003), que é uma inflamação das ilhotas de Langerhans e a lesão inicial da DM1 (WEISS *et al.*, 2008), caracterizada pelo aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β e o TNF- α , bem como citocinas do tipo 1 como o IFN- γ (WACHLIN *et al.*, 2003), e a infiltração de leucócitos e linfócitos (WEISS *et al.*, 2008). Esse desbalanço entre a resposta Th-1 e Th-2 pode ser observado na DM1, em que ocorre uma produção excessiva de IL-12 e TNF- α com simultânea deficiência na produção de IL-10 (ELENKOV *et al.*, 2005).

Canabinóides sintéticos e naturais podem ser capazes modificar o processo inflamatório autoimune que ocorre na DM1 (MESA *et al.*, 2021). O CBD foi descrito como capaz de atenuar a produção de IL-1 β , TNF- α e IFN- γ (NAPIMOGA *et al.*, 2009), bem como diminuir níveis plasmáticos de PGE2, atividade da COX e da produção de radicais livres de oxigênio (COSTA *et al.*, 2004). Um estudo realizado utilizando CBD em ratos não obesos diabéticos relatou uma inibição significativa da insulite, destruição de células beta e ocorrência de diabetes, bem como uma supressão na produção de citocinas relacionadas a resposta do tipo Th-1 (IL-12, IFN- γ e TNF- α) com concomitante aumento da produção de citocinas associadas a resposta do tipo Th-2 (IL-4 e IL-10), sugerindo que o CBD pode ter sido capaz de converter a resposta Th-1 em Th-2 (WEISS *et al.*, 2008). Em estudos realizados em modelos humanos, as IL-4, produzidas a partir de uma resposta do tipo Th-2, parecem exercer um efeito protetor em pacientes com DM1, e isso ocorre através de um mecanismo possivelmente relacionado à eliminação de células de memória específicas contra os antígenos das células beta e dessensibilização de respostas auto-reativas (VASEGHI; JADALI, 2016). Outra pesquisa induziu experimentalmente a DM em ratos com STZ, demonstrando que o CBD foi capaz de reduzir a glicemia pré e pós-prandial nos ratos diabéticos, além de aumentar os níveis de insulina e diminuir os efeitos colaterais da DM, como a produção de produtos finais da glicação avançada, doenças hepáticas e dislipidemia e sugerindo, ainda, que não pode ser descartada a possibilidade da indução da proliferação de células beta pelo CBD (ZORZENON *et al.*, 2019).

Além do CBD, o Δ 9-THC também foi descrito como capaz de diminuir a resposta autoimune em um modelo experimental de DM1 induzida por STZ em roedores, diminuindo significativamente o aumento da glicose sanguínea e a perda da insulina pancreática por meio de mecanismos que envolvem a inibição e/ou a supressão da atividade de linfócitos T e

macrófagos (LI; KAMINSKI; FISCHER, 2001). A ação do $\Delta 9$ -THC se dá através de mecanismos antioxidantes e antiinflamatórios na progressão da doença (MESA *et al.*, 2021).

Considerando-se a multifatorialidade da DM em cães (DAVISON; HERRTAGE; CATCHPOLE, 2012), são necessários estudos realizados nesses animais para compreender-se se o CBD e o $\Delta 9$ -THC seriam capazes de auxiliar na prevenção e controle da DM. Apesar de frequentemente comparado ao DM1, há crescente evidência de que o mecanismo autoimune em cães é pouco frequente, apesar da insulinopenia ao diagnóstico (BRITO-CASILLAS *et al.*, 2021).

4.2.2 Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)

Em gatos, a forma de diabetes *mellitus* mais frequente é a similar à DM2 no homem, caracterizada por resistência à insulina e secreção de insulina reduzida (SIMÕES, 2019). Tanto em felinos quanto em humanos, em grande parte dos casos de DM tipo 2, ocorre a deposição da proteína amilóide nas ilhotas pancreáticas (SILVA, 2014), causando disfunção e perda importante de células β (SIMÕES, 2019). O sistema endocanabinóide, por sua vez, exerce uma influência importante em vários processos e complicações relacionados a essa doença (KUMAWAT; KAUR, 2019).

A obesidade é um fator predisponente para o desenvolvimento de DM2 (SOWERS, 2003), sendo um fator de risco para a doença em gatos e humanos (RAND *et al.*, 2004). Tem-se atualmente bem definida a relação entre acúmulo de gordura, resistência insulínica e DM2 (RICHEY *et al.*, 2009).

A obesidade e/ou a DM2 (SCHEEN, 2009) desregulam o ECS, tornando-o hiperreativo (DI MARZO, 2008). Quando hiperestimulado, o ECS contribui no desenvolvimento da DM2: age de maneira prejudicial na sensibilidade à insulina no metabolismo de órgãos periféricos (como fígado, tecido adiposo e tecido músculo-esquelético), contribui de forma indireta para a apoptose de células β pancreáticas e também com o acúmulo de gordura visceral e obesidade (GRUDEN *et al.*, 2015), favorecendo distúrbios no metabolismo e no balanço energético (SCHEEN, 2009). Dados atuais sugerem que uma hiperativação do ECS também impacta diretamente na homeostase da glicose, independentemente do papel que o sistema exerce no ganho de gordura e balanço energético (VEILLEUX; DI MARZO; SILVESTRI, 2019). Sustentando esta hipótese, pesquisas realizadas em modelos humanos também apontaram uma maior circulação de

endocannabinóides em pacientes com DM2 (GRAPOV *et al.*, 2012; MALLIPEDHI *et al.* 2015).

O bloqueio dos CB1Rs em tecidos como cérebro, pâncreas, tecido adiposo, fígado e músculo esquelético tem influência direta na modulação da deposição de gordura no fígado e tecido adiposo, síntese de ácidos graxos e eliminação de glicose, e por isso esses receptores podem ser um alvo medicamentoso importante para o tratamento da DM2 (ROSENSTOCK, 2008), considerando-se que a DM2 está intimamente relacionada ao acúmulo de gordura abdominal (SCHEEN, 2009). Esse acúmulo de gordura, também chamado de visceral, central ou omental, é um fator muito importante para o desenvolvimento de resistência à insulina (KIM, 2013). Nesse sentido, o rimonabant (RIM) é um medicamento bloqueador dos receptores CB1 (LEITE *et al.*, 2009) que foi licenciado em mais de 50 países (CHRISTESEN *et al.*, 2007) para o tratamento de DM (ROSENSTOCK, 2008) e obesidade em humanos (CHRISTESEN *et al.*, 2007). Esse medicamento já foi testado em cães (RICHEY *et al.*, 2009; KABIR *et al.*, 2015; KIM *et al.*, 2012), e foi relatada uma melhora importante na sensibilidade à insulina e na perda de peso nesses animais (RICHEY *et al.*, 2009). Para o uso humano, porém, ele foi rapidamente removido do mercado por causa de seus efeitos psiquiátricos adversos (CHRISTESEN *et al.*, 2007), e isso se deve possivelmente a sua capacidade de penetrar no cérebro (PASZKIEWICZ *et al.*, 2019). Em estudos realizados em roedores, também foram observados efeitos psiquiátricos adversos nesses animais (ETTARO *et al.*, 2019).

Além do RIM, alguns estudos propõem também a possibilidade de uso de antagonistas dos CB1Rs que não possuam capacidade de penetrar no cérebro, evitando assim os efeitos adversos psiquiátricos observados com o RIM (CHORVAT *et al.*, 2012; ETTARO *et al.*, 2019; PASZKIEWICZ *et al.*, 2019) e apresentando-se assim como uma alternativa mais segura para o tratamento da diabetes (CHORVAT *et al.*, 2012). O bloqueio seletivo de CB1Rs periféricos parece ser o suficiente para alcançar-se os efeitos metabólicos desejados relacionados à sensibilidade à insulina, tolerância a glicose e níveis de triglicerídeos no plasma, os mesmos alcançados com o uso de antagonistas de CB1Rs globais (CHORVAT *et al.*, 2012). Foi descrito o uso em roedores de RTI-1092915, um antagonista seletivo de CB1Rs periféricos, relatando que não houveram efeitos colaterais ou que foram mitigados em comparação ao uso de RIM (ETTARO *et al.*, 2019). Foram realizados também testes pré-clínicos de avaliação da toxicidade do uso de JD5037 em cães da raça Beagle, outro antagonista seletivo de CB1Rs periféricos, e determinou-se uma dose livre de efeitos adversos

de 20mg/kg por dia para machos e 75mg/kg por dia para fêmeas, além do medicamento apresentar uma margem de segurança considerável (KALE *et al.*, 2019).

No mecanismo relacionado à destruição de células- β pancreáticas, os CB1Rs estão localizados nos macrófagos infiltrantes, através dos quais ocorre uma ativação do inflamassoma NLRP3-ASC, um complexo multimolecular intracelular que controla a atividade da enzima proteolítica caspase 1 (JIN; FLAVELL, 2010), e da ativação de IL-1 β e IL-18, que agem como sinalizadores para apoptose células β pancreáticas (JOURDAN *et al.*, 2013). Nesse sentido, sugere-se que os macrófagos que expressam os CB1Rs podem ser novos alvos terapêuticos para o tratamento da DM2 (JOURDAN *et al.*, 2013).

A THCV também pode ser um futuro agente terapêutico para o controle glicêmico de pacientes com DM2 devido ao seu potencial de aumentar os níveis de adiponectina, uma adipocina responsável por sensibilizar o corpo à insulina (KADOWAKI *et al.*, 2006) e de apolipoproteína A-1, a apolipoproteína principal presente no colesterol HDL (MAO; XU; LU, 2017), além de melhorar a função de células- β pancreáticas e diminuir significativamente a glicemia em jejum (JADOON *et al.*, 2016; ABIOYE *et al.*, 2020). Essa substância, por se tratar de uma agonista dos CB1Rs e por isso não apresentar efeitos psicoativos (WARGENT *et al.*, 2013) como o rimonabant, se torna uma potencial importante candidata ao tratamento de DM2 (ABIOYE *et al.*, 2020).

Além dos CB1Rs, os CB2Rs também podem futuramente ser alvos terapêuticos importantes no tratamento da DM2 e suas complicações em cães e gatos. Agonistas dos CB2Rs possuem, entre outras propriedades, ação anti-inflamatória, anti-cancerígena, neuroprotetiva, imunomodulatória e anti-diabética, com estudos, de forma geral, confirmando seu papel no aumento de secreção de insulina, na melhora do estresse oxidativo e sua influência em citocinas inflamatórias (KUMAWAT; KAUR, 2019).

Estudos em roedores vêm ajudando a compreender também de que forma os CB2Rs agem na doença. Foi relatado o uso em ratos com DM2 induzida por STZ de β -carofileno, uma substância antidiabética (LIU *et al.*, 2013) que corresponde a cerca de 35% da composição da *Cannabis sativa* (GERTSCH *et al.*, 2008), e seu efeito estimulador da secreção de insulina provavelmente se deu através dos CB2Rs (BASHA; SANKARANARAYANAN, 2016). Também estudou-se nesse mesmo contexto o efeito do agonista seletivo de CB2Rs SER601, que foi capaz de reduzir os níveis séricos de glicose em ratos com DM2 induzida por STZ através de uma melhora na função das células- β pancreáticas e na secreção sistêmica de insulina (ZHANG *et al.*, 2016). Outra pesquisa

realizada em ratos obesos induzidos por dieta avaliou a ação do agonista de CB2Rs JWH-015, trazendo como resultado uma redução importante nos triglicerídeos, glicemia e ingestão de alimento nesses animais (VERTY *et al.*, 2015).

Exercendo um controle alostérico tanto em CB1Rs quanto em CB2Rs (LAPRAIRIE *et al.*, 2015; MARTÍNEZ-PINILLA *et al.*, 2017), o CBD também vem demonstrando resultados interessantes no controle da DM2 (BIELAWIEC; HARASIM-SYMBOR; CHABOWSKI, 2020; MORRIS *et al.*, 2021). Com ação também em diversos outros receptores e metabólitos, promovendo uma modulação do metabolismo de glicose em estudos com modelos humanos e animais, o CBD possui um potencial promissor de uso em resistência insulínica e DM2, provavelmente também sendo capaz de reduzir e prevenir o dano pancreático associado à resistência insulínica (BIELAWIEC; HARASIM-SYMBOR; CHABOWSKI, 2020). Em um estudo realizado em cães saudáveis que receberam petiscos contendo 4.5mg/kg de CBD por dia durante três semanas, observou-se que o CBD pode ser capaz de influenciar o metabolismo da glicose, o que foi indicado pela alteração do metaboloma dos animais (MORRIS *et al.*, 2021). Alguns indicativos encontrados pelos autores foram a alteração nos níveis de GABA, gliceraldeído e glicosamina (MORRIS *et al.*, 2021).

4.2.3 Diabetes *mellitus* secundária à pancreatite

A pancreatite crônica pode ser definida como uma doença inflamatória do pâncreas exócrino que pode causar perda progressiva de função endócrina e exócrina (AGHDASSI *et al.*, 2011). Ela se difere da pancreatite aguda não pela duração temporal da doença, mas sim pela reversibilidade das alterações histológicas pancreáticas (WATSON, 2012). Considerando-se a relação estreita entre o pâncreas endócrino e exócrino, acredita-se que, apesar de a pancreatite crônica normalmente ser a causa da DM em cães e gatos, o inverso também acontece, com a DM desencadeando a pancreatite crônica nesses animais (DAVISON, 2015).

A pancreatite, em tese, afeta de forma primária o pâncreas exócrino, porém, a resposta inflamatória que ocorre nesse processo através de mediadores como IL-1 β e TNF- α , pelos quais as células beta acabam por ter sensibilidade, acaba causando efeitos deletérios, afetando a função endócrina pancreática (CATCHPOLE *et al.*, 2005). A medida que a doença avança, a DM pode desenvolver-se a partir da pancreatite crônica de forma que ocorre uma extensa destruição do tecido pancreático (WATSON, 2004). Uma das maneiras de se controlar e

prevenir inflamações crônicas é através da utilização de substâncias anti-inflamatórias que agem no ECS, como canabinóides exógenos (HENSHAW *et al.*, 2021). Dessa forma, o CBD é capaz de diminuir os níveis de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , TNF- α , IFN- β , IFN- γ , IL-17, e IL-6 (SALEEM; ANWAR, 2020), podendo ser potencialmente benéfico como um coadjuvante no tratamento de pancreatite em cães e gatos mitigando o risco de desenvolvimento da DM.

A modulação do ECS para o tratamento de pancreatite também já foi descrita em muitos estudos em humanos e roedores (ROMERO-ZERBO *et al.*, 2020; MATSUDA *et al.*, 2005; MICHALSKI *et al.*, 2007; ZHANG *et al.*, 2014; MICHALSKI *et al.*, 2008). Realizou-se um estudo em ratos (portadores de pré-diabetes e doença hepática gordurosa não alcoólica) com um canabinóide sintético atípico (Abn-CBD), um derivado do CBD que, assim como o próprio CBD, também não possui efeitos psicoativos (ROMERO-ZERBO *et al.*, 2020). O estudo concluiu que o Abn-CBD foi capaz de controlar a hiperinsulinemia, diminuir a inflamação pancreática, induzir proliferação de células β e também proteger as células β remanescentes sem alterar sua função (ROMERO-ZERBO *et al.*, 2020). Outros efeitos relatados na literatura acerca da modulação do ECS em pancreatopatias foram o aumento da sobrevida e melhora da pressão arterial média em roedores com pancreatite necrotizante com o uso de AM251, um antagonista dos CB1Rs (MATSUDA *et al.*, 2005); efeito anti-inflamatório, efeito analgésico intenso e diminuição da extensão da patologia em roedores com pancreatite aguda utilizando HU210, um agonista sintético dos CB1Rs e CB2Rs (MICHALSKI *et al.*, 2007); propriedades analgésicas e de proteção tecidual com o uso de LY3038404 HCl, um agonista sintético dos CB2Rs, em ratos com pancreatite crônica (ZHANG *et al.*, 2014); e o potencial de prevenir a pancreatite crônica, diminuir a velocidade de destruição do parênquima pancreático e reverter a fibrose pancreática em humanos (MICHALSKI *et al.*, 2008).

A partir da literatura analisada e os resultados positivos no tratamento da doença com agonistas dos CB1Rs e CB2Rs, conclui-se que na pancreatite crônica o ECS está com sua atividade reduzida (MICHALSKI *et al.*, 2008). Considerando-se os estudos realizados em roedores e humanos e o fato de que o ECS possui funções e componentes muito semelhantes entre as diversas espécies animais (COELHO *et al.*, 2021), levanta-se a hipótese de que uma modulação para estimular o ECS com agonistas dos CB1Rs e CB2Rs pode ser um alvo medicamentoso promissor para o tratamento de pancreatite crônica em cães e gatos, e assim consequentemente evitando-se ou diminuindo a progressão da DM nesses animais.

4.3 Hipercortisolismo

O hipercortisolismo caracteriza-se por uma condição em que os efeitos de cortisol encontram-se persistentemente elevados, ocasionando uma sintomatologia proveniente dos efeitos gliconeogênicos, imunossupressores, anti-inflamatórios e catabólicos dessa substância (DE MARCO, 2019). Os glicocorticóides são capazes de antagonizar os efeitos da insulina e, assim, um aumento crônico na presença dos efeitos glicocorticoides é capaz de induzir uma resistência insulínica no tecido muscular, adiposo e em hepatócitos (MICELI, 2012), afetando as células beta pancreáticas possivelmente através de um mecanismo de esgotamento por esforço excessivo para compensar essa resistência e assim estabelecendo DM (MICELI, 2017).

O trilostano (Vetoryl®) vem sendo cada vez mais utilizado para tratamento do hipercortisolismo canino e felino, agindo através da inibição da enzima esteroidogênica 3- β -hidroxiesteroide desidrogenase, que por sua vez suprime a produção de progesterona e seus produtos finais como o cortisol (DE MARCO, 2019), mineralocorticóides e esteróides sexuais (MACHADO, 2010).

Estudos em modelos humanos e animais vem demonstrando os efeitos da modulação do sistema endocanabinóide na produção de progesterona. Realizou-se um estudo em ratos fêmeas da linhagem Wistar em que foi administrada uma dose de 200ml/kg e 400ml/kg de extrato etanólico de *Cannabis sativa* para entender-se o efeito da substância sobre os níveis de progesterona e estrógeno, e observou-se nesses animais que, no vigésimo primeiro dia, no grupo que recebeu 200ml/kg de extrato etanólico de *Cannabis sativa*, ocorreu uma redução de aproximadamente 80% na concentração sérica de progesterona (OKEREKE; ONUOHA, 2015). A diminuição nos níveis de progesterona sérica com o uso de THC e AEA também foi relatada em um estudo em ratos na terceira semana de gestação, possivelmente agindo através de um mecanismo que atua nos neurotransmissores hipotalâmicos (WENGER *et al.*, 1997).

Administrou-se, em outro estudo, agonistas dos CB1Rs e CB2Rs em ovelhas 10 dias pós-estro, e esses canabinóides foram capazes de reduzir em 80% a concentração de progesterona para valores abaixo de 1ng/ml 48 horas após a administração (TSUTAHARA *et al.*, 2011). Outra pesquisa realizada *in vitro* com o corpo lúteo de bovinos concluiu que tanto os agonistas dos CB1Rs e dos CB2Rs quanto os inibidores da FAAH, enzima endocanabinóide (DAINESE *et al.*, 2020) responsável pela hidrólise de lipídeos bioativos

como o 2-AG (UEDA *et al.*, 2000), reduziram a concentração de progesterona (WEEMS, 2009).

Pesquisas buscaram também entender os efeitos do uso da *Cannabis sativa* na produção de cortisol. Estudos utilizando Δ 9-THC demonstraram que uma exposição aguda a este princípio ativo é capaz de aumentar os níveis de cortisol; porém, uma administração crônica de Δ 9-THC é capaz de desencadear uma resposta rápida de tolerância do hipotálamo, atenuando a resposta do cortisol ao Δ 9-THC (RANGANATHAN *et al.*, 2009). Observou-se também uma resposta diminuída ao estresse, uma resposta atenuada do cortisol ao despertar e uma curva diurna de cortisol mais achatada em humanos em relação à exposição crônica à *Cannabis sativa* de acordo com um estudo recente (GLODOSKY; CUTTLER; MCLAUGHLIN, 2021). Da mesma forma, pesquisas realizadas em modelos humanos também sugerem que o uso crônico de *Cannabis* pode ser capaz de evitar a secreção exagerada de glicocorticóides, o que pode possivelmente ser explicado por uma interferência no sistema endocanabinóide a partir de um mecanismo que age restringindo a ativação o eixo HPA (CUTTLER *et al.*, 2017).

Além do Δ 9-THC, compostos inibidores da enzima FAAH também parecem modular negativamente o eixo HPA (PATEL *et al.*, 2004). Dessa forma, o bloqueio da FAAH modifica a sinalização endocanabinóide (CIPPITELLI *et al.*, 2008), reduzindo a liberação de corticosterona em roedores (PATEL *et al.*, 2004).

A partir disso, levanta-se a hipótese de, eventualmente, o uso crônico de *Cannabis sativa* ou de inibidores da enzima FAAH em pacientes com hipercortisolismo ser capaz de mitigar a produção de cortisol, ou ainda favorecer um controle mais rígido da doença com doses mais baixas de trilostano. Dessa forma, entende-se a importância da realização de estudos em modelos de cães e gatos para se avaliar de que forma esses compostos agem no metabolismo desses animais e se eles poderiam de fato atuar de forma adjuvante no tratamento do hipercortisolismo.

4.4 Hipocortisolismo

O hipocortisolismo em cães e gatos é uma doença resultante da deficiência na secreção de mineralocorticóides e glicocorticóides (GRECO, 2007). Pode ser primário, quando o córtex adrenal é destruído por um processo inflamatório imunomediado ou outros processos patológicos menos frequentes (BOAG *et al.*, 2014), ou secundário, quando há uma

produção deficiente de hormônio adenocorticotrófico (ACTH) (KINTZER; PETERSON, 1997).

A ativação das células T está envolvida no processo de doenças imunomediadas, como no hipoadrenocorticismismo canino primário (BOAG *et al.*, 2014). Em doenças imunomediadas, ocorre um ataque a antígenos próprios mediados pelas células B e T (SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010). Com uma ação majoritariamente mediada por CB2Rs, os canabinóides agem modulando a proliferação e a apoptose de linfócitos T e B (KLEIN, 2005) quando utilizados em concentrações adequadas, atenuando assim respostas inflamatórias (RIEDER *et al.*, 2010). Os 4 principais mecanismos de ação são a indução da apoptose, inibição da proliferação celular, inibição da produção de citocinas e indução de células T regulatórias (RIEDER *et al.*, 2010).

Pesquisas realizadas em roedores também suportam essa hipótese, sugerindo que o Δ^9 -THC é capaz de induzir a apoptose em células T e macrófagos *in vitro* (ZHU; FRIEDMAN; KLEIN, 1998) e *in vivo* (MCKALLIP *et al.*, 2002). O CBD também possui propriedades imunomodulatórias, interagindo com diversos receptores que são capazes de diminuir a secreção de citocinas inflamatórias e assim controlando a resposta imune (MESA *et al.*, 2021).

No hipocortisolismo, a resposta imune é, predominantemente, uma resposta do tipo Th1 (PAPANICOLAOU, 1997). Nesse sentido, analisou-se um estudo em que a administração de CBD foi capaz de alterar o perfil de citocinas em um roedor com DM1, uma doença autoimune, aumentando a produção de IL-4 e IL-10 e diminuindo a produção de IFN- γ (WEISS *et al.*, 2008). Assim, sugere-se que houve uma conversão da resposta majoritariamente Th1 em uma resposta Th2 (CRANE; FORRESTER, 2005; CHAN *et al.*, 1991). Hipotetiza-se que essa conversão seja capaz de aliviar a doença assim como ocorre em outras doenças autoimunes em humanos, como DM1 e esclerose múltipla (CRANE; FORRESTER, 2005).

Considerando-se que o hipocortisolismo primário é uma doença desafiadora por causa de seus sinais clínicos inespecíficos (BOAG *et al.*, 2014), a utilização de uma terapia endocanabinóide é um recurso interessante a ser explorado, possivelmente aumentando-se assim o leque de possibilidades terapêuticas adjuvantes para o controle da doença. Contudo, a exemplo da DM1, quando o diagnóstico da doença é realizado normalmente o processo autoimune já destruiu a maior parte do tecido funcional glandular de forma irreversível, sendo mandatória a suplementação hormonal para o tratamento da doença estabelecida. Porém,

reitera-se que eventualmente frente a um diagnóstico precoce, eventualmente haja viabilidade da aplicação desta terapia complementar.

4.5 Obesidade

A obesidade é a doença nutricional mais comum em cães e gatos (GERMAN, 2006), e está associada a alterações metabólicas e hormonais importantes (ZORAN, 2010). Estudos determinaram uma prevalência aproximada do sobrepeso de 6 a 52% em gatos e de 18 a 44% em cães (COLLIARD *et al.*, 2009).

Existem dois tipos de tecido adiposo: o tecido adiposo marrom, responsável pela termogênese e pelo gasto calórico em repouso e em exercício, e o tecido adiposo branco, que armazena gordura e secreta hormônios (ROSSI *et al.*, 2018). Esses hormônios são chamados de adipocinas (GERMAN *et al.*, 2010), um conjunto de peptídeos que sinalizam o status funcional do tecido adiposo a diversos órgãos periféricos como fígado, cérebro, pâncreas, sistema imune, sistema muscular, entre outros (FASSHAUER, BLÜHER, 2015). A função de secretar hormônios classifica, dessa forma, o tecido adiposo como um órgão endócrino (GERMAN *et al.*, 2010). Sendo assim, entende-se de que forma essa doença está intimamente relacionada a diversas outras, como DM2, hiperlipidemia, hipertensão, câncer e doenças cardiovasculares (KOPELMAN, 2000).

Em seres humanos, a síndrome metabólica (SM) é uma doença relacionada a um estilo de vida sedentário e à obesidade (BECK-NIELSEN, 2013), sendo caracterizada por pressão sanguínea alta, hiperglicemia, dislipidemia e a própria obesidade (MASLOV *et al.*, 2019). Os cães não desenvolvem todos os componentes da SM que ocorre em humanos, e por isso a doença similar nesses animais é chamada de síndrome metabólica relacionada à obesidade (SMRO) (LUCENA *et al.*, 2019). O desenvolvimento da resistência insulínica na SM e/ou na SMRO está relacionada à obesidade, quando os níveis de insulina sanguínea se elevam para manter o metabolismo de ácidos graxos e glicose adequado (WHALEY-CONNELL; MCCULLOUGH; SOWERS, 2011). Com a elevação dos níveis de insulina, consequentemente ocorre crescimento e divisão de adipócitos, que por sua vez produzem adipocinas e citocinas inflamatórias (WHALEY-CONNELL; MCCULLOUGH; SOWERS, 2011). Além disso, em um estado de obesidade e sobrepeso, há uma inflamação pancreática e hepática (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011) e uma infiltração de células do sistema imune no tecido adiposo, que por sua vez também fazem a liberação de citocinas inflamatórias

(ANDERSON; GUTIERREZ; HASTY, 2010). Com esse processo, ocorre a ativação do inflamassoma e dos *toll-like receptors* (TLRs) (SCHRODER; ZHOU; TSCHOPP, 2010) e liberação de IL-1 β , TNF- α e IL-6 (RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ *et al.*, 2013).

O envolvimento do ECS no controle do peso corporal é complexo (MURPHY; LE FOLL, 2020), com um papel extremamente importante no controle energético metabólico (ROSSI *et al.*, 2018) que abrange desde o SNC até órgãos periféricos, como órgãos envolvidos na digestão e tecido adiposo (MURPHY; LE FOLL, 2020). O receptor CB1 em particular está envolvido no processo de metabolismo da glicose e de lipídeos (ROSSI *et al.*, 2018), sendo reconhecido como um alvo potencialmente importante para tratar a obesidade (PACHER; BÀTKAI; KUNOS, 2006; BELLOCCHIO, 2006; DUFFY; RADER, 2007; ROSSI *et al.*, 2018; ABDEL-MAGID, 2021; YADAV; MURUMKAR, 2018).

Assim como foi citado anteriormente para o tratamento de DM2, a utilização de RIM (antagonista dos CB1Rs) para o tratamento de obesidade já foi testada em diversos estudos em animais (COLOMBO *et al.*, 1998; ARNONE *et al.*, 1997; TRILLOU *et al.*, 2003), sendo alguns desses estudos realizados em cães (HARRISON *et al.*, 2007; *et al.*, 2009; KIM *et al.*, 2012; KIM, 2013). Nesses animais, o RIM foi capaz de reduzir o peso corporal e a gordura abdominal sem alterar outros tecidos (RICHEY *et al.* 2009) e também de melhorar a resistência à insulina (KIM, 2013). Acerca do mecanismo de ação do RIM, em alguns estudos realizados em humanos a melhora da resistência insulínica teve uma relação direta com a diminuição importante da gordura visceral (DESPRÉS *et al.*, 2005; PI-SUNYER *et al.*, 2006; VAN GAAL *et al.*, 2008). Outra hipótese acerca do mecanismo de ação do RIM é que a ação do medicamento seja mediada pela adiponectina, visto que em uma das pesquisas realizadas onde foram utilizados cães, nos animais recebendo placebo não houve um aumento nos níveis de adiponectina plasmática como nos que receberam RIM (KIM *et al.*, 2012). Assim, acredita-se que o RIM aja tanto através de vias mediadas pela adiponectina, quanto através de vias não mediadas pelo ENS (WATANABE *et al.*, 2009).

Levando-se em conta os efeitos adversos psiquiátricos causados em humanos com o uso do RIM já citados anteriormente (CHRISTESEN *et al.*, 2007), entende-se a importância do teste de canabinóides que interajam com os CB1Rs periféricos com passagem limitada através da barreira hematoencefálica a fim de evitar tais efeitos (HIRSCH; TAM, 2019) principalmente em cães, já que esses animais possuem uma maior quantidade de CB1Rs em locais como medula oblonga e cerebelo (SILVER, 2021). Nesse sentido, o AM6545 (um antagonista neutro de CB1Rs que não é capaz de penetrar no cérebro) melhorou a esteatose

hepática, a sensibilidade à insulina, e a dislipidemia (TAM *et al.*, 2010) enquanto reduziu a ingestão de alimento o peso corporal em animais obesos (CLUNY *et al.*, 2010; ARGUETA; DIPATRIZIO, 2017; BOWLES *et al.*, 2015). O JD5037, também um antagonista dos CB1Rs periféricos, produz os mesmos efeitos, com uma eficácia igual ao ibipinabant (TAM *et al.*, 2012). Existem ainda outros canabinóides que agem de forma similar a esses compostos ainda pouco estudados, como BPR0912, NESS06SM, URB447, Compound 1, Compound D4, Compound 6a, Compound 2p e TXX-522 (HIRSCH; TAM, 2019).

Os CB2Rs também parecem exercer um efeito positivo no controle da obesidade, com envolvimento no processo de homeostase energética (VERTY *et al.*, 2015). Nesse sentido, o efeito anti-inflamatório do uso de CBD nessa doença pode estar relacionado a sua ação nos CB2Rs, atenuando o efeito desses receptores na atividade das células do sistema imune (CASSANO *et al.*, 2017). Outra possibilidade é a utilização de agonistas dos CB2Rs, o que foi demonstrado em um estudo utilizando roedores, em que o uso crônico de JWH-015 foi capaz de atenuar o ganho de peso em ratos não obesos, o que foi indicado também pelo aumento de marcadores de lipólise no tecido adiposo branco (VERTY *et al.*, 2015).

Por outro lado, além da ativação dos receptores canabinóides propriamente ditos, o CBD e o THC também influenciam em outros processos na obesidade ativando outros tipos de receptores (CAVALHEIRO *et al.*, 2021). O CBD possui a capacidade de interagir também com PPARs, sendo responsável por ativar a atividade transcricional do receptor PPAR- γ , que por sua vez faz o controle de processos como formação de adipócitos, sensibilidade à insulina e ativação da resposta inflamatória (CAVALHEIRO *et al.*, 2021). Juntamente com o THC, ele também interage com o receptor de adenosina A2A, sendo seus possíveis mecanismos de ação a inibição da recaptção da adenosina de terminais nervosos e atuação como agonista desses receptores, modulando assim atividade de células inflamatórias (MAGEN *et al.*, 2009). Em estudo realizado com roedores onde avaliou-se a ação anti-inflamatória do CBD e o THC e sua relação com o receptor A2A, observou-se uma diminuição nos níveis de TNF- α (CARRIER; AUCHAMPACH; HILLARD, 2006).

Levantou-se a hipótese, também, de o THC auxiliar no tratamento da obesidade agindo como um antagonista do endocanabinóide 2-AG (FOLL *et al.*, 2013). considerando-se que altos níveis periféricos de 2-AG têm uma correlação importante com obesidade visceral (BLÜHER *et al.*, 2006; CÔTÉ *et al.*, 2007; DI MARZO *et al.*, 2008). Outras hipóteses acerca do mecanismo de ação do THC são que possivelmente o seu uso crônico de induza uma

diminuição no tecido adiposo, além de estar associado a uma diminuição de peso corporal em animais (FOLL *et al.*, 2013),

Por cães acumularem gordura de forma similar a seres humanos, com depósitos de gordura visceral e subcutânea (RICHEY *et al.* 2009), tornam-se também ainda mais relevantes os estudos realizados em seres humanos acerca do uso de canabinóides endógenos e exógenos para o tratamento da obesidade em medicina veterinária.

5 DISCUSSÃO

Este trabalho é uma revisão bibliográfica sobre a utilização da terapia endocanabinóide em doenças endócrinas e metabólicas voltada para a aplicação em cães e gatos. Por se tratar de um assunto praticamente não explorado em medicina veterinária, grande parte da bibliografia utilizada foi extrapolada de estudos realizados em medicina humana, apesar de muitos deles serem realizados em modelos de roedores. Tem-se atualmente que o sistema endocanabinóide dos animais possui essencialmente as mesmas características entre as diferentes espécies (SILVER, 2019), e por isso acredita-se que este trabalho possa vir a ser uma base importante para embasar futuras pesquisas acerca da terapia endocanabinóide voltada a doenças endócrinas e metabólicas em pequenos animais a partir das hipóteses aqui levantadas.

Há um grande número de relatos anedóticos no que tange o uso de canabinóides endógenos e exógenos em cães e gatos, com boas respostas clínicas ao tratamento de diversas patologias, como doenças autoimunes, obesidade, câncer, osteoartrite, diabetes, entre outras (CITAL *et al.*, 2021). Além dos relatos anedóticos, já existem também muitos artigos que suportam cientificamente o uso desses compostos, demonstrando uma melhora clínica nos animais com câncer (HENRY *et al.*, 2020; BURANAKARN, 2020), dor e inflamação (MOSLEY *et al.*, 2021; WALLACE *et al.*, 2020; BRIOSCHI *et al.*, 2020; GAMBLE *et al.*, 2018; KOGAN; HELLYER; DOWNING, 2020), convulsão (MORROW; BELSHAW, 2020; GESELL *et al.*, 2013; CHESHER; JACKSON, 1974) e ansiedade (COPAS; AMAZONAS; BRANDON, 2021; MORRIS *et al.*, 2020; PEYTON *et al.*, 2021; YU; RUPASINGHE, 2021; CORSETTI *et al.*, 2021) com o uso de canabinóides.

De acordo com a pesquisa realizada, a utilização de CBD, THC e outros canabinóides endógenos e exógenos em veterinária vem crescendo e sendo cada vez mais documentada em artigos científicos, mas dados acerca da segurança e efeitos adversos ainda são extremamente escassos e são também, em sua maioria, voltados para a intoxicação acidental com *Cannabis* recreativa (CHICOINE *et al.*, 2020). Nesse sentido, a maioria dos artigos encontrados em cães e gatos mantiveram o foco no uso principalmente do CBD (RITTER *et al.*, 2020; COPAS; AMAZONAS; BRANDON, 2021; BRUTLAG, 2021; VAUGHN; KULPA; PAULIONIS, 2021; DEABOLD *et al.*, 2019; KULPA *et al.*, 2021; BRUTLAG; HOMMERDING, 2018; COELHO *et al.*, 2021;) e do THC (BRUTLAG, 2021; RITTER *et al.*, 2020; CHICOINE *et al.*, 2020; HERKENHAM *et al.*, 1990; CITAL *et al.*, 2021; COPAS;

AMAZONAS; BRANDON, 2021; COELHO *et al.*, 2021). Considerando-se que existem muitos canabinóides sintéticos já utilizados em medicina humana que podem ser de grande interesse também para a medicina veterinária, sugere-se a realização de estudos para verificar de que forma moléculas agonistas e antagonistas dos receptores canabinóides como o rimonabant, RTI-1092915, WH-015, JD5037, BPR0912, AM6545, entre outras diversas substâncias disponíveis atualmente, agem no organismo dos animais domésticos.

Artigos científicos abordando a farmacologia dos canabinóides também foram encontrados, em sua maioria, sobre CBD e THC (IFFLAND; GROTENHERMEN, 2017; YU; RUPASINGHE, 2021; CHICOINE *et al.*, 2020; GAMBLE *et al.*, 2018; DEABOLD *et al.*, 2019; FERNÁNDEZ-TRAPERO *et al.*, 2020; KULPA *et al.*, 2021; KALE *et al.*, 2019). Nesse sentido, a maior parte dos estudos trata da utilização em cães, sendo apenas um dos artigos encontrados acerca da farmacocinética da *Cannabis* em gatos (KULPA *et al.*, 2021). A partir disso, reitera-se novamente a importância das pesquisas sobre outros canabinóides para uso em veterinária.

No que tange o uso da terapia endocanabinóide em doenças endócrinas e metabólicas, acredita-se que a DM e a obesidade sejam as patologias mais estudadas e aprofundadas até então, inclusive na medicina veterinária. Considerando-se que a obesidade e a DM influenciam de forma muito negativa a saúde, longevidade e qualidade de vida de cães e gatos (GERMAN, 2006) e conseqüentemente de seus tutores (NIESSEN *et al.*, 2012), abordagens que possam trazer novas opções de tratamento podem vir a ser muito interessantes.

Entende-se que as características funcionais e de localização anatômica dos receptores canabinóides são essencialmente as mesmas entre as espécies (SILVER, 2019), o que pode ser exemplificado com um estudo destinado a mapear a distribuição dos CB1Rs em cães, que demonstrou uma distribuição espacial desses receptores similar ao que se observa em outras espécies animais (FREUNDT-REVILLA *et al.*, 2017). Apesar disso, sabe-se também que há diferenças na localização e quantidade de receptores canabinóides interespecies e intraespecies (SILVER, 2019), o que já foi demonstrado no modelo canino, em que a quantidade de CB1Rs no cerebelo é maior do que em outras espécies, predispondo esses animais a uma intoxicação por THC com doses mais baixas do canabinóide (HERKENHAM *et al.*, 1990). Dessa forma, para que seja possível entender o mecanismo de ação de cada canabinóide no organismo dos diversos animais, estudos mais específicos precisam ser realizados, tanto quanto a ação dos compostos, quanto em relação à localização anatômica e densidade dos receptores.

Em relação a obesidade, a literatura traz que cães acumulam gordura de forma similar a humanos (RICHEY *et al.* 2009). Além disso, no que tange causas, consequências e mecanismos patofisiológicos, existem muitas similaridades entre a obesidade humana, canina (TVARIJONAVICIUTE; MUÑOZ-PRIETO; MARTINEZ-SUBIELA, 2020) e felina (HOENIG, 2006). Acredita-se que isso pode ser muito relevante ao aplicar-se conhecimentos sobre a doença assimilados partir da literatura humana em estudos nesses animais.

O uso de rimonabant para o tratamento da obesidade e DMT2 foi bastante abordado neste trabalho. Já foi demonstrado que em humanos este medicamento, apesar da eficácia clínica em melhorar a sensibilidade à insulina e induzir a perda de peso, acabou trazendo muitos efeitos adversos psiquiátricos, sendo removido do mercado (CHRISTESEN *et al.*, 2007). Sendo assim, apesar de também demonstrar eficácia clínica em cães (RICHEY *et al.*, 2009), não se sabe se o RIM também traz efeitos adversos psicológicos nesses animais. Em gatos, apesar de não ter-se encontrado estudos sobre a utilização desse medicamento, tem-se além da similaridade do ECS entre os animais (SILVER, 2019), o fato de felinos domésticos serem bom modelo experimental para DM2 porque neles a doença ocorre de forma natural, sendo considerados inclusive melhor do que a utilização de ratos para estudos, em que a DM2 acaba sendo induzida por medicamentos (WALLIS; RAFFAN, 2020). Sendo assim, hipotetiza-se que o RIM possa agir de forma similar em gatos.

Outro ponto interessante a ser relevado é sobre a relação entre o ECS, cortisol e o uso de *Cannabis*, o que é muito importante na abordagem especialmente de doenças como o hipercortisolismo. Em humanos, o uso crônico de *Cannabis* parece desregular de uma forma complexa o eixo HPA basal e relacionado ao estresse (SHARKEY; WILEY, 2016). Um aumento nos níveis séricos de cortisol parece ocorrer com o uso agudo de *Cannabis*, e uma atenuação da resposta e secreção de glicocorticóides parece ser atenuada a medida que o uso se torna crônico (RANGANATHAN *et al.*, 2009; GŁODOSKY; CUTTLER; MCLAUGHLIN, 2021; CUTTLER *et al.*, 2017). De qualquer forma, os resultados de muitos estudos parecem divergir, o que pode se dar devido a dose escolhida, a substância utilizada (em alguns estudos utilizou-se *Cannabis*, e em outros apenas o THC), ao modelo utilizado para o estudo (roedores, humanos ou cães), a raça do animal quando aplicável, ao tempo de utilização da substância, entre diversos outros fatores. Este fato reforça a necessidade de aplicar-se estudos específicos em cães e gatos com uma uniformização de substâncias, doses e tempo de estudo, para que assim não hajam variáveis que possam tornar o resultado incongruente.

CONCLUSÃO

Nos últimos anos, a crescente humanização dos animais domésticos trouxe uma preocupação maior por parte dos tutores com a saúde e qualidade de vida dos cães e gatos (VIANA; MOTHÉ; MOTHÉ, 2020). Assim, com a maior divulgação e disponibilização de produtos derivados de *Cannabis* no mercado, houve um aumento exponencial na procura e interesse por tratamentos alternativos (DE BRIYNE *et al.*, 2021) que possam atenuar os efeitos colaterais trazidos por terapias convencionais.

A inegável influência do ECS na regulação de mecanismos endócrinos e metabólicos está amparada em evidências oriundas de estudos *in vitro*, modelos animais, ser humano e alguns estudos em cães e gatos, apresentando uma função regulatória muito importante na secreção hormonal e no controle de balanço energético (PAGOTTO *et al.*, 2006). Os efeitos hormonais desse sistema são majoritariamente mediados pela ligação de canabinóides endógenos e exógenos aos CB1Rs e CB2Rs, presentes em uma vasta gama de órgãos relacionados à função endócrina como tireóide, adrenal, hipófise, testículos, ovários, células- β pancreáticas e adipócitos (MEAH *et al.*, 2021).

Considerando-se a similaridade entre a função e os componentes ECS nas diversas espécies animais, levanta-se a hipótese de que os inúmeros benefícios aqui relatados em seres humanos com o uso de terapias para modulação desse sistema sejam aplicáveis a animais de companhia, principalmente cães e gatos (COELHO *et al.*, 2021). Não limitando-se apenas ao uso de *Cannabis* e seus fitocannabinóides, mas também explorando os diversos canabinóides sintéticos que vêm sendo cada vez mais estudados, a realização de pesquisas para entender-se melhor a farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e eficácia da modulação do ECS em animais pode trazer avanços enormes para o tratamento de doenças endócrinas e metabólicas de cães e gatos em medicina veterinária.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-MAGID, A. F. Cannabinoid Receptor Agonists for the Potential Treatment of Pain, Neurological Disorders, Fibrotic Diseases, Obesity, and Many More. **ACS Medical Chemistry Letters**, v. 21, n. 8, p. 1188-1190, July 2021. DOI: 10.1021/acsmchemlett.1c00331.
- ABIOYE, A. *et al.* Δ 9-Tetrahydrocannabivarin (THCV): a commentary on potential therapeutic benefit for the management of obesity and diabetes. **Journal of Cannabis Research**, v. 2, n. 6, Jan. 2020. DOI: 10.1186/s42238-020-0016-7.
- AGHDASSI, A. A. *et al.* Animal models for investigating chronic pancreatitis. **Fibrogenesis & Tissue Repair**, Griefswald, v. 4, 2011. DOI: 10.1186/s42238-020-0016-7.
- AL-MASSADI, O. *et al.* Peripheral Endocannabinoid System-Mediated Actions of Rimonabant on Growth Hormone Secretion are Ghrelin-Dependent. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 22, n. 11, p. 1127-1136, Aug.. 2010. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2010.02065.x.
- ALEXANDER, S. P. H.; BENSON, H. E.; FACCENDA, E. PAWSON, A. J.; SHARMAN, J. L.; SPEDDING, M.; PETERS, J. A.; HARMAR, A. J. The Concise Guide to Pharmacology 2013/14: G Protein-coupled Receptors. **British Journal of Pharmacology**, v. 170, n. 8, p. 1459-1581, Dec. 2013. DOI: 10.1111/bph.12445.
- ANDERSON, E. K.; GUTIERREZ, D. A.; HASTY, A. H. Adipose Tissue Recruitment of Leukocytes. **Current Opinion in Lipidology**, v. 21, n. 3, p. 172-177, June 2010. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283393867.
- ARIAS, E. A. S.; GARCÍA, J. D.; CASTILLO, V. A. Pharmacological treatment with cabergoline in three cats with acromegaly. **Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias**, Buenos Aires, v. 30, p. 316-321, Apr. 2017. DOI: 10.17533/udea.rccp.v30n4a07.
- ARGUETA, D. A.; DIPATRIZIO, N. V. Peripheral endocannabinoid signaling controls hyperphagia in western diet-induced obesity. **Physiology and Behavior**, v. 171, p. 32-39, Mar. 2017. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.12.044.
- ARNONE, M. *et al.* Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. **Psychopharmacology**, v. 132, p. 104-106, July 1997. DOI: 10.1007/s002130050326.
- ATKINSON, M. A.; LEITER, E. H. The NOD mouse model of type 1 diabetes: As good as it gets? **Nature Medicine**, v. 5, n. 6, p. 601-604, June 1999. DOI: 10.1038/9442.
- BASHA, R. H.; SANKARANARAYANAN, C. β -Caryophyllene, a natural sesquiterpene lactone attenuates hyperglycemia mediated oxidative and inflammatory stress in experimental diabetic rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 245, n. 5, p. 50-58, Feb. 2016. DOI: 10.1016/j.cbi.2015.12.019.

BECK-NIELSEN, H. Introduction and Definition of the Metabolic Syndrome. *In: BECK-NIELSEN, H. **The Metabolic Syndrome***. 1st. ed. Vienna: Springer, 2013. v. 1, cap. 1, p. 1-6. DOI: 10.1007/978-3-7091-1331-8.

BERK, B. A. *et al.* Investigating owner use of dietary supplements in dogs with idiopathic epilepsy. **Research in Veterinary Science**, v. 119, p. 276-284, Aug. 2018. DOI: 10.1016/j.rvsc.2018.07.004.

BIELAWIEC, P.; HARASIM-SYMBOR, E.; CHABOWSKI, A. Phytocannabinoids: Useful Drugs for the Treatment of Obesity? Special Focus on Cannabidiol. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, n. 114, Mar. 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.00114.

BELLOCCHIO, L.; MANCINI, G.; VICENNATI, V.; PASQUALI, R.; PAGOTTO, U. Cannabinoid receptors as therapeutic targets for obesity and metabolic diseases. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 6, n. 6, p. 586-591, Dec. 2006. DOI: 10.1016/j.coph.2006.09.001.

BIFULCO, M. *et al.* Endocannabinoids in endocrine and related tumours. **Endocrine-Related Cancer**, Napoli, v. 15, n. 2, p. 391-408, June 2008. DOI: 10.1677/ERC-07-0258.

BLÜHER, M. *et al.* Dysregulation of the Peripheral and Adipose Tissue Endocannabinoid System in Human Abdominal Obesity. **Diabetes**, v. 55, n. 11, p. 3053-3060, Nov. 2006. DOI: 10.2337/db06-0812.

BOAG, A. M.; CATCHPOLE, B. A Review of the Genetics of Hypoadrenocorticism. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 4, p. 96-101, Dec. 2014. DOI: 10.1053/j.tcam.2015.01.001.

BOW, E. W.; RIMOLDI, J. M. The structure–function relationships of classical cannabinoids: CB1/CB2 modulation. **Perspectives in medicinal chemistry**, v. 8, p. 17-39, June 2016. DOI: 10.4137/PMc.s32171.

BOWLES, N. P. *et al.* A peripheral endocannabinoid mechanism contributes to glucocorticoid-mediated metabolic syndrome, **Proceedings of the National Academy of Science**, v. 112, n. 1, p. 285-290, Jan. 2015. DOI: 10.1073/pnas.1421420112.

BOYD, S. T. The Endocannabinoid System. **Pharmacotherapy**, v. 26, n. 12, p. 128S-221S, Jan. 2012. DOI: 10.1592/phco.26.12part2.218S.

BRIOSCHI, F. A. *et al.* Oral Transmucosal Cannabidiol Oil Formulation as Part of a Multimodal Analgesic Regimen: Effects on Pain Relief and Quality of Life Improvement in Dogs Affected by Spontaneous Osteoarthritis. **Animals**, v. 10, n. 9, Aug. 2020. DOI: 10.3390/ani10091505.

BRITO-CASILLAS, Y. *et al.* Studying the heterogeneous pathogenesis of canine diabetes: Observational characterization of an island population. **Veterinary Medicine and Science**, v. 1, n. 11, Feb. 2021. DOI: 10.1002/vms3.452.

BRUTLAG, A. Toxicology. *In: CITAL, S. et al. Cannabis Therapy in Veterinary Medicine*. 1. ed. Cham: Springer, 2021. v. 1, cap. 3, p. 61-83. DOI: 10.1007/978-3-030-68317-7.

BRUTLAG, A.; HOMMERDING, H. Toxicology of Marijuana, Synthetic Cannabinoids, and Cannabidiol in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 8, n. 6, p. 1087-1102, Nov. 2018. DOI: 10.1016/j.cvsm.2018.07.008.

BURANAKARN, V. Sarcoma Cancer Treatment using Extracted Cannabis Oil in Cat. **International Journal of Science and Innovative Technology**, v. 3, n. 1, p. 35-40, Jan. 2020.

CARRIER, E. J.; AUCHAMPACH, J. A.; HILLARD, C. J. Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: A mechanism of cannabinoid immunosuppression. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 20, p. 7895-7900, May 2006. DOI: 10.1073/pnas.0511232103.

CASSANO, T. *et al.* Cannabinoid Receptor 2 Signaling in Neurodegenerative Disorders: From Pathogenesis to a Promising Therapeutic Target. **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, n. 30, Feb. 2017. DOI: 10.3389/fnins.2017.00030.

CATCHPOLE, B. *et al.* Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks? **Diabetologia**, v. 48, p. 1948-1956, Sept. 2005. DOI: 10.1007/s00125-005-1921-1.

CAVALHEIRO, E. K. F. F. *et al.* Cannabis sativa as a Treatment for Obesity: From Anti-Inflammatory Indirect Support to a Promising Metabolic Re-Establishment Target. **Cannabis and Cannabinoid Research, Ahead of Print**, July 2021. DOI: 10.1089/can.2021.0016.

CHAN, S. H. *et al.* Induction of interferon gamma production by natural killer cell stimulatory factor: characterization of the responder cells and synergy with other inducers. **Journal of Experimental Medicine**, v. 173, n. 4, p. 869-879, Apr. 1991. DOI: 10.1084/jem.173.4.869.

CHESHER, G. B.; JACKSON, D. M. Anticonvulsant Effects of Cannabinoids in Mice: Drug Interactions within Cannabinoids and Cannabinoid Interactions with Phenytoin. **Psychopharmacologia**, Australia, n. 37, p. 255-264, Sept. 1974. DOI: 10.1007/BF00421539.

CHICOINE, A. *et al.* Pharmacokinetic and Safety Evaluation of Various Oral Doses of a Novel 1:20 THC:CBD Cannabis Herbal Extract in Dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, n. 583404, Sept. 2020. DOI: 10.3389/fvets.2020.583404.

CHIOCCHETTI, R. *et al.* Cellular Distribution of Canonical and Putative Cannabinoid Receptors in Canine Cervical Dorsal Root Ganglia. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 6, n. 313, Sept. 2019. DOI: 10.3389/fvets.2019.00313.

CHORVAT, R. J. *et al.* JD-5006 and JD-5037: Peripherally restricted (PR) cannabinoid-1 receptor blockers related to SLV-319 (Ibipinabant) as metabolic disorder therapeutics devoid of CNS liabilities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 19, p. 6173-6180, Oct. 2012. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.08.004.

- CHRISTESEN, R. *et al.* Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta analysis of randomised trials. **The Lancet**, v. 370, n. 9600, p. 1706-1713, Nov. 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61721-8.
- CIPPITELLI, A. *et al.* Increase of brain endocannabinoid anandamide levels by FAAH inhibition and alcohol abuse behaviours in the rat. **Psychopharmacology**, v. 198, p. 449-460, Apr. 2008. DOI: 10.1007/s00213-008-1104-0.
- CITAL, S. *et al.* Foreword. *In*: CITAL, S. *et al.* **Cannabis Therapy in Veterinary Medicine**. 1. ed. Cham: Springer, 2021. v. 1, p. i-xviii. DOI: 0.1007/978-3-030-68317-7
- CLUNY, N. L. A novel peripherally restricted cannabinoid receptor antagonist, AM6545, reduces food intake and body weight, but does not cause malaise, in rodents. **British Journal of Pharmacology**, v. 161, p. 629–642, Apr. 2010. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00908.x.
- COELHO, M. P. R. C. *et al.* Current review of hemp-based medicines in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 44, p. 870-882, Sept. 2021. DOI: 10.1111/jvp.13016.
- COLLIARD, A. J. The Growing Problem of Obesity in Dogs and Cats. **The Journal of Nutrition**, v. 136, n. 7, p. 1940S-1946S, July 2006. DOI: 10.1093/jn/136.7.1940S.
- COLLIARD, L. *et al.* Prevalence and risk factors of obesity in an urban population of healthy cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 135-140, July 2008. DOI: 10.1016/j.jfms.2008.07.002.
- COLOMBO, G. *et al.* Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716. **Life Sciences**, v. 63, n. 8, p. PL113-PL117, July 1998. DOI: 10.1016/s0024-3205(98)00322-1.
- COPAS, G.; AMAZONAS, E.; BRANDON, S. The Pharmacology of Cannabinoids. *In*: CITAL, S. *et al.* **Cannabis Therapy in Veterinary Medicine**. 1. ed. Cham: Springer, 2021. v. 1, cap. 2, p. 17-59. DOI: 10.1007/978-3-030-68317-7.
- CORSETTI, S. *et al.* *Cannabis sativa* L. may reduce aggressive behaviour towards humans in shelter dogs. **Scientific Reports**, v. 11, n. 2773, fev. 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-82439-2.
- COSTA, B. *et al.* Oral anti-inflammatory activity of cannabidiol, a non-psychoactive constituent of cannabis, in acute carrageenan-induced inflammation in the rat paw. **Naunyn-Schmiederberg's Arch Pharmacology**, v. 369, p. 294-299, Feb. 2004. DOI: 10.1007/s00210-004-0871-3.
- CÔTÉ, M. *et al.* Circulating endocannabinoid levels, abdominal adiposity and related cardiometabolic risk factors in obese men. **International Journal of Obesity**, v. 31, p. 692-699, Jan. 2007. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803539.

CRANE, I. J.; FORRESTER, J. V. Th1 and Th2 Lymphocytes in Autoimmune Disease. **Critical Reviews in Immunology**, v. 25, n. 2, p. 75-102, 2005. DOI: 10.1615/critrevimmunol.v25.i2.10.

CUTTNER, C. *et al.* Blunted stress reactivity in chronic cannabis users. **Psychopharmacology**, v. 234, p. 2299-2309, May 2017. DOI: 10.1007/s00213-017-4648-z.

DAINESE, E. *et al.* The endocannabinoid hydrolase FAAH is an allosteric enzyme. **Scientific Reports**, v. 10, n. 2292, Feb. 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-59120-1.

DAVISON, L. J. Diabetes mellitus and pancreatitis – cause or effect? **Journal of Small Animal Practice**, v. 56, p. 50-59, Jan. 2015. DOI: 10.1111/jsap.12295.

DAVISON, L. J.; HERRTAGE, M. E.; CATCHPOLE, B. Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. **The Veterinary Record**, v. 156, p. 467-471, May 2005. DOI: 10.1136/vr.156.15.467.

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**, v. 9, n. 832, Oct. 2019. DOI: 10.3390/ani9100832.

DE BRIYNE, N. *et al.* Cannabis, Cannabidiol Oils and Tetrahydrocannabinol—What Do Veterinarians Need to Know? **Animals**, v. 11, n. 3, Mar. 2021. DOI: 10.3390/ani11030892.

DE MARCO, V. Hiperadrenocorticismo Canino. In: JERICÓ, M. M.; DE ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2019. v. 2, cap. 187, p. 1691-1703.

DE PETROCELLIS, L.; MELCK, D.; BISOGNO, T.; MILONE, A.; DI MARZO, V. Finding the Endocannabinoid Signaling System in Hydra, a Very Primitive Organism: Possible Role in the Feeding Response. **Neuroscience**, v. 92, n. 1, p. 377-387, Ago. 1999. DOI: 10.1016/s0306-4522(98)00749-0.

DESPRÉS, J. *et al.* Effects of Rimonabant on Metabolic Risk Factors in Overweight Patients with Dyslipidemia. **The New England Journal of Medicine**, v. 353, p. 2121-2134, Nov. 2005. DOI: 10.1056/NEJMoa044537.

DI MARZO, V. *et al.* Changes in plasma endocannabinoid levels in viscerally obese men following a 1 year lifestyle modification programme and waist circumference reduction: associations with changes in metabolic risk factors. **Diabetologia**, v. 52, n. 213, Oct. 2008. DOI: 10.1007/s00125-008-1178-6.

DI MARZO, V. The endocannabinoid system in obesity and type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 51, p. 1356–1367, June 2008. DOI: 10.1007/s00125-008-1048-2.

DUFFY, D.; RADER, D. Endocannabinoid Antagonism: Blocking the Excess in the Treatment of High-Risk Abdominal Obesity. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 17, n. 2, p. 35-43, Feb. 2007. DOI: 10.1016/j.tcm.2006.11.003.

ELENKOV, I. J. *et al.* Cytokine Dysregulation, Inflammation and Well-Being. **Neuroimmunomodulation**, v. 12, p. 255-269, Apr. 2005. DOI: 10.1159/000087104.

ETTARO, R. *et al.* Comparative Behavioral Studies of Rimonabant and a Peripherally Restricted CB1 Receptor Antagonist. **The FASEB Journal**, v. 33, n. S1, p. 804.1-804.1, Apr. 2019.

FASSHAUER, M.; BLÜHER, M. Adipokines in health and disease. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 36, n. 7, p. 461-470, July 2015. DOI: 10.1016/j.tips.2015.04.014.

FERNANDES, A. I. *et al.* Functional hepatocellular regeneration in elderly patients undergoing hepatectomy. **Liver International**, v. 35, n. 4, p. 1116-1123, Dec. 2013. DOI: 10.1590/S0102-86502006000400002.

FERNÁNDEZ-RUIZ, J.; ROMERO, J.; VELASCO, G.; TOLÓN, R. M.; RAMOS, J. A.; GUZMÁN, M. Cannabinoid CB2 receptor: a new target for controlling neural cell survival? **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 28, n. 1, p. 39-45, Jan. 2007. DOI: 10.1016/j.tips.2006.11.001.

FERNÁNDEZ-RUIZ, J. J.; BERRENDERO, F.; HERNÁNDEZ, M. L.; ROMERO, J.; RAMOS, J. A. Role of Endocannabinoids in Brain Development. **Life Sciences**, v. 65, n. 6/7, p. 725-736, 1999. DOI: 10.1016/S0024-3205(99)00295-7.

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, Feb. 2020. DOI: 10.3390/biom10020279.

FITZGERALD, K. T.; BRONSTEIN, A. C.; NEWQUIST, K. L. Marijuana Poisoning. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 28, n. 1, p. 8-12, Feb. 2013. DOI: 10.1053/j.tcam.2013.03.004.

FOLL, B. L. *et al.* Cannabis and Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) for weight loss? **Medical Hypotheses**, v. 80, n. 5, p. 564-567, Mar. 2013. DOI: 10.1016/j.mehy.2013.01.019.

FRACASSI, F. *et al.* Acromegaly due to a somatotrophadenoma in a dog. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 32, p. 43-53, Dec. 2005. DOI: 10.1016/j.domaniend.2005.12.009.

FREDA, P. U. Somatostatin Analogs in Acromegaly. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 8, n. 7, p. 3013–3018, July 2002. DOI: 10.1210/jcem.87.7.8665.

FREUNDT-REVILLA, J. *et al.* Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB₁) in normal canine central and peripheral nervous system. **PLOS One**, v. 12, n. 7, July 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0181064.

GAMBLE, L. *et al.* Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 5, n. 165, July 2018. DOI: 10.3389/fvets.2018.00165.

GERMAN, A. J. The Growing Problem of Obesity in Dogs and Cats. **The Journal of Nutrition**, v. 136, n. 7, p. 1940S-1946S, July 2006. DOI: 10.1093/jn/136.7.1940S

GERMAN, A. J. *et al.* Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. **The Veterinary Journal**, v. 185, n. 1, p. 4-9, July 2010. DOI: 10.1016/j.tvjl.2010.04.004.

GERTSCH, J. *et al.* Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 26, p. 9099–9104, July 2008. DOI: 10.1073/pnas.0803601105.

GESELL, F. K. *et al.* Alterations of endocannabinoids in cerebrospinal fluid of dogs with epileptic seizure disorder. **BMC Veterinary Research**, v. 9, n. 262, Dec. 2013. DOI: 10.1186/1746-6148-9-262.

GLODOSKY, N. C.; CUTTLER, C.; MCLAUGHLIN, R. J. A review of the effects of acute and chronic cannabinoid exposure on the stress response. **Frontiers in Neuroendocrinology**, Pullman, v. 63, Aug. 2021. DOI: 10.1016/j.yfrne.2021.100945.

GOSTELOW, R. *et al.* Pasireotide Long-Acting Release Treatment for Diabetic Cats with Underlying Hypersomatotropism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 2, p. 355-364, Mar/Apr. 2017. DOI: 10.1111/jvim.14662.

GOYAL, H. *et al.* Cannabis in liver disorders: a friend or a foe? **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 30, n. 11, p. 1283-1290, Nov. 2018. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001256.

GRAPOV, D. *et al.* Type 2 Diabetes Associated Changes in the Plasma Non- Esterified Fatty Acids, Oxylipins and Endocannabinoids. **Plos One**, v. 7, n. 11, Nov. 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0048852.

GRECO, D. S. Feline Acromegaly. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 27, n. 1, p. 31-35, Feb. 2012. DOI: 10.1053/j.tcam.2012.05.004.

GREDO, D. S. Hypoadrenocorticism in Small Animals. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 22, n. 1, p. 32-35, Feb. 2007. DOI: 10.1053/j.ctsap.2007.02.005.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory Mechanisms in Obesity. **Annual Review of Immunology**, v. 29, p. 415-445, Apr. 2011. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.

GROTENHERMEN, F.; MÜLLER-VAHN, K. The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 109, p. 495-501, July 2012. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0495.

GRUDEN, G.; BARUTTA, F.; KRUNOS, G.; PACHER, P. Role of the endocannabinoid system in diabetes and diabetic complications. **British Journal of Pharmacology**, v. 173, p. 1116-1127, June 2015. DOI: 10.1111/bph.13226.

HARRISON, L. N. *et al.* Cannabinoid receptor antagonist rimonabant prevents weight gain in dogs on a high fat diet. **The FASEB Journal**, v. 21, n. 5, p. A694-A694, Apr. 2007. DOI: 10.1096/fasebj.21.5.A694-d.

HARTSEL, J. A. *et al.* Cannabis in Veterinary Medicine: Cannabinoid Therapies for Animals. **Nutraceuticals in Veterinary Medicine**, p. 121-155, May 2019. DOI: 10.1007/978-3-030-04624-8_10.

HEIFETS, B. D.; CASTILLO, P. E. Endocannabinoid signaling and long-term synaptic plasticity. **Annual Review of Physiology**, v. 71, p. 283-306, Mar. 2009. DOI: 10.1146/annurev.physiol.010908.163149.

HENRY *et al.* The effect of cannabidiol on canine neoplastic cell proliferation and mitogen-activated protein kinase activation during autophagy and apoptosis. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 19, p. 253-265, Nov. 2020. DOI: 10.1111/vco.12669.

HENSHAW *et al.* The Effects of Cannabinoids on Pro and Anti-Inflammatory Cytokines: A Systematic Review of In Vivo Studies. **Cannabis and Cannabinoid Research**, 2021. DOI: 10.1089/can.2020.0105.

HERKENHAM, M. *et al.* Cannabinoid receptor localization in brain. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Bethesda, v. 87, n. 5, p. 1932-1936, Mar. 1990. DOI: 10.1073/pnas.87.5.1932.

HIRSCH, S.; TAM, J. *Cannabis*: From a Plant That Modulates Feeding Behaviors toward Developing Selective Inhibitors of the Peripheral Endocannabinoid System for the Treatment of Obesity and Metabolic Syndrome. **Toxins**, v. 11, n. 5, Mar. 2019. DOI: 10.3390/toxins11050275.

HOENIG, M. The cat as a model for human nutrition and disease. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 9, n. 5, p. 584-588, Sept. 2006. DOI: 10.1097/01.mco.0000241668.30761.69.

HOENIG, M. Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 197, p. 221-229, 2002. DOI: 10.1016/S0303-7207(02)00264-2.

HOWLETT, A. C.; ABOOD, M. E. CB1 & CB2 Receptor Pharmacology. **Advances in Pharmacology**, v. 80, p. 169-206, June 2018. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.03.007.

IFFLAND, K.; GROTENHERMEN, F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 2.1, p. 139-154, Dec. 2017. DOI: 10.1089/can.2016.0034.

JADOON, K. A. *et al.* Efficacy and Safety of Cannabidiol and Tetrahydrocannabivarin on Glycemic and Lipid Parameters in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Pilot Study. **Diabetes Care**, v. 39, n. 10, p. 1777-1786, Oct. 2016. DOI: 10.2337/dc16-0650.

JANCZYK, P.; DONALDSON, C. W., GWALTNEY, S. Two Hundred and Thirteen Cases of Marijuana Toxicoses in Dogs. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 46, n. 1, p. 19-21, Feb. 2004.

JERICÓ, M. M. Hormônio de Crescimento | Nanismo Hipofisário e Acromegalia. *In*: JERICÓ, M. M.; DE ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2019. v. 2, cap. 183, p. 1643-1650.

JIN, C.; FLAVELL, R. A. Molecular Mechanism of NLRP3 Inflammasome Activation. **Journal of Clinical Immunology**, v. 30, p. 628-631, Sept. 2010. DOI: 10.1007/s10875-010-9440-3.

JOURDAN, T. et al. Activation of the Nlrp3 inflammasome in infiltrating macrophages by endocannabinoids mediates beta cell loss in type 2 diabetes. **Nature Medicine**, v. 9, n. 9, p. 1132-1140, Sept. 2013. DOI: 10.1038/nm.3265.

KABIR, M. *et al.* CB1R antagonist increases hepatic insulin clearance in fat-fed dogs likely via upregulation of liver adiponectin receptors. **American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism**, v. 309, n. 8, p. E747-E758, Oct. 2015. DOI: 10.1152/ajpendo.00196.2015.

KADOWAKI, T. *et al.* Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 7, p. 1784-1792, July 2006. DOI: 10.1172/JCI29126.

KALE, V. P. *et al.* Preclinical toxicity evaluation of JD5037, a peripherally restricted CB1 receptor inverse agonist, in rats and dogs for treatment of nonalcoholic steatohepatitis. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 109, Dec. 2019. DOI: 10.1016/j.yrtph.2019.104483.

KĘPINSKA-PACELIK, J.; BIEL, W. Hemp — Its Use in Prevention and Treatment of Diseases of Companion Animals. **Acta Scientiarum Polonorum Zootechnica**, Estetino, v. 20, n. 3, p. 15-22, Oct. 2021. DOI: 10.21005/asp.2021.20.3.02.

KIM, S. P. *et al.* CB1 antagonism restores hepatic insulin sensitivity without normalization of adiposity in diet-induced obese dogs. **American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism**, v. 302, n. 10, p. E1261-E1268, May 2012. DOI: 10.1152/ajpendo.00496.2011.

KIM, S. P. Mechanisms underlying restoration of hepatic insulin sensitivity with CB1 antagonism in the obese dog model. **Adipocyte**, v. 2, n. 1, p. 47-49, Jan. 2013. DOI: 10.4161/adip.21890.

KINTZER, P. P.; PETERSON, M. E. Primary and Secondary Canine Hypoadrenocorticism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 27, n. 2, p. 349-357, Mar. 1997. DOI: 10.1016/S0195-5616(97)50036-2.

KLEIN, T. W. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. **Nature Reviews Immunology**, v. 5, p. 400-411, May 2005. DOI: 10.1038/nri1602.

KOGAN, L.; HELLYER, P.; DOWNING, R. The Use of Cannabidiol-Rich Hemp Oil Extract to Treat Canine Osteoarthritis-Related Pain: A Pilot Study. **American Holistic Veterinary Medicine Association Journal**, v. 58, Mar. 2020.

KOGAN, L. *et al.* US Veterinarians' Knowledge, Experience, and Perception Regarding the Use of Cannabidiol for Canine Medical Conditions. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 5, n. 338, Jan. 2019. DOI: 10.3389/fvets.2018.00338.

KULPA, J. E. *et al.* Safety and tolerability of escalating cannabinoid doses in healthy cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 23, n. 12, p. 1162-1175, Feb. 2021. DOI: 10.1177/1098612X211004215.

KOPELMAN, P. G. Obesity as a medical problem. **Nature**, v. 404, p. 635-643, Apr. 2000. DOI: 10.1038/35007508.

KUMAWAT, V. S.; KAUR, G. Therapeutic potential of cannabinoid receptor 2 in the treatment of diabetes mellitus and its complications. **European Journal of Pharmacology**, v. 862, Nov. 2019. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172628.

LANDA, L.; SULCOVA, A.; GBELEC, P. The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review. **Veterinární Medicína**, v. 61, n. 3, p. 111-122, Feb. 2016. DOI: 10.17221/8762-VETMED.

LAPRAIRIE, R. B. *et al.* Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. **British Journal of Pharmacology**, n. 172, p. 4790-4805, Jul. 2015. DOI: 10.1111/bph.13250.

LEITE, C. E. Rimonabant: an antagonist drug of the endocannabinoid system for the treatment of obesity. **Pharmacological Reports**, v. 61, p. 217-224, Dec. 2009. DOI: 10.1016/S1734-1140(09)70025-8.

LERNMARK, Å.; ALSHIEKH, S. Type 1 Diabetes. **Encyclopedia of Immunobiology**, v. 5, p. 159-167, 2016. DOI: 10.1016/B978-0-12-374279-7.15001-5.

LI, X.; KAMINSKI, N. E.; FISCHER, L. J. Examination of the immunosuppressive effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in streptozotocin-induced autoimmune diabetes. **International Immunopharmacology**, v. 1, n. 4, p. 699-712, Apr. 2001. DOI: 10.1016/S1567-5769(01)00003-0.

LIU, H. *et al.* Physicochemical characterization and pharmacokinetics evaluation of β -caryophyllene/ β -cyclodextrin inclusion complex. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 450, n. 1-2, p. 304-310, June 2013. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.04.013.

LUCAS, C. J.; GALETTI, P.; SCHNEIDER, J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 84, n. 11, p. 2477-2482, Nov. 2018. DOI: 10.1111/bcp.13710

LUCENA, S. *et al.* Comparative proteomic analysis of saliva from dogs with and without obesity-related metabolic dysfunction. **Journal of Proteomics**, v. 201, p. 65-72, June 2019. DOI: 10.1016/j.jprot.2019.04.010.

MACHADO, F. J. **Uso do trilostano no tratamento do hiperadrenocorticismo canino.** 2010. 41p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) — Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

MAGEN, I. *et al.* Cannabidiol ameliorates cognitive and motor impairments in mice with bile duct ligation. **Journal of Hepatology**, v. 51, n. 3, p. 528-534, Sept. 2009. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.021.

MALLIPEDHI, A. *et al.* Changes in Plasma Levels of N-Arachidonoyl Ethanolamine and N-Palmitoylethanolamine following Bariatric Surgery in Morbidly Obese Females with Impaired Glucose Homeostasis. **Journal of Diabetes Research**, v. 2015, n. 680867, Mar. 2015. DOI: 10.1155/2015/680867.

MAO, Y.; XU; LU, L. The nonlinear association between apolipoprotein B to apolipoprotein A1 ratio and type 2 diabetes. **Medicine**, v. 96, n. 1, p. e5834, Jan. 2017. DOI: 10.1097/MD.0000000000005834.

MARTÍNEZ-PINILLA, E. *et al.* Binding and Signaling Studies Disclose a Potential Allosteric Site for Cannabidiol in Cannabinoid CB2 Receptors. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, n. 744, Oct. 2017. DOI: 10.3389/fphar.2017.00744.

MASLOV, L. N. *et al.* Is oxidative stress of adipocytes a cause or a consequence of the metabolic syndrome? **Journal of Clinical & Translational Endocrinology**, v. 15, p. 1-5, Mar. 2019. DOI: 10.1016/j.jcte.2018.11.001.

MATSUDA, K. *et al.* The cannabinoid 1 receptor antagonist, AM251, prolongs the survival of rats with severe acute pancreatitis. **Tokohu Journal of Experimental Medicine**, v. 207, p. 99-107, July 2005. DOI: 10.1620/tjem.207.99.

MASSI *et al.* Cannabidiol as potential anticancer drug. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, p. 303-312, abr. 2012. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04298.x.

MCKALLIP, R. J. *et al.* Δ 9-Tetrahydrocannabinol-Induced Apoptosis in the Thymus and Spleen as a Mechanism of Immunosuppression in Vitro and in Vivo. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 302, n. 2, p. 451-465, Jan. 2002. DOI: 10.1124/jpet.102.033506.

MEAH, F. *et al.* The effects of cannabis and cannabinoids on the endocrine system. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, p. 1-20, Aug. 2021. DOI: 10.1007/s11154-021-09682-w.

MESA, X. M. *et al.* Therapeutic Prospects of Cannabinoids in the Immunomodulation of Prevalent Autoimmune Diseases. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 6, n. 3, p. 196-210, June 2021. DOI: 10.1089/can.2020.0183.

MICELI, D. D. *et al.* Low dose of insulin detemir controls glycaemia, insulinemia and prevents diabetes mellitus progression in the dog with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Research in Veterinary Science**, Buenos Aires, v. 93, p. 114-120, July 2011. DOI: 10.1016/j.rvsc.2011.07.003.

MICELI, D. D.; PIGNATARO, O. P. CASTILLO, V. A. Concurrent hyperadrenocorticism and diabetes mellitus in dogs. **Research in Veterinary Science**, Buenos Aires, v. 115, p. 425-431, jul. 2017. DOI: 10.1016/j.rvsc.2017.07.026.

MICHALSKI, C.W. *et al.* Cannabinoids Ameliorate Pain and Reduce Disease Pathology in Cerulein-Induced Acute Pancreatitis. **Gastroenterology**, v. 132, n. 5, p. 1968-1978, mai. 2007. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.035.

MICHALSKI, C. W. *et al.* Cannabinoids Reduce Markers of Inflammation and Fibrosis in Pancreatic Stellate Cells. **PLOS One**, v. 3, n. 2, p. e1701, fev. 2008. DOI: 10.1371/journal.pone.0001701.

MILLER, L. K.; DEVI, L. A. The Highs and Lows of Cannabinoid Receptor Expression in Disease: Mechanisms and Their Therapeutic Implications. **Pharmacological Reviews**, v. 63, n. 3, p. 461-470, set. 2011. DOI: 10.1124/pr.110.003491.

MORALES, P.; REGGIO, P. H. An Update on Non-CB1, Non-CB2 Cannabinoid Related G-Protein-Coupled Receptors. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 2, n. 1, p. 265-273, dez. 2017. DOI: 10.1089/can.2017.0036.

MORRIS, E. M. *et al.* The Impact of Feeding Cannabidiol (CBD) Containing Treats on Canine Response to a Noise-Induced Fear Response Test. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, n. 569565, set. 2020. DOI: 10.3389/fvets.2020.569565.

MORRIS, E. M. *et al.* Alteration of the Canine Metabolome After a 3-Week Supplementation of Cannabidiol (CBD) Containing Treats: An Exploratory Study of Healthy Animals. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 8, jul. 2021. DOI: 10.3389/fvets.2021.685606.

MORROW, L.; BELSHAW, Z. Does the addition of cannabidiol to conventional antiepileptic drug treatment reduce seizure frequency in dogs with epilepsy? **Vet Record**, v. 186, n. 15, p. 492-493, mai. 2020. DOI: 10.1136/vr.m1593.

MOSLEY, C. *et al.* Cannabinoids for Pain Management. In: CITAL, S. *et al.* **Cannabis Therapy in Veterinary Medicine**. 1. ed. Cham: Springer, 2021, v. 1, cap. 5, p. 117-141. DOI: 10.1007/978-3-030-68317-7_5.

MURPHY, L. L. *et al.* Function of Cannabinoid Receptors in the Neuroendocrine Regulation of Hormone Secretion. **Neurobiology of Disease**, v. 5, n. 6, p. 432-446, dez. 1998. DOI: 10.1006/nbdi.1998.0224.

MURPHY, T.; LE FOLL, B. Targeting the Endocannabinoid CB1 Receptor to Treat Body Weight Disorders: A Preclinical and Clinical Review of the Therapeutic Potential of Past and

Present CB1 Drugs. **Biomolecules**, v. 10, n. 6, p. 855, jun. 2020. DOI: 10.3390/biom10060855.

NAPIMOGA, M. H. *et al.* Cannabidiol decreases bone resorption by inhibiting RANK/RANKL expression and pro-inflammatory cytokines during experimental periodontitis in rats. **International Immunopharmacology**, Uberaba, v. 9, p. 216-222, nov. 2008. DOI: 10.1016/j.intimp.2008.11.010.

NGUYEN, J. T. Cannabidiol in treating veterinary patients. **Prized Writing**, p. 127-132, 2019.

NIESSEN, S. J. M. Update on Feline Acromegaly. **In Practice**, v. 35, p. 2-6, jan. 2013. DOI: 10.1136/inp.e8718.

NIESSEN, S. J. M. *et al.* Evaluation of a Quality-of-Life Tool for Dogs with Diabetes Mellitus. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 4, p. 953-961, Jul/Aug 2012. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2012.00947.x

NORMAN, E. J.; MOONEY, C. T. Diagnosis and management of diabetes mellitus in five cats with somatotrophic abnormalities. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 1, p. 183-190, out. 2000. DOI: 10.1053/jfms.2000.0097.

OKEREKE, C.; ONUOHA, S. Effect of Ethanolic Extract of Cannabis sativa on Progesterone and Estrogen Hormones in Female Wistar Rats. **Reproductive System & Sexual Disorders: Current Research**, Rivers, v. 4, jun. 2015. DOI: 10.4172/2161-038X.1000150.

PACHER, P.; BÁTKAI, S.; KUNOS, G. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. **Pharmacological Reviews**, v. 58, n. 3, p. 389-462, set. 2006. DOI: 10.1124/pr.58.3.2.

PAGOTTO, U. *et al.* Normal Human Pituitary Gland and Pituitary Adenomas Express Cannabinoid Receptor Type 1 and Synthesize Endogenous Cannabinoids: First Evidence for a Direct Role of Cannabinoids on Hormone Modulation at the Human Pituitary Level. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 6, mar. 2001. DOI: 10.1210/jcem.86.6.7565.

PAGOTTO, U. *et al.* The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance. **Endocrine Reviews**, v. 27, n. 1, p. 73-100, fev. 2006. DOI: 10.1210/er.2005-0009.

PAPANICOLAOU, D. A. Cytokines and adrenal insufficiency. **Current Opinion in Endocrinology and Diabetes**, v. 4, p. 194-198, 1997.

PASZKIEWICZ, R. K. *et al.* Brain-Restricted CB1-Receptor Antagonists Increase Oxygen Consumption Rate and Promote Beiging in 3T3-L1 Adipocytes Similar to Rimonabant Suggesting that Central Effects Can Be Avoided. **Diabetes**, v. 68, n. Supplement_1, p. 1761, jun. 2019. DOI: 10.2337/db19-1761-P.

- PATEL, S. *et al.* Endocannabinoid Signaling Negatively Modulates Stress- Induced Activation of the Hypothalamic-Pituitary- Adrenal Axis. **Endocrinology**, v. 145, n. 12, p. 5431-5438, dez. 2004. DOI: 10.1210/en.2004-0638.
- PERTWEE, R. G. Pharmacology of Cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 74, n. 2, p. 129-190, 1997. DOI: 10.1016/S0163-7258(97)82001-3.
- PERTWEE, R. G. *et al.* Cannabinoid Receptors and Their Ligands: Beyond CB1 and CB2. **Pharmacological Reviews**, v. 62, n. 4, p. 588-631, Dec. 2010. DOI: 10.1124/pr.110.003004.
- PETERSON, M. E. *et al.* Acromegaly in 14 Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 4, n. 4, p. 192-201. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1990.tb00897.x
- PEYTON, J. *et al.* Well Being. *In*: CITAL, S. *et al.* **Cannabis Therapy in Veterinary Medicine**. 1. ed. Cham: Springer, 2021. v. 1, cap. 27 p. 171-192. DOI: 10.1007/978-3-030-68317-7.
- PIOMELLI, D. The Molecular Logic of Endocannabinoid Signalling. **Neuroscience**, v. 4, p. 873-884, nov. 2003. DOI: 10.1038/nrn1247.
- PIRONE, A. *et al.* Immunohistochemical distribution of the cannabinoid receptor 1 and fatty acid amide hydrolase in the dog claustrum. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 74, p. 21-27, jul. 2016. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2016.02.002.
- PI-SUNYER, F. X. *et al.* Effect of Rimonabant, a Cannabinoid-1 Receptor Blocker, on Weight and Cardiometabolic Risk Factors in Overweight or Obese Patients. **JAMA Network**, v. 295, n. 7, p. 761-775, fev. 2006. DOI: 10.1001/jama.295.7.761.
- PÖPPL, A. G.; ELIZEIRE, M. B. Diabetes Mellitus em Cães. *In*: JERICÓ, M. M.; DE ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2019. v. 2, cap. 193, p. 1747-1761.
- RAND, J. S. *et al.* Canine and Feline Diabetes Mellitus: Nature or Nurture? **The Journal of Nutrition**, v. 134, n. 8, p. 2072S-2080S, ago. 2004. DOI: 10.1093/jn/134.8.2072S.
- RANGANATHAN, M. *et al.* The effects of cannabinoids on serum cortisol and prolactin in humans. **Psychopharmacology**, West Haven, v. 203, p. 737-744, mai. 2010. DOI: 10.1007/s00213-008-1422-2.
- RICHEY, J. M. *et al.* Rimonabant prevents additional accumulation of visceral and subcutaneous fat during high-fat feeding in dogs. **American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism**, v. 296, P E1311-1218, abr. 2009. DOI: 10.1152/ajpendo.90972.2008.
- RIEDER, S. A. *et al.* Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression. **Immunobiology**, v. 215, n. 8, p. 598-605, ago. 2010. DOI: 10.1016/j.imbio.2009.04.001.

RITTER, S. *et al.* Cannabis, One Health, and Veterinary Medicine: Cannabinoids' Role in Public Health, Food Safety, and Translational Medicine. **Rambam Maimonides Medical Journal**, v. 11, n. 1, jan. 2020. DOI: 10.5041/RMMJ.10388.

ROCK *et al.* A comparison of cannabidiolic acid with other treatments for anticipatory nausea using a rat model of contextually elicited conditioned gaping. **Psychopharmacology**, Guelph, v. 231, p. 3207-3215, mar. 2014. DOI: 10.1007/s00213-014-3498-1.

ROCK, E. M.; PARKER, L. A. Constituents of *Cannabis sativa*. In: MURILLO-RODRIGUEZ, E.; PANDI-PERUMAL, S. R.; MONTI, J. M. **Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders**. 1. ed. Cham: Springer, 2021. v. 1264, cap. 1, p. 1-13. DOI: 10.1007/978-3-030-57369-0_1.

RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ, H. *et al.* Obesity and Inflammation: Epidemiology, Risk Factors, and Markers of Inflammation. **International Journal of Endocrinology**, v. 2013, Apr. 2013. DOI: 10.1155/2013/678159.

ROMERO-ZERBO, S. Y. *et al.* The Atypical Cannabinoid Abn-CBD Reduces Inflammation and Protects Liver, Pancreas, and Adipose Tissue in a Mouse Model of Prediabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, n. 103, mar. 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.00103.

ROSENBERG, E. C. *et al.* Cannabinoids and Epilepsy. **Neurotherapeutics**, v. 12, p. 747-768, ago. 2015. DOI: 10.1007/s13311-015-0375-5.

ROSENSTOCK, J. *et al.* SERENADE: The Study Evaluating Rimonabant Efficacy in Drug-Naive Diabetic Patients. **Diabetes Care**, v. 31, n. 11, p. 2169-2176, nov. 2008. DOI: 10.2337/dc08-0386.

ROSSI, F. *et al.* Role of Cannabinoids in Obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 9, p. 2690, set. 2018. DOI: 10.3390/ijms19092690.

SALEEM, S.; ANWAR, A. Cannabidiol: a hope to treat non-motor symptoms of Parkinson's disease patients. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, Karachi, v. 270, p. 135, jun. 2019. DOI: 10.1007/s00406-019-01023-y.

SAMARA, E.; BIALER, M.; MECHOULAM, R. Pharmacokinetics of cannabidiol in dogs. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 16, n. 3, p. 469-472, mai. 1988.

SÁNCHEZ-APARICIO, P. *et al.* Cannabinoids CB2 Receptors, One New Promising Drug Target for Chronic and Degenerative Pain Conditions in Equine Veterinary Patients. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 85, 2020. DOI: 10.1016/j.jevs.2019.102880.

SANGER, G. J. Endocannabinoids and the gastrointestinal tract: what are the key questions? **British Journal of Pharmacology**, v. 152, p. 663-670. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707483.

SCHEEN, A. J. The Endocannabinoid System: A Promising Target for the Management of Type 2 Diabetes. **Current Protein and Peptide Science**, v. 10, n. 1, p. 56-74, 2009. DOI: 10.2174/138920309787315149.

SCOTT, L. D.; WOLFE, F.; HUIZINGA, T. W. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, v. 376, p. 1094-1108, set. 2010.

SCHRODER, K.; ZHOU, R.; TSCHOPP, J. The NLRP3 Inflammasome: A Sensor for Metabolic Danger? **Science**, v. 327, n. 5963, p. 296-300, Jan. 2010. DOI: 10.1126/science.1184003.

SHARKEY, K. A.; WILEY, J. W. The Role of the Endocannabinoid System in the Brain–Gut Axis. **Gastroenterology**, v. 151, n. 2, p. 252-266, ago. 2016. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.015.

SCHERMA, M.; MASIA, P.; SATTI, V. FRATTA, W.; FADDA, P.; TANDA, G. Brain activity of anandamide: a rewarding bliss? **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 40, p. 309-323, jul. 2018. DOI: 10.1038/s41401-018-0075-x.

SILVA, R. A. **Aspectos clínicos e patológicos da diabetes mellitus em cães e gatos**. 2014. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) — Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

SILVER, R. J. The Endocannabinoid System of Animals. **Animals**, v. 9, n. 686, set. 2019. DOI: 10.3390/ani9090686.

SILVER, R. The Endocannabinoid System and Endocannabinoidome. *In*: CITAL, S. *et al.* **Cannabis Therapy in Veterinary Medicine**. 1. ed. Cham: Springer, 2021. v. 1, cap. 1, p. 1-16. DOI: 10.1007/978-3-030-68317-7.

SIMÕES, D. M. N. Diabetes Mellitus em Gatos. *In*: JERICÓ, M. M.; DE ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2019. v. 2, cap. 192, p. 1736-1746.

SIMON, V.; COTA, D. Endocannabinoids and metabolism: past, present and future. **European Journal of Endocrinology**, v. 176, n. 6, p. R309-R324, jun. 2017. DOI: 10.1530/EJE-16-1044.

SLINGERLAND, L. I. *et al.* Growth hormone excess and the effect of octreotide in cats with diabetes mellitus. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 35, p. 352-361, jul. 2008. DOI: 10.1016/j.domaniend.2008.07.004.

SOWERS, J. R. Obesity as a cardiovascular risk factor. **The American Journal of Medicine**, v. 115, n. 8, p. 37-41, dez. 2003. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.08.012.

TAM, J. *et al.* Peripheral CB1 cannabinoid receptor blockade improves cardiometabolic risk in mouse models of obesity. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 8, p. 2953-2963, ago. 2010. DOI: 10.1172/JCI42551.

TAM, J. *et al.* Peripheral cannabinoid-1 receptor inverse agonism reduces obesity by reversing leptin resistance. **Cell Metabolism**, v. 16, n. 2, p. 167-179, ago. 2012. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.07.002.

TIIRA, K.; SULKAMA, S.; LOHI, H. Prevalence, comorbidity, and behavioral variation in canine anxiety. **Journal of Veterinary Behavior**, v. 16, p. 36-44, dez. 2016. DOI: 10.1016/j.jveb.2016.06.008.

TRAMER *et al.* Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. **British Medical Journal**, v. 323, p. 16-21, jul. 2001. DOI: 10.1136/bmj.323.7303.16.

TRILLOU, C. R. *et al.* Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. **American Journal of Physiology**, v. 284, n. 2, p. R345-R353, fev. 2003. DOI: 10.1152/ajpregu.00545.2002.

TSUTAHARA, N. M. Effects of endocannabinoid 1 and 2 (CB1; CB2) receptor agonists on luteal weight, circulating progesterone, luteal mRNA for luteinizing hormone (LH) receptors, and luteal unoccupied and occupied receptors for LH *in vivo* in ewes. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v. 94, n. 1-2, p. 17-24, fev. 2011. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2010.11.002.

TURCOTTE, C.; BLANCHET, M.; LAVIOLETTE, M.; FLAMAND, N. The CB2 receptor and its role as a regulator of inflammation. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 73, p. 4449-4470, jul. 2016. DOI: 10.1007/s00018-016-2300-4.

TVARIJONAVICIUTE, A.; MUÑOZ-PRIETO, A.; MARTINEZ-SUBIELA, S. Obesity in Humans and Dogs: Similarities, Links, and Differences. *In*: PASTORINHO, M.; SOUSA, A. **Pets as Sentinels, Forecasters and Promoters of Human Health**. 1. ed. Cham: Springer, 2020. v. 1, cap. 8 p. 143-172. DOI: 10.1007/978-3-030-30734-9_8.

UEDA, N.; PUFFENBARGER, R. A.; YAMAMOTO, S.; DEUTSCH, D. G. The fatty acid amide hydrolase (FAAH). **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 108, n. 1-2, p. 107-121, nov. 2000. DOI: 10.1016/S0009-3084(00)00190-0.

VAN GAAL, L. F. *et al.* Long-term effect of CB₁ blockade with rimonabant on cardiometabolic risk factors: two year results from the RIO-Europe Study. **European Heart Journal**, v. 29, n. 14, p. 1761-1771, jul. 2008. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn076.

VARVEL, S. A.; WILEY, L. J.; YANG, R. BRIDGEN, D. T.; LONG, K.; LICHTMAN, A. H.; MARTIN, B. R. Interactions between THC and cannabidiol in mouse models of cannabinoid activity. **Psychopharmacology**, v. 186, p. 226-234, mar. 2006. DOI: 10.1007/s00213-006-0356-9.

VASEGHI, H.; JADALI, Z. Th1/Th2 cytokines in Type 1 diabetes: Relation to duration of disease and gender. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 20, p. 312-316, jun. 2016. DOI: 10.4103/2230-8210.180002.

VAUGHN, D.; KULPA, J.; PAULIONIS, L. Preliminary Investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, Toronto, v. 7, n. 51, fev. 2020. DOI: 10.3389/fvets.2020.00051.

VEILLEUX, A.; DI MARZO, V.; SILVESTRI, C. The Expanded Endocannabinoid System/Endocannabinoidome as a Potential Target for Treating Diabetes Mellitus. **Current Diabetes Reports**, v. 19, n. 117, nov. 2019. DOI: 10.1007/s11892-019-1248-9.

VERTY, A. N. A. *et al.* Anti-Obesity Effect of the CB2 Receptor Agonist JWH-015 in Diet-Induced Obese Mice. **Plos One**, v. 10, n. 11, p. e0140592, nov. 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0140592.

VIANA, L. M.; MOTHÉ, C. G.; MOTHÉ, M. G. Natural food for domestic animals: A national and international technological review. **Research in Veterinary Science**, v. 130, p. 11-18, jun. 2020. DOI: 10.1016/j.rvsc.2020.02.008.

WACHLIN, G. *et al.* IL-1 β , IFN- γ and TNF- α increase vulnerability of pancreatic beta cells to autoimmune destruction. **Journal of Autoimmunity**, Greifswald, v. 20, p. 303-312, feb. 2003. DOI: 10.1016/S0896-8411(03)00039-8.

WAKSHLAG, J. J. *et al.* Pharmacokinetics of Cannabidiol, Cannabidiolic Acid, Δ 9-Tetrahydrocannabinol, Tetrahydrocannabinolic Acid and Related Metabolites in Canine Serum After Dosing With Three Oral Forms of Hemp Extract. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, n. 505, set. 2020. DOI: 10.3389/fvets.2020.00505.

WALLACE, J. E. *et al.* Motivations and expectations for using cannabis products to treat pain in humans and dogs: a mixed methods study. **Journal of Cannabis Research**, v. 2, n. 36, out. 2020. DOI: 10.1186/s42238-020-00045-x.

WALLIS, N.; RAFFAN, E. The Genetic Basis of Obesity and Related Metabolic Diseases in Humans and Companion Animals. **Genes**, v. 11, n. 11, p. 1378, nov. 2020. DOI: 10.3390/genes11111378. DOI: 10.3390/genes11111378.

WARGENT, E. T. *et al.* The cannabinoid Δ 9-tetrahydrocannabivarin (THCV) ameliorates insulin sensitivity in two mouse models of obesity. **Nutrition & Diabetes**, v. 3, n. E68, mai. 2013. DOI: 10.1038/nutd.2013.9.

WATANABE, T. *et al.* Rimonabant Ameliorates Insulin Resistance via both Adiponectin-dependent and Adiponectin-independent Pathways. **Molecular Basis of Cell and Developmental Biology**, v. 284, n. 3, p. 1803-1812, jan. 2009. DOI: 10.1074/jbc.M807120200.

WATSON, P. Chronic Pancreatitis in Dogs. **Topics in Companion Animal Medicine**, Cambridge, v. 27, p. 133-139, 2012. DOI: 10.1053/j.tcam.2012.04.006.

WATSON, P. Pancreatitis in the dog: dealing with a spectrum of disease. **Companion Animal Practice**, p. 64-77, fev. 2004. DOI: 10.1136/inpract.26.2.64.

WEEMS, Y. S. *et al.* Endocannabinoid 1 and 2 (CB1; CB2) receptor agonists affect negatively cow luteal function *in vitro*. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v. 90, n. 3-4, p. 89-93, dez. 2009. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2009.09.003.

WEIDENFELD, J.; FELDMAN, S.; MECHOULAM, R. Effect of the Brain Constituent Anandamide, a Cannabinoid Receptor Agonist, on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in the Rat. **Neuroendocrinology**, v. 59, n. 2, p. 110-112, 1994. DOI: 10.1159/000126646.

WENGER, T. *et al.* Effects of Anandamide on Gestation in Pregnant Rats. **Life Sciences**, v. 60, n. 26, p. 2361-2371, mai. 1997. DOI: 10.1016/S0024-3205(97)00296-8.

WEISS, L. *et al.* Cannabidiol arrests onset of autoimmune diabetes in NOD mice. **Neuropharmacology**, Jerusalem, v. 54, p. 244-249, jan. 2008. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.06.029.

WHALEY-CONNELL, A.; MCCULLOUGH, P. A.; SOWERS, J. R. The Role of Oxidative Stress in the Metabolic Syndrome. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, v. 12, n. 1, 2011. WILEY, J. L. *et al.* CB1 cannabinoid receptor-mediated modulation of food intake in mice. **British Journal of Pharmacology**, v. 145, n. 3, p. 293-300, jan. 2009. DOI: 10.3909/ricm0555.

YADAV, M. R.; MURUMKAR, P. R. Advances in patented CB1 receptor antagonists for obesity. **Pharmaceutical Patent Analyst**, v. 7, n. 5, ago. 2018. DOI: 10.4155/ppa-2018-0020

YU, H. J. C.; RUPASINGHE, V. H. P. Cannabidiol-based natural health products for companion animals: Recent advances in the management of anxiety, pain, and inflammation. **Research in Veterinary Science**, p. 38-46, v. 140, ago. 2021. DOI: 10.1016/j.rvsc.2021.08.001.

ZHANG, L. *et al.* Cannabinoid Receptor 2 Agonist Attenuates Pain Related Behavior in Rats with Chronic Alcohol/High Fat Diet Induced Pancreatitis. **Molecular Pain**, v. 10, n. 66, jan. 2014. DOI: 10.1186/1744-8069-10-66.

ZHANG, X. *et al.* Cannabinoid 2 Receptor Agonist Improves Systemic Sensitivity to Insulin in High-Fat Diet/Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 40, p. 1175-1185, dez. 2016. DOI: 10.1159/000453171.

ZHU, W.; FRIEDMAN, H.; KLEIN, T. W. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Induces Apoptosis in Macrophages and Lymphocytes: Involvement of Bcl-2 and Caspase-11. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 286, n. 2, p. 1103-1109, abr. 1998.

ZORAN, D. L. Obesity in Dogs and Cats: A Metabolic and Endocrine Disorder. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 40, n. 2, p. 221-239, mar. 2010. DOI: 10.1016/j.cvsm.2009.10.009.

ZORZENON, M. R. T. *et al.* Cannabidiol improves metabolic dysfunction in middle-aged diabetic rats submitted to a chronic cerebral hypoperfusion. **Chemo-biological Interactions**, Maringá, v. 312, sep. 2019. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.108819.

ZUARDI, A. W. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 30, n. 3, p. 271-280. DOI: 10.1590/S1516-44462008000300015.

ZUBRZYCKI, M.; LIEBOLD, A.; JANECKA, A.; ZUBRZYCKA, M. A New Face of Endocannabinoids in Pharmacotherapy. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 65, n. 2, p. 171-181, abr. 2014. DOI: 10.3928/01477447-20210201-03.