



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS CURITIBANOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
CONVENCIONAL E INTEGRATIVA

João Lourenço Hasckel Gewehr

**Efeito de extratos canabinoides sobre a dose de propofol necessária para
indução anestésica de cães saudáveis**

Curitibanos
2024

João Lourenço Hasckel Gewehr

Efeito de extratos canabinoides sobre a dose de propofol necessária para indução anestésica de cães saudáveis

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária Convencional e Integrativa da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária Convencional e Integrativa.

Orientadora: Prof. Dra. Vanessa Sasso Padilha
Co-orientador: Prof. Dr. Erik Amazonas

Curitiba

2024

GEWEHR, João Lourenço Hasckel

Efeito de extratos canabinoides sobre a dose de propofol necessária para indução anestésica de cães saudáveis / João Lourenço Hasckel GEWEHR ; orientadora, Vanessa Sasso Padilha, coorientador, Erik Amazonas, 2024.
69 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Curitibanos, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária Convencional e Integrativa, Curitibanos, 2024.

Inclui referências.

1. Medicina Veterinária Convencional e Integrativa. 2. Fitocannabinoides. 3. Anestesia. 4. Propofol. 5. Cães. I. Padilha, Vanessa Sasso. II. Amazonas, Erik. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária Convencional e Integrativa. IV. Título.

João Lourenço Hasckel Gewehr

Efeito de extratos canabinoides sobre a dose de propofol necessária para indução anestésica de cães saudáveis

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado em pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Martielo Ivan Gehrcke
Instituição: Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dra. Mariana Fernandes Jorge
Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Terapias convencionais, integrativas e inovadoras.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Dra. Vanessa Sasso Padilha
Orientadora

Curitiba, 2024.

"Em algum lugar, algo incrível está esperando para ser descoberto".
(Dr. Carl Sagan)

AGRADECIMENTOS

Agradeço do fundo de meu coração a todos que contribuíram para a realização deste trabalho. Em primeiro lugar, gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha família, cujo amor, apoio e compreensão foram essenciais para o meu desenvolvimento como pessoa e profissional.

Gostaria de agradecer à minha orientadora, Vanessa Sasso Padilha, pela orientação, paciência e incentivo ao longo deste processo. Carinhosamente e respeitosamente chamada de “Mamis”, e fazendo jus ao apelido, não poupou esforços para me ajudar sempre que precisei, e este trabalho não teria acontecido sem a sua ajuda. Gostaria de agradecer também ao meu coorientador Erik Amazonas. Foi por influência e indicação sua que iniciei na área da medicina canabinoide, e seu incentivo foi fundamental para meu trabalho. Agradeço também a toda a equipe envolvida com o meu projeto de pesquisa. Vocês foram essenciais para a realização deste trabalho, e sou muito grato pelo auxílio de vocês.

Agradeço a Universidade Federal de Santa Catarina por todo o aprendizado oferecido ao longo deste período, assim como por ter disponibilizado sua estrutura para a realização de minha pesquisa, assim como a CAPES pelo auxílio financeiro ao longo do meu mestrado.

Não posso deixar de mencionar todos os meus amigos que me aproximei ao longo desta jornada. Muito obrigado a todos que me acompanharam ao longo desta jornada, por todo o companheirismo e parceria, e por sempre estarem presentes nas comemorações ou em meus desabafos.

Agradeço também à minha filhota canina, que é meu alicerce há quase 12 anos. Sem ela, não restaria sanidade mental para a realização deste trabalho.

A todos os mencionados e àqueles que, de alguma forma, contribuíram para esta jornada, meus mais sinceros agradecimentos.

E estar convencido que os fatos apoiam as conclusões. Isso é verdade para todas as esferas da vida, e certamente para todas as áreas científicas.

Dr. Raphael Mechoulam

RESUMO

Canabinoides apresentam excelente potencial terapêutico, mas seus efeitos na anestesia ainda permanecem incertos. Usuários crônicos de Cannabis recreativa parecem necessitar de doses maiores de propofol comparados a não usuários. Entretanto, agonistas canabinoides podem potencializar alguns anestésicos, o que sugere que o contraste de efeitos pode estar relacionado ao tempo de administração, diferentes moléculas e doses. Anestésicos possivelmente modulam parcialmente seus efeitos através do Sistema Endocanabinoide, o que ainda carece de investigações mais detalhadas. Este estudo randomizado, controlado por placebo e com avaliadores encobertos avaliou os efeitos de 2 e 6 mg/kg de fitocannabinoides administrados em dose única 75 minutos antes da indução anestésica com propofol em cães machos saudáveis submetidos à orquiectomia. Vinte e sete animais foram randomizados em 3 grupos. Um grupo controle (CON, n=9), recebendo placebo (4 mg/kg de azeite de oliva), Grupo 2 (G2, n=9) recebendo 2 mg/kg de fitocannabinoides, e o Grupo 3 (G3, n=9) recebendo 6 mg/kg de fitocannabinoides, por via transmucosa. A sedação dos animais foi avaliada em 4 momentos: T0 - imediatamente antes da administração do tratamento; T1 - 30 minutos após administração; T2 - 60 minutos após administração; e T3 - 15 minutos após a administração da Medicação Pré-Anestésica (MPA), que consistiu em 0,05 mg/kg de Maleato de Acepromazina e 0,2 mg/kg de Cloridrato de Metadona. Durante todos os momentos foram avaliados: frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS) e temperatura retal (TR). Avaliou-se também a facilidade de inserção de cateter venoso e a facilidade de intubação. A avaliação de sedação entre momentos dentro de todos os grupos apontou diferença estatística ($p > 0,0001$) entre T3 e T0, T1 e T2, mas não entre grupos e entre T0, T1 e T2. Na comparação dos parâmetros avaliados, o grupo CON apresentou diminuição de apenas de sua TR entre momentos. O G2 apresentou diferença estatisticamente significativa em sua TR e PAS entre momentos e o G3 apresentou diferenças em sua TR, FC e PAS entre momentos. Não foram encontradas diferenças significativas para as avaliações dos parâmetros entre os grupos, para sua facilidade de inserção de cateter venoso e intubação. O G3 necessitou de uma dose 23% menor de propofol para sua indução anestésica quando comparado ao grupo CON, uma dose considerada estatisticamente menor ($p = 0,0184$) pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. Conclui-se que a administração de 6 mg/kg de fitocannabinoides administrados por via transmucosa reduziu o requerimento de propofol para indução anestésica em cães saudáveis sem exercer efeitos sedativos, aumentar a sedação proporcionada pela MPA, ou gerar alterações clinicamente significantes em seus parâmetros.

Palavras Chave: Anestesia; Sedação; Cannabis; Canabidiol.

ABSTRACT

Cannabinoids have excellent therapeutic potential, but their effects on anesthesia remain uncertain. Recreational cannabis chronic users appear to require higher doses of propofol compared to non-users. However, cannabinoid agonists can potentiate some anesthetics, which suggests that the contrast in these effects may be related to the time length of administration, different molecules and doses. Anesthetics possibly partially modulate their effects through the Endocannabinoid System, which still requires further investigation. This randomized, placebo-controlled, blind-evaluated study evaluated the effects of 2 and 6 mg/kg of phytocannabinoids administered as a single dose 75 minutes before anesthetic induction with propofol in healthy male dogs undergoing orchietomy. Twenty-seven animals were classified into 3 groups. A control group (CON, n=9), receiving placebo (4 mg/kg of olive oil), Group 2 (G2, n=9) receiving 2 mg/kg of phytocannabinoids, and Group 3 (G3, n= 9) receiving 6 mg/kg of phytocannabinoids, transmucosally. Animal sedation was evaluated at 4 moments: T0 - immediately before treatment administration; T1 - 30 minutes after administration; T2 - 60 minutes after administration; and T3 – 15 minutes after administration of Pre-Anesthetic Medication (MPA), which consisted of 0.05 mg/kg of Acepromazine and 0.2 mg/kg of Methadone. During all moments, the following were evaluated: heart rate (HR) and respiratory rate (RR), systolic blood pressure (SBP) and rectal temperature (RT). The ease of catheter insertion was also evaluated, as well as ease of intubation. The assessment of sedation between moments within of all groups showed a statistical difference ($p > 0.0001$) between T3 and T0, T1 and T2, but not between groups and between T0, T1 and T2. When comparing the evaluated parameters, the CON group only showed a decrease in their RT between moments. The G2 showed a statistically significant difference in RT and SBP between moments and G3 showed differences in their RT, HR and SBP between moments. No significant differences was found for parameters evaluations between the groups, for their ease of venous catheter insertion and intubation. The G3 required a 23% lower dose of propofol for anesthetic induction when compared to the CON group, a dose considered statistically lower ($p = 0.0184$) by Tukey's multiple comparison test. It is concluded that the administration of 6 mg/kg of phytocannabinoids administered transmucosally reduced the requirement of propofol for anesthetic induction in healthy dogs without exerting sedative effects, increasing the sedation provided by MPA, or generating clinically significant changes in the patients parameters.

Keywords: Anesthesia; Sedation; Cannabis; Cannabidiol.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Figura 1 - Animal sendo submetido a avaliação da sua FC através da auscultação com um estetoscópio.....	32
Figura 2 - Acesso venoso sendo realizado no membro torácico esquerdo e avaliação de sua facilidade realizada através da escala de Bortolami <i>et al.</i> 2013	33
Figura 3 - Animal sendo induzido com propofol administrado por via intravenosa em uma taxa de 2 mg/kg/min por bomba de infusão de seringa (Digicare, modelo SR31x)	34
Figura 4 - Animal sendo intubado após indução anestésica com propofol, e sua facilidade de intubação orotraqueal sendo avaliada pela escala modificada de Lerche <i>et al.</i> (2002)	35
Figura 5 - Gráfico do somatório de pontos obtida através da escala de sedação abreviada de Wagner <i>et al.</i> (2017) em cada momento, em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica: separados por avaliador.....	43
Figura 6 - Valores médios e desvio padrão dos valores de frequência cardíaca (FC, bat/min) de cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais, respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica. * Corresponde a diferença estatística significativa com os demais momentos, p<0,05.....	44
Figura 7 - Valores médios e desvio padrão dos valores de frequência respiratória (FR, mov/min) de cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais, respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica.....	45
Figura 8 - Valores médios e desvio padrão dos valores de pressão arterial sistólica (PAS, em mmHg) de cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais, respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica. * Corresponde a diferença estatística significativa com os demais momentos, e ** difere de T1, p<0,05.....	46

Figura 9 - Valores médios e desvio padrão dos valores de temperatura retal (TR em °C) de cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais, respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica.....47

Figura 10 - Média e desvio padrão da dose de propofol necessária para indução anestésica em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica. *Corresponde a diferença estatística entre grupos, com p<0,05.....49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Intervenções realizadas em cada etapa da pesquisa	28
Quadro 2 - Escala de Sedação de Wagner <i>et al.</i> (2017)	29
Quadro 3 - Escala de Adaptada de Bortolami <i>et al.</i> (2013)	32
Quadro 4 – Escala Adaptada de Lerche <i>et al.</i> (2002)	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Média e desvio padrão do peso em quilogramas (Kg) de cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica.....	38
Tabela 2 – Mediana, 1º e 3º quartil da avaliação da Postura Espontânea (A1) obtida pelos avaliadores 1 e 2 através da escala de sedação abreviada de Wagner et al. (2017), em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica.....	38
Tabela 3 – Mediana, 1º e 3º quartil da avaliação da posição do globo ocular (A2) obtida pelos avaliadores 1 e 2 através da escala de sedação abreviada de Wagner <i>et al.</i> (2017), em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica.....	39
Tabela 4 – Mediana, 1º e 3º quartil da avaliação da Resposta a Barulhos (A3) obtida pelos avaliadores 1 e 2 através da escala de sedação abreviada de Wagner et al. (2017), em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica.....	40
Tabela 5 – Mediana, 1º e 3º quartil da avaliação da Aparência Geral / Atitude (A4) obtida pelos avaliadores 1 e 2 através da escala de sedação abreviada de Wagner et al. (2017), em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica.....	40
Tabela 6 – Mediana, 1º e 3º quartil da soma dos valores obtidos pelas avaliações 1,2,3 e 4 através da escala de sedação abreviada de Wagner et al. (2017) pelos avaliadores 1 e 2 em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica.....	41
Tabela 7 - Valores médios e desvio padrão dos valores de frequência cardíaca (FC, bat/min), frequência respiratória (FR, mov/min), pressão arterial sistólica (PAS, em	

mmHg) e temperatura retal (TR em °C) de cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais, respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica.....	43
Tabela 8 – Mediana, 1º e 3º quartil dos valores obtidos para facilidade de inserção de cateter venoso através da escala adaptada de Bortolami et al (2013), em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica.....	47
Tabela 9 – Média, desvio padrão da dose de propofol necessária para indução anestésica em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica.....	48
Tabela 10 – Mediana, 1º e 3º quartil dos valores obtidos para avaliar a facilidade de intubação através da escala adaptada de Lerche et al (2002), em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MPA - Medicação Pré-Anestésica
THC - Tetrahydrocannabinol
EC - Extratos de Cannabis
SEC - Sistema Endocanabinoide
CBD - Canabidiol
AEA - N-araquidonil fosfatidiletanolamina / Anandamida
CB1 - Receptor Canabinoide 1
GPCR - Receptor Acoplado à Proteína G
CB2 - Receptor Canabinóide 2
NAPE - PLD - Fosfolipase D
FAAH - Amida Hidrolase de Ácido Graxo
AINEs - Antiinflamatórios não-esteroides
LAACLIN - Laboratório de Análises Clínicas
UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina
ALT - Alanina Aminotransferase
FA - Fosfatase Alcalina
CVE - Clínica Veterinária Escola
FC - Frequência Cardíaca
FR - Frequência Respiratória
TR - Temperatura Retal
PAS - Pressão Arterial Sistólica
SNK - Student-Newman-Keuls
NMDA - N-metil-D-aspartato
SNC - Sistema Nervoso Central
THCa - Ácido Tetrahydrocannabinólico
CBDa - Ácido Canabidiólico
CBG - Canabigerol
CBN - Canabinol
CBC - Canabicromeno

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2. OBJETIVOS.....	17
2.1 OBJETIVO GERAL.....	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3. DESENVOLVIMENTO	18
3.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
3.1.1 Planta Cannabis	18
3.1.1.1 Fitocanabinoides	18
3.1.2 Sistema endocanabinoide	21
3.1.2.1 Receptores Canabinoides.....	22
3.1.2.2 Endocanabinoides e enzimas envolvidas em sua síntese e degradação	23
2.1.3 Anestésicos	23
2.1.4 Relação entre fitocanabinoides, sistema endocanabinoide e anestésicos ..	25
3.2 MATERIAL E MÉTODOS	27
3.2.1 Delineamento	27
3.2.1.1 Critério de inclusão	27
3.2.1.2 Triagem	27
3.2.1.3 Período pré-cirúrgico	28
3.2.1.4 Período transcirúrgico.....	36
3.2.1.5 Período pós-cirúrgico.....	36
3.2.2 Análise estatística	37
3.2.3 Resultados	37
3.2.3.1 Escores de sedação	38
3.2.3.2 Sinais vitais	43
3.2.3.2.1 Frequência cardíaca	44
3.2.3.2.2 Frequência respiratória	44
3.2.3.2.3 Pressão Arterial Sistólica	45
3.2.3.2.4 Temperatura Retal	46
3.2.3.4 Facilidade de inserção do cateter	47
3.2.3.5 Dose de propofol necessário para indução anestésica	48
3.2.3.6 Facilidade de intubação orotraqueal	49
3.3 DISCUSSÃO	50
4. CONCLUSÃO	56

REFERÊNCIAS.....	58
ANEXOS.....	67

1 INTRODUÇÃO

Há relatos da utilização de extratos extraídos da planta *Cannabis* na medicina veterinária desde o século XII (Dwarakanath, 1965). Eles foram utilizados ao longo da história em diversas espécies para inúmeras condições diferentes, com excelente segurança (Russo, 2005), mas após a proibição da planta em vários países no século XX, pesquisas tornaram-se legalmente inviáveis (Sampson, 2021). Fonte de um tesouro farmacológico, a planta é capaz de produzir inúmeras moléculas de diferentes categorias. As mais estudadas e reconhecidas por seu potencial terapêutico são os fitocanabinoides, compostos terpenofenólicos que possuem ação direta no Sistema Endocanabinoide (SEC) (Russo *et al.*, 2011; Andre *et al.*, 2016).

Descrito pela primeira vez no final do século XX (Silver *et al.*, 2019), o SEC é um sistema presente em todas as espécies de vertebrados e possui diversas funções homeostáticas, desde o estágio embrionário até a morte do indivíduo. Ele é composto por receptores presentes predominantemente em neurônios, células da glia e do sistema imune, seus ligantes endógenos e enzimas responsáveis pela síntese e degradação destas moléculas fisiológicas. Há cada vez mais evidências demonstrando que o funcionamento inadequado do SEC está relacionado com uma série de doenças e, embora desconhecido pelas comunidades médicas e científicas durante séculos, muitos fármacos utilizados rotineiramente como opioides, anti-inflamatórios não esteroidais, glicocorticóides, antidepressivos, entre outros afetam este sistema, e podem inclusive mediar seus efeitos terapêuticos e colaterais através dele (McPartland *et al.*, 2014).

Na anestesia, a maior parte dos estudos atuais concentrou-se nos impactos da ingestão crônica de Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) em seres humanos. Neste caso, usuários crônicos de maconha recreativa aparentam necessitar de uma dose maior de Propofol quando comparados aos não usuários (Flisberg *et al.*, 2009; Imasogie *et al.*, 2021; Twardowski *et al.*, 2019). Por outro lado, pesquisas feitas em ratos demonstraram que a administração de um agonista canabinoide sintético reduziu as doses de Propofol, enquanto a administração de um antagonista teve efeito contrário (Patel *et al.*, 2003). Em cães, a administração de um extrato de *Cannabis Indica* por via intraperitoneal diminuiu a necessidade de propofol para indução

anestésica, embora os cães tenham apresentado salivacão excessiva e aumento do tempo de recuperação (Kumar *et al.*, 2009).

Além do Δ 9-THC, a planta Cannabis pode produzir diversas outras moléculas que irão atuar no SEC (Andre *et al.*, 2016). Outra molécula encontrada em alta quantidade nos tricomas das plantas Cannabis é o Canabidiol (CBD), cada vez mais popular devido a sua ausência de efeitos entorpecentes e progressiva regulamentação ao redor do mundo. O CBD possui diferentes mecanismos de ação descritos, como a modulação alostérica dos receptores canabinoides (La Prairie *et al.*, 2015), a inibição de enzimas que degradam os endocanabinoides (Almeida *et al.*, 2020) e uma inibição competitiva de proteínas que realizam o transporte destas moléculas endógenas, aumentando assim o seu tempo de meia-vida e potencializando seus efeitos (Deutsch *et al.*, 2016).

Há evidências que muitos fármacos utilizados rotineiramente interagem com o SEC, como o propofol (Di Marzo, 2003; Patel *et al.*, 2018; Ren *et al.*, 2011; REN *et al.*, 2015; Hauer *et al.*, 2011), diazepam (McPartland *et al.*, 2014), isoflurano (Schuster *et al.*, 2020), sevoflurano (Schelling *et al.*, 2006), entre outros. Segundo os autores, muitos efeitos destes fármacos podem ser, ao menos parcialmente, modulados através deste sistema (McPartland *et al.*, 2014).

Existem mais de 140 fitocanabinoides descritos pela literatura (Sampson, 2021). Avaliar diferentes doses, em diferentes proporções, em diferentes tempos prévios à anestesia, assim como em diferentes combinações de fármacos anestésicos, é primordial para explorarmos todo o potencial terapêutico que este tesouro farmacológico pode nos oferecer, e/ou evitar interações medicamentosas prejudiciais para protocolos anestésicos em pacientes que estejam recebendo canabinoides.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos de duas diferentes doses de fitocanabinoides na dose de propofol necessária para indução anestésica em cães saudáveis.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar e comparar os efeitos de 2 mg/kg e 6 mg/kg de fitocanabinoides em uma proporção de CBD:THC de aproximadamente 21:1 e proporção CBD:CBDA de 1,6:1 administrados 75 minutos antes da indução anestésica na sedação, pressão arterial (PAS), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura retal (TR), facilidade de inserção de acesso venoso, dose de propofol necessária para indução e facilidade de intubação em cães saudáveis submetidos a procedimentos de orquiectomia eletiva.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1.1 Planta Cannabis

O termo Cannabis se refere ao gênero taxonômico de uma planta da família *Cannabaceae*. Muitas espécies foram relatadas desde a sua primeira descrição, mas o cruzamento vertiginoso da planta associado a classificações vernaculares tornaram sua classificação em espécies específicas extremamente complexa (McPartland *et al.*, 2018).

As plantas do gênero Cannabis fizeram parte de inúmeras culturas humanas, sendo utilizadas desde a antiguidade para fornecimento de extratos medicamentosos, fibra, alimento, recreação e em cerimônias religiosas. Sua abundância de moléculas é descrita como um tesouro farmacológico, produzindo incontáveis fitoquímicos que possuem múltiplas aplicações médicas em inúmeras espécies (Andre *et al.*, 2016). Esses fitoquímicos são classificados como fitocanabinoides e terpenos, produzidos por estruturas epidérmicas chamadas de tricomas glandulares, presentes nas flores femininas não fertilizadas das plantas de gênero Cannabis (Russo, 2011).

3.1.1.1 Fitocanabinoides

Especificamente na medicina veterinária, o uso dos extratos de Cannabis tem sido relatado pelo menos desde o século XII (Dwarakanath, 1965) sendo os cães uma das primeiras espécies em que os efeitos destes extratos foram estudados (Russo, 2015). Antes do período de proibição da planta, esses extratos foram pesquisados e

utilizados em cães, gatos, vacas, bois, cavalos, suínos, veados, ovelhas, cabras, aves e peixes. (Cital *et al.*, 2021). Há relatos deles sendo empregados no tratamento de tétano, convulsões, envenenamento por estricnina, câncer, cólicas, dores no trato urinário, cistite, inflamação intestinal, asma, rabdomiólise, entre outros. Mais adiante, no século XX, foram descritos efeitos sedativos em cães e cavalos, com notável segurança (Cital *et al.*, 2021).

Fitocanabinoides são compostos terpenofenólicos encontrados predominantemente nas plantas de gênero *Cannabis*. Os dois mais abundantes, conhecidos e pesquisados são o Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) e o Canabidiol (CBD), embora mais de 140 tenham sido identificados e descritos. A grande maioria destes são produzidos em pequenas quantidades, sendo que atualmente as plantas estão sendo selecionadas geneticamente para produzir uma maior concentração deles (Andre *et al.*, 2016; Russo, 2011; Sampson *et al.*, 2021). O THC e o CBD possuem mecanismos de ação e efeitos clínicos distintos, embora alguns deles, assim como suas indicações terapêuticas, se sobreponham (Russo, 2011).

O THC é um agonista parcial dos receptores CB1 e CB2, sendo o principal fitocanabinoide com efeito entorpecente produzido pela planta. Ele é análogo ao endocanabinoide N-araquidonoiletanolamina, também conhecido como Anandamida (AEA), e já foi descrito como modulando efeitos analgésicos, anti-inflamatórios, relaxantes musculares, antiespasmódicos, broncodilatadores, neuroprotetores, antipruriginosos, entre outros, em diversas espécies (Russo, 2011). Em roedores, a administração de THC à curto prazo aumentou a expressão dos receptores CB1, sua afinidade pelos endocanabinoides, assim como aumentou a produção destas moléculas fisiológicas. O mesmo estudo, entretanto, relata que sua administração a longo prazo em doses altas tem efeito oposto, diminuindo a expressão dos receptores e sua afinidade pelos endocanabinoides (McPartland *et al.*, 2014).

O CBD possui múltiplos mecanismos de ação, que não são totalmente compreendidos. Pesquisas demonstraram que o CBD é capaz de inibir a enzima Amida Hidrolase de Ácido Graxo (FAAH), responsável por degradar a AEA. Por consequência, o Canabidiol pode aumentar o tempo de meia vida deste endocanabinoide, potencializando os efeitos desta molécula endógena. Além disso, ele já foi descrito como possuindo agonismo/agonismo inverso nos receptores canabinoides, modulando a liberação de serotonina, e agindo sobre receptores γ

ativado pelo proliferador de peroxissoma (PPAR γ), sobre receptores órfãos e vaniloides através de agonismo ou alosterismo (Almeida *et al.*, 2020; Bisogno *et al.*, 2001).

Proteínas de ligação à ácidos graxos realizam o transporte intracelular da AEA, para ocorrer sua degradação pela enzima FAAH. O CBD e o THC também se ligam nessas proteínas, e podem potencialmente aumentar os níveis de AEA devido a este fato (Deutsch *et al.*, 2016). Apesar dos seus mecanismos ainda estarem sendo estudados, suas aplicações clínicas são cada vez melhor descritas com efeitos analgésicos, anti-inflamatórios, antitumorais, anticonvulsivantes, ansiolíticos, antipsicóticos, antioxidantes, anti náuseas, antieméticos e outros sendo descritos em diversas espécies, sem apresentar efeitos intoxicantes (Peres *et al.*, 2018; Di Salvo *et al.*, 2023).

A biodisponibilidade dos fitocanabinoides possui variações intrínsecas. A presença e proporção de outros fitocanabinoides, assim como em qual veículo eles estão inseridos e se o paciente está em jejum ou não, influenciam significativamente em sua farmacocinética (Della Rocca *et al.*, 2023; Lebkowska-Wieruszewska *et al.*, 2019; Deabold *et al.*, 2019).

Pesquisas realizadas em camundongos mostraram que a concentração plasmática de Ácido Canabidiólico (CBDa) foi 14 vezes maior quando administrado com outras moléculas, quando comparado à sua administração isolada (Anderson *et al.*, 2021). Este efeito da combinação de CBD e CBDa também foi hipotetizado em outros estudos realizados em cães, nos quais foram observadas diferentes meias-vidas terminais (Della Rocca *et al.*, 2023). Também em cães, a absorção de CBDa e do Ácido Tetrahydrocanabidiólico (THCa) foi cerca de 2 – 3 vezes maior do que a absorção de CBD e THC em cães (Wakshlag *et al.*, 2020).

De acordo com revisão sistemática de Di Salvo e colaboradores (2023), existe uma variabilidade muito grande entre as formulações dos produtos utilizados nos estudos, e seus resultados devem ser avaliados com cautela. Além disso, muitas pesquisas não relatam a presença de outros fitocanabinoides, como o Canabigerol (CBG), Canabinol (CBN) e Canabicromeno (CBC), que podem contribuir para o efeito comitiva e alterar a biodisponibilidade, eficácia e segurança das outras moléculas (Di Salvo *et al.*, 2023).

Em cães, o CBD administrado por via oral sofre extenso metabolismo de primeira passagem, sendo descrita sua biodisponibilidade variando de 13 a 19%

(Samara *et al.*, 1988). Um estudo descreveu seu tempo de meia-vida de aproximadamente 4,2 horas quando administrado por via oral, atingindo o pico de concentração plasmática em cerca de 1,5 a 2 horas (Gamble *et al.*, 2018). A farmacocinética foi avaliada e comparada entre a administração transmucosa oral e a administração oral, não apresentando diferenças estatísticas significativas e com pico plasmático atingido entre uma a quatro horas por ambas as vias de administração (Della Rocca *et al.*, 2023).

Avaliou-se os efeitos de um extrato com proporção de 20:1 CBD:THC, em doses de 2, 5 e 10 mg/kg de CBD e 0,1, 0,25 e 0,5 mg/kg de THC, em cães. Efeitos colaterais, como hiperestesia e déficits proprioceptivos foram raros nas doses mais baixas, ocasionais nas doses médias e frequentes nas doses mais altas. Estes efeitos colaterais foram autolimitantes, melhorando dentro de 6 horas e não deixando sequelas. Uma tolerância a estes efeitos também foi observada conforme as doses foram elevadas gradativamente ao longo do tempo (Chicoine *et al.*, 2020).

Outro estudo realizado nesta mesma espécie avaliou doses que foram elevadas ao longo do tempo de extratos com predominância de CBD, THC e um perfil equilibrado entre ambos, chegando a doses de 62 mg/kg de CBD e 49 mg/kg de THC. Foram observados efeitos colaterais como ataxia, letargia e hipotermia, discretos em 94,9% dos casos e clinicamente significativos em apenas 0,8% deles, nos grupos recebendo doses mais altas de THC. Observou-se uma elevação na Fosfatase Alcalina (FA) em apenas 2 cães no grupo com maior dosagem, sendo estes valores normalizados após a interrupção da administração. Os valores de enzimas hepáticas e bilirrubina não sofreram alterações (Vaughn *et al.*, 2020).

Os fitocanabinoides são extremamente lipofílicos, sendo facilmente absorvidos, mas necessitam de biotransformação para serem excretados, com mais de 100 metabólitos descritos para o THC e o CBD, em várias espécies. Estes metabólitos podem, inclusive, serem mais fisiologicamente ativos que o próprio fitocanabinoide (Cital *et al.*, 2021). Essas moléculas atuam diretamente no Sistema Endocanabinoide, que foi descoberto e recebeu esta designação justamente por conta desse fato (Alger, 2013).

3.1.2 Sistema endocanabinoide

O SEC é um sistema endógeno presente em todos os vertebrados estudados até hoje, e atua desde a implantação embrionária até a morte do animal. Ele é

composto de receptores canabinoides, seus ligantes endógenos chamados endocannabinoides e as enzimas responsáveis pela sua síntese e degradação. Moléculas exógenas podem alterar a expressão dos receptores e o nível de atividade das enzimas, e há relatos de outras interações desse sistema complexo com outros receptores endógenos, como opioides, serotonina, dopamina, adenosina, órfãos e vaniloides (Moreles *et al.*, 2017; McPartland *et al.*, 2014; Di Marzo *et al.*, 2020).

Devido à sua composição e interações, ele modula o desenvolvimento embriológico, neurodesenvolvimento, plasticidade neural, neuroproteção, processos dolorosos, imunidade, inflamação, apoptose, carcinogênese, humor, apetite, memória, metabolismo, ainda entre outros, com suas funções resumidas em “Relaxar, Comer, Dormir, Esquecer e Proteger” (McPartland *et al.*, 2014).

Dessa maneira, esse sistema aparenta ser influenciado pela dieta, exercício, controle de peso, e pelo consumo de substâncias como cafeína, tabaco, álcool e Cannabis. Os distúrbios do SEC, especialmente deficiências, estão sendo associados a uma série de doenças, muitas delas sem causas fisiopatológicas esclarecidas como depressão, esquizofrenia, Parkinson, esclerose múltipla, Síndrome do Intestino Irritado, Huntington, entre outras. Além disto, existem inúmeras evidências que medicações utilizadas rotineiramente, como opioides, anti-inflamatórios, glicocorticoides, benzodiazepínicos, anestésicos, entre outros, afetam este sistema e seus efeitos terapêuticos e/ou colaterais podem ser modulados através dele (McPartland *et al.*, 2014).

3.1.2.1 Receptores Canabinoides

Existem 2 receptores canabinoides “clássicos” ou “canônicos”: o Receptor Canabinoide 1 (CB1) e o Receptor Canabinoide 2 (CB2). O receptor CB2 tem funções imunomoduladoras e é expressado principalmente em células imunes e tecido hematopoiéticos (Cital *et al.*, 2021) enquanto os receptores CB1 estão localizados principalmente no Sistema Nervoso Central e Periférico, modulando a neurotransmissão. Em cães, o receptor CB1 foi descrito no córtex cerebral, *Cornu Ammonis*, giro denteado do hipocampo, mesencéfalo, cerebelo, medula oblonga, medula espinhal, globo pálido, células satélites do gânglio da raiz dorsal, células de Schwann e astrócitos (Freundt-Revilla *et al.*, 2017). Estes receptores estão presentes em maior quantidade na membrana citoplasmática dos neurônios pré-sinápticos, modulando a liberação de neurotransmissores (Cital *et al.*, 2021).

3.1.2.2 Endocanabinoides e enzimas envolvidas em sua síntese e degradação

As moléculas fisiológicas que apresentam agonismo parcial/total em receptores canabinoides são classificadas como endocanabinoides, possuindo funções neurotransmissoras, neuromoduladoras e imunomoduladoras. Ao contrário de outros neurotransmissores, essas moléculas são sintetizadas de forma rápida sob demanda, e degradadas também de forma rápida assim que se desligam dos receptores. Um dos principais endocanabinoides descritos é a N-araquidonilfosfatidiletanolamina, também conhecida como Anandamida (AEA). Ela é sintetizada principalmente pela enzima Fosfolipase D (NAPE - PLD) e degradada pela enzima FAAH (McPartland *et al.*, 2014).

2.1.3 Anestésicos

A sedação e anestesia geral são rotineiras na prática médica de cães e gatos, permitindo a realização de procedimentos diversos, desde os mais simples até os mais urgentes e invasivos. No Reino Unido, relatou-se uma média de 0,05% a 1,29% de mortalidade canina relacionada à anestesia (Shoop-Worrall *et al.*, 2022), enquanto no Brasil estudos retrospectivos indicam uma mortalidade média de 2,46% (Rodrigues *et al.*, 2018). Esta mortalidade está atrelada à condição corporal do paciente, doenças sistêmicas, nível de monitoramento transcirúrgico, procedimento realizado, fármacos utilizados, entre outros (Mohn *et al.*, 2017).

Um protocolo anestésico adequado envolve o uso de medicações pré anestésicas apropriadas, com objetivo de fornecer analgesia, relaxamento e diminuir a dose de fármacos utilizados na indução ou manutenção anestésica. Este protocolo pode incluir fármacos opioides, fenotiazínicos e agonistas alfa-2 adrenérgicos (Grint *et al.*, 2010).

Fármacos opioides atuam através de sua ligação em receptores opioides. São três receptores descritos no SNC de cães: mu (μ), kappa (κ) e delta (δ) (Sharif *et al.*, 1990). Eles são utilizados devido aos seus efeitos analgésicos/sedativos e sua capacidade de potencializar anestésicos inalatórios. Todos estes podem ser potencializados caso os opioides sejam administrados em conjunto com outros fármacos, como fenotiazínicos e agonistas alfa-2 adrenérgicos (Kukanich *et al.*, 2015). A metadona é um opioide sintético com alta afinidade pelo receptor μ , e uma potência analgésica similar à da morfina. Este fármaco também atua inibindo receptores NMDA, e não produz efeitos eméticos. Ela pode reduzir a frequência cardíaca e

provocar vocalizações, movimentos de cabeça, agitação e hipotermia (Amon *et al.*, 2021).

Fenotiazínicos, também conhecidos como neurolépticos, são utilizados rotineiramente para obtenção de tranquilização/sedação leve à moderada, reduzindo a dose de outros anestésicos injetáveis ou inalatórios (Monteiro *et al.*, 2009). A acepromazina é um exemplo desta categoria de fármacos, sendo comumente utilizada em cães e não produz efeitos analgésicos (Monteiro *et al.*, 2016). Ela modula a transmissão dopaminérgica, provocando a depressão do SNC (Monteiro *et al.*, 2009), sendo a tranquilização prolongada e hipotensão efeitos colaterais frequentes de tal fármaco (Swindle *et al.*, 2002).

Em cães, a administração de metadona e acepromazina produz sedação leve a intensa com efeitos cardiorrespiratórios mínimos (Monteiro *et al.*, 2009). A associação destes dois fármacos é sinérgica, potencializando seus efeitos sedativos, aumentando a frequência respiratória e diminuindo a temperatura retal em cães (Monteiro *et al.*, 2008).

Um dos fármacos utilizados rotineiramente para indução e/ou manutenção anestésica é o propofol, que possui pontos favoráveis por ser compatível com uma série de medicações pré-anestésicas e rápida recuperação anestésica em procedimentos de curta duração (Short *et al.*, 1999; Hampton *et al.*, 2023). Ele atua inibindo receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e estimulando receptores ácido gama-aminobutírico (GABA). Esse fármaco também provoca uma hiperpolarização do neurônio pós-sináptico e modula o influxo de cálcio em canais de íons, deprimindo o Sistema Nervoso Central (SNC). Seres humanos de idade avançada aparentam necessitar de uma dose menor para sua indução, fator que não foi observado em cães. Por outro lado, nesta espécie a dose deste fármaco aparenta ser influenciada pela raça, medicações pré-anestésicas utilizadas, procedimento a ser realizado, estado reprodutivo e expectativa de vida (Marik *et al.*, 2004; Hampton *et al.*, 2023).

O propofol provoca a redução da pressão intracraniana, diminui o consumo de oxigênio pelo cérebro, possui efeitos anti-inflamatórios, broncodilatadores, antioxidantes, possuindo ação rápida, efeito hipnótico dose-efeito e recuperação rápida, mesmo após administrações prolongadas. Seus efeitos colaterais incluem hipotensão e hipertrigliceridemia (Marik *et al.*, 2004).

Idealmente, a dose e velocidade de administração do propofol deve ser realizada conforme a resposta do paciente, sendo que pacientes recebendo fármacos

sedativos e analgésicos podem necessitar doses de 20-80% menores quando comparados com pacientes recebendo apenas propofol. Esse fármaco pode ocasionar depressão respiratória e uma redução na pressão arterial sistólica, média e diastólica nos pacientes, em especial nos pacientes mais debilitados (Short *et al.*, 1999).

Anestésicos inalatórios são utilizados com frequência na medicina veterinária, sendo uma classe única de anestésicos, absorvidos e excretados pelos pulmões. O objetivo da administração desses fármacos é provocar a depressão do SNC do paciente proporcional à manutenção de um plano anestésico ideal (Steffey *et al.*, 2015). O isoflurano é considerado uma ótima escolha de fármaco inalatório, por possuir uma rápida indução e recuperação. No entanto, ele pode provocar uma redução da pressão arterial e do débito cardíaco de uma forma dose-dependente (Sousa *et al.*, 2008).

2.1.4 Relação entre fitocanabinoides, sistema endocanabinoide e anestésicos

Apesar dos amplos e variados usos ao longo da história da prática médica, a comunidade médica carece de informações sobre o efeito de fitocanabinoides na anestesia. A pesquisa moderna concentrou-se nos efeitos anestésicos do consumo de maconha (Cannabis com altos teores de THC) recreativa em humanos. Humanos que usam maconha recreativa de forma crônica aparentam necessitar de uma dose maior de propofol quando comparados aos não usuários (Imasogie *et al.*, 2021; Twardowski *et al.*, 2019). Outro estudo descreveu que a dose de propofol necessária para obter sedação não diferiu entre usuários e não usuários, mas os usuários crônicos de Maconha precisavam de uma dose mais alta para permitir a intubação (Flisberg *et al.*, 2009).

O propofol, fármaco comumente utilizado para atingir o plano anestésico em pacientes veterinários, exerce efeitos no Sistema Endocanabinoide (SEC), mesmo sistema sobre o qual também atuam as moléculas derivadas da planta da cannabis, especificamente os fitocanabinoides. Esta modulação do sistema pode, inclusive, ser parcialmente responsável pelos efeitos do fármaco (Di Marzo, 2003; Patel *et al.*, 2003; Ren *et al.*, 2011; Ren *et al.*, 2015; Hauer *et al.*, 2011).

O propofol e seus análogos foram descritos como inibidores competitivos da enzima FAAH, responsável pela degradação e recaptação da AEA, aumentando o tempo de meia vida deste endocanabinóide. Esta inibição é hipotetizada como um

dos mecanismos do anestésico, e esta enzima é sugerida como um novo alvo farmacológico (Patel *et al.*, 2003; Hauer *et al.*, 2011). A AEA liga-se ao receptor CB1, localizado no neurônio pré-sináptico e responsável pela modulação da neurotransmissão (Cital *et al.*, 2021). O CBD, um fitocanabinoide cada vez mais popular, acessível e utilizado, também inibe a enzima FAAH (Deutsch *et al.*, 2016).

O pré-tratamento de roedores com um antagonista CB1 reduziu a eficácia do propofol, e o oposto foi verdadeiro. O pré-tratamento dos ratos com agonistas CB1 potencializou os efeitos do fármaco, sugerindo que os efeitos deste fármaco são parcialmente mediados através destes receptores (Patel *et al.*, 2003). A administração de um extrato de Cannabis por via intraperitoneal em cães trinta minutos antes da indução reduziu a dose de propofol necessária para indução (Kumar *et al.*, 2009). Além disso, o propofol afeta o humor e os processos do sono, funções moduladas pelo SEC. Pesquisadores abordaram o impacto deste anestésico na memória, cogitando que esta modulação ocorre por meio da inibição da FAAH e seus efeitos indiretos nos receptores CB1 (Ren *et al.*, 2015; Hauer, 2011).

O propofol não é o único anestésico que pode ser potencializado pelo uso de canabinoides. Pesquisas em roedores demonstraram que os efeitos anestésicos do isoflurano podem ser potencializados pelo uso de agonistas canabinoides (Schuster *et al.*, 2002). Fármacos como sevoflurano (Schelling *et al.*, 2006), etomidato, opióides, glicocorticóides, anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), anticonvulsivantes, ansiolíticos, diazepam e muitos outros também afetam o SEC. A combinação de canabinoides com AINEs e opioides também é sinérgica (McPartland *et al.*, 2014).

Além do mecanismo conjunto de inibição da FAAH, foi relatado que o CBD inibe diversas enzimas do sistema do citocromo P450 (Smith *et al.*, 2023), responsável pelo metabolismo de vários medicamentos, incluindo o Propofol (Court *et al.*, 1999). Um aumento nas medições séricas de Clobazam, Topiramato e outros, foram associados à administração de 5 - 50 mg/kg/dia de CBD em humanos, embora seus níveis ainda estivessem na faixa sérica aceitável (Smith *et al.*, 2023). Apesar destes resultados, a administração de CBD não demonstrou aumentar significativamente os níveis séricos de fenobarbital em cães (Doran *et al.*, 2022).

3.2 MATERIAL E MÉTODOS

Essa pesquisa foi conduzida na Clínica Veterinária Escola (CVE) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Os animais foram incluídos no estudo após a autorização e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo tutor (anexo 1). O projeto foi aprovado pelo comitê de ética da instituição sob número 2065211122, e o extrato utilizado foi certificado por um laboratório norte americano, constituindo o anexo 2.

3.2.1 Delineamento

O estudo se trata de uma pesquisa clínica randomizada definida de forma aleatória através do site Randomization (<http://www.randomization.com>), controlada por placebo e com avaliadores encobertos.

3.2.1.1 Critério de inclusão

Foram incluídos no estudo apenas cães machos adultos saudáveis, pesando de 5 à 35 quilos, não castrados, sem alterações significativas em seus exames laboratoriais. Fêmeas e animais que apresentavam qualquer evidência de doença cardíaca, hepática, renal ou metabólica no exame físico ou laboratorial foram excluídos do estudo.

3.2.1.2 Triagem

Ao chegarem à CVE/UFSC - Campus Curitibanos, foi realizado o exame físico dos animais, no qual foram avaliados seus níveis de atividade e consciência, coloração das mucosas, tempo de preenchimento capilar, palpação dos linfonodos, hidratação, FC, FR e TR por um veterinário. O sangue foi coletado e enviado ao Laboratório de Análises Clínicas da UFSC (LACLIN). Foi realizada a avaliação hematológica e bioquímica incluindo hemograma completo, níveis de alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), ureia, creatinina, albumina e proteínas plasmáticas totais.

3.2.1.3 Período pré-cirúrgico

Quadro 1 - Intervenções realizadas em cada etapa da pesquisa

Tempo	Intervenção
T0	<p>Escala de sedação de Wagner <i>et al.</i>, 2017 (E1, E2, E3, E4)</p> <p>Aferição de FC, FR, PAS e TR</p> <p>Administração do EC</p>
T1	<p>Escala de sedação de Wagner <i>et al.</i>, 2017 (E1, E2, E3, E4)</p> <p>Aferição de FC, FR, PAS e TR</p>
T2	<p>Escala de sedação de Wagner <i>et al.</i>, 2017 (E1, E2, E3, E4)</p> <p>Aferição de FC, FR, PAS e TR</p> <p>Administração da MPA</p>
T3	<p>Escala de sedação de Wagner <i>et al.</i>, 2017 (E1, E2, E3, E4)</p> <p>Aferição de FC, FR, PAS e TR</p>
Acesso Venoso (17 minutos após MPA)	<p>Acesso venoso realizado e avaliado conforme escala modificada de Bortolami <i>et al.</i>, 2013</p>
Indução Anestésica (Imediatamente após realização do acesso venoso)	<p>Dose de propofol necessária para indução avaliada</p>
Intubação (Imediatamente após Indução Anestésica)	<p>Intubação realizada e avaliada através da escala adaptada de Lerche <i>et al.</i>, 2012</p>

Fonte: o autor, 2023.

Os animais que atenderam aos critérios de inclusão foram selecionados para participar da pesquisa. Os tutores foram orientados a não fornecer comida ou água aos animais doze horas antes do procedimento. Foi realizado apenas um

procedimento por dia de estudo, devido à falta de locais de alojamento isolado para cada animal. Na chegada, foi realizada a tricotomia dos pelos da região cefálica para o acesso venoso e da face palmar da região do metacarpo utilizada para avaliação da pressão arterial sistólica. Os pacientes foram alojados em baias na sala de recuperação do bloco cirúrgico da CVE/UFSC por 10 minutos antes da primeira avaliação, sendo esse um local silencioso, sem movimentação de pessoas e outros animais.

Após 10 minutos, dois médicos veterinários utilizaram a escala de sedação abreviada de Wagner *et al.*, 2017 para avaliar os animais. Esta escala inclui a avaliação e pontuação da postura espontânea (A1), posição do globo ocular (A2), resposta a barulhos (A3) e atitude (A4).

Quadro 2 - Escala de Sedação Abreviada de Wagner *et al.*, 2017

(Continua)

A1 - Postura Espontânea	
Em estação (em pé, apoiado em todos os membros);	0
Cansado, mas em estação;	1
Deitado, mas capaz de se levantar;	2
Deitado, mas com dificuldade em se levantar;	3
Incapaz de se levantar;	4
A2 - Posição do Globo Ocular	
Centralizado;	0
Rotacionado para frente / para baixo, mas não encoberto pela 3ª pálpebra;	1
Rotacionado para frente / para baixo e encoberto pela 3ª pálpebra;	2

Quadro 2 - Escala de Sedação Abreviada de Wagner *et al.*, 2017

(Conclusão)

A3 - Resposta a Barulhos (Palmas)	
Reação de sobressalto normal (vira a cabeça em direção ao ruído / se encolhe);	0
Reação de sobressalto reduzida (virada de cabeça reduzida / se encolhe minimamente);	1
Reação de sobressalto mínima;	2
Sem reação;	3
A4 - Aparência Geral / Atitude	
Excitável;	0
Alerta e normal;	1
Tranquilo;	2
Em estupor (diminuição acentuada de atenção);	3

Fonte: o autor, 2023.

Iniciavam-se as avaliações com os animais dentro do canil, na qual sua postura espontânea era avaliada. Em seguida, eles foram retirados do canil, e a posição de seu globo ocular, sua resposta a barulhos (palmas) e atitude eram observadas e classificadas de acordo com a escala abreviada de Wagner *et al.*, 2017 (Quadro 2). Após a avaliação da sedação, foram aferidos e registrados seus sinais vitais, incluindo FC, aferida através da auscultação por um estetoscópio, FR através de inspeção visual, e TR através de termômetro digital. A PAS foi aferida através de um Doppler da marca Parks Modelo 811-B, utilizando manguitos de tamanho condizente com o animal avaliado (manguito possuindo 40 - 50% da circunferência do membro do animal), utilizando um fone de ouvido acoplado. Todas as avaliações seguiram essa

ordem, e todas as aferições dos sinais vitais foram realizadas pela mesma anestesia. Esta primeira avaliação foi realizada logo antes da administração do tratamento ou placebo, constituindo tempo basal (T0).

Os avaliadores se retiravam do ambiente ao término da avaliação, e dois membros da equipe aplicavam o tratamento na gengiva dos pacientes. Um grupo controle (CON, n=9) recebeu placebo consistindo apenas em azeite de oliva extra virgem, e dois grupos experimentais, denominados Grupo 2 (G2, n=9) o qual recebeu 2 mg/kg de fitocanabinoides totais, e o Grupo 3 (G3, n=9) recebeu 6 mg/kg de fitocanabinoides totais.

O extrato de Cannabis (EC) utilizado foi o mesmo em ambos grupos experimentais, classificado como um produto de espectro completo/*full spectrum*, contendo uma proporção de CBD:THC de aproximadamente 21:1, e uma proporção CBD:CBDa de 1,6:1. Sua testagem laboratorial foi realizada, constituindo o Anexo 2. Este extrato foi diluído em azeite de oliva extra virgem com acidez máxima de 0,2% por uma farmacêutica do Programa de Pós Graduação em Farmácia da UFSC, em uma concentração de 40 mg/mL e 120 mg/mL. O de menor concentração foi utilizado em pacientes com menos de 20 kg, e o mais concentrado para animais com mais de 20 kg. Estes extratos eram retirados do frasco com uma seringa e administrados aos pacientes por duas participantes do projeto.

A avaliação de sedação e parâmetros se repetiu após 30 (T1) e 60 (T2) minutos da administração dos tratamentos. Imediatamente após T2, os animais receberam a medicação pré-anestésica (MPA), consistindo em 0,05 mg/kg de Maleato de Acepromazina (Apromazin®, Syntec, Brasil) e 0,2 mg/kg de Cloridrato de Metadona (Mytedom®, Cristália, Brasil). Ambas as medicações foram administradas por via intramuscular, e os animais recolocados no mesmo canil logo após. Depois de 15 minutos, eles foram novamente avaliados (T3), e posteriormente levados à sala cirúrgica, que já estava preparada para sua indução.

Figura 1 - Animal sendo submetido a avaliação da sua FC através da auscultação com um estetoscópio.



Fonte: o autor, 2023.

Foi realizado o acesso venoso no membro torácico esquerdo, sendo sua facilidade avaliada pela escala adaptada de Bortolami *et al.* 2013, avaliando a retirada do membro, agressividade, tentativa de fuga, entre outros. Essa avaliação foi sempre realizada pela mesma anestesista, encoberta ao tratamento.

Quadro 3 – Escala adaptada de Bortolami *et al.*, 2013

(Continua)

Facilidade de inserção de cateter venoso 17 minutos após administração da MPA:	
Sem reação, animal em decúbito e sem resposta ao estímulo;	0
Leve movimento do membro, tensionamento muscular e contenção mínima necessária;	1

Quadro 3 – Escala adaptada de Bortolami *et al.*, 2013

(Conclusão)

Retirada do membro, tentativa de afastamento e contenção moderada;	2
Tentativa de fuga, comportamento agressivo com vocalização e necessidade de contenção máxima, múltiplas tentativas necessárias;	3
Número de tentativas	

Fonte: o autor, 2023.

Figura 2 - Acesso venoso sendo realizado no membro torácico esquerdo e avaliação de sua facilidade realizada através da escala de Bortolami *et al.* 2013



Fonte: o autor, 2023.

Subsequentemente, a indução anestésica dos pacientes foi realizada utilizando Propofol (Propofol®, Fresenius Kabi, Brasil), administrado por via intravenosa em uma taxa de 2 mg/kg/minuto através de uma bomba de infusão de seringa da marca Digicare, modelo SR31x. A administração do fármaco foi interrompida quando o paciente perdeu reflexo palpebral lateral e medial e tônus mandibular, permitindo a intubação.

Figura 3 - Animal sendo induzido com propofol administrado por via intravenosa em uma taxa de 2 mg/kg/min por bomba de infusão de seringa (Digicare, modelo SR31x)



Fonte: o autor, 2023.

A intubação foi realizada utilizando uma sonda endotraqueal de tamanho compatível, sendo que a sua facilidade foi avaliada utilizando a escala adaptada de Lerche *et al.*, 2002, avaliando sinais como laringoespasma e tosse.

Quadro 4 - Escala adaptada de Lerche *et al.* (2002)

Facilidade de intubação orotraqueal após indução anestésica com Propofol	
Intubação bem sucedida em uma tentativa, sem sinais de laringoespasmos ou movimento físico grosseiro;	0
Intubação bem sucedida em uma tentativa, com sinais de movimentos físicos, como tosse;	1
Intubação bem sucedida em mais de uma tentativa, com ou sem movimentos físicos;	2
Intubação impossível devido ao tônus mandibular acentuado, laringoespasmos ou movimento físico grosseiro.	3

Fonte: o autor, 2023.

Figura 4 - Animal sendo intubado após indução anestésica com propofol, e sua facilidade de intubação orotraqueal sendo avaliada pela escala modificada de Lerche *et al.* (2002)



Fonte: o autor, 2023.

É importante ressaltar que o acesso venoso, indução anestésica e intubação, assim como suas avaliações, foram realizados pela mesma médica veterinária anesthesiologista.

3.2.1.4 Período transcirúrgico

Imediatamente após a indução e intubação, os animais foram acoplados ao sistema anestésico condizentes com seu tamanho. A manutenção anestésica foi realizada através da administração do anestésico inalatório Isoflurano dose-efeito por um vaporizador universal, diluído em oxigênio a 100%. Os sinais vitais dos pacientes foram avaliados por meio de pulso oxímetro e termômetro retal acoplado a monitor multiparamétrico Deltalife (DL1000). A frequência respiratória foi acompanhada através da visualização da movimentação torácica do paciente, e sua pressão arterial sistólica aferida através de Doppler da marca Parks Modelo 811-B com manguito de tamanho compatível, a cada 5 minutos ou quando necessário.

Eles foram considerados em plano anestésico quando não apresentavam reflexo palpebral, ausência de tônus mandibular e globo ocular rotacionado. A seguir, foi realizada a tricotomia da região cirúrgica, assepsia com a técnica de álcool-iodo-álcool e o bloqueio local realizado com lidocaína a 2% na dose 5mg/kg, aplicada no cordão espermático. Na sequência, foi realizada a técnica de orquiectomia aberta, por cirurgias não padronizadas ao longo do projeto. Ao final do procedimento, o isoflurano foi desligado, e o paciente foi extubado quando houve presença de reflexo de deglutição.

3.2.1.5 Período pós-cirúrgico

Os pacientes foram medicados com 0,2 mg/kg de Meloxicam (Eloxicam®, Chemitec, Brasil) 5 mg/kg de Enrofloxacin (Chemitril®, Chemitec, Brasil) e 25 mg/kg de dipirona (Febrax®, Lema Biologic do Brasil Ltda, Brasil) todos administrados por via subcutânea logo após a extubação. Após recuperação da consciência, temperatura corporal e coordenação motora do paciente, foi realizada a sua alta médica, com orientação para uso de colar elisabetano até a retirada dos pontos cutâneos inabsorvíveis. Os pacientes receberam prescrição de meloxicam 0,1 mg/kg 1 vez ao dia e dipirona 25 mg/kg 3 vezes ao dia, ambos por via oral, por três e cinco dias, respectivamente.

O retorno dos pacientes para retirada dos pontos foi agendado entre 10 a 15 dias de pós-operatório.

3.2.2 Análise estatística

O *software* Gpower foi utilizado para obter o N amostral, de acordo com o poder estatístico desejado, nível de significância e efeito esperado com uma margem de erro aceitável para a dose de propofol necessária para indução anestésica. Como base para o cálculo, foram utilizados estudos com grupos entre 5 – 10 animais (Devito *et al.*, 2020; Della Rocca *et al.*, 2023; Doran *et al.*, 2022).

Para análise estatística foi utilizado o *software* Instat by Graphpad. Os dados foram submetidos à análise de normalidade através do teste de Shapiro-Wilk. Os dados paramétricos não pareados foram analisados com One Way ANOVA, seguido por Student-Newman-Keuls (SNK) e os pareados foram analisados com ANOVA RM, seguidos por SNK.

Os dados não paramétricos foram analisados pelo teste de Friedman, seguido pelo teste de Dunn para comparações entre momentos do mesmo grupo, e Kruskal-Wallis seguido por Dunn foi utilizado para comparações entre grupos. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

A análise utilizada para a comparação da dose de propofol entre grupos, assim como o peso, foi *one way* ANOVA seguido de *Tukey*.

3.2.3 Resultados

Foram incluídos 27 cães hípidos para participarem do estudo. Não houve diferença significativa entre os pesos, conforme tabela 1. As idades não foram analisadas pois muitos pacientes foram adotados por seus tutores, não possuindo precisão quanto ao fornecimento deste dado.

Tabela 1 - Média e desvio padrão do peso em quilogramas (Kg) de cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica

	Peso (em Kg)		
	CON	G2	G3
Média ± DP	14,06 ± 7,28	15,31 ± 5,51	15.83 ± 5.5

Fonte: o autor, 2023.

3.2.3.1 Escores de sedação

Foi identificada uma diferença estatística significativa entre os momentos, em todos os grupos ($P < 0,0001$), ao comparar o somatório de todas as avaliações da escala (A1, A2, A3 e A4) entre T0, T1, T2 com T3, para os dois avaliadores, conforme tabela 6. Comparações entre o somatório de todos os itens entre os momentos antes da aplicação da MPA (T0, T1 e T2), porém, não mostraram diferença estatística significativa, em todos os grupos, para os dois avaliadores.

A avaliação do item A1 apresentou diferença estatística entre T0 e T3, e entre T1 e T3 para o avaliador 1 e não apresentou diferenças para o avaliador 2 no grupo controle. No G2, esta avaliação apresentou diferença entre T0, T1 e T2 com T3 para ambos os avaliadores, e o G3 demonstrou diferença significativa entre T0 e T1 com T3 para o avaliador 1, e não apresentou significância entre momentos para o avaliador 2.

Tabela 2 – Mediana, 1º e 3º quartil da avaliação da Postura Espontânea (A1) obtida pelos avaliadores 1 e 2 através da escala de sedação abreviada de Wagner *et al.* (2017), em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica

	CON		G2		G3	
	Avaliador 1	Avaliador 2	Avaliador 1	Avaliador 2	Avaliador 1	Avaliador 2
T0	0 [0/0B]	0 [0/0]	0 [0/0B]	0 [0/0B]	0 [0/0B]	0 [0/0]
T1	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/1B]	0 [0/0B]	0 [0/0B]	0 [0/0]
T2	0 [0/0B]	0 [0/0]	0 [0/2B]	0 [0/0B]	0 [0/0]	0 [0/0]
T3	2 [0/2A]	1 [0/1]	3 [2/3A]	1 [1/1A]	3 [3/4A]	2 [1/3]

Fonte: o autor, 2023.

A Letra A na coluna indica valor diferente de T0, teste de Friedman, seguido pelo teste de Dunn; Letra B na coluna indica valor diferente de T3, teste de Friedman, seguido pelo teste de Dunn.

A avaliação do item A2 não apresentou diferença estatística entre momentos, para os dois avaliadores, em todos os grupos.

Tabela 3 – Mediana, 1º e 3º quartil da avaliação da posição do globo ocular (A2) obtida pelos avaliadores 1 e 2 através da escala de sedação abreviada de Wagner *et al.* (2017), em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica

	CON		G2		G3	
	Avaliador 1	Avaliador 2	Avaliador 1	Avaliador 2	Avaliador 1	Avaliador 2
T0	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]
T1	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]
T2	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]
T3	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]

Fonte: o autor, 2023.

A avaliação do item A3 apresentou diferença estatística entre T0 e T3, e entre T2 e T3 para os dois avaliadores no grupo CON. O G2 não apresentou diferença estatística entre momentos para o avaliador 2, mas apresentou entre T0 e T3 para o avaliador 1.

Tabela 4 – Mediana, 1º e 3º quartil da avaliação da Resposta a Barulhos (A3) obtida pelos avaliadores 1 e 2 através da escala de sedação abreviada de Wagner *et al.* (2017), em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica

	CON		G2		G3	
	Avaliador 1	Avaliador 2	Avaliador 1	Avaliador 2	Avaliador 1	Avaliador 2
T0	0 [0/0B]	0 [0/0B]	0 [0/0B]	0 [0/1]	0 [0/0]	1 [0/1]
T1	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/1]	0 [0/0B]	0 [0/0]
T2	0 [0/0B]	0 [0/0B]	0 [0/1]	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]
T3	1 [½A]	1 [1/1A]	2 [1/2A]	1 [0/1]	2 [1/2]	1 [1/2]

Fonte: o autor, 2023.

Letra A na coluna indica valor diferente de T0, teste de Friedman, seguido pelo teste de Dunn; Letra B na coluna indica valor diferente de T3, teste de Friedman, seguido pelo teste de Dunn.

A avaliação do item A4 apresentou diferença entre T0 e T3 para o avaliador 2, e entre T0, T1 e T2 com T3 para o avaliador 1 no grupo CON. O G2 demonstrou significância significativa entre T0, T1 e T2 com T3 para o avaliador 2, e entre T0 e T3 para o avaliador 1. Para a mesma avaliação, o G3 apresentou significância estatística entre T0, T1 e T2 com T3 para o avaliador 1, e não apresentou diferença estatística para o avaliador 2.

Tabela 5 – Mediana, 1º e 3º quartil da avaliação da Aparência Geral / Atitude (A4) obtida pelos avaliadores 1 e 2 através da escala de sedação abreviada de Wagner *et al.* (2017), em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica

	CON		G2		G3	
	Avaliador 1	Avaliador 2	Avaliador 1	Avaliador 2	Avaliador 1	Avaliador 2
T0	1 [0/2B]	1 [1/1B]	1 [1/1B]	1 [1/1B]	1 [0/1B]	1 [1/1]
T1	1 [0/1B]	1 [1/1]	1 [1/1]	1 [1/1B]	1 [1/1B]	1 [1/1]
T2	1 [0/1B]	1 [1/1]	1 [1/1]	1 [1/1B]	1 [1/1B]	1 [1/1]
T3	2 [2/2A]	2 [2/2]				

Fonte: o autor, 2023.

Letra A na coluna indica valor diferente de T0, teste de Friedman, seguido pelo teste de Dunn; Letra B na coluna indica valor diferente de T3, teste de Friedman, seguido pelo teste de Dunn

Por fim, não se observou diferença estatística significativa entre grupos, ao comparar as pontuações A1, A2, A3 e A4 e da soma das avaliações em T0, T1, T2 e T3, para ambos os avaliadores. A seguir, a tabela que ilustra os resultados obtidos.

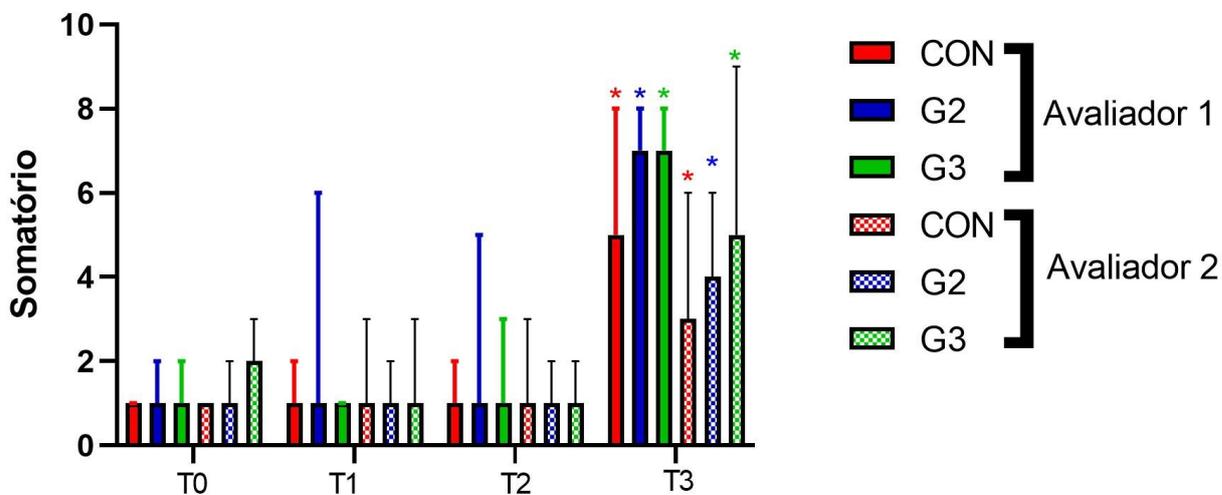
Tabela 6 – Mediana, 1º e 3º quartil da soma dos valores obtidos pelas avaliações 1,2,3 e 4 através da escala de sedação abreviada de Wagner *et al.* (2017) pelos avaliadores 1 e 2 em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocannabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica

	CON		G2		G3	
	Avaliador 1	Avaliador 2	Avaliador 1	Avaliador 2	Avaliador 1	Avaliador 2
T0	1 [0/1B]	1 [1/1B]	1 [1/1B]	1 [1/2B]	1 [0/1B]	2 [1/2B]
T1	1 [0/1B]	1 [1/2B]	1 [1/3B]	1 [1/2B]	1 [1/2B]	1 [1/2B]
T2	1 [0/1B]	1 [1/1B]	1 [1/2B]	1 [1/1B]	1 [1/2B]	1 [1/2B]
T3	5 [4/6A]	3 [3/4A]	7 [5/7A]	4 [4/5A]	7 [6/7A]	5 [4/7A]

Fonte: o autor, 2023.

Letra A na coluna indica valor diferente de T0, teste de Friedman, seguido pelo teste de Dunn; Letra B na coluna indica valor diferente de T3, teste de Friedman, seguido pelo teste de Dunn

Figura 5 - Gráfico do somatório de pontos obtida através da escala de sedação abreviada de Wagner et al (2017), em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocannabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica * Corresponde a diferença estatística significativa com os demais momentos



Fonte: o autor, 2023.

3.2.3.2 Sinais vitais

Tabela 7: Valores médios e desvio padrão dos valores de frequência cardíaca (FC, bat/min), frequência respiratória (FR, mov/min), pressão arterial sistólica (PAS, em mmHg) e temperatura retal (TR em °C) de cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais, respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica

		T0	T1	T2	T3
FC	CON	123 ± 18.59	124 ± 19.07	125 ± 23.58	102 ± 25.53
	G2	118 ± 22.01	113 ± 20.50	114 ± 31.74	99 ± 24.47
	G3	122 ± 26.21B	118 ± 29.73B	112 ± 31.83B	96 ± 22.34
FR	CON	62 ± 49.96	39 ± 14.49	39 ± 13.33	33 ± 13.71
	G2	42 ± 19.79	50 ± 30.86	44 ± 26.44	66 ± 55.24
	G3	61 ± 16.85	58 ± 13.85	58 ± 11.68	53 ± 16.73
PAS	CON	167 ± 24.69	162 ± 21.36	167 ± 22.91	147 ± 38.69
	G2	176 ± 26.02B	174 ± 15.24B*	175 ± 24.88B	140 ± 31.61
	G3	167 ± 29.55B*	182 ± 28.53B*C	161 ± 28.59B*	137 ± 26.41
TR	CON	38,7 ± 0.38	38,5 ± 0.16AB*	38,3 ± 0.25A*B*	38 ± 0.32A*
	G2	38.9 ± 0.32	38.5 ± 0.22A*B*	38.4 ± 0.23A*B*	38 ± 0.33A*
	G3	38,4 ± 0.64B*	38,4 ± 0.33B*	38,3 ± 0.30B	37,9 ± 0.50

Fonte: o autor, 2023.

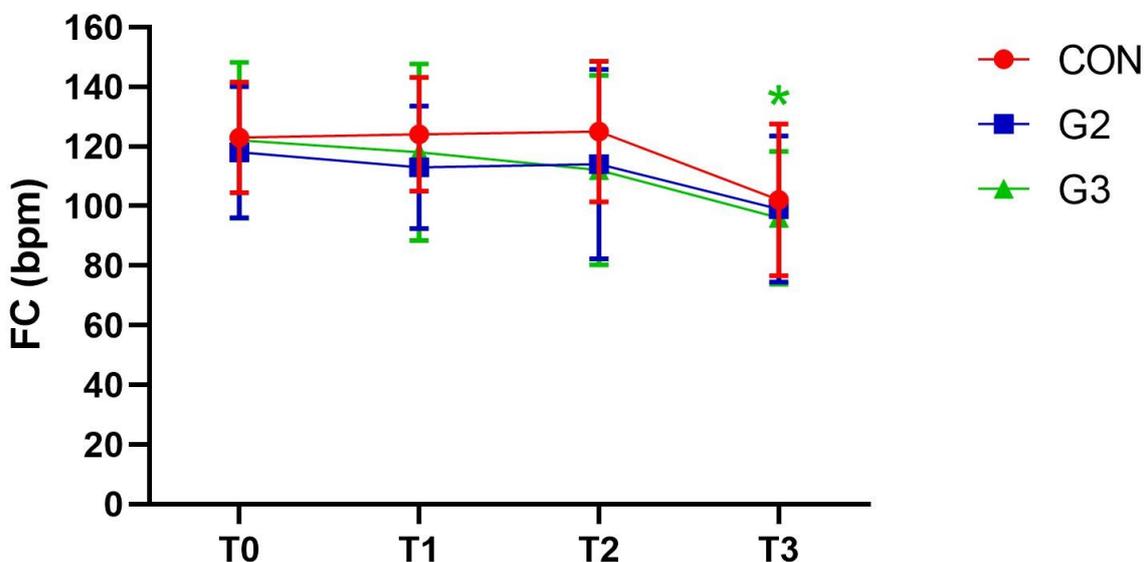
A Letra A nas linhas indica valor diferente de T0, ANOVA RM, seguidos por SNK, com valor de $p < 0,05$. Letra B nas linhas indica valor diferente de T3, ANOVA RM, seguidos por SNK, com valor

de $p < 0,05$; Letra C nas linhas indica valor diferente de T2, ANOVA RM, seguidos por SNK, com valor de $p < 0,05$. A presença do símbolo * junto a letra indica valor de $p < 0,01$.

3.2.3.2.1 Frequência cardíaca

De acordo com a tabela 7, não houve diferença significativa entre grupos. Na análise entre momentos, G3 apresentou redução estatisticamente significativa entre T0, T1 e T2 com T3 ($p < 0,001$).

Figura 6 - Valores médios e desvio padrão dos valores de frequência cardíaca (FC, bat/min de cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais, respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica. * Corresponde a diferença estatística significativa com os demais momentos, $p < 0,05$

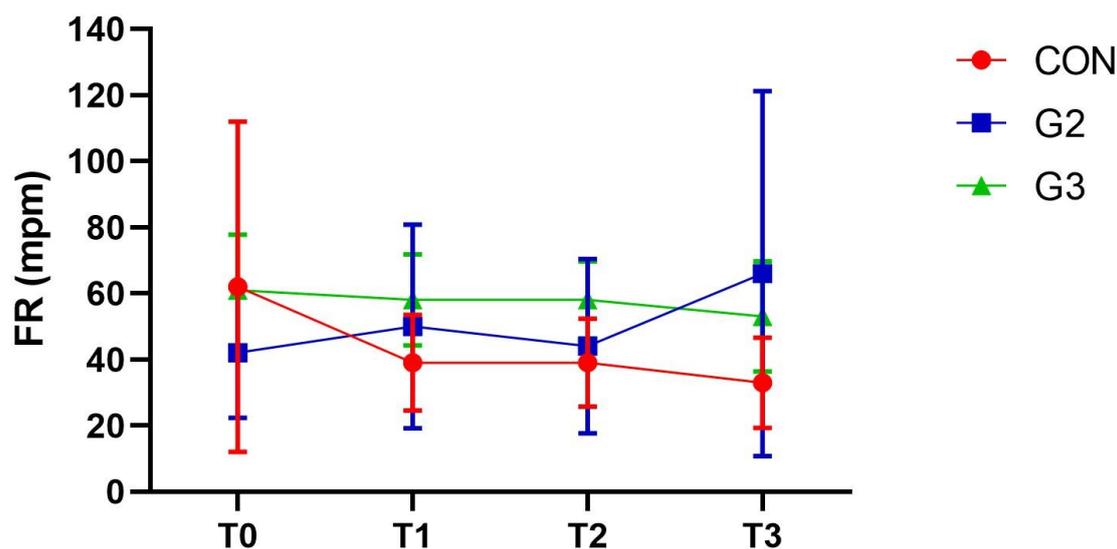


Fonte: o autor, 2023.

3.2.3.2.2 Frequência respiratória

Não foram encontradas diferenças estatísticas significativas, tanto entre momentos quanto entre grupos.

Figura 7 - Valores médios e desvio padrão dos valores de frequência respiratória (FR, mov/min) de cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais, respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica



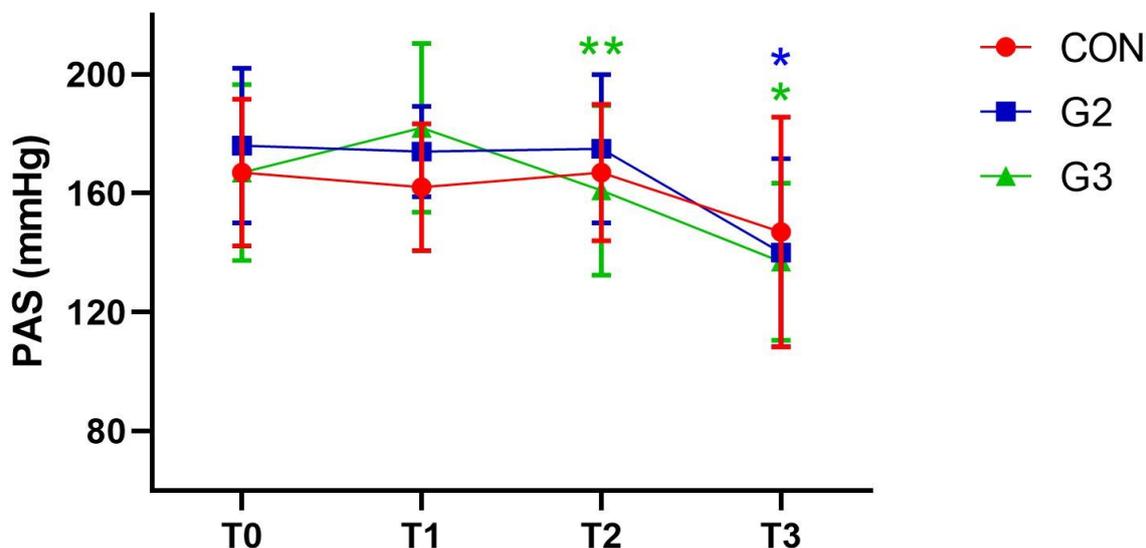
Fonte: o autor, 2023.

3.2.3.2.3 Pressão Arterial Sistólica

A análise entre os grupos não apresentou diferença estatística significativa.

A análise entre momentos apresentou diferença estatisticamente significativa no G2 e G3 entre T0, T1, T2 com T3. O G3 também apresentou diferença entre T1 e T2. O CON não apresentou diferença estatística em nenhum momento.

Figura 8 - Valores médios e desvio padrão dos valores de pressão arterial sistólica (PAS, em mmHg) de cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais, respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica. * Corresponde a diferença estatística significativa com os demais momentos, e ** difere de T1, $p < 0,05$



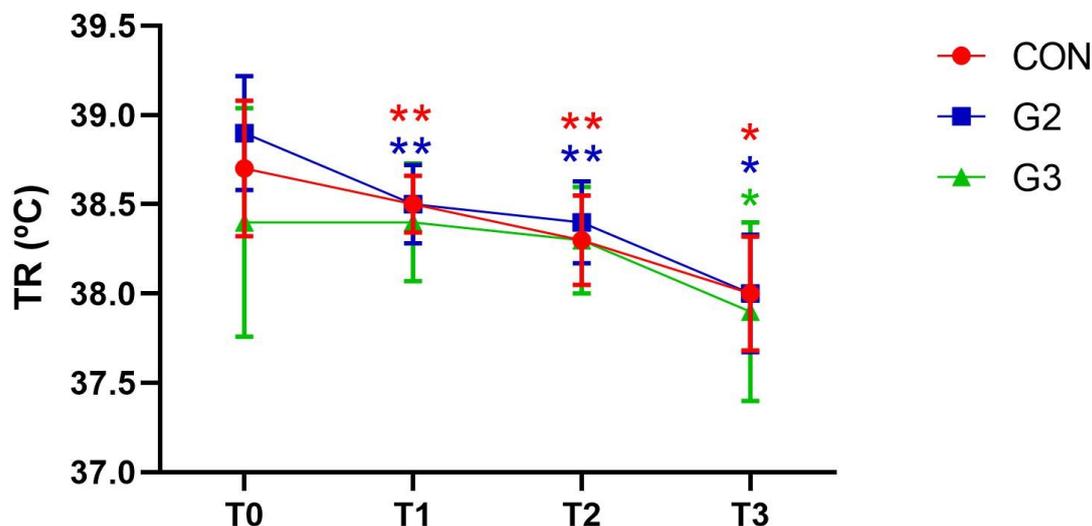
Fonte: o autor, 2023.

3.2.3.2.4 Temperatura Retal

A temperatura não apresentou diferença estatística significativa na análise entre grupos. A análise entre momentos, por outro lado, apresentou redução estatística em todos os grupos.

Por conseguinte, o CON e G2 apresentaram diferença estatística entre T0 e T1, T2, T3, entre T1 e T3, e entre T2 e T3. Por sua vez, o G3 apresentou diferença estatística apenas entre T0 e T3, T1 e T3 e T2 e T3.

Figura 9 - Valores médios e desvio padrão dos valores de temperatura retal (TR em °C) de cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais, respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica. * Corresponde a diferença estatística significativa com os demais momentos, e ** difere de T1, $p < 0,05$



Fonte: o autor, 2023.

3.2.3.4 Facilidade de inserção do cateter

Não foram observadas diferenças estatísticas na avaliação da facilidade de inserção do cateter venoso entre todos os grupos.

Tabela 8 – Mediana, 1º e 3º quartil dos valores obtidos para facilidade de inserção de cateter venoso através da escala adaptada de Bortolami *et al.* (2013), em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica

	COM	G2	G3
Mediana [Q1/4 / Q3/4]	0 [0/1]	0 [0/0]	0 [0/0]

Fonte: o autor, 2023.

3.2.3.5 Dose de propofol necessário para indução anestésica

A análise da dose de Propofol necessário para a indução mostrou redução estatística significativa entre o Grupo 3 e controle ($p = 0.0138$), utilizando o teste de comparações múltiplas de Tukey. Por sua vez, a comparação entre o G2 e CON, assim como entre G2 e G3 não apresentou diferença estatística significativa.

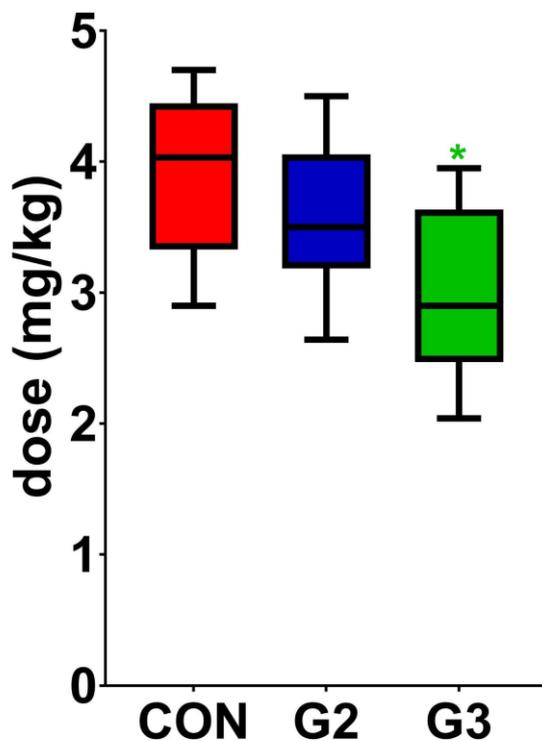
Tabela 9 - Média e desvio padrão da dose de propofol necessária para indução anestésica em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica

	COM	G2	G3
Média ± DP	3.88 ± 0.62a	3.6 ± 0.57ab	2.99 ± 0.63b

Fonte: o autor, 2023.

Letra minúscula nas linhas indica diferença entre grupos pelo *one way* ANOVA seguido de *Tukey*, com valor de $p < 0,05$

Figura 10 - Média e desvio padrão da dose de propofol necessária para indução anestésica em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica. * Corresponde a diferença estatística entre grupos



Fonte: o autor, 2023

3.2.3.6 Facilidade de intubação orotraqueal

Não foram observadas diferenças estatísticas na facilidade de intubação orotraqueal entre os grupos experimentais.

Tabela 10 – Mediana, 1º e 3º quartil dos valores obtidos para avaliar a facilidade de intubação através da escala adaptada de Lerche et al (2002), em cães submetidos a orquiectomia eletiva, e tratados com controle (CON), 2 mg/Kg (G2) e 6 mg/kg (G3) de fitocanabinoides totais respectivamente, 75 minutos antes da indução anestésica

	COM	G2	G3
Mediana [Q1/4 / Q3/4]	0 [0/0]	0 [0/1]	0 [0/0]

Fonte: o autor, 2023.

3.3 DISCUSSÃO

É possível identificar que a padronização de sexo e peso na triagem contribuiu para a homogeneidade da amostra, não resultando em diferença significativa para o peso.

Os princípios modernos da anestesiologia foram estabelecidos durante o período de proibição geral da Cannabis e, conseqüentemente, a falta de consciência científica do Sistema Endocanabinoide. A relação do SEC com os anestésicos e suas combinações com fitocanabinoides, portanto, ainda não foi profundamente explorada. A metodologia de nosso estudo foi desenhada com o objetivo de avaliar e comparar a dose de propofol entre os grupos controle e tratamento.

No presente estudo, o EC foi administrado na gengiva dos pacientes. Uma pesquisa descreveu que administração de 1mg /kg de CBD isolado por via oral e por via transmucosa possuem farmacocinética praticamente idênticas em cães, indicando que a absorção acontece pelo trato gastrointestinal em ambas as vias de administração (Della Rocca et al., 2023). Apesar de haver discrepâncias entre a farmacocinética do CBD dependendo de sua formulação e fatores fisiológicos, pesquisas indicam que seu tempo de meia vida é de quatro a oito horas, e seu pico plasmático é atingido dentro de uma a duas horas (Gamble *et al.*, 2018; Della Rocca *et al.*, 2023). O tempo da administração dos extratos foi calculado com base nestes estudos, na qual a administração da MPA e propofol coincidiu com o pico plasmático dos fitocanabinoides.

Para avaliação de sedação foi utilizada a escala abreviada de Wagner *et al.* (2017), validada e descrita como possuindo ótima confiabilidade entre avaliadores (Wagner *et al.*, 2017). A comparação do somatório dos itens da escala de sedação (A1, A2, A3 e A4) avaliados entre T0, T1 e T2 não apresentou diferença estatística significativa. A comparação deste somatório em T3 diferiu de forma significativa de T0, T1 e T2, dentro de todos os grupos, para os dois avaliadores, demonstrando a eficácia da escala para avaliar a sedação. Era esperado que os animais apresentassem sedação nesse momento, pois era após a administração de acepromazina e metadona por via intramuscular, uma combinação considerada efetiva para obtenção de sedação e analgesia (Monteiro *et al.*, 2008; Monteiro *et al.*, 2009), e era esperado que a escala utilizada fosse eficaz em descrever estes efeitos (Wagner *et al.*, 2017). A escolha deste protocolo pré-anestésico ocorreu devido à acessibilidade dos fármacos, e devido a sua ausência de efeitos eméticos (Amon *et al.*, 2021), evitando com que os pacientes vomitassem o EC ou placebo. Não foi encontrada diferença estatística significativa nas análises que comparam os escores entre os grupos em todos os momentos avaliados.

Apesar desta pesquisa não ter encontrado alterações provocadas pelo EC, isto pode ter sido uma limitação da escala de sedação utilizada. Apesar de ela ser uma escala validada (Wagner *et al.*, 2017), os parâmetros instituídos por ela podem não ter sido representativos para avaliar as mudanças de comportamento que o EC pode ter provocado. Na análise dentro de cada item da escala (A1, A2, A3 e A4) não houve diferença entre grupos, mas houveram diferenças entre momentos nos 3 grupos para os itens A1, A3 e A4. Alguns fatores podem ter contribuído para essa diferença entre momentos, como a adaptação dos animais ao local, fazendo com que adotassem uma postura menos reativa com o passar do tempo, assim como os seus temperamentos, que oscilaram entre animais medrosos e estáticos ou muito ativos e ansiosos, o que pode ter mascarado o comportamento dos pacientes.

O CBD, molécula predominante no extrato, não é descrito como possuindo efeitos sedativos. Por outro lado, efeitos ansiolíticos já foram descritos em diversas espécies (Resstel *et al.*, 2006; Hunt *et al.*, 2023). Estes efeitos podem não ter sido detectados devido à escala utilizada não ter sido desenhada para este tipo de avaliação.

O sistema na qual os fitocanabinoides atuam modula o sistema cardiovascular (Stanley *et al.*, 2013), respiratório (Wiese *et al.*, 2023), assim como participa da

regulação de temperatura corporal (Cital *et al.*, 2021). O G2 e G3 apresentaram redução estatisticamente significativa na FC e PAS entre T0, T1 e T2 com T3, e o G3 apresentou redução estatisticamente significativa na PAS também entre T1 e T2, o que não ocorreu com o CON. Estas variações nestes parâmetros podem ter ocorrido devido a administração do EC, apesar de não ter sido relevante clinicamente.

Esses achados são corroborados pela literatura, que indica que os extratos de Cannabis podem provocar uma diminuição na FC e PAS de animais em situações de estresse (Resstel *et al.*, 2006; Stanley *et al.*, 2013; Sultan *et al.*, 2017). A análise entre grupos, por outro lado, não demonstrou diferença significativa.

Cães recebendo 4 mg/kg de CBD isolado por via oral de forma única demonstraram uma redução em sua FC em situações de estresse, como separação e viagens de carro (Hunt *et al.*, 2023). Em roedores, doses de 10 - 20 mg/kg de CBD administrados por via intraperitoneal também apresentaram redução em sua FC e PAS em situações de estresse e medo condicionado (Resstel *et al.*, 2006). Em cavalos, no entanto, não ocorreu a diminuição da FC utilizando uma dose de 3 mg/kg de CBD por via oral (Fabienne *et al.*, 2023), assim como o CBD não modificou a FC e PAS basais em modelos animais (Stanley *et al.*, 2013), e seres humanos, até mesmo em doses de 1500 mg/kg (Bergamaschi *et al.*, 2011).

Outro estudo menciona uma modesta mudança na variabilidade e diminuição da FC após a ingestão aguda de CBD em seres humanos, apontando a inconsistência dessas informações em diferentes pesquisas. Essa inconsistência de dados pode ocorrer tanto por fatores individuais, como por variações nas apresentações dos produtos (Williams *et al.*, 2021). As mudanças na FC e PAS podem ser transitórias e ocorrer rapidamente, e não serem observadas em estudos a longo prazo dependendo do momento da avaliação (Stanley *et al.*, 2013).

Não foram observadas diferenças estatísticas significativas na FR na comparação entre momentos e entre grupos. Uma revisão sistemática menciona sobre as informações discrepantes do CBD, onde ele reduz a FR em momentos de estresse, mas não em condições controladas, em diversas espécies (Sultan *et al.*, 2017). O SEC também participa da homeostase respiratória, com seus receptores modulando a fisiologia deste sistema (Cital *et al.*, 2021; Wiese *et al.*, 2023), sendo que fitocanabinoides, especialmente o Δ^9 -THC, já foram descritos como possuindo efeitos broncodilatadores (Gong *et al.*, 1984) e com potencial efeito terapêutico para este fim (Ashton *et al.*, 2018).

No geral, não é descrito que o CBD provoque efeitos respiratórios em cães. Por outro lado, o THC já foi descrito como causador de bradipneia em um número extremamente reduzido de cães avaliados (Vaughn *et al.*, 2020).

Em roedores e gatos anestesiados, a administração de diferentes doses de Δ^6 -THC e Δ^1 -THC por via intravenosa provocou redução na FC, PAS e FR, efeito que não foi observado com a administração de CBD (Graham *et al.*, 1973). Os pacientes do presente estudo, por outro lado, receberam doses de Δ^9 -THC muito menores do que as utilizadas na referência acima.

Todos os grupos apresentaram redução significativa para TR. A hipotermia é descrita como um dos efeitos colaterais do THC, especialmente em doses elevadas, enquanto o CBD não demonstra provocar alterações na temperatura corporal (Vaughn *et al.*, 2020).

Ressalta-se que a área onde os pacientes eram mantidos entre as avaliações não possuía climatização, sendo necessário utilizar um aquecedor portátil para manter o ambiente aquecido. Esta falta de controle preciso da temperatura pode ter sido um fator significativo na redução da TR identificada na pesquisa.

Não foram observadas diferenças na inserção do cateter venoso entre os grupos. O acesso venoso foi realizado após a sedação, momento na qual os animais estavam menos reativos à manipulação. Esta sedação foi comprovada através da diferença estatística encontrada na análise da soma dos pontos da escala de sedação abreviada de Wagner *et al.*, 2017. Esse fato corrobora com a literatura, no qual um dos objetivos da sedação é fornecer relaxamento (Grint *et al.*, 2010).

O presente estudo observou que a administração de 6 mg/kg de fitocanabinoides administrados por via transmucosa 60 minutos antes da administração da MPA reduziu a dose de propofol necessária para indução anestésica de cães saudáveis de forma significativa ($p = 0.0138$) quando comparado ao grupo controle. Resultados similares já foram descritos por outros pesquisadores, na qual a administração de 50 mg/kg de um extrato de *Cannabis Indica* por via intraperitoneal em cães trinta minutos antes da indução anestésica com propofol reduziu o volume necessário para indução, sendo relatado um maior tempo para recuperação anestésica e salivação excessiva (Kumar *et al.*, 2009). No estudo em questão, não foi observado salivação excessiva nos pacientes, e o tempo de recuperação pós-anestésico não foi avaliado. Pesquisas em roedores também corroboram esses dados, na qual foram descritos uma potencialização do propofol

por agonistas canabinoides e uma redução de sua eficácia quando administrado em conjunto com antagonistas canabinoides (Patel *et al.*, 2003). O propofol inibe a enzima FAAH, responsável por degradar a AEA, diminuindo sua recaptção, o que sugere que o propofol module parte de seus efeitos através do SEC (Patel *et al.*, 2003). O propofol tem efeitos ansiolíticos, neuroprotetores e imunomodulatórios (Kotani *et al.*, 2008), funções moduladas pelo SEC (McPartland *et al.*, 2014).

A molécula predominante do extrato utilizado neste estudo era o CBD. A literatura descreve que o CBD não possui efeitos psicoativos ou entorpecentes (Gamble *et al.*, 2018), sendo tão seguro quanto o placebo (Vaughn *et al.*, 2020), e não exercendo efeitos colaterais observáveis até mesmo em doses de 100 mg/kg em cães (Di Salvo *et al.*, 2023), uma dose muito acima da utilizada em nosso estudo. A segunda molécula em maior concentração no extrato era o Ácido Canabidiólico, em uma proporção de CBD:CBDA de 1,6:1. Pesquisas em roedores demonstram que a concentração plasmática de CBDA pode ser até 14 vezes maior quando administrado em conjunto com outros fitocannabinoides (Anderson *et al.*, 2021). Sua presença no extrato também melhora a biodisponibilidade do CBD em cães (Della Rocca *et al.*, 2023; Di Salvo *et al.*, 2023), sem efeitos psicoativos (Gamble *et al.*, 2018). Essas duas moléculas diminuem a recaptção da AEA (Cital *et al.*, 2021), o que também descrito para o propofol (Patel *et al.*, 2003; Hauer *et al.*, 2011), sugerindo mecanismos de ação em comum e efeitos sinérgicos. Em nosso estudo, o G2 recebeu 1,03 mg/kg de CBD e 0,6 mg/kg de CBDA, enquanto o G3 recebeu 3,1 mg/kg de CBD e 1,8 mg/kg de CBDA.

Extratos que possuem Δ 9-THC em maior concentração podem provocar efeitos colaterais como hiperestesia e déficit proprioceptivo em cães (Chicoine *et al.*, 2020). Nesta mesma espécie, outro estudo descreveu efeitos como ataxia, letargia e hipotermia em doses a partir de 0,1 mg/kg de THC. Estes efeitos ocorreram raramente nesta dose, mas foram mais frequentes conforme a dose foi elevada (Vaughn *et al.*, 2020). A dose letal desta molécula em cães é descrita como sendo 3 g/kg por via oral (Di Salvo *et al.*, 2023). O THC também estava presente no extrato, em uma proporção CBD:THC de aproximadamente 21:1. O G2 recebeu 0,09 mg/kg, e o G3 recebeu 0,28 mg/kg desta molécula e apesar deste grupo ter recebido uma dose que foi relatada como possível de ocasionar efeitos colaterais, eles não foram observados em nosso estudo.

O THC é um agonista parcial dos receptores CB1 localizados no sistema nervoso, e sua administração a curto prazo aumenta sua expressão, assim como melhora a afinidade da ligação dos endocanabinoides nos mesmos (McPartland *et al.*, 2014). Essa modulação dos receptores CB1 pelo THC poderia justificar o resultado da pesquisa, potencializando a ação indireta do propofol e dos outros fitocanabinoides nos receptores CB1.

A administração de THC à longo prazo, por outro lado, faz o oposto, reduzindo o número de receptores e sua afinidade pela AEA (McPartland *et al.*, 2014). Este pode ser o possível mecanismo pela qual pessoas que ingerem altas quantidades de THC de forma crônica necessitam de uma dose maior de propofol, relatado em uma série de pesquisas (Flisberg *et al.*, 2009; Imasogie *et al.*, 2021; Twardowski *et al.*, 2019).

Outra pesquisa relata que a administração aguda de 50 mg/kg de THC administrado por via intraperitoneal em roedores reduziu os efeitos sedativos do propofol e tiopental em roedores (Brand *et al.*, 2008). A dose utilizada pelos pesquisadores, por outro lado, foi muito superior à utilizada em nosso estudo.

De qualquer forma, os diversos fitocanabinoides aparentam potencializar uns aos outros, o que é denominado “efeito comitiva” (Russo *et al.*, 2011). É possível que todos os mecanismos descritos modulem, de diferentes maneiras e em diferentes intensidades, os efeitos de redução na dose de propofol descritos.

Não foram encontradas diferenças significativas na comparação da escala de intubação, o que já era esperado pois a administração de propofol foi interrompida quando os animais perderam a consciência, os reflexos palpebrais e o tônus mandibular, permitindo a entubação. O volume do fármaco foi registrado e convertido para a sua respectiva dose, e esta metodologia já foi utilizada em outros estudos para avaliar a dosagem de propofol (Hampton *et al.*, 2023).

A falta de estrutura adequada não permitiu com que os animais fossem adaptados ao ambiente hospitalar por tempo adequado, com os pacientes alojados por apenas 10 minutos no canil antes da primeira avaliação e administração dos extratos. Além disso, não houve uma padronização do temperamento dos animais, sendo que muitos não eram habituados a manipulação humana e ao ambiente hospitalar, enquanto outros eram o oposto. A aplicação do óleo foi mais dificultosa em alguns animais devido ao volume, o que pode ter influenciado o resultado do estudo.

4. CONCLUSÃO

Nossos resultados concluem que a administração de 6 mg/kg de fitocannabinoides em uma proporção de CBD:CBDA de 1,6:1 e CBD:THC de 21:1 sessenta minutos antes da administração intramuscular da medicação pré-anestésica consistindo em 0,05 mg/kg de acepromazina e 0,2 mg/kg de metadona reduz de forma significativa a dose de propofol necessário para indução anestésica de cães saudáveis submetidos à orquiectomia eletiva, quando comparado ao grupo controle.

Apesar desse resultado, não houveram diferenças na sedação, facilidade de inserção de cateter e facilidade de intubação entre grupos.

Os grupos que receberam extrato de Cannabis apresentaram variações estatísticas significativas em sua FC e PAS entre momentos, o que não ocorreu com o grupo controle. A PAS do G3 apresentou diferenças antes da administração da medicação pré-anestésica, indicando que o EC provocou este efeito. Além disso, o G3 apresentou uma diminuição mais discreta em sua TR entre momentos do que os outros grupos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, D. L.; DEVI, L. A. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. **Pharmacol Res Perspect**, 2020. 8:e00682. <https://doi.org/10.1002/prp2.682>.

ALGER, B. E. Getting high on the endocannabinoid system. **Cerebrum**. 2013 Nov 1;2013:14. PMID: 24765232; PMCID: PMC3997295.

AMONT, T., Kästner S.B.R.; KIETZMANN, M., Tünsmeier J. Plasma levels of a methadone constant rate infusion and their corresponding effects on thermal and mechanical nociceptive thresholds in dogs. **BMC Vet Res**. 2021 Jan 18;17(1):35. doi: 10.1186/s12917-020-02735-3. PMID: 33461553; PMCID: PMC7814539.

ANDERSON, L.L.; ETCHART, M.G.; BAHCECI, D. *et al.* Cannabis constituents interact at the drug efflux pump BCRP to markedly increase plasma cannabidiolic acid concentrations. **Sci Rep**, v. 11, 14948, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94212-6>

ANDRE, C. M.; HAUSMAN, J.F.; GUERRIERO, G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. **Front Plant Sci**, v. 7, n. 19, p. 1-17, fev. 2016. doi: 10.3389/fpls.2016.00019.

ASHTON, J. C.; HANCOX, R. J. The Case for Cannabinoid CB1 Receptors as a Target for Bronchodilator Therapy for β -agonist Resistant Asthma. **Curr Drug Targets**, v. 19, n. 11, p. 1344-1349, 2018. doi: 10.2174/1389450118666170615101220. PMID: 28641517.

AXELROD, J.; Felder, C.C. Cannabinoid receptors and their endogenous agonist, anandamide. **Neurochem Res**, v. 23, n. 5, p. 575-581, maio 1998. doi: 10.1023/a:1022418217479. PMID: 9566594.

BARTNER, Lisa R.; MCGRATH, Stephanie; Sangeeta, Rao; HYATT, Linda K.; WITTENBURG, Luke A. Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 delivery methods at 2 different dosages to healthy dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 82, n. 3, p. 178-183, jul. 2018.

BERGAMASCHI, M.M.; QUEIROZ, R.H.; ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. **Curr Drug Saf**, v. 6, n. 4, p. 237-249, set. 2011. doi: 10.2174/157488611798280924. PMID: 22129319.

BEATA, Łebkowska-Wieruszewska, STEFANELLI, Fabio; CHERICONI, Silvio; OWEN, Helen; POAPOLATHEP, Amnart; LISOWSKI, Andrzej; GIORGI, Mario. Pharmacokinetics of Bedrocan®, a cannabis oil extract, in fasting and fed dogs: An explorative study. **Research in Veterinary Science**, v. 123, p. 26-28, 2019. ISSN 0034-5288. doi: doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.12.003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034528818313158>. Acesso em: 10 abr. 2022.

BISOGNO, T.; HANUS, L.; DE PETROCELLIS, L.; TCHILIBON; S., PONDE, D. E.; BRANDI, I.; MORIELLO, A. S.; DAVIS, J.B.; MECHOULAM, R.; DI MARZO, V. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. **Br J Pharmacol**, v. 134, n. 4, p. 845-852, 2001. doi: 10.1038/sj.bjp.0704327. PMID: 11606325; PMCID: PMC1573017.

BRAND, P.A.; PARIS, A.; BEIN, B.; MEYBOHM, P.; SCHOLZ, J.; OHNESORGE, H.; TONNER, P.H. Propofol sedation is reduced by delta9-tetrahydrocannabinol in mice. **Anesth Analg**. 2008 Jul;107(1):102-6. doi: 10.1213/ane.0b013e318173287a. PMID: 18635473.

BORILLE, Bruna Tassi. **Caracterização química da planta Cannabis sativa L. a partir de sementes apreendidas pela Polícia Federal no Estado do Rio Grande do Sul**. Tese (Doutorado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre - RS, 2016. 230 f.

BORTOLAMI, E.; MURRELL, J.C.; SLINGSBY, L.S. Methadone in combination with acepromazine as premedication prior to neutering in the cat. **Vet Anaesth Analg**, v. 40, n. 2, p. 181 - 193, mar. 2013. doi: 10.1111/j.1467-2995.2012.00736.x. Epub 2012 Jun 26. PMID: 22731882.

CABRAL, G.A.; GRIFFIN, Thomas L. Emerging role of the cannabinoid receptor CB2 in immune regulation: therapeutic prospects for neuroinflammation. **Expert Rev Mol Med**, v. 11, e. 3, jan. 2009. doi: 10.1017/S1462399409000957. PMID: 19152719; PMCID: PMC2768535.

CHICOINE, A.; ILLING, K.; VUONG, S.; PINTO, K. R.; ALCORN, J.; COSFORD, K. Pharmacokinetic and Safety Evaluation of Various Oral Doses of a Novel 1:20 THC:CBD Cannabis Herbal Extract in Dogs. **Front Vet Sci**, v. 29, n. 7:583404, set. 2020. doi: 10.3389/fvets.2020.583404. PMID: 33134364; PMCID: PMC7550466.

CITAL, Stephen; KRAMER, Kramer; HUGHSTON, Liz; GAYNOR, James S. **Cannabis Therapy in Veterinary Medicine: A Complete Guide**. Editado por Stephen Cital, Katherine Kramer, Liz Hughston, James S. Gaynor. Cham: Springer International Publishing, 2021. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-68317-7>.

CLARKE, Robert C.; MARK, D. Merlin. **Cannabis Evolution and Ethnobotany**. 1 Ed. Berkeley and Los Angeles, California: University of California Press, 2013.

COURT, Michael H.; HAY-KRAUS, Bonnie L.; HILL, Dennis W.; KIND, Albert J.; GREENBLATT, David J. Propofol Hydroxylation by Dog Liver Microsomes: Assay Development and Dog Breed Differences. **National Library of Medicine**, v. 27, n. 11, p. 1293-1299, nov. 1999.

DEUTSCH, D.G. A Personal Retrospective: Elevating Anandamide (AEA) by Targeting Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) and the Fatty Acid Binding Proteins (FABPs). **Front Pharmacol**, v. 7, n. 370, p. 1-7, out. 2016. doi: 10.3389/fphar.2016.00370. PMID: 27790143; PMCID: PMC5062061.

DEABOLD, K. A.; SCHWARK; W.S.; WOLF, L.; WASHLAG, J.J. Single-Dose Pharmacokinetics and Preliminary Safety Assessment with Use of CBD-Rich Hemp Nutraceutical in Healthy Dogs and Cats. **Animals**, v. 9 n. 832, 2019. doi: <https://doi.org/10.3390/ani9100832>.

DELLA ROCCA, Giorgia; PAOLETTI, Fabiola; CONTI, Maria B.; GALARINI, Roberta; CHIARADIA, Elisabetta; SFORNA, Monica; DALL'AGLIO Cecilia; POLISCA, Angela; DI SALVO, Alessandra. Pharmacokinetics of cannabidiol following single oral and oral transmucosal administration in dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, p. 1-13, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2022.1104152>. Acesso em: 20 dez. 2023. doi: 10.3389/fvets.2022.1104152. ISSN: 2297-1769.

DEVITO F.C.; PATRICIO, G.T.F.; FLÔR P.B.; VENDRAMINI T.H.A.; AMARAL A.R.; PFRIMER K.; BRUNETTO M.A.; CORTOPASSI S.R.G.; **Comparative study of anaesthesia induction in obese dogs using propofol dosages based on lean body weight or total body weight**, Veterinary and Animal Science, Volume 10, 2020, 100131, ISSN 2451-943X, <https://doi.org/10.1016/j.vas.2020.100131>.

DI MARZO, V. The endocannabinoidome as a substrate for noneuphoric phytocannabinoid action and gut microbiome dysfunction in neuropsychiatric disorders. **Dialogues Clin Neurosci**, v. 22, n. 3, p. 259-269, set. 2020. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.3/vdimarzo. PMID: 33162769; PMCID: PMC7605024.

DI MARZO, V. Manipulation of the endocannabinoid system by a general anaesthetic. **Br J Pharmacol**, v. 139, n. 5, p. 885-886, jul. 2003. doi: 10.1038/sj.bjp.0705333. PMID: 12839861; PMCID: PMC1573927.

DI SALVO, A.; CONTI, M.B.; DELLA ROCCA, G. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of cannabidiol in dogs: an update of current knowledge. **Front Vet Sci**, v. 10:1204526, jun. 2023. doi: 10.3389/fvets.2023.1204526. PMID: 37456953; PMCID: PMC10347378.

DORAN, C. E.; MCGRATH, S.; BARTNER, L. R.; THOMAS, B.; CRIBB, A. E.; GUSTAFSON, D. L. (2022). Drug-drug interaction between cannabidiol and phenobarbital in healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 83, n. 1, p. 86-94, ago. 2023. doi: <https://doi.org/10.2460/ajvr.21.08.0120>.

DWARAKANATH, Shri C. Use of opium and cannabis in the traditional systems of medicine in India. **Bulletin on Narcotics**, v.17, p. 15-19, 1965.

DWARAKANATH, Shri C. Cannabis in India: ancient lore and modern medicine. Ethan Russo, p. 15-19, 2005. Disponível em: https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1965-01-01_1_page004.html. Acesso em: 5 mar. 2022.

EICHLER, Fabienne; EHRLE, Anna; JENSEN, Katharina C.; BAUDISCH, Natalie; PETERSEN, Hannah; *et al.* Behavioral observations, heart rate and heart rate variability in horses following oral administration of a cannabidiol containing paste in three escalating doses (part ½). **Frontiers in Veterinary Science**, v. 10, 2023.

Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2023.1305868>.
Acesso em: 20 mar. 2022. doi=10.3389/fvets.2023.1305868. ISSN=2297-1769.

FLISBERG, P.; PAECH, M.J.; SHAH, T.; LEDOWSKI, T.; KUROWSKI I.; PARSONS, R. Induction dose of propofol in patients using cannabis. **Eur J Anaesthesiol**, v. 26, n. 3, p. 192-195, mar. 2009. doi: 10.1097/EJA.0b013e328319be59. PMID: 19237981.

FREUNDT-REVILLA, J.; KEGLER, K., BAUMGÄRTNER, W.; TIPOLD, A. Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB1) in normal canine central and peripheral nervous system. **PLoS One**, v. 12, n. 7, e0181064, jul. 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0181064. PMID: 28700706; PMCID: PMC5507289.

GAMBLE, Lauri-Jo; BOESCH, JORDYN, M.; FRYE, Christopher W.; SCHWARK, Wayne S.; MANN, Sabine; WOLFE, Lisa; BROWN, Holly; BERTHELSEN, Erin S.; WAKSHLAG, Joseph J. Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 5, 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2018.00165>. Acesso em: 5 abr. 2022. doi: 10.3389/fvets.2018.00165. ISSN=2297-1769.

GONG, H. Jr.; TASHKIN, D. P.; SIMMONS, M.S.; CALVARESE, B.; SHAPIRO, B.J. Acute and subacute bronchial effects of oral cannabinoids. **Clin Pharmacol Ther**, v. 35, n. 1, p. 26-32, jan. 1984. doi: 10.1038/clpt.1984.4. PMID: 6690168.

GRAHAM, J.D.; LI, D.M. Cardiovascular and respiratory effects of cannabis in cat and rat. **Br J Pharmacol**, v. 49, n. 1, p. 1-10, set. 1973. PMID: 4787563; PMCID: PMC1776461.

GRINT, N. J., ALDERSON, B.; DUGDALE, A. H. A comparison of acepromazine-buprenorphine and medetomidine-buprenorphine for preanesthetic medication of dogs. **J Am Vet Med Assoc**, v. 12, n. 237, p. 1331-1437, dez. 2010. doi: 10.2460/javma.237.12.1431. PMID: 21155682.

HAMPTON, C.E.; DA CUNHA, A.; DESSELLE, A.; QUEIROZ, Williams P.; HOFMEISTER, E.H. The effect of age on the induction dose of propofol for general anesthesia in dogs. **PLoS One**, v. 18, n. 7:e0288088, jul. 2023. doi: 10.1371/journal.pone.0288088. PMID: 37399166; PMCID: PMC10317228.

HAUER, Daniela; RATANO, Patrizia; MORENA, Maria; SCACCIANOCE, Sergio; BRIEGEL, Isabel; PALMERY, Maura; CUOMO, Vincenzo; ROOZENDAAL, Benno ; SCHELLING, Gustav; CAMPOLONGO, Patrizia. Propofol Enhances Memory Formation *via* an Interaction with the Endocannabinoid System. **Anesthesiology**, v. 114, p. 1380-1388, 2011.

HUNT, A.B.G.; FLINT, H.E.; LOGAN, D. W.; KING, T. A single dose of cannabidiol (CBD) positively influences measures of stress in dogs during separation and car travel. **Front Vet Sci**, v. 10:1112604, fev. 2023. doi: 10.3389/fvets.2023.1112604. PMID: 36908527; PMCID: PMC9992179.

IMASOGIE, N.; ROSE, R.V.; HIGH; WILSON, A. Quantities: Evaluating the association between cannabis use and propofol anesthesia during endoscopy. **PLoS One**, v. 16, n. 3, p. 1-6, mar. 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0248062. PMID: 33661987; PMCID: PMC7932135.

KOSTIC, D.; NOWAKOWSKA, M.; FREUNDT; REVILLA, J.; *et al.* Hippocampal expression of the cannabinoid receptor type 1 in canine epilepsy. **Sci Rep**, v. 13, n. 3138, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29868-3>.

KOTANI, Y.; Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. **CNS Neurosci Ther**, v. 14, n. 2, p. 95-106, 2008. doi: 10.1111/j.1527-3458.2008.00043.x. PMID: 18482023; PMCID: PMC6494023.

KUKANICH, B; WIESE, A.J. Opioids. In: **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Eds K.A. Grimm, L.A. Lamont, W.J. Tranquilli, S.A. Greene and S.A. Robertson, abr. 2015. <https://doi.org/10.1002/9781119421375.ch11>.

KUMAR, S. S.H.; SHARMA, L. L. Dass & A. K. *Cannabis Indica* (Bhang) Extract as Preanaesthetic to Propofol Anaesthesia in Dogs. **Journal of Applied Animal Research**, v. 37, n.1, p. 125-127, 2010. doi: [10.1080/09712119.2010.9707109](https://doi.org/10.1080/09712119.2010.9707109).

LAPRAIRIE, R.B.; BAGHER, A.M.; KELLY, M.E.; DENOVAN; WRIGHT, E.M. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. **Br J Pharmacol**, v. 172, n. 20, p. 790-805, out. 2015. doi: 10.1111/bph.13250. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26218440; PMCID: PMC4621983.

LERCHE, P.; MUIR, W.W.; GRUBB, T.L. Mask induction of anaesthesia with isoflurane or sevoflurane in premedicated cats. **J Small Anim Pract**, v. 43, n. 1, p. 5-12, jan. 2002. doi: 10.1111/j.1748-5827.2002.tb00003.x. PMID: 11833817.

LEWEKE, F.; PIOMELLI, D.; PAHLISCH, F. *et al.* Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. **Transl Psychiatry** 2, e94, 2012. doi: <https://doi.org/10.1038/tp.2012.15>.

MARIK, P.E. Propofol: therapeutic indications and side-effects. **Curr Pharm Des**, v. 10, n. 29, p. 39-49. doi: 10.2174/1381612043382846. PMID: 15579060.

MCPARTLAND, J. M.; GUY, G.W.; DI MARZO, V. Care and feeding of the endocannabinoid system: a systematic review of potential clinical interventions that upregulate the endocannabinoid system. **PLoS One**, v. 9, n. 3: e89566, mar. 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0089566. PMID: 24622769; PMCID: PMC3951193

MCPARTLAND, J. M. *Cannabis* Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. **Cannabis Cannabinoid Res**, v. 1, n. 3, p. 203-212, out. 2018. doi: 10.1089/can.2018.0039. PMID: 30426073; PMCID: PMC6225593.

MOHN, Matthews, N. S.; YANG, T. J.; SPOFFORD, M.; MARSH, N.; FAUNT, A.; LUND, K.; LEFEBVRE, S. L. (2017). Factors associated with anesthetic-related death in dogs and cats in primary care veterinary hospitals. **Journal of the**

American Veterinary Medical Association, v. 250, n. 6, p. 655-665, dez. 2023. doi: <https://doi.org/10.2460/javma.250.6.655>.

MORALES, P.; REGGIO, P.H. An Update on Non-CB1, Non-CB2 Cannabinoid Related G-Protein-Coupled Receptors. **Cannabis Cannabinoid Res**, v. 2, n. 1, p. 265-273, out. 2017. doi: 10.1089/can.2017.0036. PMID: 29098189; PMCID: PMC5665501.

MONTEIRO, Eduardo R.; FIGUEROA, Christian D.N.; CHOMA, Jeison C.; CAMPAGNOL, Daniela; BETTINI, Carlos M. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 6, p. 519-527, 2008. ISSN 1467-2987. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00412.x>.

MONTEIRO, Eduardo Raposo; JUNIOR, Adolfo Rodrigues; ASSIS, Hemir Martins Quirilos; CAMPAGNOL, Daniela; QUITZAN, Juliany Gomes. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, n. 1, 2009, p. 25-33, 2009. ISSN 1467-2987. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00424.x>.

MONTEIRO, E.R.; LOBO R.B.; NUNES, J.S. Jr.; RANGEL, J.P.; BITTI, F.S. Tramadol does not enhance sedation induced by acepromazine in dogs. **Can J Vet Res**, V. 80, N. 4, P. 323-328, out. 2016. PMID: 27733788; PMCID: PMC5052885.

PÓLIDORO, D.; TEMMERMAN, R.; DEVREESE, Mathias; HAM, Luc V.; CORNELIS, I; *et al.* Pharmacokinetics of Cannabidiol Following Intranasal, Intrarectal, and Oral Administration in Healthy Dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 9, jun. 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2022.899940>. Acesso em: 20 jun. 2022. doi: 10.3389/fvets.2022.899940. ISSN: 2297-1769.

PATEL, S.; WOHLFEIL, E.R.; RADEMACHER, D.J.; CARRIER, E.J.; PERRY, L.J.; KUNDU, A.; FALCK, J.R.; NITHIPATIKOM, K.; CAMPBELL W.B.; HILLARD, C. J. The general anesthetic propofol increases brain N-arachidonylethanolamine (anandamide) content and inhibits fatty acid amide hydrolase. **Br J Pharmacol**, v. 139, n. 5, p. 1005-10, jul. 2003. doi: 10.1038/sj.bjp.0705334. PMID: 12839875; PMCID: PMC1573928.

PERES, Fernanda F.; LIMA, Alvaro C.; HALLAK, Jaime E. C.; CRIPPA, José A.; SILVA, Regina H.; ABÍLIO, Vanessa C. Cannabidiol as a Promising Strategy to Treat and Prevent Movement Disorders? **Frontiers in Pharmacology**, 2018.

PERTWEE, R.G. Cannabinoid pharmacology: The first 66 years. **Br J Pharmacol**, Suppl 1(Suppl 1): S163-71, jan. 2006. doi: 10.1038/sj.bjp.0706406. PMID: 16402100; PMCID: PMC1760722.

REN, Y.; WANG, J.; XU, P. B.; Y.J. Xu, MIAO, C.H. Systemic or intra-amygdala infusion of an endocannabinoid CB1 receptor antagonist AM251 blocked propofol-induced anterograde amnesia. **Neuroscience Letters**, v. 584, 2015.

RESSTEL, L.B.; JOCA, S.R.; MOREIRA, F.A.; CORRÊA, F.M.; GUIMARÃES, F.S. Effects of cannabidiol and diazepam on behavioral and cardiovascular responses induced by contextual conditioned fear in rats. **Behav Brain Res**, v. 172, n. 2, p. 294-298, set. 2006. doi: 10.1016/j.bbr.2006.05.016. Epub 2006 Jun 15. PMID: 16780966.

RODRIGUES, N.M.; MORAES, A.C.; QUESSADA A.M.; CARVALHO, C.J.S.; DANTAS, S.S.B.; RIBEIRO, R.C.L. Classificação anestésica do estado físico e mortalidade anestésico-cirúrgica em cães. **Arq Bras Med Vet Zootec** [Internet], v. 70, n. 3, p. 704-712, 2018. doi: <https://doi.org/10.1590/1678-4162-9881>.

RUSSO, E.B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **Br J Pharmacol**, v. 163, n. 7, p. 1344-1364, ago. 2011. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x. PMID: 21749363; PMCID: PMC3165946.

SAMARA, E.; BIALER, M.; MECHOULAM, R. Pharmacokinetics of cannabidiol in dogs. **American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 16, n. 3, p. 469-472, jun. 1988. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2900742/>. Acesso em: 27 jun. 2022.

SAMPSON, Peter B. Phytocannabinoid Pharmacology: Medicinal Properties of Cannabis sativa Constituents Aside from the “Big Two”. **Journal of Natural Products**, v. 84, n.1, p. 142-146, 2021. doi: 10.1021/acs.jnatprod.0c00965. PMID: 33356248.

SHARIF, N. A.; DURIE, E.; MICHEL, A.D.; WHITING R.L. Dog cerebral cortex contains mu-, delta- and kappa-opioid receptors at different densities: apparent lack of evidence for subtypes of the kappa-receptor using selective radioligands. **Brain Res**, v. 510, n. 1, p. 108-114, fev. 1990. doi: 10.1016/0006-8993(90)90734-s. PMID: 2157522.

SHELLING, Gustav; HAUER, Daniela; AZAD, Shahnaz C.; SCHMOELZ, Martin; CHOUKER, Alexander; SCHMIDT, Michael; HORNUSS, Cyrill; RIPPERBERGER, Markus; BRIEGEL, Josef; THIEL, Manfred; VOGESER, Michael. Effects of General Anesthesia on Anandamide Blood Levels in Humans. **Anesthesiology**, v. 104, p. 273-277, 2006. doi: <https://doi.org/10.1097/00000542-200602000-00012>.

SHOOP-WORRALL, Stephanie J.W; O'NEILL, Dan G.; VISCASILLAS, Jaime; BRODBELT, David C. Mortality related to general anaesthesia and sedation in dogs under UK primary veterinary care. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 49, n. 5, p. 433-442, set. 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2022.03.006>.

SHORT, C.E.; BUFALARI, A. Propofol anesthesia. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 29, n. 3, p. 747-778, maio 1999. doi: 10.1016/s0195-5616(99)50059-4. PMID: 10332821.

SCHUSTER, J.; ATES, M.; BRUNE, K.; GÜHRING, H. The cannabinoids R(-)-7-hydroxy-delta-6-tetra-hydrocannabinol-dimethylheptyl (HU-210), 2-O-arachidonoylglycerylether (HU-310) and arachidonyl-2-chloroethylamide (ACEA)

increase isoflurane provoked sleep duration by activation of cannabinoids 1 (CB1)-receptors in mice. **Neurosci Lett**, v. 326, n. 3, p. 196-200, Jul. 2002. doi: 10.1016/s0304-3940(02)00302-6. PMID: 12095655.

SILVER, R. J. The Endocannabinoid System of Animals. **Animals (Basel)**, v. 16, n. 9:686, set. 2019. doi: 10.3390/ani9090686. PMID: 31527410; PMCID: PMC6770351.

SMITH, Rosemary T.; GRUBER, Staci A. Contemplating cannabis? The complex relationship between cannabinoids and hepatic metabolism resulting in the potential for drug-drug interactions, **Frontiers in Psychiatry**, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.1055481>. Acesso em: 7 jan. 2024. DOI: 10.3389/fpsy.2022.1055481. ISSN:1664-0640.

SOUSA, Marlos G.; CARARETO, Roberta; DE-NARDI, Andriago B.; BRITO, Fábio LC; NUNES, Newton; CAMACHO, Aparecido A. Effects of isoflurane on echocardiographic parameters in healthy dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 3, p. 185-190, 2008. ISSN 1467-2987. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2007.00370.x>.

STANLEY, C.P.; HIND, W.H.; O'SULLIVAN, S.E. Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol? **Br J Clin Pharmacol**, v. 75, n. 2, p. 313-322, fev. 2013. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04351.x. PMID: 22670794; PMCID: PMC3579247.

STEFFEY, E.P.; MAMA, K.R.; BROSNAN, R. J. Inhalation Anesthetics. In: **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Ed Wiley (online), abr. 2015. <https://doi.org/10.1002/9781119421375.ch16>.

SULTAN, S.R.; MILLAR, S.A.; ENGLAND, T.J.; O'SULLIVAN, S.E. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Haemodynamic Effects of Cannabidiol. **Front Pharmacol**, v. 8, n. 81, fev. 2017. doi: 10.3389/fphar.2017.00081. PMID: 28286481; PMCID: PMC5323388.

SWINDLE, M. Michael; VOGLER, George A.; FULTON, Linda K.; MARINI, Robert P.; POPILSKIS, Sulli. Chapter 22 - Preanesthesia, Anesthesia, Analgesia, and Euthanasia, Ed. James G. Fox, Lynn C. Anderson, Franklin M. Loew, Fred W. Quimby, In: **American College of Laboratory Animal Medicine, Laboratory Animal Medicine**. Academic Press, 2 ed, p. 955-1003, 2002. ISBN 9780122639517, <https://doi.org/10.1016/B978-012263951-7/50025-9>.

SZABÓ, G.G; LENKEY, N.; HOLDERITH, N.; ANDRÁSI, T.; NUSSER, Z.; HÁJOS, N. Presynaptic calcium channel inhibition underlies CB₁ cannabinoid receptor-mediated suppression of GABA release. **J Neurosci**, v. 34, n. 23, p. 7958-7963, jun. 2014. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0247-14.2014. PMID: 24899717; PMCID: PMC6608264.

TWARDOWSKI, Mark A.; LINK, Margaret M.; TWARDOWSKI, Nicole M. Effects of Cannabis Use on Sedation Requirements for Endoscopic Procedures. **Journal of Osteopathic Medicine**, v. 119, n. 5, p. 307-311, 2019. doi: <https://doi.org/10.7556/jaoa.2019.052>.

Turu G, Hunyady L. Signal transduction of the CB1 cannabinoid receptor. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 44, n. 2. p. 75-85, fev. 2010. doi: 10.1677/jme-08-0190. PMID: 19620237.

VAUGHN, Dana; KULPA, Justyna; LINA, Paulionis. Preliminary Investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2020.00051>. Acesso em: 13 jul. 2023. doi: 10.3389/fvets.2020.00051. ISSN: 2297-1769.

WAKSHLAG, Joseph J.; SCHWARK, Wayne S.; DEABOLD, Kelly A.; TALSMA, Bryce N.; CITAL, Stephen; LYUBIMOV, Alex; IQBAL, Asif; ZAKHAROV, Alexander. Pharmacokinetics of Cannabidiol, Cannabidiolic Acid, 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, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2020.00505>. Acesso em: 13 jul. 2023. doi: 10.3389/fvets.2020.00505. ISSN=2297-1769.

WAGNER, M. C.; HECKER, K. G.; PANG, D. S. J. Sedation levels in dogs: a validation study. **BMC Vet Res** v. 13, n. 110, 2017. doi: <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1027-2>.

WIESE, Beth M.; ALVAREZ, Reyes A.; VANDERAH Todd W.; LARGENT-MILNES, Tally M. The endocannabinoid system and breathing. **Frontiers in Neuroscience**, v. 17, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2023.1126004>. Acesso em: 15 mai. 2023. doi: 10.3389/fnins.2023.1126004. ISSN: 1662-453X.

WILLIAMS, N.N.B.; EWELL, T.R.; ABBOTTS, K.S.S.; HARMS K.J.; WOELFEL, K.A.; DOOLEY, G.P.; WEIR, T.L.; BELL, C. Comparison of Five Oral Cannabidiol Preparations in Adult Humans: Pharmacokinetics, Body Composition, and Heart Rate Variability. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 14. n. 1, p. 35, jan. 2021. doi: 10.3390/ph14010035. PMID: 33418866; PMCID: PMC7825058

YU REN; Xu Ya-Jun; TAN, Zhi-Ming. Possible involvement of the endocannabinoid system in memory modulation effect of general anesthetics. **Medical Hypotheses**, v. 77, n. 2, p. 246-249, 2011. ISSN: 0306-9877. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.04.022>.

ANEXOS

ANEXO 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Universidade Federal de Santa Catarina

*Projeto de Pesquisa: "Avaliação do efeitos de extratos de Cannabis na Anestesia
Canina - Um estudo Piloto"*

Autorização para pesquisa veterinária

Eu, como proprietário ou pessoa autorizada pelo menos dou plenos poderes ao médico veterinário e sua equipe para realizar o procedimento cirúrgico em questão, nada podendo reivindicar em qualquer momento. Estou ciente que quaisquer doenças, como infecções, obesidade, desnutrição, idade avançada, presença de carrapatos, pulgas, vermes e outros parasitas, podem aumentar o risco anestésico. Estou ciente que o animal será submetido ao procedimento cirúrgico de orquiectomia (castração) eletiva, irá receber medicações analgésicas e **poderá receber**, conforme sorteio aleatório prévio, um dos seguintes tratamentos antes da anestesia:

2 mg/kg de fitocanabinoides totais **OU** 6 mg/kg de fitocanabinoides totais;

Declaro que:

- 1 - Mantive o animal em jejum pré-cirúrgico conforme recomendado;
- 2 - Estou ciente dos riscos inerentes à anestesia, sendo o óbito um deles.
- 3 - Estou ciente dos riscos inerentes ao procedimento cirúrgico e suas complicações;
- 4 - Autorizo o uso das imagens para fins didáticos, acadêmicos e/ou divulgação;
- 5 - Autorizo a realização, a critério médico, de todo e qualquer procedimento e administração de medicamentos que se façam necessários;
- 6 - Estou ciente que serei o único responsável por quaisquer complicações pós-cirúrgicas devido à falta de cuidados (higienização local) ou de proteção devida (colar protetor), ausência de restrição de espaço e das atividades físicas do paciente durante a recuperação cirúrgica, falta ou erro na administração de medicamentos prescritos, falta em informar a equipe médica veterinária sobre qualquer anormalidade pós-cirúrgica;
- 7 - Estou ciente que o animal deve estar imunizado com a vacina polivalente e antirrábica, aplicadas e atualizadas por um médico veterinário;
- 8 - Declaro estar ciente de que devo assumir os custos de qualquer medicamento prescrito pela equipe cirúrgica ou caso meu animal necessite retornar à clínica em decorrência de quaisquer problemas por não seguir as orientações prescritas;

Nome do responsável:

Data:

CPF:

Nº projeto:

Animal (is):

Número do registro:

Por ter lido e concordado com os termos assino o presente:

Assinatura do responsável

ANEXO 2 - Certificado de Análise do extrato de Cannabis utilizado na pesquisa



THE HIGHER COMMITMENT
ANALYTICAL LAB

The Higher Commitment Analytical Lab
440 Lower Grass Valley Road, Suite A
Nevada City, CA 95959

(530) 264-7789
www.thehighercommitment.com
Lic# CB-0000117-LIC

QA Testing

1 of 2

RSO

Sample ID: THCA22021606-01
Strain: RSO
Matrix: Concentrates & Extracts
Type: RSO
Sample Size: 1 units; Batch:

Client: [REDACTED]

Received: 02/16/2022
Completed: 02/21/2022
Batch#:



Summary

Test	Date Tested	Method	Result
Batch	02/17/2022		Pass
Cannabinoids	02/18/2022	OG-03; GCMS	Complete
Residual Solvents			Pass
Density			g per mL

Cannabinoids Complete

3.724%	78.497%	85.050%
Total THC	Total CBD	Total Cannabinoids
NT	Not Tested	Not Tested
Moisture	Water Activity	Foreign Matter

Analyte	LOD	LOQ	Result	Result
	mg/g	mg/g	mg/g	%
THCa	0.25	0.50	1.10	0.110
Δ9-THC	0.25	0.50	36.27	3.627
Δ8-THC	0.25	0.50	ND	ND
THCV	0.25	0.50	ND	ND
CBDa	0.25	0.50	304.72	30.472
CBD	0.25	0.50	517.73	51.773
CBN	0.25	0.50	0.79	0.079
CBGa	0.25	0.50	3.60	0.360
CBG	0.25	0.50	0.69	0.069
CBC	0.25	0.50	23.65	2.365
Total CBD			784.970 mg/g	78.497%
Total THC			37.237 mg/g	3.724%
Total			850.497 mg/g	85.050%

Total THC = THCa * 0.877 + Δ9-THC; Total CBD = CBDa * 0.877 + CBD
 LOQ = Limit of Quantitation: The reported result is based on a sample weight with the applicable moisture content for that sample; Unless otherwise stated all quality control samples performed within specifications established by the Laboratory. Test method: OG-01 - Cannabinoids by HPLC.



Lori Katrencik
Lori Katrencik
Lab Director
02/21/2022

Kyle Nesbitt
Kyle Nesbitt
Lab Manager
02/21/2022

Confident Cannabis
All Rights Reserved
support@confidentcannabis.com
(866) 506-5866
www.confidentcannabis.com



ND=Not Detected, NR=Not Reported, LOQ=Limit of Quantitation. Test method for moisture: GLT-02 - Determination of Percent Moisture. Test method for water activity: GLT-03 - Determination of Water Activity. This product has been tested by The Higher Commitment Analytical Lab using valid testing methodologies and a quality system as required by state law. All LOQ samples were performed and met the prescribed acceptance criteria in 16 CCR section 5750, pursuant to 16 CCR section 5726(e)(1)(3). Values reported relate only to the product tested. The Higher Commitment Analytical Lab makes no claims as to the efficacy, safety or other risks associated with any detected or non-detected levels of any compounds reported herein. This Certificate shall not be reproduced except in full, without the written approval of The Higher Commitment Analytical Lab.