



UNIVERSIDADE
ESTADUAL de LONDRINA

RODRIGO CAVALCANTE MARTINS

**USO DA ESCALA ABREVIADA PARA AVALIAR SEDAÇÃO
E MONITORAMENTO ELETROCARDIOGRÁFICO POR
HOLTER EM CÃES SAUDÁVEIS SUBMETIDOS À
ADMINISTRAÇÃO DE ÓLEO *FULL SPECTRUM* RICO EM
CANABIDIOL**

RODRIGO CAVALCANTE MARTINS

**USO DA ESCALA ABREVIADA PARA AVALIAR SEDAÇÃO E
MONITORAMENTO ELETROCARDIOGRÁFICO POR HOLTER EM CÃES
SAUDÁVEIS SUBMETIDOS A ADMINISTRAÇÃO DE ÓLEO *FULL SPECTRUM*
RICO EM CANABIDIOL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal do Centro de Ciências Agrárias, da Universidade Estadual de Londrina como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Orientador: Professor Dr. Lucas Alécio Gomes

**LONDRINA
2025**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

MARTINS, RODRIGO CAVALCANTE.

Uso da escala abreviada para avaliar sedação e monitoramento eletrocardiográfico por Holter em cães saudáveis submetidos à administração de óleo full spectrum rico em canabidiol. / RODRIGO CAVALCANTE MARTINS. - Londrina, 2025.
43 f. : il.

Orientador: LUCAS ALÉCIO GOMES.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, 2025.

Inclui bibliografia.

1. ELETROCARDIOGRAFIA - Tese. 2. CANABIDIOL - Tese. 3. SEDAÇÃO EM CÃES - Tese. 4. HOLTER - Tese. I. GOMES, LUCAS ALÉCIO. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. III. Título.

CDU 619

RODRIGO CAVALCANTE MARTINS

USO DA ESCALA ABREVIADA PARA AVALIAR SEDAÇÃO E MONITORAMENTO ELETROCARDIOGRÁFICO POR HOLTER EM CÃES SAUDÁVEIS SUBMETIDOS A ADMINISTRAÇÃO DE ÓLEO *FULL SPECTRUM* RICO EM CANABIDIOL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Londrina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Lucas Alécio Gomes
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Fábio Nelson Gava
Universidade Estadual de Londrina

Profa. Dra. Lídia Mitsuko Matsubara
Universidade Estadual de Londrina

Londrina, 27 de Março de 2025.

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, por me agraciar com saúde e capacidade de correr atrás dos meus sonhos e objetivos.

Aos meus pais, irmãos e cunhados por sempre me apoiarem e encorajarem a continuar.

A minha namorada Júlia, pela paciência, apoio e permanecer ao meu lado mesmo em momentos difíceis.

Ao meu orientador Professor Dr. Lucas Alécio Gomes e ao Professor Dr. Fabio Nelson Gava, que acreditaram no potencial e apoiaram a realização deste trabalho e por tudo que me foi ensinado.

A todos os tutores que contribuíram com o trabalho confiando assim em mim e no potencial do trabalho.

A todas as pessoas e amigos que de alguma forma me ajudaram, em especial ao Matheus Dario, Gabriel Ajala e Marina Scudeller.

**"Quem não luta pelos seus objetivos não
merece alcançá-los."
Ayrton Senna**

MARTINS, R.C. **Uso da escala abreviada para avaliar sedação e monitoramento eletrocardiográfico por holter em cães saudáveis submetidos à administração de óleo *full spectrum* rico em canabidiol.** 2025. 43p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina.

RESUMO

O canabidiol (CBD), composto derivado da *Cannabis sativa*, tem demonstrado potencial terapêutico na medicina veterinária no tratamento adjuvante de afecções neurológicas como epilepsia e tratamento de dor crônica, devido à sua segurança e efeitos benéficos. Este estudo avaliou os efeitos de uma dose oral única de 2mg/kg de óleo full spectrum rico em canabidiol (CBD) sobre a frequência cardíaca, o ritmo cardíaco e o escore de sedação de cães saudáveis.

Dez cães participaram do estudo controlado por placebo. Os animais foram monitorados por Holter e avaliado escore de sedação durante seis horas. Após duas horas de avaliação basal, foi administrado o óleo rico em CBD ou placebo. A sedação foi avaliada na chegada e aos 30, 60, 120, 180 e 240 minutos após a administração. Foram analisadas as frequências cardíacas mínima, média e máxima e as alterações de ritmo. A frequência cardíaca mínima diferiu somente na segunda hora ($p = 0,04$), antes da administração, sendo interpretado como variação basal. Não houve diferenças significativas nos demais períodos. Paradas sinusais ocorreram em 6/10 cães (60%), principalmente durante os momentos de repouso ou sono, sem diferença entre os tratamentos. Após a administração do óleo rico em CBD, 3/10 dos cães (30%) apresentaram escores de 1 a 2 aos 30 minutos. E 5/10 (50%) aos 120 minutos apresentaram o maior grau de sedação durante a avaliação. Os escores foram superiores aos do placebo aos 60, 120 e 180 minutos ($p < 0,05$). A análise dos dados foi realizada por meio dos testes estatísticos Shapiro-Wilk, teste t pareado e Wilcoxon.

Não foram identificadas alterações cardíacas clinicamente relevantes associadas ao tratamento, enquanto se observou sedação discreta a moderada, embora sejam necessários estudos adicionais para confirmar sua segurança e eficácia clínica.

Palavras chave: cães, holter, canabidiol, tetrahidrocanabidiol, ansiolítico.

MARTINS, R.C. **Use of an abbreviated scale to assess sedation and electrocardiographic monitoring by Holter in healthy dogs submitted to the administration of *full spectrum* cannabidiol rich oil.** 2025. 43 p. Dissertation (Master's in Animal Science) – State University of Londrina, Londrina.

ABSTRACT

Cannabidiol (CBD), a compound derived from *Cannabis sativa*, has shown therapeutic potential in veterinary medicine as an adjunctive therapy for neurological disorders, such as epilepsy, and for chronic pain management, owing to its favorable safety profile and potential beneficial effects. This study evaluated the effects of a single oral dose of 2 mg/kg of full-spectrum cannabidiol-rich oil on heart rate, cardiac rhythm, and sedation scores in healthy dogs. Ten dogs participated in this placebo-controlled study. The animals underwent six hours of Holter monitoring, and sedation scores were assessed over the same period. Following two hours of baseline monitoring, the CBD-rich oil or placebo was administered. Sedation was assessed upon arrival and at 30, 60, 120, 180, and 240 minutes after administration. Minimum, mean, and maximum heart rates, as well as cardiac rhythm abnormalities, were analyzed. Minimum heart rate differed only at 120 minutes ($p = 0.04$), before treatment administration, and this difference was interpreted as baseline variation. No significant differences were observed at the other time points. Sinus pauses occurred in 6 of 10 dogs (60%), mainly during periods of rest or sleep, with no difference between treatments. Following administration of the CBD-rich oil, 3 of 10 dogs (30%) had sedation scores ranging from 1 to 2 at 30 minutes. At 120 minutes, 5 of 10 dogs (50%) exhibited their highest degree of sedation during the assessment period. Sedation scores were higher than those observed with placebo at 60, 120, and 180 minutes ($p < 0.05$). Data were analyzed using the Shapiro–Wilk test, paired t -test, and Wilcoxon signed-rank test. No clinically relevant cardiac changes associated with treatment were identified, whereas mild to moderate sedation was observed. Nevertheless, further studies are needed to confirm the clinical safety and efficacy of full-spectrum CBD-rich oil.

Key words: dogs, holter, cannabidiol, tetrahydrocannabidiol, anxiolytic.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Linha do tempo do protocolo experimental, demonstrando os momentos de avaliação do escore de sedação, administração dos tratamentos e monitoramento eletrocardiográfico por Holter ao longo de 6 horas.	23
Figura 2 – Aparelho holter CardioLight®	26
Figura 3 – Eletrodos posicionados no paciente, (A) Eletrodos posicionados ao lado direito do tórax, (B) Eletrodos posicionados ao lado esquerdo do tórax.	26
Figura 4– Aparelho fixado ao paciente utilizando bandagem e gaze.	27
Figura 5 – Escores de sedação dos cães após placebo (A) ou óleo full spectrum rico em CBD (B). O basal corresponde às duas horas pré-tratamento; os demais momentos indicam o tempo após a administração. As caixas representam o intervalo interquartil, a linha central, a mediana, e os pontos, os valores individuais.	32

Lista de Quadros

Quadro 1 - Composição do Óleo <i>full spectrum</i> rico em CBD.....	24
Quadro 2 - Escala de avaliação do escore de sedação.....	28
Quadro 3 - Valores médios e desvio padrão da frequência cardíaca mínima, média e máxima, batimento/min de cães tratados com controle (CON) ou 2 mg/kg do óleo full spectrum (CBD).	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CB1	Receptor Canabinóide 1
CB2	Receptor Canabinóide 2
CBC	Canabicromeno
CBD	Canabidiol
CBDA	Ácido Canabidiólico
CBG	Canabigerol
CON	Tratamento Controle
D9THCA	Acido Delta 9 Tetrahydrocanabidiol
D9THC	Delta 9 Tetrahidrocanabidiol
HV	Hospital Veterinário
PAC	Paciente
SEC	Sistema endocanabinóide
TRPV1	Receptor de potencial transitório vanilóide tipo 1
5HTP	5-hidroxitriptofano
5-HT3	Receptor Serotoninérgico 5-HT3
UEL	Universidade Estadual de Londrina

Sumário

1 INTRODUÇÃO	13
2 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO	15
3 HIPÓTESE	18
4 OBJETIVOS.....	19
4.1 Geral	19
4.2 Específicos.....	19
6 ARTIGO CIENTÍFICO	20
7 RESULTADOS.....	30
9 CONCLUSÃO	36
AGRADECIMENTOS	36
CONFLITO DE INTERESSE.....	36
REFERÊNCIAS.....	37
ANEXOS	43
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	43

1 INTRODUÇÃO

O canabidiol (CBD), um dos compostos da planta *Cannabis sativa*, tem ganhado crescente atenção na medicina veterinária devido ao seu potencial terapêutico em diversas condições de saúde. Diferente do tetraidrocanabinol (THC), o CBD não possui efeitos psicoativos, sendo uma opção mais segura na medicina veterinária. Nos vertebrados o sistema endocanabinóide atua junto à outros sistemas neuromoduladores como os serotoninérgicos, dopaminérgicos e opioide (McPartland et al., 2014). A descoberta do sistema canabinóide endógeno levantou a hipótese de que o uso de ingredientes ativos, principalmente fitocanabinóides poderiam promover efeitos terapêuticos (Di Salvo et al., 2023).

As substâncias isoladas da *cannabis sativa*, fitocanabinóides são classificados em grupo psicotrópico e grupo não psicotrópico (Bartner et al., 2018). O psicoativo principal é o delta9-tetrahydrocannabinol (D9-THC) o qual tem sido causador de intoxicações em cães, portanto, é de uso limitado (Godbold et al. 1979; Fitzgerald et al. 2013). Embora, a quantidade de compostos não psicotrópicos esteja aumentando, o canabidiol (CBD) permanece ainda como o composto mais promissor, devido suas características não psicotrópicas, baixa toxicidade e alta tolerabilidade (Cunha et al. 1980; Espejo-Porras, et al. 2013).

O uso do canabidiol abrange o tratamento para diversas doenças, como doenças cardíacas e epilepsia. Estudos demonstram que sua ativação desempenha um papel cardioprotetor principalmente em pacientes após lesão de reperfusão isquêmica (Montecucco et al., 2009).

O uso crônico de altas doses de tetrahydrocannabinol (THC) parece causar uma possível dessensibilização ou regulação negativa do receptor canabinoide 1 (CB1). Verificou-se que esta cronicidade foi capaz de aumentar a necessidade por exemplo de propofol em pacientes humano submetidos a anestesia (Imasogie, Rose e Wilson, 2011; Twardowski et al., 2019). Em contrapartida, a administração o início recente do uso de THC em humanos parece aumentar a densidade dos receptores e tornar melhor a sensibilidade a endocanabinóides (McPartland, Guy e Di Marzo, 2014). Isso também foi relatado em cães que receberam fitocanabinóides por via intraperitoneal ((Kumar, Dass e Sharma, 2010).

Desta maneira, o CBD é um produto que apresenta propriedades

1 medicinais quando prescrito de forma correta, ou seja, deve-se considerar a
2 qualidade do extrato produzido, a dosagem, o perfil do animal e seus tutores, bem
3 como possíveis efeitos colaterais. Essas informações vão se consolidando conforme
4 estudos são realizados.

5 Diante disso, com o objetivo de entender melhor possíveis efeitos colaterais
6 do canabidiol via oral em dose única convencional para cães, surgiu o interesse em
7 avaliar esta substância por meio de análise eletrocardiográfica via holter, o qual é
8 inédito no que tange ao conhecimento dos autores. Também foi foi avaliado o escore
9 de sedação dos animais.

10

2 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

Em meados dos anos 90, o sistema endocanabinóide (SEC) foi descoberto, após a identificação, clonagem e caracterização do receptor canabinóide 1 (CB1) presente no cérebro de camundongos (Burstein et al., 1991; Makriyannis, 2014). Posteriormente foi descoberto um segundo receptor de canabidiol denominado de CB2 (Munro, Thomas e Abu-Shaar, 1993). O SEC é composto de endocanabinoides (ECs), receptores acoplados a proteína G chamados de receptores EC (CB1 e CB2) e enzimas que quebram e reciclam os ECs (Yu e Rupasinghe, 2021). Os ECs são uma família de ácidos graxos que possuem um grupo amida ou éster, que ativam receptores canabinóides para regulação da homeostase relacionado as funções fisiológicas (Makriyannis, 2014).

Os receptores CB1 são expressos em maior parte nas células do sistema nervoso central, porém, em níveis variáveis (Scheller e Kirchhoff, 2016). Apesar dos receptores CB2 serem apresentados em concentrações mais baixas nos neuronios cerebrais do que o CB1, também são evidenciados moderadamente nas células gliais, incluindo a microglia em casos de doenças de caráter degenerativo e inflamatórias (Atwood e Mackie, 2010; Chen et al., 2017). A disposição do receptor CB1 varia entre as espécies e está presente tanto no sistema nervoso central quanto na periferia, já o CB2 por sua vez é mais abundante nas células intestinais e do sistema imunológico (Yu e Rupasinghe, 2021).

Os endocanabinoides possuem afinidades diferentes para cada receptor, são produzidos conforme a necessidade por enzimas nas membranas neuronais pós-sinápticas, e possuem meia vida curta devida sua rápida hidrolisação pelas enzimas amida hidrolase de ácidos graxos e monoacilglicerol lipase (Giuffrida, Beltramo e Piomelli, 2001; Yu e Rupasinghe, 2021). Após sua liberação pós-sináptica, atuam nos receptores pré-sinápticos CB1 e CB2, realizando uma rápida modulação inibitória de neurotransmissores responsáveis por promover processos biológicos como dor, inflamação, ansiedade (Mackie, 2006).

O comportamento cinético do canabidiol ainda não é totalmente entendido (Di Salvo et al., 2023). É uma molécula altamente lipofílica, que na medicina veterinária é normalmente administrada por via oral (Coelho et al., 2021). A absorção gastrointestinal parece muito baixa, cerca de 19% de biodisponibilidade

(Samara, Bialer e Mechoulam, 1988). A presença de um componente alimentar foi levantada como um fator condicionante na absorção do CBD, acredita-se que como é uma substância altamente lipofílica tenha um melhor resultado quando administrado com uma refeição gordurosa (Di Salvo et al., 2023).

Dados a respeito da farmacocinética dos canabinóides foram descritos por Brutlag & Hommerding. (2018) e demonstraram que o CBD sofre recirculação entero-hepática, mas, também está envolvido com um metabolismo de primeira passagem, o que afeta a biodisponibilidade oral do extrato. Descreveram a concentração plasmática máxima em dose única por via oral de 102 ng/ml (2 mg/kg), 591 ng/ml (8 mg/kg), 625ng/ml (10 mg/kg), 846ng/ml (20 mg/kg). O tempo para a concentração máxima foi de aproximadamente 1,5 hora após 2 mg/kg e 2 horas após 8 mg/kg.

Trapero et. al. (2020) por meio de um estudo em seis cães avaliaram a farmacocinética de canabinóides e para isso os cães foram tratados com três pulverizações sublinguais, durante 14 dias e foi realizado a colheita de sangue antes da administração e em diversos momentos após. Os resultados evidenciaram que os animais produziram o perfil farmacocinético esperado com níveis máximos plasmáticos de canabinóides observados entre uma e duas horas após administrar o produto, sugerindo acúmulo progressivo após demais doses.

No estudo realizado por Gumble et. al. (2018), o objetivo foi avaliar a farmacocinética, eficácia e segurança do CBD em cães com osteoartrite (OA). Os resultados obtidos foram que os cães com OA que receberam CBD 2 mg/kg/via oral apresentaram-se mais ativos e confortáveis. Não houve sinais clínicos adversos em qualquer paciente com esse tratamento. No entanto, alguns cães após o final do experimento apresentaram aumentos na fosfatase alcalina.

Mcgrath et. al. (2018) realizaram um estudo em 30 cães da raça beagle, saudáveis, afim de registrar efeitos em curto prazo na utilização do CBD em doses altas (10 ou 20mg/kg), foram administradas de três formas diferentes, em cápsula, creme transdérmico e óleo para infusão, durante seis semanas. Como resultado descreveram principalmente três efeitos adversos: eritema auricular, que ocorreu em maior incidência nos pacientes tratados com creme transdérmico; diarreia, que foi observado em todos os cães e o aumento sérico da enzima Alanina Aminotransferase (ALT) após quatro a seis semanas de tratamento, o qual foi observado principalmente nos cães que receberam o produto em forma de

1 microcápsulas de óleo ou óleo infundido. Dessa maneira, os autores sugerem a
2 possibilidade do CBD nos cães causar inibição da enzima p450, a exemplo do que
3 ocorre nos seres humanos.

4 Nos últimos anos o canabidiol vem sendo estudado e utilizado na
5 medicina veterinária principalmente nos tratamentos relacionados a dor crônica e
6 epilepsia idiopática refratária a outros medicamentos. Estudos pré-clínicos
7 demonstraram a presença de receptores endocanabinóides e enzimas para a
8 biossíntese e degradação de endocanabinóides em locais periféricos e centrais
9 dedicada à modulação da dor e com efeitos antinociceptivos, anti-hiperálgicos em
10 modelos de dor fisiológica, inflamatória e neuropática (Walker e Huang, 2002;
11 Iversen e Chapman, 2002).

13 **Efeitos do canabidiol no sistema cardiovascular**

15 A ativação dos receptores CB1 do miocardio resulta em um efeito
16 inotrópico negativo diminuindo a contratilidade miocárdica, bem como a pressão
17 arterial (Bonz et al., 2003; Pacher e Haskó, 2008). A ativação desses receptores nas
18 células endoteliais vasculares resulta na vasodilatação e no processo de proliferação
19 e migração das células lisas vasculares (Bonz et al., 2003; Karimian et al., 2020).

20 Segundo Gonca e Darici (2015), o canabidiol demonstrou efeitos de
21 atividade antiarrítmicas na dose de 50 µg/kg através do aumento da sinalização de
22 adenosina em um estudo realizado em ratos wistar albinos. Os autores descreveram
23 que a ativação do receptor Adenosina A1 conferia proteção contra arritmias
24 ventriculares induzidas por isquemia/reperfusão e reduziu significativamente a
25 incidência e duração da taquicardia ventricular.

27 **Monitoramento eletrocardiográfico Holter**

29 O monitor Holter é um sistema eletrocardiográfico descrito pela primeira vez
30 em 1957 pelo Dr. Norman J. Holter e sua equipe. O Holter é um dispositivo que tem
31 como princípio registrar os sinais eletrocardiográficos de um indivíduo durante suas
32 atividades diárias. Sua indicação pode ser realizada para estabelecer relação entre
33 batimentos e ritmos cardíacos anormais, avaliar episódios transitórios de arritmias,

1 monitorar a eficácia de terapias farmacológicas ou não farmacológicas (Mubarik e
2 Iqbal, 2022).

3 Por meio do monitoramento Holter, também é possível avaliar a variabilidade
4 da frequência cardíaca, a morfologia das ondas eletrocardiográficas, a dispersão do
5 intervalo QT, a eletrocardiografia de média sinalizada e alterações do segmento ST
6 (Goodwin, 1998; Rasmussen et al., 2011). De acordo com Goodwin (1998), o
7 monitoramento Holter permite correlacionar a frequência cardíaca e as arritmias com
8 a atividade do paciente e a manifestação de sinais clínicos.

9 Monitores Holter com 2 a 3 derivações são empregados em cães para
10 avaliação da frequência cardíaca e do ritmo. Nesse contexto, Mavropoulo, Oliveira e
11 Willis (2021), utilizaram um sistema digital de três canais para monitoramento
12 ambulatorial em períodos de 24 e 48 horas, demonstrando boa confiabilidade na
13 detecção e caracterização das alterações de ritmo cardíaco.

14 **3 HIPÓTESE**

15

16 A utilização via oral do extrato de canabidiol em dose única não altera o ritmo
17 cardíaco de cães saudáveis e altera o grau de sedação dos pacientes.

18

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Avaliar a frequência e o ritmo cardíaco por meio de monitoramento Holter e o escore de sedação em cães saudáveis submetidos a administração única oral de óleo full spectrum rico em CBD.

4.2 Específicos

1. Determinar o efeito do canabidiol em dose única sobre o ritmo cardíaco de cães saudáveis.
2. Determinar o grau de sedação promovida pelo uso do extrato de canabidiol em única dose.

6 ARTIGO CIENTÍFICO

Artigo elaborado para submissão à revista *Frontiers in Veterinary Science*.

MONITORAÇÃO ELETROCARDIOGRAFICA POR HOLTER EM CÃES SAUDÁVEIS SUBMETIDOS AO USO DE CANABIDIOL

RESUMO

Introdução: O canabidiol (CBD), um dos compostos da planta *Cannabis sativa*, diferente do tetraidrocanabinol (THC), o CBD não possui efeitos psicoativos, tornando-o uma opção segura como produto utilizado de forma terapêutica para algumas doenças. Estudos preliminares indicam que o CBD pode auxiliar no manejo de dores crônicas, inflamações, ansiedade, epilepsia, entre outras condições comuns em cães. No contexto veterinário, a popularização do CBD também levanta questões importantes, como o entendimento das doses seguras, os possíveis efeitos adversos e a interação com outros medicamentos.

Métodos: Dez cães participaram de estudo controlado por placebo, em delineamento cruzado. Foram monitorados por Holter durante seis horas e, após duas horas basais, receberam 2 mg/kg de CBD, em óleo full spectrum, ou placebo. A sedação foi avaliada na chegada e aos 30, 60, 120, 180 e 240 minutos após a administração.

Resultados: A frequência cardíaca mínima diferiu apenas na segunda hora ($p = 0,04$), antes do tratamento, e foi interpretada como variação basal. Não houve diferenças nos demais períodos. Paradas sinusais ocorreram em 6/10 cães (60%), principalmente em repouso ou sono, sem diferença entre os tratamentos. Os escores de sedação foram superiores aos do placebo aos 60, 120 e 180 minutos ($p < 0,05$).

Discussão: Não foram detectadas alterações cardíacas clinicamente relevantes associadas ao tratamento. O óleo rico em CBD produziu sedação discreta a moderada e transitória.

Palavras chave: cães, holter, canabidiol, tetraidrocanabidiol, ansiolítico.

1 INTRODUÇÃO

3 O canabidiol (CBD), um dos compostos da planta *Cannabis sativa*, tem
4 ganhado crescente atenção na medicina veterinária devido ao seu potencial
5 terapêutico em diversas condições de saúde. Diferente do tetraidrocanabinol (THC),
6 o CBD não possui efeitos psicoativos, tornando-o uma opção mais segura na
7 medicina veterinária. Nos vertebrados o sistema endocanabinóide atua junto de
8 outros sistemas neuromoduladores como os serotoninérgicos, dopaminérgicos e
9 opioidérgico (McPartland et al., 2014). A descoberta do sistema canabinóide
10 endógeno levantou a hipótese de que o uso de ingredientes ativos, principalmente
11 fitocanabinóides poderiam promover efeitos terapêuticos (Di Salvo et al., 2023).

12 As substâncias isoladas da cannabis sativa, fitocanabinóides são
13 classificados em grupo psicotrópico e grupo não psicotrópico (Bartner et al., 2018).
14 O psicoativo principal é o delta9-tetrahidrocanabidiol (D9-THC) o qual tem sido
15 causador de intoxicações em cães, portanto, é de uso limitado (Godbold et al., 1979;
16 Fitzgerald et al., 2013). Embora, a quantidade de compostos não psicotrópicos
17 esteja aumentando, o canabidiol (CBD) permanece ainda como o composto mais
18 promissor, devido suas características não psicotrópicas, baixa toxicidade e alta
19 tolerabilidade (Cunha et al., 1980; Espejo-Porras et al., 2013).

20 O uso do canabidiol abrange o tratamento para diversas doenças, como
21 doenças cardíacas e epilepsia. Estudos demonstram que sua ativação desempenha
22 um papel cardioprotetor principalmente em pacientes após lesão de reperfusão
23 isquêmica (Montecucco et al., 2009).

24 O objetivo deste trabalho foi avaliar as possíveis alterações que
25 possam ocorrer na condução elétrica do coração após administração de uma única
26 dose de canabidiol para cães saudáveis, utilizando exame eletrocardiográfico no
27 sistema holter. Destaca-se também que pelo conhecimentos dos autores não há
28 estudo deste tipo realizado até o momento.

Material e Método

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no uso de animais da Universidade Estadual de Londrina, sob o protocolo CEUA nº 017-2024.

Dez cães saudáveis foram selecionados e avaliados no ambulatório de cardiologia da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Os animais permaneceram por 6 horas em ambiente climatizado, com acesso livre à água. O protocolo experimental consistiu na administração de dois tratamentos distintos em dias diferentes, sendo utilizado óleo *full spectrum* rico em canabidiol e, como controle, placebo à base de azeite de oliva.

Delineamento experimental

O presente estudo foi conduzido com o objetivo de avaliar os efeitos do canabidiol (CBD) na variabilidade da frequência cardíaca de cães e escore de sedação. Para isso, foi utilizado um delineamento experimental controlado por placebo.

Foram incluídos 10 cães no estudo, os quais foram submetidos a duas fases experimentais em delineamento cruzado. Em cada etapa, os animais permaneceram sob monitoramento contínuo por seis horas. O canabidiol (CBD) ou o placebo foi administrado em dose única, duas horas após o início da avaliação.

Ao término de cada sessão experimental, os cães foram liberados para retornar ao convívio domiciliar com seus tutores. Após um período de sete dias, os animais retornaram para a segunda fase do estudo, na qual receberam o tratamento oposto ao previamente administrado (CBD ou placebo).

Durante o intervalo entre as fases, os tutores foram orientados a observar e relatar possíveis alterações comportamentais ou intercorrências clínicas, permitindo a avaliação de eventos adversos tardios.

Os animais foram selecionados por amostragem de conveniência, e a sequência de administração dos tratamentos não foi randomizada. A alocação dos grupos ocorreu de forma sequencial, sendo os cinco primeiros animais incluídos designados ao Grupo 1 (CBD seguido de placebo) e os cinco últimos ao Grupo 2 (placebo seguido de CBD), com intervalo de uma semana entre os tratamentos.

O CDB foi administrado via oral em dose única de 2,0 mg/kg, com base em doses previamente descritas em literatura para tratamento de osteoartrite e epilepsia idiopática.

O delineamento experimental e os momentos de avaliação estão representados na Figura 1.

Figura 1 - Linha do tempo do protocolo experimental, demonstrando os momentos de avaliação do escore de sedação, administração dos tratamentos e monitoramento eletrocardiográfico por Holter ao longo de 6 horas.



Fonte: elaborado pelo autor.

Critérios de inclusão

Foram avaliados 10 cães, recrutados de forma voluntária de seus tutores, através de um termo, não havendo restrição quanto ao sexo e raça, e idade entre 1 e 10 anos os quais passaram por avaliação clínica e hematológica e apenas os que demonstraram padrões de normalidade considerados saudáveis puderam participar do estudo.

Óleo *full spectrum* rico em canabidiol

O óleo de *canabidiol full spectrum* é um extrato da Cannabis sativa que contém a totalidade dos compostos naturais da planta, incluindo diferentes fitocanabinoides, terpenos e flavonoides, podendo apresentar traços de THC e potencial efeito sinérgico entre seus componentes (MEDICAL NEWS TODAY, 2026).

O extrato de Cannabis (extrato rico em CBD) utilizados neste estudo foram cedidos pela “APEPI”. O óleo à base de Cannabis DOCTOR® da APEPI contém azeite de oliva como veículo. Conforme o certificado de análise nº CAN434-2024, emitido pelo CIATox-Campinas, o produto apresentava 32 mg/mL de CBD, 2 mg/mL de CBG e 1 mg/mL de Delta9-THC, além dos demais compostos descritos no quadro 1.

Quadro 1 - Composição do Óleo *full spectrum* rico em CBD.

Análise	Resultado (mg/ml)	Total de Canabinoides (%)
CBD	32	91,43%
CBG	2	5,71%
Delta-9 THC	1	2,86%
CBC	<0,8	-
CBGA	<0,8	-
THC-A	<0,8	-
CBDA	<0,8	-
CBDN	<0,8	-
Delta-8 THC	<0,8	-
CBDV	<0,8	-

Placebo

A determinação do azeite de oliva extra-virgem como placebo foi fundamentada na composição do óleo utilizado no experimento, cuja base também é o azeite de oliva. Essa decisão foi tomada com o objetivo de garantir maior uniformidade entre os componentes do placebo e do produto experimental.

Coleta de amostra biológica e coleta de dados eletrocardiográficos

Durante o primeiro atendimento, amostras sanguíneas foram coletadas de todos os pacientes e acondicionadas em tubos com EDTA e heparina para a realização de hemograma, contagem de plaquetas e proteína total e bioquímicos, tais como albumina, ALT, FA, ceratinina, ureia e glicose.

Para a realização dos exames eletrocardiográficos foi utilizado um aparelho humano digital Cardiolight® (Cardios, SP, Brasil), em três canais (C1, C2, C3).

Análise das amostras

As análises dos dados eletrocardiográficos foram realizadas por meio do software CardioManager®, considerando as frequências cardíacas mínima, média e máxima, e possíveis alterações de ritmo.

Procedimento Holter

Para realização do Holter, com o paciente em estação após a realização da tricotomia e limpeza com éter na região torácica lateral esquerda e direita, foi colocado o eletrodo adesivo para a fixação do cabo de paciente – 4 vias para Gravadores digitais de Holter, modelos: CardioLight® (Figura 2).

Após a fixação dos adesivos, os eletrodos eram posicionados da seguinte forma, lateral esquerda eletrodo preto dorsal ao eletrodo vermelho e lateral direito eletrodo verde dorsal ao eletrodo branco (Figura 3), e então uma atadura para a fixação dos cabos era envolto em todo tórax do paciente e logo após o cabo era conectado ao Holter CardioLight ® então era dado o início do exame através da ativação por uma tecla no aparelho com sinal sonoro de ativação e mudança de ritmo na luz presente no aparelho. Assim que a confirmação do início da análise era feita, o horário de início era anotado e uma nova atadura era envolta no paciente, a fim de fixar e proteger o aparelho (Figura 4).

O paciente foi monitorado por um período total de 6 horas, sendo as duas primeiras horas destinadas à avaliação basal, sem administração de qualquer substância. Em seguida, realizou-se a administração de placebo ou óleo de CBD, e o paciente foi mantido em monitoramento por mais 4 horas consecutivas. Ao final do período experimental, foi registrado o horário de encerramento da avaliação e o aparelho foi removido do paciente.

Figura 2 – Aparelho holter CardioLight®



Fonte: arquivo pessoal.

Figura 3 – Eletrodos posicionados no paciente, (A) Eletrodos posicionados ao lado direito do tórax, (B) Eletrodos posicionados ao lado esquerdo do tórax.



Fonte: arquivo pessoal.

Figura 4— Aparelho fixado ao paciente utilizando bandagem e gaze.



Fonte: arquivo pessoal.

Avaliação score de sedação

A sedação foi avaliada pela escala abreviada de Wagner et al. (2017), apresentada no Quadro 1. A escala contempla postura espontânea, posição do globo ocular, resposta a palmas e aparência geral/atitude, com pontuação total de 0 a 12; escores mais altos indicam maior sedação. As avaliações foram realizadas na chegada e aos 30, 60, 120, 180 e 240 minutos após a administração do tratamento.

1
2

3
4
5

Quadro 2 - Escala de avaliação do escore de sedação.

Escala abreviada de Wagner et al. (2017)	
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
Posição do Globo Ocular	
Centralizado	0
Rotacionado para frente/ para baixo, mas não encoberto pela 3ª pálpebra (ou membrana nictitante; membrana ocular localizada no canto interno do olho)	1
Rotacionado para frente/para baixo e encoberto pela 3ª pálpebra	2
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
Aparência Geral/ Atitude	
Excitável	0
Alerta e normal	1
Tranquilo	2
Em estupor (diminuição acentuada de atenção)	3

Fonte: adaptado de Wagner et al. (2017).

Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando o teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade. Para dados normalmente distribuídos, foi aplicado o teste t pareado, enquanto para dados que não atenderam ao critério de normalidade, utilizou-se o teste de Wilcoxon., mediante o software Statistica®

7 RESULTADOS

Frequência e ritmo cardíaco

Os parâmetros de frequência cardíaca (FC) foram demonstrados pelo Holter a cada hora de exame, contendo FC mínima com valores médios no momento da administração do placebo variando entre $62 \pm 17,4$ e $43 \pm 20,05$ e no momento da administração do CBD variando entre $71 \pm 18,02$ e $44,5 \pm 14,96$; FC média com valores médios variando no momento da administração do placebo entre $75,5 \pm 33,46$ e $100,5 \pm 25,28$ e no momento da administração do CBD variando entre $82,5 \pm 20,91$ e 114 ± 20 ; e FC máxima com valores médios após a administração do placebo variando entre $175,5 \pm 48,99$ e $225 \pm 42,37$ e no momento da administração do CBD variando entre $189 \pm 44,33$ e $224,5 \pm 53,17$, todos os correspondentes estão descritos no Quadro 3.

Quadro 3 - Valores médios e desvio padrão da frequência cardíaca mínima, média e máxima, batimento/min de cães tratados com controle (CON) ou 2 mg/kg do óleo full spectrum (CBD).

Frequência cardíaca avaliada	Tratamento	Tempo em horas					
		1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	5 horas	6 horas
Frequência Cardíaca Mínima (batimentos/minuto)	CON	$62 \pm 17,4$	$49 \pm 19,39^*$	$52 \pm 8,96$	$43 \pm 20,05$	$49 \pm 11,79$	$46 \pm 7,89$
	CBD	$71 \pm 18,02$	$53,5 \pm 13,07^*$	$50 \pm 8,94$	$48 \pm 14,69$	$47 \pm 18,66$	$44,5 \pm 14,96$
Frequência Cardíaca Média (batimentos/minuto)	CON	$100,5 \pm 25,28$	$83 \pm 20,75$	$86 \pm 27,68$	$75,5 \pm 33,46$	$91,5 \pm 26$	$81 \pm 19,77$
	CBD	114 ± 20	$93,5 \pm 20,43$	$89,5 \pm 13,48$	$85 \pm 20,14$	$83 \pm 21,84$	$82,5 \pm 20,91$
Frequência Cardíaca Máxima (batimentos/minuto)	CON	$203,5 \pm 48,19$	$177 \pm 38,1$	$192,5 \pm 45,41$	$175,5 \pm 48,99$	$225 \pm 42,37$	$201 \pm 44,33$
	CBD	$196 \pm 41,77$	$198,5 \pm 47,02$	$211,5 \pm 40,51$	$224,5 \pm 53,173$	$202 \pm 42,68$	$189 \pm 44,33$

Nota: valores apresentados como média $\pm$ desvio-padrão; *diferença entre os tratamentos na segunda hora ($p = 0,04$), antes da administração.

Fonte: elaborado pelo autor (2025).

A análise estatística pelo teste t pareado revelou diferença significativa entre os grupos na frequência cardíaca mínima as 2 horas de avaliação ($p = 0,04$). No entanto, esse momento corresponde ao período anterior à administração do CBD ou do placebo, indicando que a diferença observada não está relacionada ao efeito dos tratamentos, mas sim a uma variação basal entre os grupos naquele ponto específico de mensuração. Comparações entre os demais momentos não mostraram diferenças estatísticas significantes.

1 Parada sinusal foi observada em 6/10 (60%) dos pacientes, que é
2 caracterizada com uma pausa prolongada sendo um intervalo maior que o dobro dos
3 intervalos anteriores, que ocorreu com maior frequência nas avaliações com a
4 administração do placebo (CON), entretanto, a análise por meio do teste de
5 Wilcoxon não demonstrou diferença estatística significativa entre os momentos
6 avaliados. Além disso, os eventos ocorreram predominantemente durante períodos
7 de repouso dos animais, sugerindo ausência de relação direta com os tratamentos
8 administrados.

9 10 **Sedação**

11
12 Pode se observar que nenhum dos cães 10/10 (100%) quando administrado
13 o placebo demonstrou sedação, entretanto, com a administração do CBD notamos
14 que 3/10 (30%) dos animais demonstraram efeito após trinta minutos de duração, ou
15 seja, o animal apresentou-se cansado, em estação ou deitado, mas capaz de se
16 levantar, compatíveis com 1 e 2 pontos segundo a classificação para sedação.

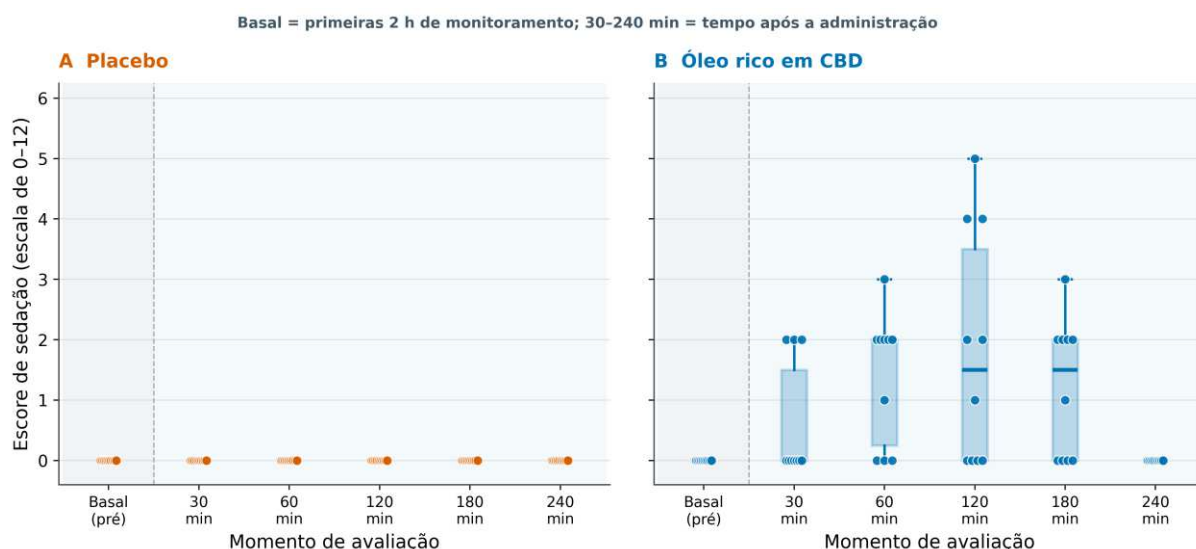
17 O efeito máximo observado ocorreu após 2 horas de administração do CBD
18 em 5/10 (50%) dos cães, sendo que um animal 1/10 (10%) atingiu escore mais
19 elevado, permanecendo em decúbito com redução da resposta ao estímulo de
20 sobressalto, porém ainda responsivo e capaz de se levantar, correspondente a
21 níveis moderados na escala adotada.

22 A administração de CBD promoveu aumento significativo nos escores de
23 sedação em comparação ao placebo nos tempos de 1, 2 e 3 horas ($p < 0,05$). O
24 efeito sedativo apresentou início progressivo, com pico entre 2 e 3 horas, seguido de
25 redução ao final do período de avaliação.

26 O gráfico com valores de sedação de todos os pacientes pode ser
27 encontrado na Figura 4.

28
29
30
31
32
33
34
35

Figura 5 – Escores de sedação dos cães após placebo (A) ou óleo full spectrum rico em CBD (B). O basal corresponde às duas horas pré-tratamento; os demais momentos indicam o tempo após a administração. As caixas representam o intervalo interquartil, a linha central, a mediana, e os pontos, os valores individuais.



Fonte: elaborado pelo autor.

8 DISCUSSÃO

Por meio da história podemos observar o uso da cannabis para os mais diversos fins, como por exemplo por suas fibras e possibilidade na indústria têxtil ou medicinais (Andre & Guerriero, 2016). Mesmo com o crescente uso da cannabis na medicina permanecemos com muitas lacunas a seu respeito. Dessa maneira, o resultado de nosso trabalho vem colaborar com o melhor entendimento sobre a ação do canabidiol em cães, gerando possibilidades para que estudos futuros sejam realizados, como por exemplo, avaliar os efeitos do CBD sobre o coração em situações que envolvam repetição de doses ao longo de 24 horas ou por um período consecutivo maior, fator que não avaliado em nosso estudo.

Os canabinoides podem exercer ações cardiovasculares não somente por meio da ativação de receptores canabinoides, mas também por interação com receptores no sistema nervoso central, nos vasos sanguíneos e diretamente no miocárdio (STANLEY; O'SULLIVAN, 2014; RICHTER et al., 2018; SIERRA et al., 2018).

Durante as 6 horas de monitoramento do ritmo cardíaco, foi observada diferença estatisticamente significativa apenas as 2 horas de avaliação ($p = 0,04$), especificamente na frequência cardíaca mínima. Como a administração dos tratamentos ocorreu ao final dessa hora o achado representa diferença basal e não efeito farmacológico.

Estudos previamente realizados indicam uma diminuição na FC quando canabinoides são utilizados, como no caso de Hasckel Gewehr et al. 2024 que descreveram um decréscimo na FC e pressão arterial sistólica (PAS), quando administrado 2mg/kg ou 6mg/kg de fitocanabinoides totais em relação ao grupo controle. O mesmo decréscimo na FC foi descrito por Resstel et al., 2006; Sultan et al., 2017. Nos resultados obtidos pode se observar valores superiores de FC quando administrado o CBD em relação ao placebo, ainda que sem significância estatística os números tenderam a estar mais altos. Essas diferenças podem estar relacionadas a variações na dose, formulação, via de administração ou ao delineamento experimental, além de possíveis efeitos dependentes do estado fisiológico dos animais.

De acordo Malinowska et al. (2012) e Richter et al. (2018) os canabinoides podem ativar ou inibir o reflexo de Bezold-Jarisch, que produz bradicardia e hipotensão curtas e intensas, através dos receptores TRPV1 e 5-HT3 localizados nas fibras nervosas sensoriais vagais. Durante as seis horas de avaliação no presente estudo a pressão arterial não foi avaliada em nenhum momento, No entanto, ao analisar a frequência cardíaca, observou-se que o valor mínimo médio durante a administração de CBD foi de $48 \pm 14,69$ bpm as 4 horas de avaliação. Embora esse valor represente uma redução da frequência cardíaca, sua classificação como bradicardia intensa deve ser interpretada com cautela, considerando a ausência de avaliação concomitante da pressão arterial e a variação fisiológica esperada em cães em repouso.

Estudos prévios em humanos mencionam alterações na variabilidade da frequência cardíaca e diminuição na frequência após exposição única a canabinoides e apontam inconsistência destes dados, que podem estar relacionados a fatores individuais e apresentações dos produtos utilizados (Williams et al., 2021 Williams et al., 2021). No presente estudo, todos os animais avaliados (n=10), 10/10 (100%) tenderam a apresentar frequências mais altas quando administrado o CBD em relação ao placebo, diferindo dos achados previamente descritos, porém, valores baixos observados na frequência cardíaca podem refletir aumento da ativação parassimpática em alguns momentos, sugerindo modulação autonômica variável ao longo do período de avaliação.

Paradas sinusais foram observadas em 6/10 cães (60%), em ambos os tratamentos e sem diferença significativa, embora tenham sido mais frequentes

1 durante o placebo. Como os eventos coincidiram com períodos de repouso ou sono
2 e os cães foram considerados saudáveis, o aumento do tônus vagal é uma
3 explicação possível.

4 Uma única dose de 2 mg/kg de óleo concentrado de CBD foi capaz de
5 produzir sedação leve a moderada em cães, com início aproximadamente uma hora
6 após a administração e duração de cerca de três horas. Esse achado difere do
7 estudo de Hasckel Gewehr et al. (2024), no qual foram comparados três grupos um
8 controle, que recebeu azeite de oliva extravirgem, outro tratado com 2 mg/kg de
9 extrato rico em canabidiol e um terceiro com 6 mg/kg sem que fossem observadas
10 diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

11 Difere também dos achados de Gamble et al. (2018) e Polidoro et al. (2022),
12 nos quais as doses de canabidiol utilizadas foram de aproximadamente 2 mg/kg/BID
13 e cerca de 2 mg/kg em dose única para avaliação farmacocinética, respectivamente,
14 sem descrição de efeitos sedativos ou psicoativos nos animais avaliados.

15 Em contrapartida, Kogan et al. (2019) avaliaram a experiência de 2.130
16 médicos veterinários quanto ao uso de canabidiol em cães, sendo a sedação um dos
17 efeitos adversos mais frequentemente relatados. Efeitos ansiolíticos também são
18 descritos por Resstel et al. (2006) e Hunt et al. (2023). Do ponto de vista
19 farmacológico, o canabidiol pode atuar como modulador alostérico positivo de
20 receptores opioides μ e de receptores do tipo A do ácido gama-aminobutírico
21 (GABAA), conforme descrito por Kicman e Toczek (2020).

22 Em estudo realizado por McGrath et al. (2018) avaliando efeitos adversos da
23 administração do canabidiol em cães saudáveis, com administrações por 6 semanas
24 em 30 cães, constatou que os cães desenvolveram diarreia ou episódios únicos de
25 êmese após a administração do medicamento, mas não foi associado ao uso do
26 mesmo e a diarreia foi relacionada também ao fato da dieta, por receberem petiscos
27 e o fator do estresse pelo ambiente diferente. No presente estudo (n=10), 9/10 (90%)
28 cães não apresentaram nenhum efeito adverso a administração do medicamento ou
29 placebo, 1/10 (10%) cão apresentou um episódio isolado de diarreia no dia seguinte
30 ao experimento, mas a dieta havia sido alterada de acordo com o tutor.

31 Dessa forma, os resultados sugerem que, na dose administrada, o CBD
32 pode induzir sedação clinicamente relevante nos cães após 1 hora de sua
33 administração e com duração aproximada de 2 horas, contudo o score de sedação

1 observado foi baixo sendo avaliado entre 2 e 5 de 12 na avaliação geral, que é
2 considerado o paciente de leve a moderadamente sedado e podendo estar excitável.

3 Os resultados deste estudo sugerem que o canabidiol é um medicamento
4 promissor com potencial efeito ansiolítico. No entanto, por se tratar de uma estudo
5 inicial, ressaltamos a importância de estudos futuros mais amplos e aprofundados.
6 Ensaio com um maior número de pacientes, além da comparação entre diferentes
7 doses, são fundamentais para melhor compreender seus efeitos. Além disso,
8 observamos que o canabidiol não induziu alterações significativas na frequência
9 cardíaca, o que diverge de algumas descrições prévias na literatura. Essa diferença
10 reforça a necessidade de novas pesquisas para esclarecer os mecanismos
11 envolvidos. Esperamos que este estudo contribua para o avanço do conhecimento
12 na área e incentive novas investigações sobre o tema.

1

2 **9 CONCLUSÃO**

3 Neste estudo uma dose oral única de 2 mg/kg de CBD, admininstrada como
4 óleo *full spectrum* rico em CBD, não foi associada a alterações clinicamente
5 relevantes da frequência ou ritmo cardíaco avaliados pelo Holter. O tratamento
6 produziu aumento discreto dos escores de sedação.

7

8 **AGRADECIMENTOS**

9 Os autores agradecem à Associação de Apoio à Pesquisa e Pacientes de
10 Cannabis Medicinal (APEPI) pelo fornecimento do óleo utilizado neste estudo.

11

12 **CONFLITO DE INTERESSE**

13 Os autores declaram não haver conflito de interesse. O óleo de canabidiol foi
14 fornecido pela APEPI, sem qualquer influência no estudo, análise de dados ou
15 interpretação dos resultados.

16

REFERÊNCIAS

- ANDRE, C. M.; HAUSMAN, J.-F.; GUERRIERO, G. ***Cannabis sativa*: the plant of the thousand and one molecules**. *Frontiers in Plant Science*, v. 7, art. 19, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>.
- ATWOOD, B. K.; MACKIE, K. **CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis**. *British Journal of Pharmacology*, v. 160, n. 3, p. 467–479, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00729.x>.
- BARTNER, L. R. et al. **Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 delivery methods at 2 different dosages to healthy dogs**. *Canadian Journal of Veterinary Research*, v. 82, n. 3, p. 178–183, 2018.
- BEAMER, E. et al. **ATP and adenosine: two players in the control of seizures and epilepsy development**. *Progress in Neurobiology*, v. 204, art. 102105, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102105>.
- BONZ, A. et al. **Cannabinoids acting on CB1 receptors decrease contractile performance in human atrial muscle**. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v. 41, n. 4, p. 657–664, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005344-200304000-00020>.
- BRUTLAG, A.; HOMMERDING, H. **Toxicology of marijuana, synthetic cannabinoids, and cannabidiol in dogs and cats**. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 48, n. 6, p. 1087–1102, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.07.008>.
- BURKETT, D. E. **Bradyarrhythmias and conduction abnormalities**. In: SILVERSTEIN, D. C.; HOPPER, K. (ed.). *Small Animal Critical Care Medicine*. 1. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009. p. 189–195. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-2591-7.10045-1>.
- BURSTEIN, S. H. et al. **Detection of cannabinoid receptors by photoaffinity labelling**. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 176, n. 1, p. 492–497, 1991. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(91\)90951-3](https://doi.org/10.1016/0006-291X(91)90951-3).
- CHEN, D. J. et al. **Brain cannabinoid receptor 2: expression, function and modulation**. *Acta Pharmacologica Sinica*, v. 38, n. 3, p. 312–316, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/aps.2016.149>.

1 COELHO, M. P. R. C. et al. **Current review of hemp-based medicines in dogs.**
2 *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 44, n. 6, p. 870–882, 2021.
3 DOI: <https://doi.org/10.1111/jvp.13016>.

4 CORSATO ALVARENGA, I. et al. **Scientific validation of cannabidiol for**
5 **management of dog and cat diseases.** *Annual Review of Animal Biosciences*, v.
6 11, p. 227–246, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-081122-070236>.

7 CUNHA, J. M. et al. **Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers**
8 **and epileptic patients.** *Pharmacology*, v. 21, n. 3, p. 175–185, 1980. DOI:
9 <https://doi.org/10.1159/000137430>.

10 DI SALVO, A.; CONTI, M. B.; DELLA ROCCA, G. **Pharmacokinetics, efficacy, and**
11 **safety of cannabidiol in dogs: an update of current knowledge.** *Frontiers in*
12 *Veterinary Science*, v. 10, art. 1204526, 2023. DOI:
13 <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1204526>.

14 ESPEJO-PORRAS, F. et al. **Motor effects of the non-psychoactive**
15 **phytocannabinoid cannabidiol that are mediated by 5-HT1A receptors.**
16 *Neuropharmacology*, v. 75, p. 155–163, 2013. DOI:
17 <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.07.024>.

18 FERNÁNDEZ-TRAPERO, M. et al. **Pharmacokinetics of Sativex® in dogs:**
19 **towards a potential cannabinoid-based therapy for canine disorders.**
20 *Biomolecules*, v. 10, n. 2, art. 279, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10020279>.

21 FITZGERALD, K. T.; BRONSTEIN, A. C.; NEWQUIST, K. L. **Marijuana poisoning.**
22 *Topics in Companion Animal Medicine*, v. 28, n. 1, p. 8–12, 2013. DOI:
23 <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.03.004>.

24 GAMBLE, L.-J. et al. **Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of**
25 **cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs.** *Frontiers in Veterinary Science*, v. 5,
26 art. 165, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00165>.

27 GIUFFRIDA, A.; BELTRAMO, M.; PIOMELLI, D. **Mechanisms of endocannabinoid**
28 **inactivation: biochemistry and pharmacology.** *Journal of Pharmacology and*
29 *Experimental Therapeutics*, v. 298, n. 1, p. 7–14, 2001.

30 GODBOLD, J. C. Jr.; HAWKINS, B. J.; WOODWARD, M. G. **Acute oral marijuana**
31 **poisoning in the dog.** *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.
32 175, n. 10, p. 1101–1102, 1979.

1 GONCA, E.; DARICI, F. **The effect of cannabidiol on ischemia/reperfusion-**
2 **induced ventricular arrhythmias: the role of adenosine A1 receptors.** *Journal of*
3 *Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, v. 20, n. 1, p. 76–83, 2015. DOI:
4 <https://doi.org/10.1177/1074248414532013>.

5 GOODWIN, J. K. **Holter monitoring and cardiac event recording.** *Veterinary*
6 *Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 28, n. 6, p. 1391–1407, 1998.
7 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(98\)50128-3](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(98)50128-3).

8 HUNT, A. B. G. et al. **A single dose of cannabidiol positively influences**
9 **measures of stress in dogs during separation and car travel.** *Frontiers in*
10 *Veterinary Science*, v. 10, art. 1112604, 2023. DOI:
11 <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1112604>.

12 IMASOGIE, N.; ROSE, R. V.; WILSON, A. **High quantities: evaluating the**
13 **association between cannabis use and propofol anesthesia during endoscopy.**
14 *PLOS ONE*, v. 16, n. 3, e0248062, 2021. DOI:
15 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248062>.

16 IVERSEN, L.; CHAPMAN, V. **Cannabinoids: a real prospect for pain relief?**
17 *Current Opinion in Pharmacology*, v. 2, n. 1, p. 50–55, 2002. DOI:
18 [https://doi.org/10.1016/S1471-4892\(01\)00120-5](https://doi.org/10.1016/S1471-4892(01)00120-5).

19 KARIMIAN AZARI, E.; KERRIGAN, A.; O'CONNOR, A. **Naturally occurring**
20 **cannabinoids and their role in modulation of cardiovascular health.** *Journal of*
21 *Dietary Supplements*, v. 17, n. 5, p. 625–650, 2020. DOI:
22 <https://doi.org/10.1080/19390211.2020.1790708>.

23 KOGAN, L. et al. **US veterinarians' knowledge, experience, and perception**
24 **regarding the use of cannabidiol for canine medical conditions.** *Frontiers in*
25 *Veterinary Science*, v. 5, art. 338, 2019. DOI:
26 <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00338>.

27 KUMAR, S. S. H.; DASS, L. L.; SHARMA, A. K. ***Cannabis indica* (Bhang) extract**
28 **as preanaesthetic to propofol anaesthesia in dogs.** *Journal of Applied Animal*
29 *Research*, v. 37, n. 1, p. 125–127, 2010. DOI:
30 <https://doi.org/10.1080/09712119.2010.9707109>.

31 LOPEZ, H. L. et al. **Effects of hemp extract on markers of wellness, stress**
32 **resilience, recovery and clinical biomarkers of safety in overweight, but**
33 **otherwise healthy subjects.** *Journal of Dietary Supplements*, v. 17, n. 5, p. 561–
34 586, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/19390211.2020.1765941>.

1 MACKIE, K. **Cannabinoid receptors as therapeutic targets.** *Annual Review of*
2 *Pharmacology and Toxicology*, v. 46, p. 101–122, 2006. DOI:
3 <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141254>.

4 MAKRIYANNIS, A. **2012 Division of Medicinal Chemistry Award Address:**
5 **trekking the cannabinoid road: a personal perspective.** *Journal of Medicinal*
6 *Chemistry*, v. 57, n. 10, p. 3891–3911, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm500220s>.

7 MALINOWSKA, B.; BARANOWSKA-KUCZKO, M.; SCHLICKER, E. **Triphasic blood**
8 **pressure responses to cannabinoids: do we understand the mechanism?**
9 *British Journal of Pharmacology*, v. 165, n. 7, p. 2073–2088, 2012. DOI:
10 <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01747.x>.

11 MAVROPOULOU, A.; OLIVEIRA, P.; WILLIS, R. **Holter monitoring in dogs: 24 h**
12 **vs. 48 h.** *The Veterinary Journal*, v. 272, art. 105628, 2021. DOI:
13 <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105628>.

14 MCGRATH, S. et al. **A report of adverse effects associated with the**
15 **administration of cannabidiol in healthy dogs.** *AHVMA Journal*, v. 52, p. 34–38,
16 2018.

17 MCPARTLAND, J. M.; GUY, G. W.; DI MARZO, V. **Care and feeding of the**
18 **endocannabinoid system: a systematic review of potential clinical**
19 **interventions that upregulate the endocannabinoid system.** *PLOS ONE*, v. 9, n.
20 3, e89566, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089566>.

21 MONTECUCCO, F. et al. **CB2 cannabinoid receptor activation is**
22 **cardioprotective in a mouse model of ischemia/reperfusion.** *Journal of Molecular*
23 *and Cellular Cardiology*, v. 46, n. 5, p. 612–620, 2009. DOI:
24 <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2008.12.014>.

25 MUBARIK, A.; IQBAL, A. M. **Holter monitor.** In: *StatPearls [Internet]*. Treasure
26 Island: StatPearls Publishing, 2022. Disponível em:
27 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538203/>. Acesso em: 4 ago. 2026.

28 MUNRO, S.; THOMAS, K. L.; ABU-SHAAR, M. **Molecular characterization of a**
29 **peripheral receptor for cannabinoids.** *Nature*, v. 365, n. 6441, p. 61–65, 1993.
30 DOI: <https://doi.org/10.1038/365061a0>.

31 PACHER, P.; HASKÓ, G. **Endocannabinoids and cannabinoid receptors in**
32 **ischaemia-reperfusion injury and preconditioning.** *British Journal of*
33 *Pharmacology*, v. 153, n. 2, p. 252–262, 2008. DOI:
34 <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707582>.

1 POLIDORO, D. et al. **Pharmacokinetics of cannabidiol following intranasal,**
2 **intrarectal, and oral administration in healthy dogs.** *Frontiers in Veterinary*
3 *Science*, v. 9, art. 899940, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.899940>.
4 RASMUSSEN, C. E. et al. **Holter monitoring in clinically healthy Cavalier King**
5 **Charles Spaniels, Wire-Haired Dachshunds, and Cairn Terriers.** *Journal of*
6 *Veterinary Internal Medicine*, v. 25, n. 3, p. 460–468, 2011. DOI:
7 <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0707.x>.
8 RESSTEL, L. B. M. et al. **Effects of cannabidiol and diazepam on behavioral and**
9 **cardiovascular responses induced by contextual conditioned fear in rats.**
10 *Behavioural Brain Research*, v. 172, n. 2, p. 294–298, 2006. DOI:
11 <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.05.016>.
12 RICHTER, J. S. et al. **A systematic review of the complex effects of**
13 **cannabinoids on cerebral and peripheral circulation in animal models.** *Frontiers*
14 *in Physiology*, v. 9, art. 622, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00622>.
15 RUSSO, E. B. et al. **Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis**
16 **from Central Asia.** *Journal of Experimental Botany*, v. 59, n. 15, p. 4171–4182,
17 2008. DOI: <https://doi.org/10.1093/jxb/ern260>.
18 SAMARA, E.; BIALER, M.; MECHOULAM, R. **Pharmacokinetics of cannabidiol in**
19 **dogs.** *Drug Metabolism and Disposition*, v. 16, n. 3, p. 469–472, 1988.
20 SCHELLER, A.; KIRCHHOFF, F. **Endocannabinoids and heterogeneity of glial**
21 **cells in brain function.** *Frontiers in Integrative Neuroscience*, v. 10, art. 24, 2016.
22 DOI: <https://doi.org/10.3389/fnint.2016.00024>.
23 SIERRA, S.; LUQUIN, N.; NAVARRO-OTANO, J. **The endocannabinoid system in**
24 **cardiovascular function: novel insights and clinical implications.** *Clinical*
25 *Autonomic Research*, v. 28, n. 1, p. 35–52, 2018. DOI:
26 <https://doi.org/10.1007/s10286-017-0488-5>.
27 STANLEY, C. P.; HIND, W. H.; O'SULLIVAN, S. E. **Is the cardiovascular system a**
28 **therapeutic target for cannabidiol?** *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 75,
29 n. 2, p. 313–322, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04351.x>.
30 STANLEY, C.; O'SULLIVAN, S. E. **Vascular targets for cannabinoids: animal and**
31 **human studies.** *British Journal of Pharmacology*, v. 171, n. 6, p. 1361–1378, 2014.
32 DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.12560>.

1 SULTAN, S. R. et al. **A systematic review and meta-analysis of the**
2 **haemodynamic effects of cannabidiol.** *Frontiers in Pharmacology*, v. 8, art. 81,
3 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00081>.
4 TWARDOWSKI, M. A.; LINK, M. M.; TWARDOWSKI, N. M. **Effects of cannabis use**
5 **on sedation requirements for endoscopic procedures.** *The Journal of the*
6 *American Osteopathic Association*, v. 119, n. 5, p. 307–311, 2019. DOI:
7 <https://doi.org/10.7556/jaoa.2019.052>.
8 WAGNER, M. C.; HECKER, K. G.; PANG, D. S. J. **Sedation levels in dogs: a**
9 **validation study.** *BMC Veterinary Research*, v. 13, n. 1, art. 110, 2017. DOI:
10 <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1027-2>.
11 WALKER, J. M.; HUANG, S. M. **Endocannabinoids in pain modulation.**
12 *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, v. 66, n. 2–3, p. 235–242,
13 2002. DOI: <https://doi.org/10.1054/plef.2001.0361>.
14 WILLIAMS, N. N. B. et al. **Comparison of five oral cannabidiol preparations in**
15 **adult humans: pharmacokinetics, body composition, and heart rate variability.**
16 *Pharmaceuticals*, v. 14, n. 1, art. 35, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph14010035>.
17 YU, C. H. J.; RUPASINGHE, H. P. V. **Cannabidiol-based natural health products**
18 **for companion animals: recent advances in the management of anxiety, pain,**
19 **and inflammation.** *Research in Veterinary Science*, v. 140, p. 38–46, 2021. DOI:
20 <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.08.001>.
21

ANEXOS

ANEXO 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Termo de consentimento deverá ser elaborado em 2 (duas) vias, assinadas antes da realização dos procedimentos experimentais, ficando uma com o proprietário e outra com o pesquisador responsável/professor que deverá guardá-la por, pelo menos, 5 (cinco) anos.

Eu _____, RG: _____, responsável pelo(s) _____ (espécie animal), autorizo a participação dos animais no projeto de pesquisa intitulado (a) MONITORAÇÃO ELETROCARDIOGRAFICA HOLTER EM CÃES SAUDÁVEIS SUBMETIDOS A ADMINISTRAÇÃO DE CANABIDIOL sob coordenação do pesquisador da Universidade Estadual de Londrina que assina abaixo.

Fui esclarecido sobre os objetivos do projeto, que são: Determinar os efeitos eletrocardiográficos por meio do holter em cães submetidos a administração única oral do extrato de canabidiol. Também fui esclarecido quanto aos procedimentos a serem empregados e suas possíveis consequências sobre os animais, os quais serão: O animal será mantido em um ambulatório climatizado por um período de 6 horas, terá água a vontade e poderão circular livremente pelo ambulatório, será monitorado durante esse tempo do qual será realizada a monitoração com holter. Será também administrado 2 gotas por quilograma do extrato de canabidiol.

Tenho conhecimento de que os resultados obtidos serão divulgados exclusiva e anonimamente em publicações científicas; e de que tenho o direito e a liberdade de suspender essa autorização a qualquer momento que julgue necessário.

Caso necessite de maiores esclarecimentos, poderei entrar em contato com o pesquisador responsável, conforme contato abaixo, ou com a Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina, situada junto ao prédio do Laboratório Escola de Pós-graduação - LABESC, sala 13, no Campus Universitário, telefone 3371-5454, e-mail: ceua@uel.br.

Londrina, ____ de _____ de 2024.

Assinatura do responsável pelos animais
Telefone: _____

Prof. Dr. Lucas Alecio Gomes
Coordenador do projeto e orientador
Centro/Departamento
Universidade Estadual de Londrina - UEL
Telefone: _____