

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 17/04/2027.

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

**EFEITOS TERAPÊUTICOS DO ÓLEO DE CANNABIS FULL
SPECTRUM EM CÃES COM A SÍNDROME DA DISFUNÇÃO
COGNITIVA**

KLYSSE ASSUMPÇÃO BARBOSA

Botucatu, SP
Abril – 2026

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

**EFEITOS TERAPÊUTICOS DO ÓLEO DE CANNABIS FULL
SPECTRUM EM CÃES COM A SÍNDROME DA DISFUNÇÃO
COGNITIVA**

Dissertação apresentada junto ao
Programa de Pós-graduação em
Medicina Veterinária para obtenção do
título de MESTRE

Klysse Assumpção Barbosa
Orientador: Prof. Dr. Rogério
Martins Amorim
Coorientadora: Profa. Dra.
Débora Gomes de Melo dos Santos
Medeiros

Botucatu, SP
Abril – 2026

B238e	Barbosa, Klyse Assumpção Efeitos terapêuticos do óleo de cannabis full spectrum em cães com a síndrome da disfunção cognitiva / Klyse Assumpção Barbosa. -- Botucatu, 2026 102 p. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu Orientador: Rogério Martins Amorim Coorientadora: Débora Gomes de Melo dos Santos Medeiros 1. Alzheimer's Disease. 2. Cannabidiol. 3. Neurodegeneration. 4. Endocannabinoid System. 5. Delta-9-tetrahydrocannabinol. I. Título.
-------	---

Impacto potencial desta pesquisa

O presente trabalho gerou impacto científico ao promover a geração de novos conhecimentos por meio da realização de um estudo inédito, que produziu dados, tanto para o tratamento de animais acometidos pela síndrome da disfunção cognitiva quanto para a pesquisa translacional da doença de Alzheimer.

O impacto social ocorreu pela difusão do conhecimento gerado, por meio de entrevistas realizadas para uma emissora de TV de alto alcance regional/estatal, para o rádio e para as redes sociais, relacionados aos efeitos benéficos da terapia canábica em doenças neurodegenerativas, em especial sobre a síndrome da disfunção cognitiva. Essa ação combinada permitiu que o conhecimento e os resultados obtidos com a pesquisa ultrapassassem os limites da universidade, mostrando à população a função primária da pesquisa: gerar soluções e melhorias para a sociedade.

O trabalho proporcionou qualidade de vida não só aos cães tratados com o óleo de cannabis, mas também aos seus responsáveis, por meio da melhora dos sinais clínicos cognitivos.

Nome da autora: Klysse Assumpção Barbosa

Título: EFEITOS TERAPÊUTICOS DO ÓLEO DE CANNABIS FULL SPECTRUM EM CÃES COM SÍNDROME DA DISFUNÇÃO COGNITIVA

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rogério Martins Amorim

Presidente e Orientador

Departamento de Clínica Veterinária, FMVZ - UNESP - Botucatu/SP.

Profa. Dra. Maria Lúcia G. Lourenço

Membro

Departamento de Clínica Veterinária, FMVZ - UNESP - Botucatu/SP.

Profa. Dra. Magda Alves de Medeiros

Membro

Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia.

Data da defesa: 17 de abril de 2026.

AGRADECIMENTOS

À minha família: meu pai, Sérgio, minha mãe, Beatriz, e minhas irmãs, Cynthia Assumpção e Cynthia Dutra Barbosa. Agradeço por todo o apoio, amor e, sobretudo, por compreenderem as ausências necessárias para a realização deste sonho. Aos meus sobrinhos, Rafael e Bella, que são a luz da minha vida.

À minha família de Botucatu: Isis Pincela, Elis Peruchi, Tiago Takara e Isabela Lorente. Obrigada pelo apoio, pelos conselhos e por ouvirem minhas histórias repetidas. Sem vocês, a jornada teria sido muito mais difícil.

Às minhas amigas de longa data, Ariana Félix, Stéfannie Gshliffner e Larissa Brust, pela amizade resiliente e pelo apoio constante, independentemente da distância física.

Aos meus colegas de pós-graduação, pela parceria e pelos ensinamentos compartilhados. Agradeço, em especial, à Thais Tavares, pelo auxílio fundamental; ao Pedro Oliveira, pelo apoio e prontidão; à Maria Elisabeth (Liza), pela importante contribuição em meu desenvolvimento pessoal; ao Alisson Oliveira, pela clareza em elucidar minhas dúvidas clínicas; e ao Thiago Tourinho, pelo suporte na ambientação e nas coletas de líquido no início do mestrado. Um agradecimento muito especial à minha querida amiga Natielly Chimenes por todo o apoio emocional, operacional e acadêmico durante toda essa fase.

Ao Joshua Polanco, pelos valiosos ensinamentos na área da *Cannabis* e pelo auxílio no delineamento terapêutico deste trabalho.

À minha querida amiga Heloísa Máximo, que, além do suporte acadêmico e técnico, sempre ofereceu uma palavra de conforto nos momentos de dificuldade.

Um agradecimento especial ao professor Dr. Didier Cagnini, pela paciência, atenção e acolhimento, além das valiosas dicas de bem-estar.

Agradeço, do fundo do coração, a todos os responsáveis e aos queridos pacientes que participaram deste estudo. Em especial, àqueles que hoje posso chamar de amigos: Maria Luiza Mendonça e Jack; Juliana e seus filhos; Laisa Pinheiro e Benjamin; e José Luis, Samy e Eddie. Vocês serão sempre lembrados com imenso carinho.

Aos professores da FMVZ-Unesp Botucatu, pelo auxílio e zelo dedicados tanto a este projeto quanto aos pacientes. Expresso minha gratidão especial à

professora Dra. Maria Lúcia Lourenço (Malu), pelo carinho na realização dos exames cardiológicos dos meus "velhinhos", e ao professor Dr. Paulo Marcusso, pelo auxílio nos exames hematológicos e discussões técnicas.

Aos funcionários do arquivo do Hospital Veterinário da FMVZ-Botucatu, por todo o suporte. À querida Dodô, o meu muito obrigada pelo abraço acolhedor nos momentos mais difíceis desta jornada.

À minha coorientadora, professora Dra. Débora Medeiros, por todos os ensinamentos, gentileza e carinho dedicados à minha formação.

Expresso minha profunda gratidão ao meu orientador, professor Dr. Rogério Martins Amorim, pelo apoio incondicional, pela paciência no ensinar e pela confiança e liberdade concedidas na condução deste trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro concedido por meio do Processo nº 2024/01423-7. Expressamos nossa sincera gratidão à Frente Parlamentar para a Cannabis Medicinal e o Cânhamo Industrial pelo financiamento deste estudo científico (nº. 2025.272.71760), com especial reconhecimento aos Deputados Estaduais Eduardo Suplicy (PT) e Caio França (PSB) pelo seu apoio institucional.

Agradecimentos também à Associação Cannábica Maria Flor pelo fornecimento do óleo utilizado neste estudo, bem como pela dedicação e apoio demonstrados por todos os seus membros.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

“O essencial é invisível aos olhos...”

Antoine de Saint-Exupéry

BARBOSA, K. A. **EFEITOS TERAPÊUTICOS DO ÓLEO DE CANNABIS FULL SPECTRUM EM CÃES COM A SÍNDROME DA DISFUNÇÃO COGNITIVA**. Botucatu – SP. 2026. 107p. Defesa de Mestrado – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

O cão é um modelo translacional relevante para o estudo de doenças neurológicas, especialmente as neurodegenerativas. A Síndrome da Disfunção Cognitiva (SDC) é caracterizada por declínio cognitivo progressivo, com manifestações clínicas caracterizadas pelo acrônimo DISHAA: desorientação, alterações nas interações sociais, distúrbios do sono, sujidade, mudanças na capacidade de aprendizado, alterações na atividade e ansiedade. Devido às características fisiopatológicas compartilhadas com a Doença de Alzheimer (DA) humana, incluindo acúmulo da proteína beta-amiloide (A β) e hiperfosforilação da proteína tau, a SDC é considerada um análogo natural da DA. Na ausência de uma terapia efetiva para ambas as condições, derivados de *Cannabis sativa* L. surgiram como candidatos terapêuticos promissores devido às suas propriedades anti-inflamatórias, neuroprotetoras e neuromoduladoras. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos terapêuticos do óleo de cannabis *full spectrum* em 26 cães diagnosticados com SDC, distribuídos em dois grupos: o grupo CBD:THC (n = 13), tratado com óleo de cannabis *full spectrum* CBD:THC (1:1), e o grupo placebo (n = 13), tratado com azeite de oliva extravirgem. O protocolo consistiu na administração oral a cada 12 horas, durante 15 semanas, com acompanhamento semanal. As variáveis de avaliação cognitiva incluíram o Teste de Evocação de Memória Episódica (TEMEC), Escala de Déficit Neurológico (EDN), Escala de Demência Canina (CADES) e a Escala de Qualidade de Vida (EQV). Os resultados da escala CADES indicaram melhora cognitiva significativa no grupo tratado, tanto na comparação intragrupo (momentos W0 vs. W15) quanto na intergrupar frente ao placebo em W15 (P < 0,05). Não houve melhora significativa na memória do tipo episódica para o grupo tratado. A EDN revelou evolução clínica favorável no grupo CBD:THC, enquanto o grupo placebo apresentou deterioração clínica. A qualidade de vida melhorou nos animais tratados. Embora efeitos adversos tenham sido mais frequentes no grupo CBD:THC, foram autolimitados. Em conclusão, o óleo de cannabis *Full Spectrum* CBD:THC (1:1) promoveu melhora dos sinais clínicos e aumento da qualidade de vida de cães com SDC, indicando o potencial terapêutico dos fitocanabinoides para doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: Canabinoides; Doença de Alzheimer; Translacional; Neuroproteção; Canabidiol (CBD); Δ 9-Tetrahidrocanabinol (THC); Qualidade de vida.

BARBOSA, K. A. THERAPEUTIC EFFECTS OF FULL SPECTRUM CANNABIS OIL IN DOGS WITH COGNITIVE DYSFUNCTION SYNDROME
Botucatu – SP. 2026. 107p. Defesa de Mestrado – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

Dog is a relevant translational model for the study of neurological diseases, especially neurodegenerative ones. Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS) is characterized by progressive cognitive decline, with clinical manifestations described by the acronym DISHAA: disorientation, changes in social interactions, sleep disturbances, soiling, changes in learning ability, changes in activity, and anxiety. Due to the pathophysiological characteristics shared with human Alzheimer's disease (AD), including accumulation of beta-amyloid ($A\beta$) protein and hyperphosphorylation of tau protein, CDD is considered a natural analogue of AD. In the absence of an effective therapy for both conditions, derivatives of *Cannabis sativa* L. have emerged as promising therapeutic candidates due to their anti-inflammatory, neuroprotective, and neuromodulatory properties. This study aimed to evaluate the therapeutic effects of full-spectrum cannabis oil in 26 dogs diagnosed with SDC, divided into two groups: the CBD:THC group ($n = 13$), treated with *full spectrum* CBD:THC (1:1) cannabis oil, and the placebo group ($n = 13$), treated with extra virgin olive oil. The protocol consisted of oral administration every 12 hours for 15 weeks, with weekly follow-up. The cognitive assessment variables included Canine Dementia Scale (CADES), Neurologic Deficit Scale (NDS), Quality of Life Scale (QLS) and the Canine Episodic-Like Memory Evaluation Test (CEMET);. The results of the CADES scale indicated significant cognitive improvement in the treated group, both in the within-group comparison (time points W0 vs. W15) and in the between-group comparison against the placebo at W15 ($P < 0.05$). There was no significant improvement in episodic memory for the treated group. The EDN revealed favorable clinical progression in the CBD:THC group, while the placebo group showed clinical deterioration. Quality of life improved in the treated animals. Although adverse effects were more frequent in the CBD:THC group, they were self-limiting. In conclusion, *full spectrum* CBD:THC (1:1) cannabis oil promoted improvement in clinical signs and increased quality of life in dogs with CSD, indicating the therapeutic potential of phytocannabinoids for neurodegenerative diseases.

Keywords: Cannabinoids; Alzheimer's disease; Translational; Neuroprotection; Cannabidiol (CBD); $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol (THC); Quality of life.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1:

Figura 1 - Esquema ilustrativo do processamento da proteína precursora amiloide (APP) pela via amiloidogênica, levando à formação da proteína beta amiloide (A β) ou não-amiloidogênica, na qual não ocorre a formação de A β (Krishnamurthy, et al., 2025) 338

Figura 2 - Processo ilustrativo da hiperfosforilação da proteína Tau, Alzheimer. Fonte: Krishnamurthy, et al., 2025. 339

Figura 3 - Processo de síntese dos endocanabinoides. Fonte: C.Martinez-Aguirre et al. / Neuroscience, 2022. 51

CAPÍTULO 2:

Figura 1 - The experimental design illustrates the stages that comprised the project. W0: Pre-treatment period consisting of recruitment, selection, diagnosis, application of the Canine Dementia Scale (CADES), Neurologic Deficit Scale (NDS), and Quality of Life 71

Figura 2 - Layout of the room where the Canine Episodic-Like Memory Evaluation Test (CEMET) was realized:(A) Test room with initial and marked distances between the dog and containers.(B) Schematic plan showing container, dog, and camera locations 72

Figura 3 - Canine Dementia Scale (CADES) results. Comparisons between the CBD: THC and placebo groups at W0 and W15, and within-group comparisons between W0 and W15 in the placebo and CBD: THC (1:1) groups. Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD). Lines labeled with (*) or (**) denote significance of $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively 74

Figura 4 - Neurologic Deficit Scale (NDS) results. Comparisons between the CBD: THC and placebo groups at W0 and W15, and within-group comparisons between W0 and W15 in the placebo and CBD: THC (1:1) groups. Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD). Lines labeled with (*), (**) or (***) denote significance of $p < 0.05$; $p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively 75

Figura 5 - Canine episodic-like memory evaluation test (CEMET) results. Comparisons between the CBD: THC and placebo groups at W0 and W15, and within-group comparisons between W0 and W15 in the placebo and CBD: THC (1:1) groups. Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD) 76

Figura 6 - Quality of life scale (QLS) results. Comparisons between the CBD: THC and placebo groups at W0 and W15, and within-group comparisons between W0 and W15 in the placebo and CBD: THC (1:1) groups. Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD). Lines labeled with (*), (**) or (***) denote significance of $p < 0.05$; $p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively 77

APÊNDICE

Apêndice 1

Figura 1 - Parâmetros do eritrograma ao longo do tempo (semanas 0, 7 e 15) nos grupos placebo e tratados com CBD:THC (1:1): (A) Glóbulos vermelhos μL , 103

Figura 2 - Parâmetros de leucograma e plaquetas ao longo do tempo (semanas 0, 7 e 15) nos grupos placebo e tratados com CBD:THC (1:1): (A) Plaquetas, (B) 104

Figura 3 - Parâmetros bioquímicos séricos ao longo do tempo (semanas 0, 7 e 15) nos grupos placebo e CBD:THC (1:1): As avaliações incluíram os parâmetros bioquímicos (A) Ureia (mg/dL), (B) Creatinina (mg/dL), (C) Fosfatase Alcalina (ALP) U/L, (D) Alanina Aminotransferase (ALT) UI/L e (E) Gama-Glutamil Transferase (GGT)..... 105

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2:

Tabela 1 - Erythrogram, leukogram and serum chemistry parameters over time (weeks 0, 7, and 15) in placebo and CBD:THC (1:1) groups. The acronyms stand for: (RBCs) Red blood cells, (HCT) Hematocrit, (Hb) Hemoglobin, (MCV) Mean corpuscular volume, (MCHC) mean corpuscular hemoglobin concentration, Platelets, Total Protein, (SN) Segmented neutrophil, (WBCs) White blood cells, (EOS) Eosinophils, (LPC) Lymphocytes, (MON) Monocytes, Urea, Creatinine, (ALP) Alkaline Phosphatase, (GGT) Gamma-glutamyl transferase and (ALT) Alanine Aminotransferase. 77

Tabela 2 - Adverse events experienced by ten dogs of various weights and breed after the treatment of the groups CBD:THC e placebo. The administered doses were expressed in mg/kg and volume (mL). 78

CAPÍTULO 2: MATERIAL SUPLEMENTAR

Tabela 1 - Characteristics of the dog population (body weight, age, sex and breed) included in the study 88

Tabela 2 - Neurological Deficit Scale used to assess clinical signs during treatment with *Full Spectrum* CBD:THC (1:1) cannabis oil. 90

Tabela 3 - Data referring to the dose escalation in mg/kg carried out over 15 weeks of the treated and placebo groups of *Full Spectrum* CBD: THC (1:1) cannabis oil, in a total of 15 weekly meetings with each patient..... 93

LISTA DE SIGLAS

2-AG: 2-araquidonoilglicerol

A β : Proteína Beta-amiloide

AAC: Angiopatia Amiloide Cerebral

ACh: Acetilcolina

ALP: Fosfatase Alcalina

ALT: Alanina Aminotransferase

APOE: Apolipoproteína E

APP: Proteína Precursora Amiloide

BACE1: Beta-secretase 1

BID: Duas vezes ao dia

CAA: Cerebral Amyloid Angiopathy (*Angiopatia amiloide cerebral – inglês*)

CADES: Escala de Demência Canina (*Canine Dementia Scale – inglês*)

CBC: Complete Blood Count (*Hemograma completo – inglês*)

CB1: Receptor canabinoide tipo 1

CB2: Receptor canabinoide tipo 2

CBD: Canabidiol

CBDA: Ácido Canabidiólico

CBG: Canabigerol

CBN: Canabinol

CCAS: Canine Cognitive Assessment Scale (*Escala de Avaliação Cognitiva Canina – inglês*)

CCDR: Canine Cognitive Dysfunction Rating

CCD Canine Cognitive Dysfunction

CDK5: Quinase 5 dependente de calmodulina

CEMET: Canine Episodic-Like Memory Evaluation Test (*Teste de Avaliação de Memória Semelhante à Episódica Canina – inglês*)

CYP450: Sistema Citocromo P450

CYP2C21: Isoforma hepática de Citocromo P450 2C21

CYP2D15: Isoforma hepática de Citocromo P450 2D15

CYP3A12: Isoforma hepática de Citocromo P450 3A12

CYP2C9: Isoforma humana de Citocromo P450 2C9

CYP2C19: Isoforma humana de Citocromo P450 2C19

CYP3A4: Isoforma humana de Citocromo P450 3A4

DA: Doença de Alzheimer
DISHAA: Domínios da SDC: Desorientação, Interação social, Alterações do sono, Sujidade, Aprendizado, Atividade, Ansiedade
DP: Desvio Padrão
EC: Endocanabinoidoma
EDN: Escala de Déficit Neurológico
EDTA: Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
EIC: Eixo Intestino-Cérebro
EN: Escala de Neurodeficiência
FA: Fosfatase Alcalina
FAAH: Amida Hidrolase de Ácido Graxo
FLAIR: Fluid-Attenuated Inversion Recovery (*Técnica de RM – inglês*)
GABA: Ácido Gama-aminobutírico
GGT: Gama-Glutamil Transferase
GPR18: Receptor Acoplado à Proteína G 18
GPR55: Receptor Acoplado à Proteína G 55
GPR119: Receptor Acoplado à Proteína G 119
GSK-3 β : Glicogênio Sintase Quinase-3 beta
HDL: Lipoproteína de Alta Densidade
IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LCR: Líquido Cefalorraquidiano
MAGL: Monoacilglicerol Lipase
MAPK: Proteína Quinase Ativada por Mitógeno
MMSE: Mini-Mental State Examination (*Mini Exame do Estado Mental – inglês*)
mtDNA: DNA mitocondrial
MUO: Meningoencefalite de Origem Desconhecida
NMDA: N-Metil-D-Aspartato (receptor)
OEA: N-oleoiletanolamina
ONU: Organização das Nações Unidas
PEA: Palmitoiletanolamida
PIC: Pressão Intracraniana
PPAR: Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma
PNU: Polimorfismo de Nucleotídeo Único
QLS: Quality of Life Scale (*Escala de Qualidade de Vida – inglês*)

RM: Ressonância Magnética

ROS: Espécies Reativas de Oxigênio

SDC: Síndrome da Disfunção Cognitiva

SEC: Sistema Endocanabinóide

THC: Delta-9-Tetraidrocanabinol

TRPV: Canais de Potencial Transitório Vaniloide

VO: Via Oral

W0: *Week 0*

W7: *Week 7*

W15: *Week 15*

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....	1
1. INTRODUÇÃO.....	32
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	34
2.1 Definição de Demência	34
2.2 Doença de Alzheimer	34
3 Síndrome da Disfunção Cognitiva	35
4 Fisiopatogenia Doença de Alzheimer e Síndrome da Disfunção Cognitiva.....	36
4.1 Deposição de proteína beta-amiloide (A β)	36
4.2 Hiperfosforilação da proteína tau	38
4.3 Alterações em neurotransmissores	39
4.4 Disfunção mitocondrial	40
5 Manifestações clínicas, escalas de avaliação cognitiva e diagnóstico da Síndrome da Disfunção Cognitiva	41
5.1 Manifestações clínicas.....	41
5.2 Escalas de avaliação cognitiva	42
5.2.1 <i>CAnine DEmentia Scale (CADES)</i>	42
5.2.2 <i>Canine Cognitive Dysfunction Rating (CCDR)</i>	42
5.2.3 <i>Canine Cognitive Assessment Scale (CCAS)</i>	42
5.3 Diagnóstico	43
6 Estratégias terapêuticas	44
7 Memória tipo-episódica	45
8 <i>Cannabis sativa L.</i>	46
8.1 A História da <i>Cannabis sativa L.</i> e a descoberta do Sistema Endocanabinoide.....	46
8.2 Os fitocanabinoides	47

8.3 Classificação do perfil fitoquímico da cannabis	49
9.1 Sistema Endocanabinoide: Mecanismos e Alvos Moleculares.....	50
9.3 Farmacocinética dos fitocanabinoides em cães.....	52
9.4 Citocromo P450 e o metabolismo dos canabinoides	54
4. HIPÓTESE E OBJETIVOS.....	55
4.1. Hipótese	55
4.2. OBJETIVOS	55
4.2.1 Objetivo geral	55
Objetivos específicos.....	55
5 REFERÊNCIAS	57
CAPÍTULO 2.....	60
ARTIGO CIENTÍFICO	64
ABSTRACT	64
Introduction.....	65
Material and methods.....	67
Experimental design	67
The full spectrum CBD: THC (1:1) cannabis oil	69
Canine Dementia Scale (CADES).....	70
Neurologic Deficit Scale (NDS)	70
Canine episodic-like memory evaluation test (CEMET)	70
Blood profile and serum biochemistry	72
Adverse events	73
Statistical analysis.....	73
Results	73
Canine Dementia Scale (CADES).....	73
Neurological Deficit Scale (NDS).....	74
Canine episodic-like memory evaluation test (CEMET)	75
Quality of life scale (QLS).....	76
Blood profile and serum biochemistry	77

Adverse events	78
Discussion	79
Conclusions.....	83
Conflict of interest.....	83
References.....	84
SUPPLEMENTARY MATERIAL.....	90
REFERÊNCIAS.....	95
APÊNDICES	98

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO

Na trajetória evolutiva de cães (*Canis familiaris*) e humanos (*Homo sapiens*), o compartilhamento do ambiente representa um aspecto central dentro da perspectiva de Saúde Única - One Health (QUADALTI, 2025). Por desenvolver espontaneamente uma patologia associada ao envelhecimento nomeada Síndrome da Disfunção Cognitiva (SDC), o cão tornou-se um modelo translacional estratégico para o estudo de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (DA) humana (HEAD, 2013; MCGRATH et al., 2025).

A SDC é uma afecção neurodegenerativa, progressiva e dependente da idade, caracterizada por sinais clínicos comportamentais. Essas alterações são representadas por desorientação, mudanças nas interações sociais, distúrbios do sono, alteração no local de realização das necessidades fisiológicas, redução da capacidade de aprendizado, variações na atividade e ansiedade (LANDSBERG, 2012).

Ambas as afecções compartilham características fisiopatológicas, fazendo com que a SDC seja considerada análoga à DA. Esses aspectos são exemplificados pela ocorrência de atrofia cortical e hipocampal, perda neuronal e sináptica, deposição de beta-amiloide (A β) no parênquima cerebral e nas paredes dos vasos na forma de angiopatia amiloide cerebral (CAA). Ademais, ocorre o acúmulo intraneuronal da proteína Tau, intenso estresse oxidativo e respostas neuroinflamatórias persistentes (HEAD et al., 2013).

No entanto, nos cães a formação clássica de emaranhados neurofibrilares de proteína Tau pode não ocorrer ou apresentar-se menos proeminente em relação ao observado em humanos com DA (SCHUTT et al., 2016; RIBEIRO et al., 2026).

O diagnóstico da SDC envolve aplicação de escalas de avaliação cognitiva, como a *Canine Dementia Scale* (CADES), a *Canine Cognitive Dysfunction Rating* (CCDR) e a *Canine Cognitive Assessment Scale* (CCAS) (MADARI et al., 2015; SALVIN et al., 2011; HAAKE et al., 2024), combinadas com exames clínico e neurológico, análises hematológicas e urinárias, ressonância magnética encefálica e avaliação do líquido cefalorraquidiano. É importante salientar, que o diagnóstico definitivo da SDC é *post-mortem*, sendo realizado por análises histopatológicas (OLBY et al., 2025).

Considerando que a etiologia da SDC não está completamente elucidada e apresenta caráter multifatorial (OLBY et al., 2025), as terapias disponíveis limitam-se ao manejo sintomático, como: dietas antioxidantes; nutracêuticos; fármacos para melhora do sono; ansiolíticos e moduladores de neurotransmissores; além de estímulo cognitivo por meio de atividades físicas, brincadeiras e interação social (PAN et al., 2018; LANDSBERG et al., 2011; LANDSBERG; et al., 2012; BRAY et al., 2023). No entanto, com o avanço da neurodegeneração, essas abordagens apresentam redução da eficácia, reforçando a necessidade de validação de novas estratégias terapêuticas.

Nesse contexto, a modulação do sistema endocanabinoide (SEC) tem sido estudada em doenças neurodegenerativas humanas e modelos animais, devido às suas propriedades neuroprotetoras, anti-inflamatórias e imunomoduladoras no sistema nervoso central (KASATKINA et al., 2021).

O sistema endocanabinoide (SEC) constitui uma complexa rede de sinalização lipídica, composta por: enzimas de síntese e degradação; ligantes endógenos derivados do ácido araquidônico, como a N-araquidonoiletanolamina (anandamida, AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Esses componentes interagem com receptores canabinoides e não canabinoides, regulando processos biológicos essenciais e contribuindo para a manutenção da homeostase frente aos contínuos desafios fisiológicos aos quais o organismo é submetido (CRISTINO et al., 2019).

Derivados de *Cannabis sativa* L., como Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD), despontam como alternativas terapêuticas capazes de atuar como monoterapia ou em associação a tratamentos disponíveis, visando controlar sinais clínicos e melhorar a qualidade de vida de cães com SDC por meio da modulação do SEC (LUTZ, 2020). Apesar de seus benefícios, ainda existe uma lacuna na literatura quanto à eficácia clínica do óleo de cannabis de amplo espectro especificamente na SDC.

Sob essa perspectiva, o presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos terapêuticos do óleo de cannabis CBD:THC (1:1) em cães diagnosticados com a Síndrome da Disfunção Cognitiva.

5 REFERÊNCIAS¹

- ANDRÉ, R., GOMES, A., PEREIRA-LEITE, C., MARQUES-DA-COSTA, A., MONTEIRO RODRIGUES, L., SASSANO, M., RIJO, P., COSTA, M. The Entourage Effect in Cannabis Medicinal Products: A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals*, v. 17, p. 1543, 2024.
- BARTNER, L.R.; MCGRATH, S.; RAO, S.; HYATT, L.K.; WITTENBURG, L.A. Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 delivery methods at 2 different dosages to healthy dogs. *Can. J. Vet. Res.*, v.82, p.178-183, 2018.
- BRAY, E.E.; RAICHLEN, D.A.; FORSYTH, K.K. Associations between physical activity and cognitive dysfunction in older companion dogs: results from the Dog Aging Project. *GeroScience*, v.45, n.2, p.645-661, 2023.
- BONINI, S.A.; PREMOLI M.; TAMBARO, S.; KUMAR, A.; MACCARINELLI, G.; MEMO, M. Cannabis sativa: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol* v. 227, p. 300–15, 2018.
- CERNE, K. Toxicological properties of Delta -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Arch. Ind. Hyg. Toxicol.*, v.71, p.1-11, 2020.
- CHAMBERS, J.K.; TAKEUCHI, Y.; NAKAYAMA, H. Aβ pathology in the brains of aged dogs. *J. Vet. Med. Sci.*, v.73, n.10, p.1271-1277, 2011.
- CHIOCCHETTI, R.; GALIAZZO, G.; TAGLIAVIA, C.; STANZANI, A.; GIANCOLA, F.; MENECHETTI, M.; MILITERNO, G.; BERNARDINI, C.; FORNI, M.; MANDRIOLI, L. Cellular distribution of canonical and putative cannabinoid receptors in canine cervical dorsal root ganglia. *Front. Vet. Sci.*, v.6, p.313, 2019.
- CORY, J. Identification and management of cognitive decline in companion animals and the comparisons with Alzheimer disease: a review. *J. Vet. Behav.*, v.8, n.5, p.291-301, 2023.
- CRISTINO, L.; BISOGNO, T.; DI MARZO, V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat. Rev. Neurol.*, v.16, n.1, p.9-29, 2020.
- CUMMINGS, B.J.; HEAD, E.; AFAGH, A.J.; MILGRAM, N.W.; COTMAN, C.W. Beta-amyloid accumulation correlates with cognitive dysfunction in the aged canine. *Neurobiol. Learn. Mem.*, v.66, n.1, p.11-23, 1996.

¹ Referências organizadas de acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) NBR 6023 informação e documentação – Referências – Elaboração. Rio de Janeiro, 2018. 74p.

DE FALCO, A.; CUKIERMAN, D.S.; HAUSER-DAVIS, R.A.; REY, N.A. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Quim. Nova*, v.39, n.1, p.63-80, 2016.

DELLA ROCCA, G. et al. Pharmacokinetics of cannabidiol following single oral and oral transmucosal administration in dogs. *Front. Vet. Sci.*, v.10, p.1161574, 2023.

DEWEY, C.W.; COSTA, R.C. A review and update of medical and surgical treatment of canine cognitive dysfunction. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v.47, n.6, p.1283-1295, 2017.

DEWEY, C.W.; DAVIES, E.S.; XIE, H. Canine cognitive dysfunction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v.49, n.3, p.477-499, 2019.

FAST, R.; SCHÜTT, T.; TOFT, N. An observational study with long-term follow-up of canine cognitive dysfunction. *J. Vet. Intern. Med.*, v.27, n.4, p.822-829, 2013.

HEAD E. A canine model of human aging and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1832, p.1384–1389, 2013.

KIM, H.J.; PARK, S.; KIM, D.; LEE, Y. Age-related risk factors for canine cognitive dysfunction. *J. Vet. Sci.*, v.25, n.1, p.e12, 2024.

KRISHNAMURTHY, P.; SANTOS, L.; MARTINS, T.; MATTOS, P. Amyloid beta processing pathways in Alzheimer's disease and canine cognitive dysfunction: molecular comparisons. *Front. Neurosci.*, v.19, p.1223, 2025.

LANDSBERG, G.M.; NICHOL, J.; ARAUJO, J.A. Cognitive dysfunction syndrome: a disease of canine and feline brain aging. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v.42, p.749-768, 2012.

LE BRECH, S.; AMAT, M.; TEMPLE, D.; MANTECA, X. Evaluation of two practical tools to assess cognitive impairment in aged dogs. *Animals*, v.12, p.3538, 2022.

LIGUORI, I. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin. Interv. Aging*, v.13, p.757-772, 2018.

LUTZ, B. Neurobiology of cannabinoid receptor signaling. *Dialogues Clin. Neurosci.*, v.22, n.3, p.207-222, 2020.

MACDONALD, M.E.; RUSSELL, C.; BUCKLEY, K.; KAUWE, J.S.K. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease and canine cognitive

dysfunction: comparative pathology. *J. Comp. Neurol.*, v.526, p.1123-1132, 2018.

MCGRATH S, HULL E, DUNBAR M, PRESCOTT J, KEYSER A, MACLEAN E, DARVAS M, LATIMER C, MORENO J, MACCOSS M, KAUFFMAN M, LITWIN P, CASTELHANO M, KAEBERLEIN M, KEENE C. The companion dog as a translational model for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 2025.

MESQUITA, L.L.R.L.; MESQUITA, L.P.; WADT, D.; BRUHN, F.R.P.; MAIORKA, P.C. Heterogeneous deposition of β -amyloid in the brain of aged dogs. *Neurobiol. Aging*, v.99, p.44-52, 2021.

RUSSO, E.B. Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. *Front. Integr. Neurosci.* V. 12, p. 51, 2018.

SCHÜTT, T., HELBOE, L., PEDERSEN, L., WALDEMAR, G., BERENDT, M., PEDERSEN J. Dogs with Cognitive Dysfunction as a Spontaneous Model for Early Alzheimer's Disease: A Translational Study of Neuropathological and Inflammatory Markers.

SWERDLOW, R.H.; KOPPEL, S.; WEIDLING, I.; HAYLEY, C.; JI, Y.; WILKINS, H.M. Mitochondria, cybrids, aging, and Alzheimer's disease. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, v.146, p.259-302, 2017.

SWERDLOW, R.H. The Alzheimer's Disease Mitochondrial Cascade Hypothesis: A Current Overview. *Journal of Alzheimer's Disease* v. 92, p.751–768, 2023.

VALENZUELA, M.; DUNCAN, T.; A. ABEY, A.; JOHNSON, A.; BOULAMATSIS, C.; DALTON, M. A.; JACOBSON, E.; BRUNEL, L.; CHILD, G.; SIMPSON, D.; BUCKLAND, M.; LOWE, A.; SIETTE, J.; WESTBROOK, F.; MCGREEVY, P. Autologous skin-derived neural precursor cell therapy reverses canine Alzheimer dementia-like syndrome in a proof of concept veterinary trial. *Stem Cell Research & Therapy*, v. 13, p. 261, 2022.