RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 29/05/2026.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS – RIO CLARO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
(BIOLOGIA CELULAR, MOLECULAR E MICROBIOLOGIA)

Extrato da *Cannabis sativa:* ação na pele (cicatrizante das lesões resultantes das picadas do carrapato do cão) e no fígado (toxicidade) de coelhas hospedeiras a ele expostas

ODAIZA DA SILVA

Rio Claro – SP
2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS – RIO CLARO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
(BIOLOGIA CELULAR, MOLECULAR E MICROBIOLOGIA)

Extrato da *Cannabis sativa:* ação na pele (cicatrizante das lesões resultantes das picadas do carrapato do cão) e no fígado (toxicidade) de coelhas hospedeiras a ele expostas

ODAIZA DA SILVA

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências do Câmpus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas (Biologia Celular, Molecular e Microbiologia).
Orientadora: Dra. Maria Izabel Souza Camargo.

Rio Claro – SP
2024

S586e

Silva, Odaiza da
Extrato da *Cannabis sativa* : ação na pele (cicatrizante das lesões resultantes das picadas do carrapato do cão) e no fígado (toxicidade) de coelhas hospedeiras a ele expostas / Odaiza da Silva. -- Rio Claro, 2024
112 p. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Rio Claro
Orientadora: Maria Izabel Souza Camargo

1. Cannabis sativa. 2. cicatrização. 3. enzimas hepáticas. 4. hospedeiro. 5. Rhipicephalus linnaei. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Rio Claro

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Extrato da Cannabis sativa: ação na pele (cicatrizante das lesões resultantes das picadas do carrapato do cão) e no fígado (toxicidade) de coelhas hospedeiras a ele expostas

AUTORA: ODAIZA DA SILVA
ORIENTADORA: MARIA IZABEL SOUZA CAMARGO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciências Biológicas (Biologia Celular, Molecular e Microbiologia), área: Estrutura, Função e Produção de Biomoléculas pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. MARIA IZABEL SOUZA CAMARGO (Participaçao Presencial)
Departamento de Biologia Geral e Aplicada / Unesp - IB Rio Claro

Profa. Dra. ANDREA APARECIDA DE ARO (Participaçao Presencial)
Departamento de Biologia Geral e Aplicada / Unesp - IB Rio Claro

Profa. Dra. SOLANGE APARECIDA ROSSINI DE OLIVEIRA (Participaçao Presencial)
Faculdades Integradas Einstein de Limeira

Rio Claro, 29 de novembro de 2024

Agradeço, a Deus, por guiar meus passos e me dar forças em cada etapa dessa jornada. Sem Ele, nada disso seria possível.

"O Senhor é meu pastor; nada me faltará."

(Salmos 23:1)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, quero agradecer a uma garotinha sonhadora, que cresceu em uma cidadezinha no interior do Mato Grosso. Todos os dias, ao final da tarde, ela com sua irmã, juntas, imaginavam caminhos que o futuro poderia trazer, e entre esses sonhos estava o de se tornar cientista. Hoje, aqui estou eu, graduada em Biomedicina e concluindo uma pós-graduação, um mestrado. Obrigada, pequena eu, por não desistir, por acreditar em cada passo, por confiar que, no fim, tudo se ajeita. Você sempre teve a certeza de que, apesar dos desafios, valia a pena seguir em frente. A sua resiliência e gratidão por cada pequena conquista me trouxeram até aqui. Que a sua coragem de sonhar alto e de ver o mundo com olhos de esperança nunca se perca. Esse momento é tão seu quanto meu.

Agradeço à minha mãe, Doraci de Lourdes Silva, pelo apoio incondicional em cada passo da minha jornada, por acreditar em mim. A senhora sempre me ensinou que com amor, o respeito e a determinação, qualquer sonho pode ser alcançado, obrigada por ser meu porto seguro. À minha querida irmã, Jéssica Larissa da Silva, companheira desde a nossa infância. Obrigada por estar sempre ao meu lado, compartilhando risos e sonhos. Nossa cumplicidade me deu forças nos momentos mais difíceis.

Quero expressar gratidão ao meu noivo, Matheus Victor Maso Lacôrte e Silva. Obrigada pelo carinho, por cada palavra de incentivo e por acreditar em mim. Também agradeço aos meus queridos sogros, Victor Lacôrte e Marilene Maso, por todo o apoio que me deram ao longo dessa trajetória. O carinho e a acolhida de vocês fizeram toda a diferença, e sou muito grata por poder contar com o incentivo de vocês.

Quero dedicar um agradecimento especial à minha orientadora, Professora Doutora Maria Izabel Souza Camargo. A senhora me acolheu em um momento delicado, após a pandemia. Mesmo diante de tantos desafios, me deu a oportunidade de trilhar esse caminho, e que hoje, graças ao seu apoio, sinto como a minha verdadeira vocação. Obrigada por me orientar com tanta paciência, sabedoria e por me corrigir quando necessário. A senhora fez toda a diferença na minha carreira, e por isso serei eternamente grata.

Ao meu primeiro aluno de Iniciação Científica, Davy Sapatini. Ser sua co-orientadora foi um dos maiores privilégios que já tive na minha jornada acadêmica. A

sua dedicação, inteligência e educação tornaram cada momento uma oportunidade de aprendizado e crescimento mútuo. Não apenas aprendi a te co-orientar, mas também passei a te admirar profundamente, tanto pelo excelente aluno que você é, quanto pela pessoa incrível. Obrigada por cada momento de risada e pelos cafés.

Quero agradecer também às minhas amigas de laboratório e da vida, Bruna Araújo, Milena Rodrigues e Marina Abreu. Agradeço pelos conselhos, risadas, cafés compartilhados e, acima de tudo, momentos de apoio e amizade. Também quero agradecer ao meu amigo Eduardo Libanio, por me aconselhar e estar sempre disposto a ajudar. Agradeço ainda a todos do laboratório, em especial ao Gerson, Eduarda Da Vinha, Tito Mina e Yousmel Gainza, agradeço por todo companheirismo e ajuda nesse projeto.

Quero agradecer de coração aos meus amigos da vida: Vitória Toppa, Helaine Silva, Ikaro Monteiro e Márcio Alexandre. Mesmo de longe, e apesar de não termos a mesma rotina, sempre senti o apoio e o carinho de vocês.

Agradeço também aos meus filhos de quatro patas, Luke, Léia, Chewe e Puppy, pela companhia incansável nas longas madrugadas de estudo, tornando cada momento mais leve e aconchegante.

Gostaria de agradecer à Universidade Estatudal Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP, câmpus de Rio Claro, SP e aos professores da pós-graduação. Instituição em que tenho um imenso orgulho de fazer parte.

Agradeço pela bolsa de Iniciação Científica, cujo apoio financeiro foi indispensável para minha trajetória acadêmica. Processo nº 2022/03364-2, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

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

RESUMO

A espécie de carrapato *Rhipicephalus linnaei*, conhecida popularmente como carrapato-vermelho-do-cão, está amplamente distribuída e causa grandes prejuízos devido à espoliação sanguínea, além de ser vetora de patógenos tanto para cães, seus hospedeiros preferenciais, quanto para humanos. O uso de carrapaticidas sintéticos para o controle vem sendo utilizado, porém embora eficazes os mesmos são tóxicos para os organismos não alvos. Assim, a busca por alternativas mais sustentáveis tem revelado que muitas plantas possuem bioativos importantes que auxiliam no combate desses ectoparasitas. Entre elas, a *Cannabis sativa* tem se destacado, visto seu potencial carrapaticida já ter sido comprovado em laboratório contra *R. linnaei.* No presente trabalho são apresentados resultados que demonstram como os bioativos presentes no extrato da inflorescência dessa planta, aplicado topicamente, atuou sobre a pele de coelhas pós infestadas, cujo desprendimento do hospedeiro deixou lesões importantes com características inflamatórias. Para tanto foram feitas exposições com as seguintes concentrações do extrato: 0,2; 0,4; e 0,8 mg/mL, e posteriormente procedeu-se a análise histológica. As coelhas foram divididas em grupos, e os resultados encontrados em cada um deles foram: grupo controle GNI (coelhas que não foram infestadas): a pele permaneceu íntegra; grupo GINT (infestadas e não expostas aos extratos): exibiu um processo inflamatório intenso com proliferação celular na epiderme e formação de edema na derme; grupo GPA (infestadas e expostas ao azeite): apresentou resultados semelhantes aos encontrados no GINT, ou seja, o azeite não diminuiu o processo inflamatório nem na epiderme nem na derme; grupo GT02 (infestadas e expostas a 0,2 mg/mL): a epiderme permaneceu desorganizada, com a presença de estruturas arredondadas e translúcidas (lipídeos) por entre os estratos e espessamento do estrato córneo. A derme manteve-se íntegra, houve redução da inflamação, mas sem cicatrização completa; grupo GT04 (infestadas e expostas a 0,4 mg/mL): a epiderme se recompôs e se espessou, houve aumento das estruturas arredondadas e translúcidas, principalmente nos estratos superficiais. A derme estava íntegra, apenas com pequenas áreas de edema. A inflamação foi reduzida; GT08 (infestadas e expostas a 0,8 mg/mL): houve aumento dos danos. A epiderme perdeu sua organização, ficou mais fina e a inflamação persistiu. Além da pele, também realizaram-se análises histológicas do fígado das coelhas expostas aos extratos: GT1- expostas a 0,2 mg/mL. Houve alteração hepática com vacuolização citoplasmática nos hepatócitos e núcleos irregulares, indício de morte celular. GT2- expostas a 0,4 mg/mL. Os cordões hepáticos se desorganizaram, e os hepatócitos sofreram hipertrofia. GT3- expostas a 0,8 mg/mL. Desorganização tecidual e vacuolização celular, porém em menor intensidade do que no GT2. Bioquímicamente verficou-se que apenas o GT2 teve aumento na enzima TGP. No fígado a concentração de 0,4 mg/mL foi a mais tóxica. Embora o extrato de inflorescência da *Cannabis sativa* mostrou-se eficiente nas concentrações de 0,2 e 0,4 mg/mL para reduzir a inflamação e promover a cicatrização da pele, a concentração de 0,8 mg/mL intensificou os danos morfológicos cutâneos. Em contrapartida, todas as concentrações testadas (0,2; 0,4 e 0,8 mg/mL) causaram danos histopatológicos no fígado, sendo a concentração de 0,4 mg/mL a mais agressiva no mesmo. Ainda que o extrato contribua para a cicatrização das lesões cutâneas causadas por carrapatos, ele apresenta significativa toxicidade hepática no hospedeiro.

Palavras chaves: *Cannabis sativa*, cicatrização, enzimas hepáticas, hospedeiro, *Rhipicephalus linnaei*.

ABSTRACT

The tick species *Rhipicephalus linnaei*, commonly known as the red dog tick, is widely distributed and causes significant damage due to blood spoliation, in addition to being a vector of pathogens for both dogs, its preferred hosts, and humans. The use of synthetic tickicides for control has been implemented, but although effective, they are toxic to non-target organisms. Therefore, the search for more sustainable alternatives has revealed that many plants possess important bioactive compounds that help combat these ectoparasites. Among them, *Cannabis sativa* has stood out, as its tickicidal potential has already been proven in the laboratory against *R. linnaei*. This study presents results demonstrating how the bioactive compounds present in the extract of the inflorescence of this plant, applied topically, acted on the skin of post-infested rabbits, whose detachment from the host left significant lesions with inflammatory characteristics. To this end, exposures were made using the following extract concentrations: 0.2, 0.4, and 0.8 mg/mL, followed by histological analysis. The rabbits were divided into groups, and the results found in each of them were: control group GNI (non-infested rabbits): the skin remained intact; group GINT (infested and not exposed to the extracts): showed an intense inflammatory process with epidermal cell proliferation and dermal edema formation; group GPA (infested and exposed to olive oil): presented similar results to those found in GINT, meaning that olive oil did not reduce the inflammatory process in either the epidermis or dermis; group GT02 (infested and exposed to 0.2 mg/mL): the epidermis remained disorganized, with the presence of rounded and translucent structures (lipids) among the layers and thickening of the stratum corneum. The dermis remained intact, inflammation was reduced, but without complete healing; group GT04 (infested and exposed to 0.4 mg/mL): the epidermis reorganized and thickened, with an increase in rounded translucent structures, mainly in the superficial strata. The dermis was intact, with only small areas of edema. Inflammation was reduced; group GT08 (infested and exposed to 0.8 mg/mL): damage increased. The epidermis lost its organization, became thinner, and inflammation persisted. In addition to the skin, histological analyses of the liver of rabbits exposed to the extracts were also performed: GT1 - exposed to 0.2 mg/mL. There was hepatic alteration with cytoplasmic vacuolation in hepatocytes and irregular nuclei, indicating cell death. GT2 - exposed to 0.4 mg/mL. The hepatic cords disorganized, and the hepatocytes hypertrophied. GT3 - exposed to 0.8 mg/mL. Tissue disorganization and cellular vacuolation were observed, but less intense than in GT2. Biochemically, only GT2 showed an increase in the TGP enzyme. In the liver, the 0.4 mg/mL concentration was the most toxic. Although the *Cannabis sativa* inflorescence extract proved effective at concentrations of 0.2 and 0.4 mg/mL in reducing inflammation and promoting skin healing, the concentration of 0.8 mg/mL exacerbated cutaneous morphological damage. Conversely, all tested concentrations (0.2, 0.4, and 0.8 mg/mL) caused histopathological damage to the liver, with the 0.4 mg/mL concentration being the most aggressive. While the extract contributes to the healing of skin lesions caused by ticks, it exhibits significant hepatic toxicity in the host.

Keywords: *Cannabis sativa*, wound healing, liver enzymes, host, *Rhipicephalus linnaei*.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL.....12
2. OBJETIVOS.....18
2.1. Geral.....18
2.2. Específicos.....18
3. MATERIAL E MÉTODOS.....19
3.1. Equipamentos e locais de realização do estudo.....19
3.2. Obtenção do extrato da *Cannabis sativa*.....19
3.3. Obtenção das coelhas hospedeiras.....19
3.4. Carrapatos.....19
3.5. Confecção da câmara alimentadora (Bechara et al., 1995).....20
3.6. Infestação das coelhas com carrapatos *R. linnaei*.....21
3.7. Preparo das diluições do extrato de *C. sativa*.....21
3.8. Aplicação tópica das concentrações do extrato da *C. sativa* nas lesões da pele das coelhas pós-infestadas por carrapatos *R. linnaei*.....22
3.9 Exposição do fígado de coelhas infestadas pelo carrapato *R. linnaei* e expostas as concentrações extrato de *C. sativa*.....22
3.10. Análise bioquímica.....23
3.11. Análise estatística.....24
3.12. Análises morfológicas.....24
3.12.1. Processamento das amostras da pele e do fígado das coelhas.....24
3.12.2. Coloração pela hematoxilina de Harris-eosina aquosa (Junqueira; Junqueira, 1983).....24
3.13. Histoquímica do fígado das coelhas hospedeiras.....25
3.13.1. Técnica do azul de bromofenol (Pearse, 1985).....25
3.13.2. Técnica do PAS (ácido periódico-Schiff) (Junqueira; Junqueira, 1983).....26
3.14. Confecção dos esquemas.....26
4. RESULTADOS.....27
Capítulo 1.....28
Capítulo 2.....60
5. CONCLUSÃO GERAL.....99
6. REFERÊNCIAS.....100

1. INTRODUÇÃO GERAL

A espécie de carrapatos *Rhipicephalus linnaei* (Audouin, 1826), também conhecida como carrapato-vermelho-do-cão, é uma linhagem tropical de *R. sanguineus* s.l. (Šlapeta et al., 2022), que tem como seu hospedeiro preferencial os canídeos. Esse artrópode está amplamente distribuído e, além dos danos causados pela espoliação de sangue e dos tecidos do seu hospedeiro, eles ainda atuam como transmissores de patógenos como a *Babesia canis* (babesiose) e a *Ehrlichia canis* (erliquiose) em cães e, em humanos, a *Rickettsia conorii* e a *R. rickettsii* que levam ao desenvolvimento de importantes patologias como a febre maculosa (Abreu et al., 2019; Dantas-Torres, 2008; Fonsêca et al., 2022).

As infestações por carrapatos, com suas diversas preferências de hospedeiros, representam não apenas um problema para a saúde animal, mas também é uma questão sanitária, e assim o seu controle passa muitas vezes pela utilização de agentes químicos que podem ser de natureza sintética ou mesmo extraído de plantas (Tadee et al., 2024; Gonzaga et al., 2023). Nesse cenário, cabe enfatizar que o uso contínuo de compostos com bases químicas sintéticas, embora seja eficaz, tem gerado o desenvolvimento de resistência nos carrapatos, o que compromete sua eficácia ao longo do tempo (Camargo-Mathias et al., 2018; Picot et al., 2022; Sunkara et al., 2021).

Na busca por estratégias de controle desses ectoparasitas, que sejam mais sustentáveis e menos prejudiciais tanto aos organismos não-alvos quanto ao meio ambiente, plantas com propriedades carrapaticidas têm despertado o interesse de pesquisadores, que vêm explorando o potencial de seus bioativos principalmente por meio de extratos brutos extraídos de diversas partes da planta, ou de óleos essenciais, atividade que já vem sendo estudada em laboratório e tem trazido resultados bastante animadores (Pereira et al., 2023; Quadros et al., 2020; Mabasa et al., 2021, Camargo-Mathias et al., 2024). Entre os estudos que tem focado nessa temática estão aqueles que já analisaram os óleos extraídos do neem (*Azadirachta indica*) (Remedio et al., 2016) e do açaí (*Euterpe oleraceae)* (Marques et al., 2019) e, mais recentemente, a *C. sativa* teve comprovado seu potencial carrapaticida, no controle de *R. linnaei* (carrapato do cão), destacando-se como uma abordagem inédita no combate a esse ectoparasita (Camargo-Mathias et al., 2024).

A *C. sativa* é uma planta que apresenta uma rica fonte de bioativos potentes e com múltiplas ações terapêuticas. Pertencente à família *Cannabaceae*, não é nativa do Brasil, sendo popularmente conhecida como "maconha". Sua comercialização se expandiu em diversos países devido às suas diversas propriedades, tanto na medicina humana quanto na veterinária (Gewehr, 2021; Miranda-Cortés et al., 2023). Historicamente, a *Cannabis* ganhou notoriedade pelo uso de suas fibras de cânhamo na fabricação de redes e cordas, além dos óleos extraídos de suas sementes, o que a tornou popular mundialmente. Na Índia, é utilizada no alívio de dores, ansiedade, náuseas, além de melhorar o apetite e o sono, com efeitos relaxantes e euforizantes reconhecidos (Chicoine et al., 2020). No Brasil, os benefícios dos bioativos presentes na *C. sativa* começaram a ganhar destaque no século XIX, após estudos divulgados pela Faculdade de Medicina de Tours, na França. Contudo, seu uso continua sendo um tema polêmico devido às questões éticas e legais, que agora começam a ser reguladas por leis específicas (Neto; Pierre; Fernandes, 2023; Martins et al., 2022).

Figura 1 (A-F): Fotografias da evolução das inflorescências femininas da planta *Cannabis sativa* ao longo de três semanas, segundo Punja e Holmes (2020).

Nas plantas do gênero *Cannabis,* são encontrados mais de 100 compostos fitocanabinoides sendo os principais: sendo os mais conhecidos o canabidiol (CBD), ácido canabidiólico (CBDA), terpenos, flavonoides e o tetra-hidrocarbinol (THC), esse último conhecido devido aos seus efeitos psicotrópicos e farmacológicos. Outro composto é o canabidiol (CBD), não psicotrópico, reconhecido pelas suas

propriedades farmacológicas/terapêuticas, tendo sido recentemente retirado da lista de substâncias proibidas pela ANVISA (Miranda-Cortés et al., 2023; Elsohly et al., 2017). Já o ácido canabidiólico (CBDA) também não psicoativo, é encontrado em abundância na inflorescência de diversas espécies da *Cannabis*. Esse fitoterápico possui também ações antiemética e ansiolítica (Vieira; Marques; Sousa, 2020).

O crescente interesse no uso terapêutico dos bioativos da *Cannabis* tem atraído a atenção de pesquisadores em diversas áreas, (Martins et al., 2022; Chicoine et al., 2020), visto seus bioativos estarem sendo também utilizados em tratamentos no combate a inflamações, dores, bem como atuando como imunomoduladores, tanto em humanos quanto em animais (Schoeman; Beukes; Frost, 2020; Vieira; Marques; Sousa, 2020). Como consequência, muitos tutores de animais domésticos estão buscando tratamentos alternativos que incluam medicamentos que sejam formulados a base de bioativos da *Cannabis*, devido aos seus já comprovados benefícios terapêuticos.

Registros da literatura tem demonstrado que o sistema endocanabinoide (SEC) desempenha um papel fundamental na regulação de respostas inflamatórias e imunológicas e, em estudos recentes mostrou-se que os receptores endocanabinoide tipo 1 (CB1) e endocanabinoide tipo 2 (CB2) são amplamente expressos na pele, bem como em outros tecidos (Tambeli; Martins; Barbosa; Machado, 2023; Miranda-Cortés et al., 2023). A ativação do receptor CB1 tem sido associada à redução da produção de citocinas pró-inflamatórias nos queratinócitos, o que contribui para a proteção da barreira cutânea. Já a ativação do receptor CB2 promove na pele efeitos anti-inflamatórios, regulando a produção de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, compostos presentes na *C. sativa*, como o tetra-hidrocarbinol (THC) e o canabidiol (CBD), têm mostrado interagir com o SEC, potencializando os efeitos terapêuticos no tratamento de condições dermatológicas tais como, a dermatite atopica (Žugić et al., 2024). Essas informações enfatizam o potencial terapêutico dos canabinóides na modulação de respostas inflamatórias cutâneas e na preservação da integridade da pele, abrindo caminho para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras para tratar condições dermatológicas específicas (Carvalho et al., 2020).

A pele é o maior órgão do corpo e desempenha um papel essencial como primeira linha de defesa contra agentes externos, bem como preserva a integridade

do ambiente interno dos animais. Quando tratamos de controle de infestações por carrapatos, a pele torna-se então o principal alvo, pois é aí que os mesmos realizarão o seu repasto sanguíneo (Hebling et al., 2012).

Histologicamente a pele está composta por duas camadas principais: a epiderme (mais externa) e a derme (mais interna), sendo que a primeira ainda está subdividida em vários estratos, a saber: o germinativo, composto por um epitélio cúbico simples, cujas células, podem ser consideradas como células tronco, visto que as mesmas se diferenciarão para dar origem aos outros estratos da epiderme. Na sequência, tem-se o estrato espinhoso, caracterizado por células poligonais com prolongamentos que formam pontes intercelulares; o estrato granuloso, cujas células contêm grânulos de querato-hialina que desempenham um papel na queratinização; o estrato lúcido, que apresenta células achatadas e translúcidas, encontrado principalmente em regiões de pele espessa; e o mais superficial, o estrato córneo, composto por células mortas, anucleadas e repletas de queratina, que formam uma barreira protetora contra o ambiente externo, conforme descrito por Junqueira e Carneiro, (2023).

Abaixo da epiderme encontra-se a derme, camada composta majoritariamente por tecido conjuntivo denso não modelado, com a presença de fibroblastos que secretam as fibras colágenas e elásticas, proporcionando firmeza e elasticidade à pele (Junqueira; Carneiro, 2023; Aarestrup, 2015).

Ainda quando tratamos de controle de carrapatos fazendo uso de produtos químicos (sintéticos ou naturais), a maioria dos trabalhos sempre foca no ectoparasita, e pouca informação fica disponibilizada de se e como esses produtos afetam os hospedeiros. Uma vez que no sistema do hospedeiro, o órgão responsável pela metabolização de compostos exógenos é o fígado, torna-se interessante e até mesmo necessário analisar se o mesmo sofre algum tipo de alteração em resposta a exposição a esses produtos. O fígado é uma glândula que está composta principalmente por hepatócitos, células responsáveis por desempenhar funções essenciais ao organismo como a síntese proteica, produção de bile, metabolismo de carboidratos e lipídios, e desintoxicação, essencial para a manutenção da homeostase corporal, o que o torna um excelente biomarcador para demonstrar os efeitos de substâncias exógenas nos organismos, compreendendo assim o segundo objetivo a ser atingido no presente trabalho.

Em razão do acima exposto, um dos objetivos do presente trabalho foi o de avaliar se os extratos da *C. sativa* diluídos em diversas concentrações, teria ação cicatrizante sobre as lesões deixadas pelos carrapatos na pele de coelhas hospedeiras, por meio da exposição tópica dessas diferentes concentrações e verificando, via a aplicação de técnica histológica se e como esse processo de cicatrização ocorreria.

5. CONCLUSÃO GERAL

Os dados obtidos neste estudo permitiram concluir que:

1. O azeite isolado e aqui utilizado como solvente do extrato não foi eficiente na redução do processo inflamatório decorrente das picadas na pele das coelhas.

2. As concentrações de 0,2 e de 0,4 mg/mL reduziram a inflamação e foram eficazes no processo de cicatrização da pele.

3. A concentração de 0,8 mg/mL do extrato intensificou os danos morfológicos na pele das coelhas.

4. Todas as concentrações do extrato que foram aplicadas topicamente na pele (0,2; 0,4 e 0,8 mg/mL) provocaram danos histopatológicos no fígado.

5. A concentração de 0,4 mg/mL do extrato foi a mais agressiva ao tecido hepático.

6. A única alteração nas enzimas hepáticas foi observada na exposição ao extrato na concentração de 0,4 mg/mL, cujo índice da TGP foi aumentado.

7. O uso do extrato da inflorescência da *C. sativa* auxilia no processo de cicatrização das lesões da pele decorrentes das picadas dos carrapatos, no entanto, provoca toxicidade hepática no hospedeiro.

6. REFERÊNCIAS

AARESTRUP, B. J. **Histologia Essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara, 2015. p. 205.

ABREU, Marina Rodrigues de; DELALIBERA JUNIOR, Italo; PEREIRA, Natalia Rubio Claret; CAMARGO-MATHIAS, Maria Izabel. Exposure of Ticks *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato (Acari: Ixodidae) to ozonated water. **Ozone: Science & Engineering**, v. 42, n. 6, p. 507-516, 21 fev. 2020. https://doi.org/10.1080/01919512.2020.1727310

ABREU, Marina Rodrigues de; PEREIRA, Melissa Carolina; SIMIONI, Patrícia Ucelli; NODARI, Elen Fernanda; PAIATTO, Lisiery Negrini; CAMARGO-MATHIAS, Maria Izabel. Immunomodulatory and morphophysiological effects of *Rhipicephalus sanguineus* s. l. (Acari: Ixodidae) salivary gland extracts. **Veterinary Immunology And Immunopathology**, v. 207, p. 36-45, jan. 2019. https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.11.017

Alberts, Bruce; Johnson, Alexander; Lewis, Julian; Morgan, David; Raff, Martin; Roberts, Keith; Walter, Peter; Wilson, John; Hunt, Tim. **Biologia molecular da célula**. 6ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2017.

ALI, Rana A.; AWADALLA, Eatemad A.; AMIN, Yahia A.; FOUAD, Samer S.; AHMED, Maha Abd-El Baki; HASSAN, Mohammed H.; ABDEL-KAHAAR, Emaad; ABDEL-AZIZ, Rehab H.. The deleterious effects of sofosbuvir and ribavirin (antiviral drugs against hepatitis C virus) on different body systems in male albino rats regarding reproductive, hematological, biochemical, hepatic, and renal profiles and histopathological changes. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 0-5, 7 mar. 2024. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-55950-5.

ANNAIDH, Aisling Ní; BRUYÈRE, Karine; DESTRADE, Michel; GILCHRIST, Michael D.; OTTÉNIO, Mélanie. Characterization of the anisotropic mechanical properties of excised human skin. **Journal Of the Mechanical Behavior Of Biomedical Materials**, v. 5, n. 1, p. 139-148, jan. 2012. Http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2011.08.016.

ARAÚJO, Mauro; ALMEIDA, Mauro Brito; NOGUEIRA, Lamartine. Mecanismo de ação dos canabinoides: visão geral. **Brazilian Journal of Pain**, v. 6, 2023. Disponível em: < https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230028-pt >.

BASWAN, Sudhir M; KLOSNER, Allison; GLYNN, Kelly; RAJGOPAL, Arun; MALIK, Kausar; YIM, Sunghan; STERN, Nathan. Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) for Skin Health and Disorders. **Clinical, Cosmetic And Investigational Dermatology**, v. 13, p. 927-942, dez. 2020. Informa UK Limited. http://dx.doi.org/10.2147/ccid.s286411.

BECHARA, Gervasio Henrique; SZABÓ, Matias Pablo Juan; FERREIRA, Beatriz Rossetti; GARCIA, Mv. *Rhipicephalus sanguineus* tick in Brazil: Feeding and reproductive aspects under laboratorial conditions. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, Jaboticabal, v. 2, n. 4, p. 61-66, 1995.

BECHMANN, Lars P.; HANNIVOORT, Rebekka A.; GERKEN, Guido; HOTAMISLIGIL, Gökhan S.; TRAUNER, Michael; CANBAY, Ali. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. **Journal Of Hepatology**, v. 56, n. 4, p. 952-964, abr. 2012. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.08.025.

BECKER, Simone; WEBSTER, Anelise; DOYLE, Rovaina L.; MARTINS, João Ricardo; RECK, José; KLAFKE, Guilherme M.. Resistance to deltamethrin, fipronil and ivermectin in the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* sensu stricto, Latreille (Acari: Ixodidae). **Ticks And Tick-Borne Diseases**, v. 10, n. 5, p. 1046-1050, ago. 2019. https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2019.05.015

BOPPANA, D. K. V.; WIKEL, S K; RAJ, D. G.; LALITHA, J. Cellular infiltration at skin lesions and draining lymph nodes of sheep infested with adult *Hyalomma anatolicum anatolicum*ticks. **Parasitology**, v. 131, n. 5, p. 657–667, 2005. Disponível em: 10.1017/S0031182005008243.

BOTHREL, João Pedro Mendonça; MACIEL, Laura Aschar; OLIVEIRA, Luiz Antonio Terra de; COSTA, Letícia Ferreira; ARAðJO, Ivana. Achados hematológicos da erliquiose canina: um estudo de casos. **Research, Society And Development**, v. 13, n. 6, p. e3513646021. Research, Society and Development. http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v13i6.46021.

BOUASSA, Ralph-Sydney Mboumba; SEBASTIANI, Giada; MARZO, Vincenzo di; JENABIAN, Mohammad-Ali; COSTINIUK, Cecilia T. Cannabinoids and Chronic Liver Diseases. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 23, n. 16, p. 9423, 20 ago. 2022. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/ijms23169423.

BOZZATTO, Vlamir; DE OLIVEIRA, Patrícia Rosa; CAMARGO-MATHIAS, Maria Izabel. Histopathology of the tegument of rabbits infested by *Rhipicephalus sanguineus* (ACARI: IXODIDAE) ticks and exposed to selamectin (active principle of acaricide Revolution®, Pfizer). **Parasitology Research**, v. 112, n. 7, p. 2551–2560, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-013-3422-3>.

CAMARGO-MATHIAS, Maria Izabel. **Inside ticks: morphophysiology, toxicology and therapeutic perspectives**. São Paulo: EDUNESP, Editora Unesp, 2018. 198 p.

CAMARGO-MATHIAS, Maria Izabel; ABREU, Marina; SOCOLOWSKI, Priscila Cintra; RODRIGUES, Milena Lima; SILVA, Odaiza; GONÇALVES, Miguel Felipe Compri; GAINZA, Yousmel Alemán; INOUE, Lais Vieira Bello; BISPO, Yasmin Mayra; ARAÚJO, Bruna Jéssyca Nascimento; SILVA, Matheus Victor Maso Lacôrte; VINHA, Eduarda Cristina Da. A MORTE CELULAR COMO UMA ESTRATÉGIA BIOLÓGICA DE SOBREVIVÊNCIA: benefícios e prejuízos. **Unpublished**, p. 1-654, dez. 2023. Unpublished. http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.33543.37288.

CAMARGO-MATHIAS, Maria Izabel; RODRIGUES, Milena de Lima; SILVA, Odaiza da; ABREU, Marina Rodrigues de; SAPATINI, Davy. *Cannabis sativa* (Linnaeus, 1753): the use of its extract against *Rhipicephalus linnaei* (audouin, 1826) ticks. **Veterinary Parasitology**, v. 332, p. 110314, dez. 2024.

CARLINI, Elisaldo Araújo. A história da maconha no Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, n. 4, p. 314-317, 2006. https://doi.org/10.1590/S0047-20852006000400008

CARVALHO, Virgínia; AGUIAR, Andrey; BARATTO, Leopoldo; SOUZA, Fábio; ROCHA, Ernesto. Quantificação de canabinóides em extratos medicinais de *Cannabis* por cromatografia líquida de alta eficiência. **Química Nova**, v. 43, p. 90-97, 2020. https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170457

CASIRAGHI, Antonella; MUSAZZI, Umberto M.; CENTIN, Giorgio; FRANZÈ, Silvia; MINGHETTI, Paola. Topical Administration of Cannabidiol: influence of vehicle-related aspects on skin permeation process. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 11, p. 337, 23 out. 2020. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/ph13110337.

CHAVEZ, Adela S; WANG, Xiaowei; MARNIN, Liron; *et al*. Tick extracellular vesicles enable arthropod feeding and promote distinct outcomes of bacterial infection. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1038%2Fs41467-021-23900-8.

CHAYASIRISOBHON, Sirichai. Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of *Cannabis*. **The Permanente Journal**, v. 25, n. 1, p. 1-3, mar. 2021. Http://dx.doi.org/10.7812/tpp/19.200.

CHICOINE, Alan; ILLING, Kate; VUONG, Stephanie; PINTO, K. Romany; ALCORN, Jane; COSFORD, Kevin. Pharmacokinetic and Safety Evaluation of Various Oral Doses of a Novel 1: 20 thc. **Frontiers In Veterinary Science**, v. 7, p. 1-12, 29 set. 2020. Frontiers Media SA. http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2020.583404.

CROWTHER, J.M.; SIEG, A.; BLENKIRON, P.; MARCOTT, C.; MATTS, P.J.; KACZVINSKY, J.R.; RAWLINGS, A.V. Measuring the effects of topical moisturizers on changes in stratum corneum thickness, water gradients and hydrationin vivo. **British Journal Of Dermatology**, p. 567-577, jun. 2008. Http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08703.x.

CUNHA, Eric Leonardo Rodrigues da; MATOS, Renata da Silva; PEREIRA, Natalia Rubio Claret; OLIVEIRA, Patrícia Rosa de; DAEMON, Erik; CAMARGO-MATHIAS, Maria Izabel. Histopathological changes in the liver and thyroid of mice (Mus musculus) caused by the acaricides: fipronil and thymol. **Journal Of Histology And Histopathology**, v. 4, n. 1, p. 9, 2017. Herbert Publications PVT LTD. http://dx.doi.org/10.7243/2055-091x-4-9.

DANBY, Simon G; TAREQ, Alenezi; SULTAN, Amani; *et al*. Effect of Olive and Sunflowers Seed Oil on the Adult Skin Barrier: Implications for Neonatal Skin Care. Pediatric Dermatology, v. 30, n. 1, p. 42–50, 2012. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2012.01865.x.

DANTAS-TORRES, Filipe. The brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae): From taxonomy to control. **Veterinary Parasitology**, v. 152, n. 3-4, p. 173-185, abr. 2008. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2007.12.030.

DEVARAJ, Ezhilarasan; PERUMAL, Elumalai; SUBRAMANIYAN, Raghunandhakumar; MUSTAPHA, Najimi. Liver fibrosis: extracellular vesicles mediated intercellular communication in perisinusoidal space. **Hepatology**, v. 76, n. 1, p. 275-285, 18 dez. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). http://dx.doi.org/10.1002/hep.32239.

DONATO-TRANCOSO, Aline; CORREA ATELLA, Geórgia; ROMANA-SOUZA, Bruna. Dietary olive oil intake aggravates psoriatic skin inflammation in mice via Nrf2 activation and polyunsaturated fatty acid imbalance. **International Immunopharmacology**, v. 108, p. 108851–108851, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108851.

ELSOHLY, Mahmoud A.; RADWAN, Mohamed M.; GUL, Waseem; CHANDRA, Suman; GALAL, Ahmed. Phytochemistry of *Cannabis sativa* L. **Progress In The Chemistry Of Organic Natural Products**, v. 103, p. 1-36, 2017. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1.

ERUKAINURE, Ochuko L.; MATSABISA, Motlalepula G.; SALAU, Veronica F.; OYEDEMI, Sunday O.; OYENIHI, Omolola R.; IBEJI, Collins U.; ISLAM, Md. Shahidul. *Cannabis sativa* L. (var. indica) Exhibits Hepatoprotective Effects by Modulating Hepatic Lipid Profile and Mitigating Gluconeogenesis and Cholinergic Dysfunction in Oxidative Hepatic Injury. **Frontiers In Pharmacology**, v. 12, p. 705402, 21 dez. 2021. Frontiers Media SA. http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.705402.

EWING, Laura E.; SKINNER, Charles M.; QUICK, Charles M.; KENNON-MCGILL, Stefanie; MCGILL, Mitchell R.; WALKER, Larry A.; ELSOHLY, Mahmoud A.; GURLEY, Bill J.; KOTURBASH, Igor. Hepatotoxicity of a Cannabidiol-Rich *Cannabis* Extract in the Mouse Model. **Molecules**, v. 24, n. 9, p. 1694, 30 abr. 2019. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/molecules24091694.

EZHILARASAN, Devaraj; NAJIMI, Mustapha. Intercellular communication among liver cells in the perisinusoidal space of the injured liver: pathophysiology and therapeutic directions. **Journal Of Cellular Physiology**, v. 238, n. 1, p. 70-81, 21 nov. 2022. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/jcp.30915.

FERREIRA, Beatriz P.; COSTA, Gustavo; MASCARENHAS-MELO, Filipa; PIRES, Patrícia C.; HEIDARIZADEH, Fariba; GIRAM, Prabhanjan S.; MAZZOLA, Priscila Gava; CABRAL, Célia; VEIGA, Francisco; PAIVA-SANTOS, Ana Cláudia. Skin applications of cannabidiol: sources, effects, delivery systems, marketed formulations and safety. **Phytochemistry Reviews**, v. 22, n. 3, p. 781-828, 18 mar. 2023. http://dx.doi.org/10.1007/s11101-023-09860-5.

FONSÊCA, Arícia Débora Vasconcelos; OLIVEIRA, Lorena Mayana Beserra de; JORGE, Felipe Rodrigues; CAVALCANTE, Ramuelly Olinda; BEVILAQUA, Claudia Maria Leal; PINTO, Francisco José Maia; SANTOS, Jessica Maria Leite dos; TEIXEIRA, Bruno Marques; RODRIGUES, Ana Kétylla Ponte Prado; BRAZ, Gissandra Farias. Occurrence of tick-borne pathogens in dogs in a coastal region of

the state of Ceará, northeastern Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 31, n. 1, 2022. https://doi.org/10.1590/S1984-29612022010

FRANZIN, Alessandra Mara; MARUYAMA, Sandra Regina; GARCIA, Gustavo Rocha, *et al*. Immune and biochemical responses in skin differ between bovine hosts genetically susceptible and resistant to the cattle tick *Rhipicephalus microplus*. **Parasites & Vectors**, v. 10, n. 1, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5282843/>.

FUHRMAN, M.Patricia; CHARNEY, Pamela; MUELLER, Charles M.. Hepatic proteins and nutrition assessment. **Journal Of The American Dietetic Association**, v. 104, n. 8, p. 1258-1264, ago. 2004. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2004.05.213.

FURQUIM, Karim Christina Scopinho; BECHARA, Gervásio Henrique; MATHIAS, Maria Izabel Camargo. Degeneration of salivary glands of males of the tick *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari, Ixodidae). **Veterinary Parasitology**, v. 154, n. 3-4, p. 325-335, jul. 2008. Http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.03.013.

GEWEHR, João Lourenço Hasckel. **Guia Inicial da Cannabis na Medicina Veterinária**. Santa Catarina: João Lourenço Hasckel Gewehr, 90 p. 2021.

GONÇALVES, Victoria de Moraes; HUERTA, Marina; FREITAG, Rogerio Antonio. Potencial de plantas acaricidas no controle de carrapatos *Rhipicephalus* (Boophilus) *microplus*. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 3, n. 1, p. 14-22, 2016. https://doi.org/10.4025/revcivet.v3i1.29096

GONZAGA, Bruno César Ferreira; BARROZO, Mayara Macêdo; COUTINHO, Ana Lúcia; SOUSA, Lainny Jordana Martins Pereira e; VALE, Francisca Letícia; MARRETO, Laís; MARCHESINI, Paula; RODRIGUES, Daniel de Castro; SOUZA, Evandro Davanço Ferreira de; SABATINI, Gustavo Adolfo. Essential oils and isolated compounds for tick control: advances beyond the laboratory. **Parasites & Vectors**, v. 16, n. 1, 14 nov. 2023. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1186/s13071-023-05969-w.

GRIFFITHS, Christopher E. M.; BARKER, Jonathan; BLEIKER, Tanya O.; CHALMERS, Robert; CREAMER, Daniel. **Rook's Textbook of Dermatology**. 9. ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2016. 4696 p.

HALL, John E.; HALL, Michael E.. **Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Gen Guanabara Koogan, 1120 p. 2021.

HEBLING, Letícia Maria Gráballos Ferraz. **Estudo dos efeitos de extratos de glândulas salivares de fêmeas de *Rhipicephalus sanguineus* (latreille, 1806) (acari) na resposta imunológica de hospedeiros pós inoculados**. 2011. 177 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas – Biologia Celular e Molecular) – Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Rio Claro, 2011.

HEBLING, Leticia Maria Gráballos Ferraz; FURQUIM, Karim Cristina Scopinho; BECHARA, Gervásio Henrique; CAMARGO-MATHIAS, Maria Izabel. Inoculation of salivary gland extracts obtained from female of *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari, Ixodidae) with 2, 4, and 6 days of feeding in rabbit: I—histopathology of the feeding lesion. **Parasitology Research**, v. 112, n. 2, p. 577–584, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-012-3169-2>.

JUNAID, Mohammad Shajid Ashraf; TIJANI, Akeemat O.; PURI, Ashana; BANGA, Ajay K. In vitro percutaneous absorption studies of cannabidiol using human skin: exploring the effect of drug concentration, chemical enhancers, and essential oils. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 616, p. 121540, mar. 2022. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121540.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa; CARNEIRO, José. **Histologia Básica - Texto e Atlas**. 14. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2023. 592 p.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa; JUNQUEIRA, L. M. M. S. **Técnicas básicas de citologia e histologia**. São Paulo: Santos, v. 123, 1983.

KLEIN, Mariana; BORTOLLI, Juliane de Quadros de; GUIMARÃES, Francisco Silveira; SALUM, Fernanda Gonçalves; CHERUBINI, Karen; FIGUEIREDO, Maria Antonia Zancanaro de. Effects of cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent, on oral wound healing process in rats: clinical and histological evaluation. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 11, p. 2275-2281, 8 ago. 2018. Http://dx.doi.org/10.1002/ptr.6165.

KUMAR, Pradeep; MAHATO, Dipendra Kumar; KAMLE, Madhu; BORAH, Rituraj; SHARMA, Bharti; PANDHI, Shikha; TRIPATHI, Vijay; YADAV, Hardeo Singh; DEVI, Sheetal; PATIL, Umesh. Pharmacological properties, therapeutic potential, and legal status of *Cannabis sativa* L.: an overview. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 11, p. 6010-6029, 8 jul. 2021. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/ptr.7213.

LAHMI, Arash; ORYAN, Shahrbanoo; EIDI, Akram; ROHANI, Ali Haeri. Comparative effects of thymol and vitamin E on nonalcoholic fatty liver disease in male Wistar rats. **Brazilian Journal Of Biology**, v. 84, 2024. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/1519-6984.268781.

LIMA, Amanda Alves de; ALEXANDRE, Ueslane Coelho; SANTOS, Jânio Sousa. O uso da maconha (*Cannabis sativa* L.) na indústria farmacêutica: uma revisão. **Research, Society And Development**, v. 10, n. 12, p. e46101219829, 2021. https://doi.org/10.33448/rsd-v10i12.19829

LIN, Tzu-Kai; ZHONG, Lily; SANTIAGO, Juan. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 1, p. 70–70, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29280987/>.

LU, Hui-Chen; MACKIE, Ken. Review of the Endocannabinoid System. **Biological Psychiatry**: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging, v. 6, n. 6, p. 607-615, jun. 2021. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016.

LUCAS, Catherine J.; GALETTIS, Peter; SCHNEIDER, Jennifer. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, v. 84, n. 11, p. 2477-2482, 7 ago. 2018. https://doi.org/10.1111/bcp.13710

LUO, Tongwang; JIANG, Sheng; ZHOU, Bin; SONG, Quanjiang; DU, Jing; LIU, Ping; WANG, Xiaodu; SONG, Houhui; SHAO, Chunyan. Protective Effect of Isoorientin on Oleic Acid-Induced Oxidative Damage and Steatosis in Rat Liver Cells. **Frontiers In Pharmacology**, v. 13818159, n. 13, p. 1-12, 3 fev. 2022. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.818159

MABASA, Rixile; MALEMELA, Kholofelo; SERALA, Karabo; KGAKISHE, Mante; MATSEBATLELA, Thabe; MOKGOTHO, Matlou; MBAZIMA, Vusi. *Ricinus communis* Butanol Fraction Inhibits MCF-7 Breast Cancer Cell Migration, Adhesion, and Invasiveness. **Integrative Cancer Therapies**, v. 20, p. 153473542097768, jan. 2021. https://doi.org/10.1177/1534735420977684

MAHMOUDINOODEZH, Haleh; TELUKUTLA, Srinivasa Reddy; BHANGU, Sukhvir Kaur; BACHARI, Ava; CAVALIERI, Francesca; MANTRI, Nitin. The Transdermal Delivery of Therapeutic Cannabinoids. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 2, p. 438, 18 fev. 2022. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics14020438.

MALABADI, Ravindra B; KOLKAR Kiran P; CHALANNAVAR, Raju Krishna. *Cannabis sativa*: Ethnobotany and Phytochemistry. **International Journal of Innovation Scientific Research and Review**. 2023; 5(2): 3990-3998.

MARQUES, Eduardo de Souza; FRODER, Juliano Gabriel; OLIVEIRA, Patrícia Rosa de; PERAZZO, Fábio Ferreira; ROSA, Paulo Cesar Pires; GAIVÃO, Isabel O'neill de Mascarenhas; MATHIAS, Maria Izabel Camargo; MAISTRO, Edson Luis. Cytotoxic effects of Euterpe oleraceae fruit oil (açaí) in rat liver and thyroid tissues. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 29, n. 1, p. 54-61, jan. 2019. https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.12.001.

MARTINS, Ana M.; GOMES, Ana L.; BOAS, Inês Vilas; MARTO, Joana; RIBEIRO, Helena M.. Cannabis-Based Products for the Treatment of Skin Inflammatory Diseases: a timely review. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 2, p. 210, 9 fev. 2022. https://doi.org/10.3390/ph15020210

MIRANDA-CORTÉS, Agatha; MOTA-ROJAS, Daniel; CROSIGNANI-OUTEDA, Nadia; CASAS-ALVARADO, Alejandro; MARTÍNEZ-BURNES, Julio; OLMOS-HERNÁNDEZ, Adriana; MORA-MEDINA, Patricia; VERDUZCO-MENDOZA, Antonio; HERNÁNDEZ-ÁVALOS, Ismael. The role of cannabinoids in pain modulation in companion animals. **Frontiers In Veterinary Science**, v. 9, p. 1050884, 2023. https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1050884

NAKADATE, Kazuhiko; SONO, Chiaki; MITA, Homura; ITAKURA, Yuki; KAWAKAMI, Kiyoharu. Severe Acute Liver Dysfunction Induces Delayed Hepatocyte Swelling and Cytoplasmic Vacuolization, and Delayed Cortical Neuronal Cell Death. **International**

Journal Of Molecular Sciences, v. 24, n. 8, p. 7351, 16 abr. 2023. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/ijms24087351.

NAYA, Nadia Martinez; KELLY, Jazmin; CORNA, Giuliana; GOLINO, Michele; POLIZIO, Ariel H.; ABBATE, Antonio; TOLDO, Stefano; MEZZAROMA, Eleonora. An Overview of Cannabidiol as a Multifunctional Drug: pharmacokinetics and cellular effects. **Molecules**, v. 29, n. 2, p. 473, 18 jan. 2024. https://doi.org/10.3390/molecules29020473

NETO, Pedro Antonio Pierro; PIERRO, Luiz Marcelo Chiarotto; FERNANDES, Sergio Tadeu. Cannabis: 12.000 anos de experiências e preconceitos. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 6, n. 2, p. 1-5, 2023. http://dx.doi.org/10.5935/2595-0118.20230055-pt.

NODARI, Elen Fernanda; ROMA, Gislaine Cristina; FURQUIM, Karim Christina Scopinho; BECHARA, Gervásio Henrique; MATHIAS, Maria Izabel Camargo. Cytotoxic effects of permethrin in salivary glands of Rhipicephalus sanguineus (Latreille, 1806) (Acari: ixodidae) semi-engorged females. **Experimental Parasitology**, v. 128, n. 2, p. 151-158, jun. 2011. https://doi.org/10.1016/j.exppara.2011.02.003

NWANADE, Chuks F.; WANG, Min; WANG, Tianhong; YU, Zhijun; LIU, Jingze. Botanical acaricides and repellents in tick control: current status and future directions. **Experimental And Applied Acarology**, v. 81, n. 1, p. 1-35, 14 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s10493-020-00489-z.

ODIEKA, Anwuli Endurance; OBUZOR, Gloria Ukalina; OYEDEJI, Opeoluwa Oyehan; GONDWE, Mavuto; HOSU, Yiseyon Sunday; OYEDEJI, Adebola Omowunmi. The Medicinal Natural Products of *Cannabis sativa* Linn.: a review. **Molecules**, v. 27, n. 5, p. 1689, 4 mar. 2022. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/molecules27051689.

OSAFO, Newman; YEBOAH, Oduro K.; ANTWI, Aaron O. Endocannabinoid system and its modulation of brain, gut, joint and skin inflammation. **Molecular Biology Reports**, v. 48, n. 4, p. 3665-3680, abr. 2021. Http://dx.doi.org/10.1007/s11033-021-06366-1.

PANDELIDES, Zacharias; THORNTON, Cammi; LOVITT, Kayla G.; FARUQUE, Anika S.; WHITEHEAD, Alyssa P.; WILLETT, Kristine L.; ASHPOLE, Nicole M.. Developmental exposure to Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) causes biphasic effects on longevity, inflammation, and reproduction in aged zebrafish (Danio rerio). **Geroscience**, v. 42, n. 3, p. 923-936, 30 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s11357-020-00175-3.

PEARSE, Anthony Guy Everson, **Histochemistry theoretical and applied**, 3 ed. Livingstone: Churchill, 214 p., 1985.

PEIXOTO, Luana dos Santos Fonseca; LIMA, Iasmin Fares Menezes de; SILVA, Carolina Pereira da; PIMENTEL, Luana Gonçalves; LIMA, Vanessa Bastos de Souza Rolim; SANTANA, Kássia Regina de; PAZ JÚNIOR, Francisco Braga da; PAZ, Eliana

Santos Lyra da. Ansiedade: o uso da *Cannabis sativa* como terapêutica alternativa frente aos benzodiazepínicos. **Brazilian Journal Of Development**, v. 6, n. 7, p. 50502-50509, 2020. Brazilian Journal of Development. http://dx.doi.org/10.34117/bjdv6n7-631.

PEREIRA, Carolina Parga Martins; OLIVEIRA, Patricia Rosa; FURQUIM, Karim Cristina Scopim; BECHARA, Gervásio Henrique; CAMARGO-MATHIAS, Maria Izabel. Effects of fipronil (active ingredient of Frontline®) on salivary gland cells of *Rhipicephalus sanguineus* females (Latreille, 1806) (Acari: ixodidae). **Veterinary Parasitology**, v. 166, n. 1-2, p. 124-130, dez. 2009. https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.08.015

PEREIRA, Melissa Carolina; ANHOLETO, Luis Adriano; KASA, Giovanna Gennari; CASTRO, Karina Neoob de Carvalho; CANUTO, Kirley Marques; SOUZA, Ana Sheila de Queiroz; CAMARGO-MATHIAS, Maria Izabel. Efficacy of essential oils of *Egletes viscosa* and *Lippia schaueriana* on the reproductive biology of *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato engorged females. **Experimental Parasitology**, v. 244, p. 1-7, jan. 2023. https://doi.org/10.1016/j.exppara.2022.108423

PICOT, Stephane; BEUGNET, Frederic; LEBOUCHER, Gilles; BIENVENU, Anne-Lise. Drug resistant parasites and fungi from a one-health perspective: a global concern that needs transdisciplinary stewardship programs. **One Health**, v. 14, p. 100368, jun. 2022. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100368.

POLJŠAK, Nina; KREFT, Samo; KOČEVAR GLAVAČ, Nina. Vegetable butters and oils in skin wound healing: Scientific evidence for new opportunities in dermatology. **Phytotherapy Research**, v. 34, n. 2, p. 254–269, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ptr.6524>.

PUNJA, Zamir K.; HOLMES, Janesse E.. Hermaphroditism in Marijuana (Cannabis sativa L.) Inflorescences – Impact on Floral Morphology, Seed Formation, Progeny Sex Ratios, and Genetic Variation. **Frontiers In Plant Science**, [S.L.], v. 11, p. 1-3, 25 jun. 2020. Frontiers Media SA. http://dx.doi.org/10.3389/fpls.2020.00718.

QUADROS, Danilo G.; JOHNSON, Tammi L.; WHITNEY, Travis R.; OLIVER, Jonathan D.; CHÁVEZ, Adela S. Oliva. Plant-Derived Natural Compounds for Tick Pest Control in Livestock and Wildlife: pragmatism or utopia?. **Insects**, v. 11, n. 8, p. 490, 1 ago. 2020. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/insects11080490.

RAMACHANDRAN, Prakash; MATCHETT, Kylie P.; DOBIE, Ross; WILSON-KANAMORI, John R.; HENDERSON, Neil C.. Single-cell technologies in hepatology: new insights into liver biology and disease pathogenesis. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 17, n. 8, p. 457-472, 1 jun. 2020. http://dx.doi.org/10.1038/s41575-020-0304-x.

REMEDIO, Rafael Neodini; NUNES, Pablo Henrique; ANHOLETO, Luís Adriano; OLIVEIRA, Patrícia Rosa; SÁ, I.C.G.; CAMARGO-MATHIAS, Maria Izabel. Morphological alterations in salivary glands of *Rhipicephalus sanguineus* ticks (Acari: ixodidae) exposed to neem seed oil with known azadirachtin concentration. **Micron**, v. 83, p. 19-31, abr. 2016. Http://dx.doi.org/10.1016/j.micron.2016.01.004.

ROMA, Gislaine Cristina; FURQUIM, Karim Christina Scopinho; BECHARA, Gervásio Henrique; MATHIAS, Maria Izabel Camargo. Cytotoxic effects of permethrin in oocytes of *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: ixodidae) fully engorged females. **Experimental And Applied Acarology**, v. 53, n. 3, p. 287-299, 20 out. 2011. https://doi.org/10.1016/j.exppara.2011.02.003.

RUSSELL, L; WIEDERSBERG, S; BEGONADELGADOCHARRO, M. The determination of stratum corneum thickness An alternative approach. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, v. 69, n. 3, p. 861-870, ago. 2008. Http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.02.002.

SALEEM, MZ; AKHTAR, R; ASLAM, Um; *et al*. Histopathological Investigation of Skin and Hides Damage of Small and Large Ruminants due to Naturally Infested Ticks. **Tropical biomedicine**, v. 36, n. 4, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33597477/>.

SANGIOVANNI, Enrico; FUMAGALLI, Marco; PACCHETTI, Barbara; PIAZZA, Stefano; MAGNAVACCA, Andrea; KHALILPOUR, Saba; MELZI, Gloria; MARTINELLI, Giulia; DELL'AGLI, Mario. *Cannabis sativa* L. extract and cannabidiol inhibit in vitro mediators of skin inflammation and wound injury. **Phytotherapy Research**, v. 33, n. 8, p. 2083-2093, 2019. https://doi.org/10.1002/ptr.6400.

SCHOEMAN, Recardia; BEUKES, Natasha; FROST, Carminita. Cannabinoid Combination Induces Cytoplasmic Vacuolation in MCF-7 Breast Cancer Cells. **Molecules**, v. 25, n. 20, p. 4682, 14 out. 2020. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/molecules25204682.

SHANMUGANATHAN, Meera; SARFARAZ, Mohammad Omair; KROEZEN, Zachary; PHILBRICK, Holly; POON, Richel; DON-WAUCHOPE, Andrew; PUGLIA, Marco; WISHART, David; BRITZ-MCKIBBIN, Philip. A Cross-Platform Metabolomics Comparison Identifies Serum Metabolite Signatures of Liver Fibrosis Progression in Chronic Hepatitis C Patients. **Frontiers In Molecular Biosciences**, v. 8, p. 1-15, 3 ago. 2021. Frontiers Media SA. http://dx.doi.org/10.3389/fmolb.2021.676349.

SHAO, Kimberly; STEWART, Campbell; GRANT-KELS, Jane M.. *Cannabis* and the skin. **Clinics In Dermatology**, v. 39, n. 5, p. 784-795, set. 2021. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.05.006.

SILVA, Isabela Santos; VALE, Letícia; COUTINHO, Ana Lúcia; SOUSA, Lainny Jordana Martins Pereira e; MARCHESINI, Paula; MATOS, Renata da Silva; ANHOLETO, Luís Adriano; MATHIAS, Maria Izabel Camargo; FERREIRA, Lorena Lopes; ARRUDA, Walquiria. Thymol and eugenol against *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato engorged females: biological, histopathological and bioinformatic analysis. **Veterinary Parasitology**, v. 319, p. 109938, jul. 2023. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2023.109938.

ŠLAPETA, Jan; CHANDRA, Shona; HALLIDAY, Bruce. The “tropical lineage” of the brown dog tick *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato identified as *Rhipicephalus*

linnaei. **International Journal for Parasitology**, v. 51, n. 6, p. 431-436, maio 2021. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2021.02.001.

ŠLAPETA, Jan; HALLIDAY, Bruce; CHANDRA, Shona; ALANAZI, Abdullah; ABDEL-SHAFY, Sobhy. *Rhipicephalus linnaei* (Audouin, 1826) recognised as the “tropical lineage” of the brown dog tick *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato: Neotype designation, redescription, and establishment of morphological and molecular reference. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 13, n. 6, p. 102024, 2022. https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2022.102024.

SODELLI, Luís Fernando; SILVA, Odaiza da; ARAðJO, Bruna Jéssyca Nascimento; CAMARGO-MATHIAS, Maria Izabel. Liver and spleen of hosts of Rhipicephalus linnaei exposed to synthetic (afoxolaner) and natural acaricides (esters from castor oil). A comparative clinical-morphological study. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 32, n. 3, p. 1-13, 2023. https://doi.org/10.1590/S1984-29612023041.

STYRCZEWSKA, Monika; KOSTYN, Anna; KULMA, Anna; MAJKOWSKA-SKROBEK, Grazyna; AUGUSTYNIAK, Daria; PRESCHA, Anna; CZUJ, Tadeusz; SZOPA, Jan. Flax Fiber Hydrophobic Extract Inhibits Human Skin Cells Inflammation and Causes Remodeling of Extracellular Matrix and Wound Closure Activation. **Biomed Research International**, v. 2015, p. 1-15, 2015. Hindawi Limited. http://dx.doi.org/10.1155/2015/862391.

SUNKARA, Prathyusha; CHENNURU, Sreedevi; KROVVIDI, Sudhakar; CHITICHOTI, Jyothisree. Cypermethrin and ivermectin resistance in field populations of *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato (Latrielle, 1806) collected from dogs in south India. **Veterinary Research Communications**, v. 46, n. 1, p. 67-78, 18 set. 2021. https://doi.org/10.1007/s11259-021-09830-2.

TADEE, Phacharaporn; CHANSAKAOW, Sunee; TIPDUANGTA, Pramote; TADEE, Pakpoom; KHAODANG, Pakasinee; CHUKIATSIRI, Kridda. Essential oil pharmaceuticals for killing ectoparasites on dogs. **Journal Of Veterinary Science**, v. 25, n. 1, 2024. XMLink. http://dx.doi.org/10.4142/jvs.23189.

TAMBELI, Claudia Herrera; MARTINS, Guilherme Arthur; BARBOSA, Sabrina Legaspe; MACHADO, Tassia Tillemont. Integrative approach to the therapeutic use of *Cannabis* for orofacial pain. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 6, n. 1, p. 1-5, 2023. http://dx.doi.org/10.5935/2595-0118.20230013-en.

TORABI, Atefeh; MADSEN, Frederikke Bahrt; SKOV, Anne Ladegaard. Permeation-Enhancing Strategies for Transdermal Delivery of Cannabinoids. **Cannabis And Cannabinoid Research**, v. 9, n. 2, p. 449-463, 1 abr. 2024. Http://dx.doi.org/10.1089/can.2023.0130.

TREFTS, Elijah; GANNON, Maureen; WASSERMAN, David H.. The liver. **Current Biology**, v. 27, n. 21, p. 1147-1151, nov. 2017. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.019.

VIEIRA, Lindicacia Soares; MARQUES, Ana Emília Formiga; SOUSA, Vagner Alexandre de. O uso de *Cannabis sativa* para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura. **Scientia Naturalis**, v. 2, n. 2, p. 901-919, 2020.

WAKSHLAG, Joseph J; CITAL, Stephen; EATON, Scott J; PRUSSIN, Reece; HUDALLA, Christopher. Cannabinoid, Terpene, and Heavy Metal Analysis of 29 Over-the-Counter Commercial Veterinary Hemp Supplements. **Veterinary Medicine**: Research and Reports, v. 11, p. 45-55, abr. 2020. http://dx.doi.org/10.2147/vmrr.s248712.

WANG, Hui; ZHANG, Xiaoli; WANG, Xiao; ZHANG, Baowen; WANG, Minjing; YANG, Xiaolong; HAN, Xuying; WANG, Rui; REN, Shuguang; HU, Yuhong. Comprehensive Analysis of the Global Protein Changes That Occur During Salivary Gland Degeneration in Female Ixodid Ticks *Haemaphysalis longicornis*. **Frontiers In Physiology**, v. 9, p. 1-16, 22 jan. 2019. Http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2018.01943.

YANG, Ying; JI, Jing; DI, Liuqing; LI, Junsong; HU, Lihong; QIAO, Hongzhi; WANG, Lingchong; FENG, Yibin. Resource, chemical structure and activity of natural polysaccharides against alcoholic liver damages. **Carbohydrate Polymers**, v. 241, p. 116355, ago. 2020. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116355.

ZHANG, Cheng; BJORNSON, Elias; ARIF, Muhammad; TEBANI, Abdellah; LOVRIC, Alen; BENFEITAS, Rui; OZCAN, Mehmet; JUSZCZAK, Kajetan; KIM, Woonghee; KIM, Jung Tae. The acute effect of metabolic cofactor supplementation: a potential therapeutic strategy against non: alcoholic fatty liver disease. **Molecular Systems Biology**, v. 16, n. 4, p. 1-16, abr. 2020. https://doi.org/10.15252/msb.209495.

ZHENG, Zhe; QI, Jianchao; HU, Liqiu; OUYANG, Dongfang; WANG, Huizhen; SUN, Qili; LIN, Lijun; YOU, Lidan; TANG, Bin. A cannabidiol-containing alginate-based hydrogel as novel multifunctional wound dressing for promoting wound healing. **Biomaterials Advances**, v. 134, p. 112560, mar. 2022. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2021.112560.

ŽUGIĆ, Ana; MARTINOVIĆ, Milica; TADIĆ, Vanja; RAJKOVIĆ, Miloš; RACIĆ, Gordana; NEŠIĆ, Ivana; KOREN, Anamarija. Comprehensive Insight into Cutaneous Application of Hemp. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 6, p. 748, 31 maio 2024. Http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics16060748.