



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

**Revisión bibliográfica sobre los efectos del Cannabidiol (CBD) en
el tratamiento del dolor crónico en la especie canina**

**Bibliographical review on the effects of Cannabidiol (CBD) in the
treatment of chronic pain in the canine species**

Autora:

Yolanda Pozo Estivariz

Director:

Manuel Alamán Valtierra

Facultad de Veterinaria

2024

ÍNDICE

1. Resumen	2
1.1. Abstract	2
2. Introducción	3
3. Justificación y objetivos	4
4. Metodología	5
5. Resultados	6
5.1. Qué es el cannabidiol	6
5.1.1. Farmacocinética y farmacodinamia	7
5.1.2. Tolerabilidad	12
5.2. Terapia con cannabis	16
5.2.1 Tratamiento del dolor	16
5.2.2 Osteoartritis	16
6. Conclusiones	19
6.1. Conclusions	19
7. Valoración personal	20
8. Bibliografía	21

1. RESUMEN

El cannabidiol es un fitocannabinoide de creciente interés en la medicina veterinaria para el tratamiento de diferentes patologías, incluyendo dolor, epilepsia, ansiedad y otros (Peng et al., 2022). Estudios recientes revelan la presencia de receptores cannabinoides en la especie canina cuya activación muestra un gran potencial terapéutico (Peng et al., 2022). Se han descrito propiedades analgésicas, antiepilépticas, anticancerígenas, antiinflamatorias, antipsicóticas, ansiolíticas y neuro-protectoras (Peng et al., 2022). A pesar de que hoy en día no se conoce al completo el comportamiento cinético del cannabidiol (CBD) (Gamble et al., 2018), estudios actuales evidencian que factores como el tipo de formulación, la biodisponibilidad, el metabolismo de primer paso, la alimentación previa o la composición química influyen en la concentración y en consecuencia, en la eficacia de los productos basados en el cannabidiol (Fišar et al., 2014; Gamble et al., 2018; Łebkowska-Wieruszewska et al., 2019; Samara et al., 1988; Wakshlag et al., 2020).

En este trabajo nos centramos en los efectos del cannabidiol en el tratamiento del dolor crónico y específicamente en la osteoartritis canina, que representa una de las principales causas de este tipo de dolor (Herrera & Rodríguez, 2023). Los últimos estudios revelan que gracias al tratamiento con CBD estos pacientes consiguen mayor calidad de vida de forma segura reduciendo su dolor y con prácticamente nulos efectos adversos (Verrico et al., 2020).

Palabras claves: Cannabidiol, CBD, fitocannabinoide, especie canina, farmacocinética, seguridad, terapia, tratamiento, dolor, osteoartritis.

1.1. ABSTRACT

Cannabidiol is a phytocannabinoid of growing interest in veterinary medicine for the treatment of different pathologies, including pain, epilepsy, anxiety and others (Peng et al., 2022). Recent studies reveal the presence of cannabinoid receptors in the canine species whose activation shows great therapeutic potential (Peng et al., 2022). Analgesic, anti-epileptic, anticancer, anti-inflammatory, antipsychotic, anxiolytic and neuroprotective properties have been described (Peng et al., 2022). Although the kinetic behavior of cannabidiol (CBD) is not fully understood today (Gamble et al., 2018), current studies show that factors such as formulation type, bioavailability, first-pass metabolism, previous feeding or chemical composition influence the concentration and, consequently, the efficacy of cannabidiol-based products (Fišar et al., 2014; Gamble et al., 2018; Łebkowska-Wieruszewska et al., 2019; Samara et al., 1988; Wakshlag et al., 2020).

In this work we focus on the effects of cannabidiol in the treatment of chronic pain and specifically in canine osteoarthritis, which represents one of the main causes of this type of pain (Herrera & Rodríguez, 2023). The latest studies reveal that thanks to the treatment with CBD these patients achieve a better quality of life in a safe way, reducing their pain and with practically no adverse effects (Verrico et al., 2020).

Key words: Cannabidiol, CBD, phytocannabinoid, canine, pharmacokinetics, safety, therapy, treatment, pain, osteoarthritis.

2. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha avanzado considerablemente en el estudio del sistema endocannabinoide (SEC) y sus funciones. Este sistema tiene gran relevancia para el normal funcionamiento del organismo ya que constituye la base de abundantes funciones homeostáticas como la inmunosupresora, antioxidante, antiinflamatoria y analgésica (Fraguas-Sánchez et al., 2018).

Dentro del sistema cannabinoide se encuentran los fitocannabinoides no psicoactivos, como el Cannabidiol, que tienen afinidad por una secuencia de receptores (Finn, 2020). Al modificar la actividad de estos receptores, el CBD presenta numerosos efectos terapéuticos entre los cuales se observaron propiedades neuroprotectoras, antielépticas, ansiolíticas, antiinflamatorias, anticancerígenas y analgésicas (Peng et al., 2022).

En medicina veterinaria se han realizado estudios, que, además de confirmar la presencia de receptores cannabinoideos en la especie canina, plantean a los derivados del cannabis como un posible agente terapéutico. Entre sus posibles usos se valoraron afecciones neurológicas, salud gastrointestinal, oncología, respuesta inmune y manejo del dolor, tanto agudo como crónico (de Lorimier et al., 2021; McCabe & Cital, 2021; Mosley et al., 2021; Williamson et al., 2021).

Cada vez se conoce más sobre las propiedades y los efectos del cannabidiol, yendo en aumento el número de propietarios que solicitan este tratamiento para sus mascotas con el objetivo de aliviar su dolor (Wallace et al., 2020). Para poder ofrecer la mejor terapia a estos pacientes es muy importante conocer y comprender el mecanismo, la eficacia y los posibles efectos adversos del sistema cannabinoide en los animales.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

En los últimos años ha aumentado mucho el interés en el uso de fitocannabinoides, en concreto el cannabidiol, para el tratamiento de múltiples patologías en la medicina veterinaria. Entre las diversas terapias a las que podemos incorporar el cannabis se incluye el dolor, tratamiento cada vez más solicitado por los propietarios para aliviar a sus mascotas debido a una percepción positiva de su uso. Por ello, conocer la farmacocinética, seguridad y efectos secundarios del CBD favorece su aplicación en tratamientos que disminuyan el dolor crónico, como sucede en la osteoartritis.

Por esta razón, los objetivos principales que busca esta revisión bibliográfica son:

1. Profundizar en el conocimiento sobre la farmacocinética y farmacodinamia del sistema cannabinoide.
2. Estudio de la eficacia, seguridad y efectos secundarios del CBD.
3. Conocer el uso del cannabis para diferentes patologías profundizando en los efectos del Cannabidiol en el tratamiento del dolor crónico en la especie canina.

4. METODOLOGÍA

Para conseguir los objetivos previamente mencionados, se ha realizado una exhaustiva revisión bibliográfica basada en la información actualizada disponible sobre los efectos del cannabidiol en la especie canina en estudios veterinarios, revistas científicas, artículos publicados, libros especializados e informes de ensayos clínicos. Para ello, se han utilizado bases de datos con carácter científico y motores de búsqueda como Pubmed, ScienceDirect, Medline o Google Scholar, además de la versión online Alcorze de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza. Las citas bibliográficas se integrarán en el texto mediante el gestor bibliográfico “Zotero”.

Para centrar la búsqueda se han usado las siguientes palabras clave:

- Cannabidiol / CBD
- Especie canina / Canine species
- Farmacocinética / Pharmacokinetics
- Seguridad / Safety
- Terapia / Therapy
- Tratamiento / Treatment
- Dolor / Pain
- Osteoartritis / Osteoarthritis

5. RESULTADOS

5.1. QUÉ ES EL CANNABIDIOL

Tras años de investigación se han conseguido notables avances llegando a entender el sistema endocannabinoide (SEC) y sus funciones corporales. Este sistema se compone de un conjunto de receptores de cannabinoides, endocannabinoides, enzimas responsables de su síntesis y su catabolismo y genes que codifican estas proteínas. Actualmente se ha adoptado el término “endocannabinoidoma” para este conjunto (Marzo & Wang, 2014). El sistema endocannabinoide es la base para múltiples funciones homeostáticas, realizando una función antioxidante, hipotensora, inmunosupresora, antiinflamatoria y analgésica, convirtiéndose en un sistema considerablemente importante para un correcto funcionamiento del organismo. Se le atribuyen otras funciones como el control del movimiento y la percepción, la regulación del sueño y el apetito, la inhibición de aprendizaje y memoria, regulación de los estados emocionales y neuroprotección en el cerebro o control de las funciones vasomotoras y fertilidad. Además, hay estudios que aluden un papel fisiológico del SEC en la proliferación de células tumorales (Fraguas-Sánchez et al., 2018).

Debido al hallazgo de un sistema cannabinoide endógeno preestablecido, se desarrolló una hipótesis sobre si los fitocannabinoides pudieran interactuar con este sistema endógeno y producir efectos terapéuticos. Dentro de los fitocannabinoides que encontramos en los principios activos de la planta *Cannabis sativa* está el cannabidiol (CBD), presente en un 40% de extracto de la planta (Avendaño Tandazo & Romero Ochoa, 2023), y el THC.

En los últimos años el cannabidiol ha destacado por su potencial terapéutico para múltiples patologías por no tener los efectos psicoactivos del Δ^9 -THC (Finn, 2020). El CBD tiene afinidad por varios receptores que al modular su actividad muestra un gran potencial terapéutico incluyendo propiedades neuroprotectoras, antiepilépticas, ansiolíticas, antipsicóticas, antiinflamatorias, analgésicas y anticancerígenas (Peng et al., 2022).

Respecto a la medicina veterinaria, hay estudios que revelan la presencia del sistema endocannabinoide en la especie canina reconociendo receptores cannabinoides o sus ligandos en la piel y apéndices cutáneos de perros sanos y con dermatitis atópica (Barbero et al., 2018; Campora et al., 2012; Chiocchetti, De Silva, et al., 2022; Chiocchetti, Salamanca, et al., 2022; Mercati et al., 2012), tracto gastrointestinal (Dall’Aglio et al., 2010; Galiazzo et al., 2018), sistema nervioso central y periférico (Chiocchetti et al., 2019; Freundt-Revilla et al., 2017), articulaciones (Valastro et al., 2017) y embrión (Pirone et al., 2015).

5.1.1. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

La farmacocinética engloba desde la absorción del fármaco hasta su distribución corporal y su metabolización (Chillistone & Hardman, 2017). Hay varios factores que influyen en los fármacos al cruzar las membranas celulares por difusión pasiva como son: la velocidad, determinada por el tamaño molecular, la solubilidad en lípidos, la afinidad por unirse a proteínas y el grado de ionización (Chillistone & Hardman, 2017). A pesar de que se han realizado estudios sobre la farmacocinética del cannabidiol en perros no se conoce al completo su comportamiento cinético (Gamble et al., 2018).

Es imprescindible conocer bien la consistencia química del cannabis y entender el sistema endocannabinoide para poder desarrollar productos farmacéuticos con distintos fines terapéuticos. El SEC está formado por ligandos endógenos, donde mayoritariamente destacan la anandamida (AEA) y el 2-araquidonoilglicerol, enzimas y receptores (CBR) ubicados por todo el cuerpo (Costa et al., 2007; Tham et al., 2019; B. F. Thomas et al., 1998).

Los cannabinoides tienen varias vías y efectos de señalización de forma independiente al tipo de ligando cannabinoide, ya sea fitocannabinoide, endocannabinoide o sintético (Legare et al., 2022). Estas sustancias se relacionan primordialmente con proteínas GPCR, como los receptores cannabinoides tipo 1 (CB₁) y tipo 2 (CB₂) y el receptor 55 acoplado a proteína G (GPR55), o con canales TRP, receptores de potencial transitorio que participan en la regulación de la nocicepción y el dolor (Galán Martínez et al., 2015), como el receptor TRPV1, con el objetivo de producir una respuesta celular. Los receptores CB₁ son los GPCR que encontramos en mayor cantidad esencialmente distribuidos por todo el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central (SNC), principalmente en el hipocampo, cerebelo y ganglios basales (Qin et al., 2008). Los receptores CB₂ se expresan mayoritariamente en células y tejidos inmunes incluyendo timo, bazo, amígdalas, linfocitos y macrófagos (Bian et al., 2019; Costa et al., 2007; De Petrocellis et al., 2011). Según qué receptores se activen, varían las vías de acción produciendo diferentes efectos fisiológicos sobre el dolor, el apetito, el estado de ánimo, la inmunología, la actividad neuronal, las neoplasias y la motilidad (Figura 1) (Legare et al., 2022).

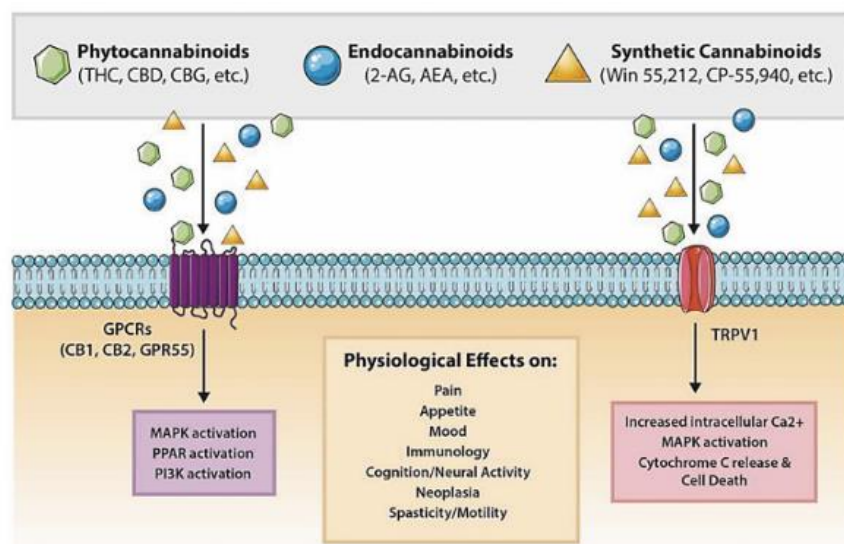


Figura 1. Vías y efectos de señalización de forma independiente al tipo de ligando cannabinoide ya sea fitocannabinoide, endocannabinoide o sintético (Legare et al., 2022).

Los fitocannabinoides de mayor interés son el CBD y el THC. Ambos se originan naturalmente en su forma ácido carboxílico, como el ácido tetrahidrocannabidiol (THCA) y el ácido cannabidiol (CBDA), creados a partir de un mismo precursor, el ácido cannabigerólico (CBGA) (Leishman et al., 2018; Leweke et al., 2012) (Figura 2). La descarboxilación es un paso imprescindible para conseguir incrementar la potencia y afinidad de unión de estos fitocannabinoides a los receptores cannabinoides, con el objetivo de poder alcanzar unos efectos farmacológicos más seguros cuando estas sustancias se administren con fines terapéuticos (Leishman et al., 2018; Leweke et al., 2012; Pan et al., 2009).

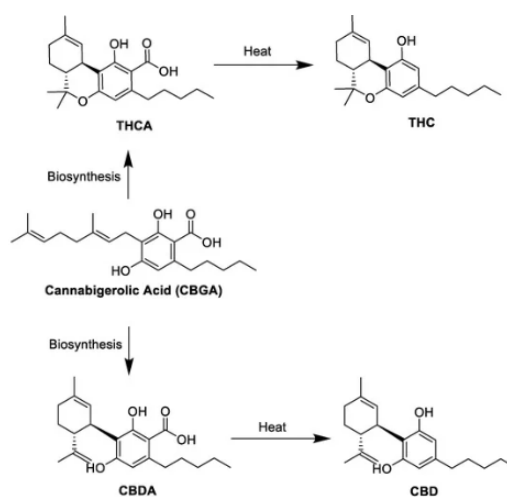


Figura 2. Biosíntesis de los fitocannabinoides ácidos Δ^9 -THCA y CBDA y su posterior descarboxilación en sus formas activas Δ^9 -THC y CBD (Ladha et al., 2020; Leishman et al., 2018; Leweke et al., 2012)

Se conoce que el THC es un fitocannabinoide con efectos psicotrópicos (Costa et al., 2007). Esto se debe a que el THC es un agonista de los receptores CB₁ y agonista parcial de los CB₂ activando de esta manera los receptores de los cannabinoides a través de la disminución de los mecanismos neuronales que se encargan de excitar la regulación negativa del receptor y simultáneamente, inhibiendo la liberación de neurotransmisores (Watanabe et al., 2005).

El CBD es un fitocannabinoide no psicotrópico que, a dosis elevadas, es capaz de modular los efectos intoxicantes del THC mediante mecanismos dependientes de los receptores cannabinoides tipo 1, a pesar de la disminuida afinidad del CBD con estos receptores (Hegde et al., 2015). Cuando el CBD se agrega junto al THC puede incrementar la expresión del receptor CB₁ (Hayakawa et al., 2008). El antagonismo del cannabidiol con los receptores CB₁ podría estar vinculado con su capacidad de actuar como modulador alostérico negativo del THC respecto a estos receptores (Juknat et al., 2013). Cuando las formulaciones se basan en el cannabidiol conteniendo un valor inferior al 0'3% de THC, el producto carece de propiedades psicoactivas (Shannon et al., 2019).

El cannabidiol es capaz de activar determinados canales TRP entre los cuales encontramos canales TRP de anquirina tipo 1 (TRPA1), vallinoide tipo 1 (TRPV1) y tipo 2 (TRPV2) (Bisogno et al., 2001; Petrocellis et al., 2008; Qin et al., 2008), mientras paralelamente antagoniza el canal TRP de la melastanina tipo 8 (TRPM8) (Petrocellis et al., 2008). Es significativo recalcar que la activación y más tarde desensibilización de TRPV1 y TRPV2 fundamentan varias acciones antihiperálgicas del CBD (Costa et al., 2004, 2007; Qin et al., 2008), esto se debe a que estos canales están íntimamente ligados a la transducción del dolor inflamatorio y crónico a nivel periférico y espinal (Levine & Alessandri-Haber, 2007). Probablemente debido a los efectos sobre estos receptores junto a su acción estimulante directa o indirecta en la adenosina (Carrier et al., 2006) y 5-HT (Campos & Guimarães, 2008; Costa et al., 2007; Resstel et al., 2009; E. B. Russo et al., 2005), el cannabidiol potencie varios efectos terapéuticos del THC, a la vez que neutraliza algunos efectos adversos de esta sustancia entre los que encontramos sedación, efectos psicotrópicos, taquicardia e hiperfagia. De esta manera se consigue administrar dosis más altas y eficaces de THC al coadministrar la sustancia junto al CBD (E. Russo & Guy, 2006).

En relación a la metabolización de los cannabinoides hay evidencias farmacológicas que afirman que debido a su alta propiedad lipofílica, con baja solubilidad acuosa (Ghovanloo et al., 2018; Ross et al., 2008), son capaces de acceder a sitios de acción intracelulares mostrando incrementos en las concentraciones de calcio en diferentes células (Ligresti et al., 2006), incluyendo neuronas de hipocampo (Drysdale et al., 2006). La activación de los receptores CB₂ inhibe la adenilato ciclasa

e inicia la proteína quinasa produciendo un aumento de los niveles de calcio intracelular (Bian et al., 2019; Nabissi et al., 2013). La homeostasis del calcio junto a las acciones que realiza el cannabidiol sobre las mitocondrias confieren la base de esta sustancia para sus funciones neuroprotectoras y anticancerígenas (García-Arencibia et al., 2007; Iuvone et al., 2009; Massi et al., 2004; Ryan et al., 2009). Los gliomas y glioblastomas son un tipo de neoplasias malignas altamente invasivas que se encuentran en el cerebro (Omuro & DeAngelis, 2013). A pesar de no conocer el mecanismo de acción al completo, hay estudios y ensayos que sugieren que el Δ^9 -THC, modulado por el cannabidiol, es capaz de disminuir la vascularización del tumor favoreciendo la muerte celular y restringiendo la metástasis (Blázquez et al., 2004; Rocha et al., 2014; Torres et al., 2011).

Además de estas propiedades, el cannabidiol tiene importantes acciones antiinflamatorias (Capasso et al., 2008; Carrier et al., 2006; Costa et al., 2004; Pan et al., 2009). Los receptores de cannabinoides tipo 1 y tipo 2 tienen una importante función al modular la liberación de citocinas en el sistema inmunológico (Bakas et al., 2017). La estimulación del CB₂ induce la apoptosis, elimina los autoanticuerpos y la proliferación celular, concediendo un efecto inhibitor general sobre los procesos inflamatorios (Costa et al., 2007). El CBD muestra afinidad prácticamente nula por los receptores CB₁ y CB₂, por ello se podría pensar que esta sustancia tiene una conducta antagonista funcional de los efectos agonistas mediados por los receptores de cannabidiol (A. Thomas et al., 2007). Sin embargo, el cannabidiol incrementa considerablemente los niveles de anandamida al inhibir la actividad de la amida hidrolasa de ácido graso (FAAH), impidiendo de esta manera la absorción celular de la AEA (Ligresti et al., 2006; Ryan et al., 2009; Watanabe et al., 1998). La AEA es un cannabinoide endógeno agonista parcial de los receptores CB₁ y CB₂ en altas concentraciones nanomolares, además de ser un potente agonista parcial del receptor GPR55 y agonista completo del receptor TRPV1 (Legare et al., 2022).

El cannabidiol es una molécula altamente lipófila que en medicina veterinaria se administra normalmente por vía oral (R C Coelho et al., 2021). En relación a la biodisponibilidad oral del CBD se realizó un estudio donde los resultados concluyeron la baja absorción de la sustancia (Samara et al., 1988). De acuerdo con este estudio, se realizó otro con el objetivo de valorar la biodisponibilidad oral del cannabidiol donde esta resultó ser muy baja llegando a ser inferior al 19% (Samara et al., 1988). La baja biodisponibilidad podría deberse a un metabolismo de primer paso que supone una gran limitación (R C Coelho et al., 2021). Varios estudios han evaluado la farmacocinética del cannabidiol tras su administración oral como materia prima seca en cápsulas de gelatina, perlas de aceite microencapsuladas, masticables suaves, extractos de cáñamo mezclados con diferentes tipos de aceite y extractos de hierbas de cannabis enriquecidos con

CBD. Los que dieron mejor resultado y mayor concentración en plasma fueron las formulaciones a base de aceite de cannabidiol y los masticables suaves. Esto indica que el tipo de formulación tiene una gran influencia en la absorción del CBD (Gamble et al., 2018; Samara et al., 1988; Wakshlag et al., 2020).

Hay evidencias científicas que aseguran que el cannabidiol sufre un importante metabolismo en el hígado, tras encontrar diversos metabolitos en la orina canina (Samara et al., 1990). Ante este inconveniente de la vía oral del cannabidiol debido a su baja absorción, se buscaron otras vías de administración con el objetivo de evitar o reducir el metabolismo de primer paso y aumentar las concentraciones en el plasma. La Universidad de Perugia realizó un estudio donde evaluó si la biodisponibilidad del CBD aumenta tras la administración oral transmucosa (OTM) en comparación con el tratamiento oral (Della Rocca et al., 2023). Finalmente los resultados mostraron que la administración OTM no consiguió aumentar la biodisponibilidad del cannabidiol respecto a la administración oral concluyendo que el CBD se absorbe en el tracto gastrointestinal (Della Rocca et al., 2023).

Se realizó un estudio sobre la influencia de los efectos de la alimentación en la farmacocinética del CBD y THC. Tras su administración oral no se hallaron niveles de cannabidiol en plasma, sin embargo, el THC consiguió alcanzar niveles máximos plasmáticos de forma más rápida en perros en ayunas que en alimentados. Estos datos demostraron que los alimentos influyeron frenando y reduciendo la absorción de THC, seguramente a causa de la barrera física que se formó por el bolo alimenticio entre las vellosidades del intestino delgado y el THC (Łebkowska-Wieruszewska et al., 2019). Aunque no se encontraron concentraciones plasmáticas de CBD en el estudio (Łebkowska-Wieruszewska et al., 2019), los resultados se pueden extrapolar al cannabidiol ya que este tiene una forma de actuar parecida al THC con respecto a su PK en condiciones de ayunas y alimentación, esto se debe a que molecularmente son estructuras muy parecidas (Marsh & Smid, 2020).

Otro factor a tener cuenta es la variación de la composición química de los diferentes productos de cannabis con fines terapéuticos, ya que producen como resultado variaciones significativas en las respuestas farmacológicas (Fišar et al., 2014). Esto se ve reflejado en un estudio que analizó una gran variedad de extractos de cannabis medicinal y aceites de cannabis. Los resultados mostraron una gran variación en la composición química entre unos productos y otros, donde la concentración del cannabidiol oscilaba desde un 0% a un 51'7% en extractos de cannabis medicinal, y entre un 0% y 8'9% en aceites de cannabis (Fišar et al., 2014).

5.1.2. TOLERABILIDAD

Se han realizado varios estudios con el objetivo de describir y conocer la seguridad y los posibles efectos adversos (EA) de los tratamientos con cannabidiol vía oral. Entre ellos, se desarrolló una investigación con el propósito de determinar la seguridad y tolerabilidad en la especie canina de una dosis creciente de tres formulaciones diferentes de aceite de cannabis: CBD, THC y CBD junto con THC, realizándose una comparativa entre los grupos y un grupo placebo (D. Vaughn et al., 2020). Los resultados revelaron que un incremento en la dosis de la formulación del aceite compuesto principalmente con cannabidiol es tan seguro como el placebo y más seguro que el incremento de dosis que mayoritariamente llevan THC (D. Vaughn et al., 2020). Del total de efectos adversos que se experimentaron, la gran mayoría fueron leves (94'9%), unos pocos moderados (4'4%) y una minoría graves o significativos (0'8%) (Figura 3) (D. Vaughn et al., 2020). Estos EA se presentaron como aturdimiento e hipotermia, o neurológicos con ataxia, fundamentalmente en los dos aceites que llevaban THC. En los dos grupos, un gran número de los efectos adversos correspondían al tracto gastrointestinal, lo cual podría relacionarse con molestias por la sonda oral, el volumen del aceite y/o el aceite portador MCT (Figura 4) (D. Vaughn et al., 2020). Por ello se concluye que los aceites con predominio de cannabidiol son más seguros y mejor tolerados en la especie canina que las formulaciones con mayor contenido de THC (Figura 5) (D. Vaughn et al., 2020).

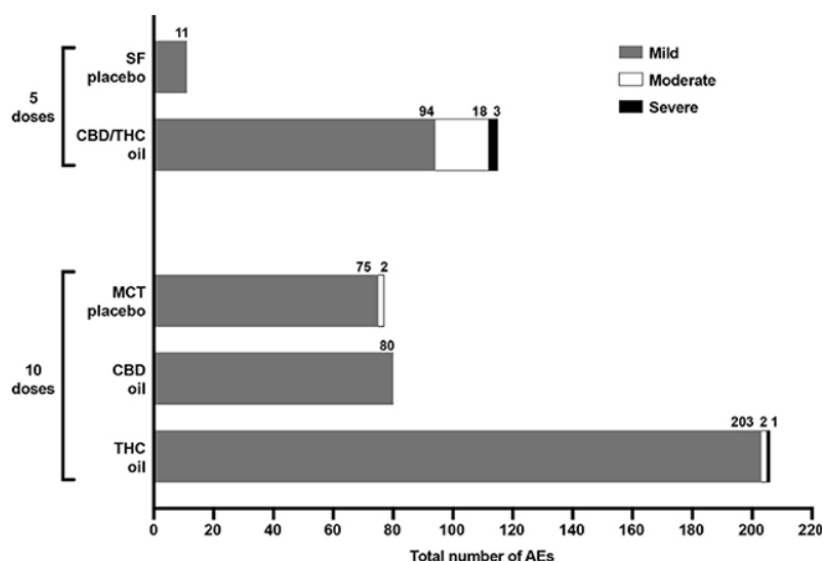


Figura 3. Número total y gravedad (leve, moderada, grave) de los efectos adversos observados en cinco dosis crecientes de placebo de aceite SF (n = 4) y aceite de CBD/THC (n = 3 o 4) y diez dosis crecientes de placebo de aceite MCT (n = 4), aceite de CBD (n = 4) y aceite de THC (n = 3 o 4). No se experimentaron EA moderados o graves con el aceite de CBD y el aceite SF (D. Vaughn et al., 2020).

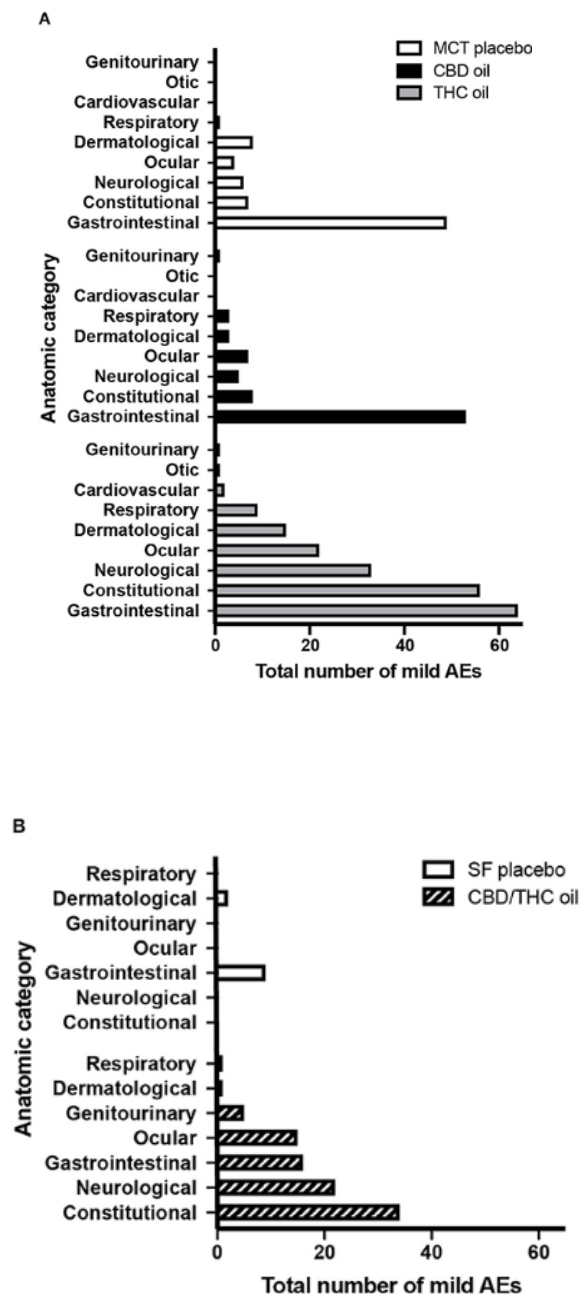


Figura 4. Número total de efectos adversos clasificados anatómicamente. Los EA fueron principalmente leves (94,9%). (A) Los EA leves en diez dosis de placebo de aceite MCT ($n = 4$), aceite de CBD ($n = 4$) o aceite de THC ($n = 3$ o 4). (B) Efectos adversos leves en cinco dosis de placebo de aceite SF ($n = 4$) o aceite de CBD/THC ($n = 3$ o 4). Gastrointestinal = náuseas, vómitos, diarrea u otros (hematemesis o sangre o moco en las heces); Constitucional = letargo, hiperestesia, hipotermia u otros (pérdida de peso, hipertensión, cejas levantadas y sin parpadeo, postura anormal, vocalización); Neurológico = temblor (incluido hipo) o ataxia; Ocular = midriasis u otros (epífora, conjuntivitis, blefaroespasma); Dermatológico = prurito u otros (ulceración cutánea, púrpura, alopecia, eritema, granuloma); Respiratorio = secreción nasal o bradipnea; Cardiovascular = bradicardia; Ótico = inflamación del oído externo; Genitourinario = incontinencia urinaria o hematuria (D. Vaughn et al., 2020).

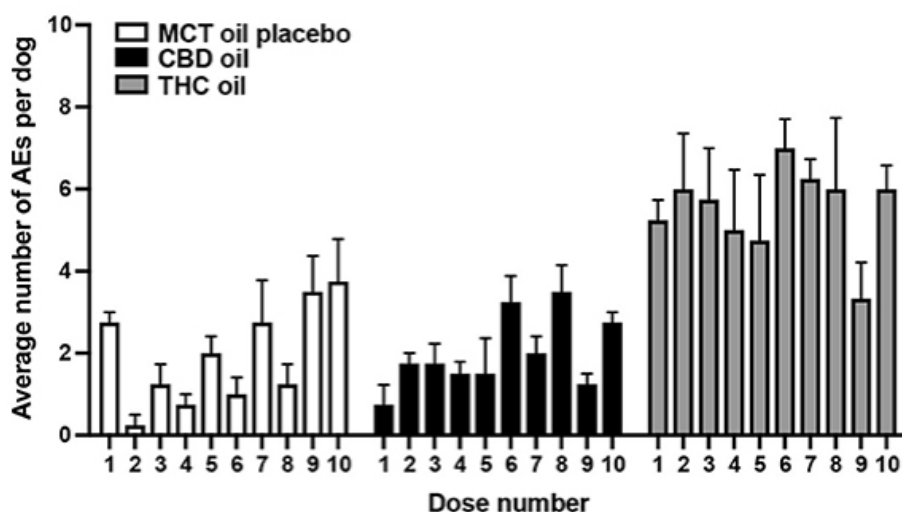


Figura 5. Número promedio de efectos adversos por perros y dosis de aceite administrada. (A) Se administraron diez dosis de placebo de aceite MCT ($n = 4$), aceite de CBD ($n = 4$) o aceite de THC ($n = 3$ o 4). (B) Se administraron diez dosis de placebo de aceite SF ($n = 4$) y cinco dosis de aceite de CBD/THC ($n = 3$ o 4) (D. Vaughn et al., 2020).

Se realizó en Canadá un estudio sobre la tolerabilidad al administrar CBD, tanto como dosis única (Gamble et al., 2018; D. Vaughn et al., 2020; D. M. Vaughn et al., 2021), como para uso prolongado, momento en el que debido a su propiedad lipofílica, la sustancia es capaz de acumularse (Di Salvo et al., 2023). Sus objetivos eran evaluar la seguridad y farmacocinética tras la administración de diferentes dosis por vía oral repetida. Los perros toleraron correctamente la administración reiterada de CBD sin mostrar síntomas clínicos relevantes. A pesar de estos resultados favorecedores, las investigaciones se centraron principalmente en el tratamiento a corto y medio plazo, de 4 a 6 semanas, proporcionando un conocimiento limitado sobre la tolerabilidad del CBD en perros en un tratamiento más prolongado (Di Salvo et al., 2023).

Debido a la falta de información sobre la dosificación de cannabidiol a largo plazo, se realizó un estudio en el cual se recopilaron datos sobre la farmacocinética de una dosis única, la bioquímica sérica preliminar de 12 semanas y los recuentos sanguíneos completos donde se indican las vidas medias farmacocinéticas cortas del CBD en la especie canina (Deabold et al., 2019). Los resultados fueron favorables ya que no se encontraron cambios en el examen físico y pocas variaciones en el hemograma completo y los parámetros químicos séricos, aludiendo la relativa seguridad tras las 12 semanas de suplementación oral de cannabidiol (Deabold et al., 2019). Toda la información actual nos sugiere que, a pesar de que hay que investigar más y conocer mejor la seguridad y los posibles efectos adversos del cannabidiol durante los diferentes tratamientos posibles, los nutracéuticos de cáñamo abundantes en CBD parecen ser seguros en perros adultos sanos (Deabold et al., 2019). Dentro del estudio también se analizaron los efectos adversos de

administrar vía oral dos veces al día durante 12 semanas un producto basado en cannabidiol a una dosis de CBD de 2mg/kg. De un total de 1344 períodos de observación que se realizaron, se encontraron 53 momentos adversos siendo el signo más frecuente las heces blandas, que aparecieron en 44 ocasiones (3'3%), seguido de vómitos en 6 circunstancias (0'45%) (Deabold et al., 2019).

En el año 2022 se publicó otro estudio sobre la tolerabilidad y aptitud del cannabidiol, libre de THC, durante un tratamiento vía oral de 6 meses respecto al placebo en perros clínicamente sanos (Bradley et al., 2022). Los resultados de este estudio se asemejan mucho al realizado durante 12 semanas mencionado anteriormente, ya que no se experimentaron efectos adversos clínicamente significativos que comprometieran el estado de salud y bienestar de los animales a lo largo de todo el tratamiento (Bradley et al., 2022). Tras recopilar datos diarios sobre la calidad de vida de los perros, no se detectó ninguna diferencia clínicamente relevante entre los grupos de placebo y CBD (Figura 6), por ello se concluyó que el bienestar general de los pacientes sanos no se vio perjudicado por la administración de cannabidiol durante un tratamiento a largo plazo (Bradley et al., 2022).

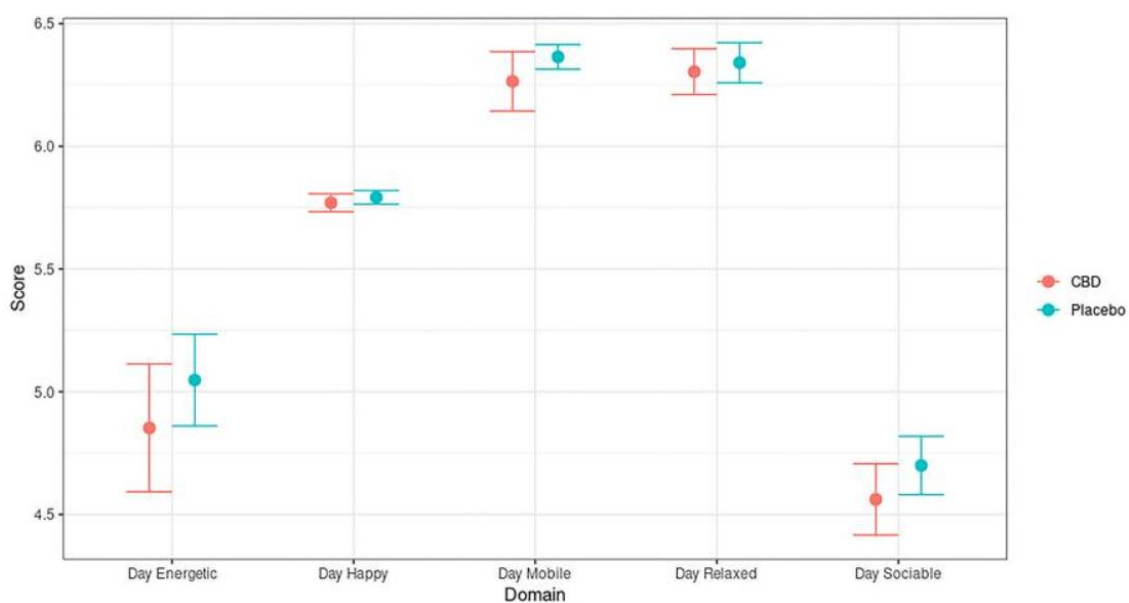


Figura 6. Evaluación diaria de la calidad de vida (CdV) en cinco dominios en perros que recibieron dosis de CBD (rojo) y placebo (azul), donde una puntuación de 7 es el máximo y 1 es el valor mínimo posible para cada dominio. Los valores representan la media y los intervalos de confianza del 95% de 1.001 encuestas del grupo de CBD y 1.097 encuestas del grupo de placebo (Bradley et al., 2022).

5.2. TERAPIA CON CANNABIDIOL

Cada vez se valora más el suplemento de cannabis como alternativa para tratar trastornos de salud en perros y gatos llegando a preferirse a las terapias convencionales (Wallace et al., 2020). Encuestas realizadas en los Estados Unidos mostraron que casi el 60% de los dueños que administraban cannabidiol a sus perros y gatos era para el tratamiento de osteoartritis (OA), convulsiones, cáncer o ansiedad (L. R. Kogan et al., s. f.). Los beneficios más repetidos según las respuestas fueron alivio del dolor, reducción de la inflamación, mejora del sueño y disminución de la ansiedad. En general las percepciones sobre el uso de CBD tanto de los dueños de las mascotas como de los veterinarios son positivas a pesar de que los conocimientos sobre los efectos terapéuticos y tóxicos de los productos cannabinoides sean limitados (L. Kogan et al., 2019).

Estudios confirman el gran potencial terapéutico que muestra el cannabidiol para el tratamiento de diversas patologías: dolor agudo y crónico, convulsiones, tumores cerebrales, ansiedad, oncología y respuesta inmune entre otros (de Lorimier et al., 2021; Mosley et al., 2021; Peyton et al., 2021; Williamson et al., 2021).

5.2.1. TRATAMIENTO DEL DOLOR

El uso empírico del *Cannabis* como agente medicinal para aliviar el dolor ha sido utilizado desde muchos años atrás. Tras investigaciones sobre la planta pronto se descubrió la influencia del sistema endocannabinoide en la modulación del dolor (Walker & Huang, 2002). El SEC participa en el proceso completo fisiopatológico del dolor donde se engloban la transducción, transmisión, modulación y percepción interviniendo en los estímulos de dolor tanto aferente como eferente (Mosley et al., 2021).

Se han realizado múltiples estudios clínicos en varios modelos animales de dolor consiguiendo resultados positivos de la influencia del CBD en el tratamiento de diversas enfermedades. Se han evidenciado los efectos que tiene el CBD como analgésico, reduciendo los fenómenos de hiperalgesia y alodinia mecánica o térmica (Mosley et al., 2021).

5.2.2. OSTEOARTRITIS

Actualmente la osteoartritis es una de las enfermedades crónicas más habituales en la medicina humana responsable de una importante fuente de dolor y discapacidad (Glyn-Jones et al., 2015; Pereira et al., 2015). No existe cura para esta enfermedad y la terapia incluye alivio del dolor mediante el uso de fármacos (Mlost et al., 2020). La mayoría de estudios clínicos describen la eficacia de coadministrar CBD y Δ^9 -THC, con dosis 2'5 mg y 2'7 mg respectivamente, en un spray

para la mucosa oral para tratamientos desde una a varias semanas (Mlost et al., 2020). Tras evaluar el tratamiento con los pacientes, se concluyó una reducción del dolor, una mejor calidad de sueño y una reducción del insomnio y fatiga (Hoggart et al., 2015; Johnson et al., 2010, 2013; Verrico et al., 2020). En varios estudios se demostró que el CBD es seguro en humanos causando efectos adversos leves como ataxia, sedación, náuseas o disminución del apetito (Cuñetti et al., 2018; Devinsky et al., 2018; Manini et al., 2015; Taylor et al., 2018). A pesar de los resultados positivos de administrar cannabidiol, no es posible probar los efectos del CBD en personas sanas con tratamiento crónico (Martin-Santos et al., 2012; Schoedel et al., 2018).

En medicina veterinaria, la osteoartritis (OA) canina es una enfermedad degenerativa que se caracteriza por ser una de las principales causas de dolor crónico en esta especie (Herrera & Rodríguez, 2023). Se presenta con claudicación de uno o más miembros perjudicando la calidad de vida del animal (Furtado de Álava, 2019). Esta artropatía produce degeneración en las articulaciones móviles causando deterioro y pérdida del cartílago articular hialino, y, en consecuencia, formación de tejido óseo en la superficie y márgenes articulares e inflamación intermitente de la membrana sinovial (Renberg, 2005). En muchas ocasiones es una enfermedad que se asocia al inicio como un signo común de envejecimiento del paciente (Rychel, 2010), por ello su diagnóstico se suele realizar en etapas avanzadas donde el dolor crónico puede alterar el comportamiento y actitud del animal (Peñuela Correa, 2016).

Se han realizado múltiples estudios para categorizar y determinar la eficacia del cannabidiol en el tratamiento del dolor asociado a osteoartritis. Entre todos ellos, en Uruguay se realizó un estudio concreto sobre el dolor crónico de un labrador retriever con OA donde se evidenció la disminución del dolor en un 32% al tercer día de administrar cannabidiol vía oral. Además, se notificó una notable mejora de la calidad de vida facilitando al paciente un mayor confort y movilidad en su vida diaria sin presentar efectos adversos aparentes (Furtado de Álava, 2019). Con el objetivo de evaluar su eficacia terapéutica y ampliar conocimientos se realizó otro estudio clínico que consistía en una única inyección liposomal vía subcutánea de CBD en perros diagnosticados de osteoartritis canina (Shilo-Benjamini et al., 2023). Tras 6 semanas de la administración de cannabidiol los pacientes sufrieron EA mínimos y se demostró una significativa reducción del dolor alcanzando un mayor bienestar (Shilo-Benjamini et al., 2023).

Debido al creciente interés y la falta de información en estudios controlados con placebo, se realizó un estudio donde se recopiló datos sobre la administración a corto plazo de cannabidiol en varios perros diagnosticados con osteoartritis (Verrico et al., 2020). Los resultados mostraron que el tratamiento con CBD logró reducir el dolor crónico (figura 7) y mejorar su aptitud durante

la realización de diferentes movimientos (figura 8) (Verrico et al., 2020). Estos resultados nos informan sobre las propiedades antiinflamatorias del CBD frente a los casos de OA canina consiguiendo mejorar la calidad de vida de los pacientes de forma segura (Verrico et al., 2020).

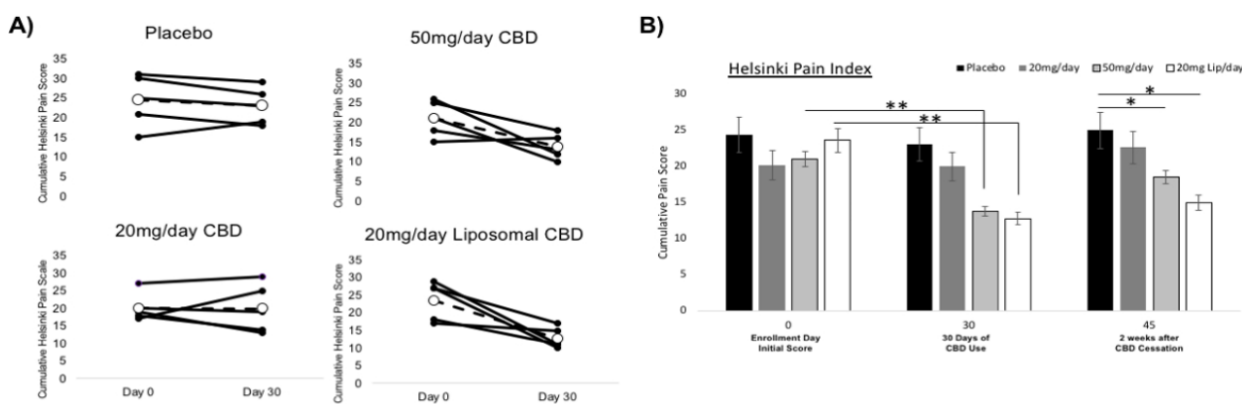


Figura 7. Se inscribieron veinte grandes caninos domésticos con diagnóstico afirmativo de osteoartritis en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. A los animales se les administró placebo de aceite de coco, 20 mg/día de CBD puro, 50 mg/día de CBD puro o 20 mg/día de CBD liposomal. Los propietarios evaluaron a sus animales mediante el Índice de Dolor Crónico de Helsinki (HPCI) los días 0, 30 y 45. A. Los valores individuales del HPCI se representaron para cada cohorte de estudio los días 0 y 30. B. Los valores del HPCI de cohorte se representaron en los días 0, 30 y 45. Barras de error \pm SD. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ según la prueba t de Student de dos colas (Verrico et al., 2020).

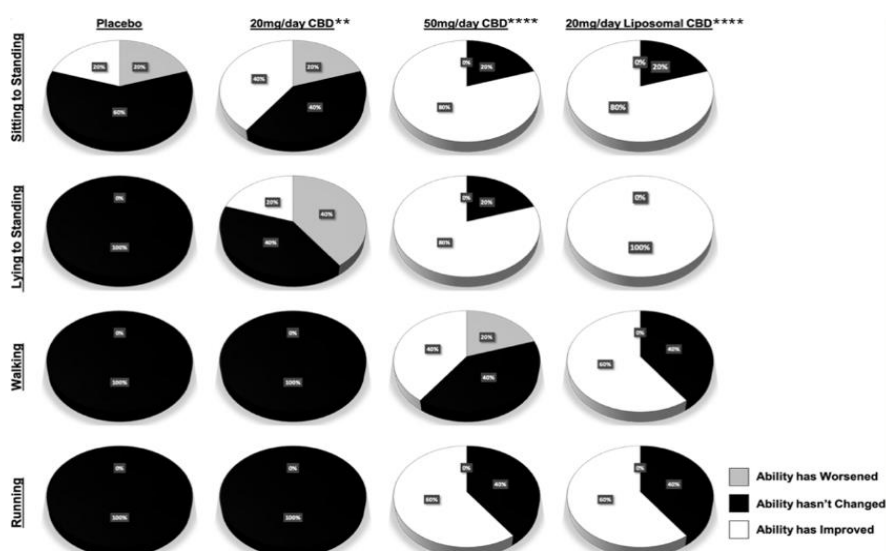


Figura 8. Los sujetos caninos inscritos en el estudio fueron calificados por el veterinario (ciego) del estudio los días 0 y 30 usando una escala de 1 (mejor) a 5 (peor) para cuatro movimientos diferentes que consistían en sentarse a pararse, acostarse a pararse, caminar y correr. Los datos se representan como gráficos circulares que indican el porcentaje de cada cohorte que mostró mejora, empeoramiento o ningún cambio en la condición de los animales inscritos en cada grupo de estudio. ** $p < 0,01$, **** $p < 0,001$ por chi-cuadrado de Pearson (Verrico et al., 2020).

6. CONCLUSIONES

- I. El cannabidiol es un fitocannabinoides con múltiples efectos terapéuticos que se encuentra entre los principios activos de la planta *Cannabis sativa*.
- II. Según qué receptores se activen los ligandos cannabinoides pueden tener diferentes efectos fisiológicos sobre el dolor, el apetito, el estado de ánimo, la inmunología, la actividad neuronal, las neoplasias y la motilidad.
- III. Varios factores como la formulación, metabolización, ingesta de alimentos y composición química influyen en la biodisponibilidad y concentración del CBD.
- IV. Los productos a base de cannabidiol son aparentemente seguros y eficaces, con prácticamente nulos efectos adversos.
- V. Debido a la falta de información sobre los efectos del CBD a largo plazo es importante seguir investigando para conocer todo su potencial terapéutico y tolerabilidad.
- VI. El cannabidiol es un producto en auge que cada vez más gente usa y pide como tratamiento del dolor para sus mascotas.
- VII. El CBD mejora la calidad de vida de los pacientes diagnosticados de OA canina e incrementa su aptitud a la hora de realizar varios movimientos.

6.1. CONCLUSIONS

- I. Cannabidiol is a phytocannabinoid with multiple therapeutic effects found among the active principles of the *Cannabis sativa* plant.
- II. Depending on which receptors are activated, cannabinoid ligands can have different physiological effects on pain, appetite, mood, immunology, neuronal activity, neoplasms and motility.
- III. Various factors such as formulation, metabolization, food intake and chemical composition influence the bioavailability and concentration of CBD.
- IV. Cannabidiol-based products are apparently safe and effective, with virtually no adverse effects.
- V. Due to the lack of information on the long-term effects of CBD it is important to continue research to know its full therapeutic potential and tolerability.
- VI. Cannabidiol is a booming product that more and more people are using and requesting as a pain treatment for their pets.
- VII. CBD improves the quality of life of patients diagnosed with canine OA and increases their ability to perform various movements.

7. VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este trabajo me ha permitido aprender en diferentes ámbitos. Por un lado, he podido adquirir conocimientos sobre un tema no solo de interés personal sino también en auge a nivel mundial, llegando a profundizar en todo lo relacionado al cannabidiol y sus posibles aplicaciones en el mundo veterinario, y en concreto, en el tratamiento del dolor crónico. Por otro lado, el tiempo invertido en la realización del trabajo me ha permitido aprender cómo gestionar las fuentes de información para conseguir encontrar referencias bibliográficas fiables, cómo escribir un texto de carácter científico y cómo utilizar gestores bibliográficos. Además, muchos de los artículos científicos publicados se encontraban en inglés lo que me ha mostrado la gran importancia de manejar y hacer uso del idioma. Por todo ello, me he visto capaz de realizar una revisión bibliográfica de manera correcta.

Me gustaría agradecer a mi tutor, Manuel Alamán, su paciencia, tiempo y apoyo incondicional que me ha mostrado desde el primer momento, confiando en mí y en mi criterio a la hora de realizar este Trabajo de Fin de Grado.

Además, quisiera mencionar a todos mis amigos, tanto los que me han acompañado desde niña, como los que he ganado a lo largo de estos maravillosos años de carrera.

Por último, todo esto no hubiera sido posible sin el apoyo de mi familia a quien jamás podré devolver todo lo que me han dado. Mi padres, Yolanda y Joaquín, mis hermanos, Andrea y David y mi abuelo, Joaquín. Han sido siempre ellos los que me han apoyado y nunca han dejado de confiar en mí.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Avendaño Tandazo, L. E., & Romero Ochoa, N. J. (2023). *Comparación del porcentaje de CBD en el aceite de cannabis (Cannabis sativa L.) obtenido por dos solventes orgánicos, determinando el solvente con mejor rendimiento* [bachelorThesis]. <http://dspace.ups.edu.ec/handle/123456789/25724>
- Bakas, T., van Nieuwenhuijzen, P. S., Devenish, S. O., McGregor, I. S., Arnold, J. C., & Chebib, M. (2017). The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABAA receptors. *Pharmacological Research*, 119, 358-370. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.02.022>
- Barbero, R., Vercelli, C., Cuniberti, B., Della Valle, M. F., Martano, M., & Re, G. (2018). Expression of functional TRPV1 receptor in primary culture of canine keratinocytes. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 41(6), 795-804. <https://doi.org/10.1111/jvp.12694>
- Bian, Y., He, X., Jing, Y., Wang, L., Wang, J., & Xie, X.-Q. (2019). Computational systems pharmacology analysis of cannabidiol: A combination of chemogenomics-knowledgebase network analysis and integrated in silico modeling and simulation. *Acta Pharmacologica Sinica*, 40(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0071-1>
- Bisogno, T., Hanuš, L., De Petrocellis, L., Tchilibon, S., Ponde, D. E., Brandi, I., Moriello, A. S., Davis, J. B., Mechoulam, R., & Di Marzo, V. (2001). Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: Effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British Journal of Pharmacology*, 134(4), 845-852. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704327>
- Blázquez, C., González-Feria, L., Álvarez, L., Haro, A., Casanova, M. L., & Guzmán, M. (2004). Cannabinoids Inhibit the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Gliomas. *Cancer Research*, 64(16), 5617-5623. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-3927>
- Bradley, S., Young, S., Bakke, A. M., Holcombe, L., Waller, D., Hunt, A., Pinfold, K., Watson, P., & Logan, D. W. (2022). Long-term daily feeding of cannabidiol is well-tolerated by healthy dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 977457. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.977457>
- Campora, L., Miragliotta, V., Ricci, E., Cristino, L., Di Marzo, V., Albanese, F., Federica Della Valle, M., & Abramo, F. (2012). Cannabinoid receptor type 1 and 2 expression in the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis. *American Journal of Veterinary Research*, 73(7), 988-995. <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.7.988>
- Campos, A. C., & Guimarães, F. S. (2008). Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology*, 199(2), 223-230. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1168-x>
- Capasso, R., Borrelli, F., Aviello, G., Romano, B., Scalisi, C., Capasso, F., & Izzo, A. A. (2008). Cannabidiol, extracted from Cannabis sativa, selectively inhibits inflammatory hypermotility in mice. *British Journal of Pharmacology*, 154(5), 1001-1008. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.177>
- Carrier, E. J., Auchampach, J. A., & Hillard, C. J. (2006). Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: A mechanism of cannabinoid immunosuppression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(20), 7895-7900. <https://doi.org/10.1073/pnas.0511232103>

- Chillistone, S., & Hardman, J. G. (2017). Factors affecting drug absorption and distribution. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 18(7), 335-339. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2017.04.007>
- Chiocchetti, R., De Silva, M., Aspidi, F., Cunha, R. Z., Gobbo, F., Tagliavia, C., Sarli, G., & Morini, M. (2022). Distribution of Cannabinoid Receptors in Keratinocytes of Healthy Dogs and Dogs With Atopic Dermatitis. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 915896. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.915896>
- Chiocchetti, R., Galiazzo, G., Tagliavia, C., Stanzani, A., Giancola, F., Menchetti, M., Militerno, G., Bernardini, C., Forni, M., & Mandrioli, L. (2019). Cellular Distribution of Canonical and Putative Cannabinoid Receptors in Canine Cervical Dorsal Root Ganglia. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 313. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00313>
- Chiocchetti, R., Salamanca, G., De Silva, M., Gobbo, F., Aspidi, F., Cunha, R. Z., Galiazzo, G., Tagliavia, C., Sarli, G., & Morini, M. (2022). Cannabinoid receptors in the inflammatory cells of canine atopic dermatitis. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 987132. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.987132>
- Costa, B., Colleoni, M., Conti, S., Parolaro, D., Franke, C., Trovato, A. E., & Giagnoni, G. (2004). Oral anti-inflammatory activity of cannabidiol, a non-psychoactive constituent of cannabis, in acute carrageenan-induced inflammation in the rat paw. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 369(3), 294-299. <https://doi.org/10.1007/s00210-004-0871-3>
- Costa, B., Trovato, A. E., Comelli, F., Giagnoni, G., & Colleoni, M. (2007). The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*, 556(1), 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.11.006>
- Cuñetti, L., Manzo, L., Peyraube, R., Arnaiz, J., Curi, L., & Orihuela, S. (2018). Chronic Pain Treatment With Cannabidiol in Kidney Transplant Patients in Uruguay. *Transplantation Proceedings*, 50(2), 461-464. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.12.042>
- Dall'Aglio, C., Mercati, F., Pascucci, L., Boiti, C., Pedini, V., & Ceccarelli, P. (2010). Immunohistochemical localization of CB1 receptor in canine salivary glands. *Veterinary Research Communications*, 34 Suppl 1, S9-12. <https://doi.org/10.1007/s11259-010-9379-0>
- de Lorimier, L.-P., Hazzah, T., Amazonas, E., & Cital, S. (2021). Cannabinoids in Oncology and Immune Response. En S. Cital, K. Kramer, L. Hughston, & J. S. Gaynor (Eds.), *Cannabis Therapy in Veterinary Medicine: A Complete Guide* (pp. 231-269). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68317-7_10
- De Petrocellis, L., Ligresti, A., Moriello, A. S., Allarà, M., Bisogno, T., Petrosino, S., Stott, C. G., & Di Marzo, V. (2011). Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched *Cannabis* extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *British Journal of Pharmacology*, 163(7), 1479-1494. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01166.x>
- Deabold, K. A., Schwark, W. S., Wolf, L., & Wakshlag, J. J. (2019). Single-Dose Pharmacokinetics and Preliminary Safety Assessment with Use of CBD-Rich Hemp Nutraceutical in Healthy Dogs and Cats. *Animals : An Open Access Journal from MDPI*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/ani9100832>

- Della Rocca, G., Paoletti, F., Conti, M. B., Galarini, R., Chiaradia, E., Sforna, M., Dall'Aglio, C., Polisca, A., & Di Salvo, A. (2023). Pharmacokinetics of cannabidiol following single oral and oral transmucosal administration in dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 1104152. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1104152>
- Devinsky, O., Patel, A. D., Thiele, E. A., Wong, M. H., Appleton, R., Harden, C. L., Greenwood, S., Morrison, G., Sommerville, K., & En nombre del grupo de estudio GWPCARE1 Parte A. (2018). Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*, 90(14), e1204-e1211. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005254>
- Di Salvo, A., Conti, M. B., & Della Rocca, G. (2023). Pharmacokinetics, efficacy, and safety of cannabidiol in dogs: An update of current knowledge. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1204526. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1204526>
- Drysdale, A. J., Ryan, D., Pertwee, R. G., & Platt, B. (2006). Cannabidiol-induced intracellular Ca²⁺ elevations in hippocampal cells. *Neuropharmacology*, 50(5), 621-631. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.11.008>
- Finn, K. (Ed.). (2020). *Cannabis in Medicine: An Evidence-Based Approach*. Springer.
- Fišar, Z., Singh, N., & Hroudová, J. (2014). Cannabinoid-induced changes in respiration of brain mitochondria. *Toxicology Letters*, 231(1), 62-71. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.09.002>
- Fraguas-Sánchez, A. I., Martín-Sabroso, C., & Torres-Suárez, A. I. (2018). Insights into the effects of the endocannabinoid system in cancer: A review. *British Journal of Pharmacology*, 175(13), 2566-2580. <https://doi.org/10.1111/bph.14331>
- Freundt-Revilla, J., Kegler, K., Baumgärtner, W., & Tipold, A. (2017). Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB1) in normal canine central and peripheral nervous system. *PLoS One*, 12(7), e0181064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181064>
- Furtado de Álava, A. (2019). *Cannabis de uso medicinal para el tratamiento de dolor crónico de un labrador retriever con osteoartritis: Relato del caso*. <https://bibliotecadigital.fvet.edu.uy:8080/xmlui/handle/123456789/2573>
- Galán Martínez, L., Souto Cárdenas, R. D., Valdés García, S., & Minaberriet Conceiro, E. (2015). Canales iónicos Receptores de Potencial Transitorio y su papel protagonista en la terapia analgésica. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 34(3), 0-0.
- Galiazzo, G., Giancola, F., Stanzani, A., Fracassi, F., Bernardini, C., Forni, M., Pietra, M., & Chiocchetti, R. (2018). Localization of cannabinoid receptors CB1, CB2, GPR55, and PPARα in the canine gastrointestinal tract. *Histochemistry and Cell Biology*, 150(2), 187-205. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1684-7>
- Gamble, L.-J., Boesch, J. M., Frye, C. W., Schwark, W. S., Mann, S., Wolfe, L., Brown, H., Berthelsen, E. S., & Wakshlag, J. J. (2018). Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 5. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2018.00165>
- García-Arencibia, M., González, S., de Lago, E., Ramos, J. A., Mechoulam, R., & Fernández-Ruiz, J. (2007). Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: Importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. *Brain Research*, 1134, 162-170. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.11.063>

- Ghovanloo, M.-R., Shuart, N. G., Mezeyova, J., Dean, R. A., Ruben, P. C., & Goodchild, S. J. (2018). Inhibitory effects of cannabidiol on voltage-dependent sodium currents. *Journal of Biological Chemistry*, 293(43), 16546-16558. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.004929>
- Glyn-Jones, S., Palmer, A. J. R., Agricola, R., Price, A. J., Vincent, T. L., Weinans, H., & Carr, A. J. (2015). Osteoarthritis. *The Lancet*, 386(9991), 376-387. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60802-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60802-3)
- Hayakawa, K., Mishima, K., Hazekawa, M., Sano, K., Irie, K., Orito, K., Egawa, T., Kitamura, Y., Uchida, N., Nishimura, R., Egashira, N., Iwasaki, K., & Fujiwara, M. (2008). Cannabidiol potentiates pharmacological effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol via CB1 receptor-dependent mechanism. *Brain Research*, 1188, 157-164. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.09.090>
- Hegde, V. L., Singh, U. P., Nagarkatti, P. S., & Nagarkatti, M. (2015). Critical Role of Mast Cells and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ in the Induction of Myeloid-Derived Suppressor Cells by Marijuana Cannabidiol In Vivo. *The Journal of Immunology*, 194(11), 5211-5222. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401844>
- Herrera, V. L., & Rodríguez, C. C. (2023). EMPLEO DEL CANNABIDIOL (CBD) EN LA OSTEOARTROSIS CANINA. *Anales de Veterinaria de Murcia*, 37. <https://doi.org/10.6018/analesvet.560831>
- Hoggart, B., Ratcliffe, S., Ehler, E., Simpson, K. H., Hovorka, J., Lejčko, J., Taylor, L., Lauder, H., & Serpell, M. (2015). A multicentre, open-label, follow-on study to assess the long-term maintenance of effect, tolerance and safety of THC/CBD oromucosal spray in the management of neuropathic pain. *Journal of Neurology*, 262(1), 27-40. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7502-9>
- Iuvone, T., Esposito, G., De Filippis, D., Scuderi, C., & Steardo, L. (2009). Cannabidiol: A Promising Drug for Neurodegenerative Disorders? *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 15(1), 65-75. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00065.x>
- Johnson, J. R., Burnell-Nugent, M., Lossignol, D., Ganae-Motan, E. D., Potts, R., & Fallon, M. T. (2010). Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 39(2), 167-179. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008>
- Johnson, J. R., Lossignol, D., Burnell-Nugent, M., & Fallon, M. T. (2013). An Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety and Tolerability of THC/CBD Oromucosal Spray and Oromucosal THC Spray in Patients With Terminal Cancer-Related Pain Refractory to Strong Opioid Analgesics. *Journal of Pain and Symptom Management*, 46(2), 207-218. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.07.014>
- Juknat, A., Pietr, M., Kozela, E., Rimmerman, N., Levy, R., Gao, F., Coppola, G., Geschwind, D., & Vogel, Z. (2013). Microarray and Pathway Analysis Reveal Distinct Mechanisms Underlying Cannabinoid-Mediated Modulation of LPS-Induced Activation of BV-2 Microglial Cells. *PLOS ONE*, 8(4), e61462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061462>
- Kogan, L. R., Hellyer, P. W., & Robinson, N. G. (s. f.). *CONSUMERS' PERCEPTIONS OF HEMP PRODUCTS FOR ANIMALS*.

- Kogan, L., Schoenfeld-Tacher, R., Hellyer, P., & Rishniw, M. (2019). US Veterinarians' Knowledge, Experience, and Perception Regarding the Use of Cannabidiol for Canine Medical Conditions. *Frontiers in Veterinary Science*, 5, 338. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00338>
- Ladha, K. S., Ajrawat, P., Yang, Y., & Clarke, H. (2020). Understanding the Medical Chemistry of the Cannabis Plant is Critical to Guiding Real World Clinical Evidence. *Molecules*, 25(18), Article 18. <https://doi.org/10.3390/molecules25184042>
- Łebkowska-Wieruszewska, B., Stefanelli, F., Chericoni, S., Owen, H., Poapolathep, A., Lisowski, A., & Giorgi, M. (2019). Pharmacokinetics of Bedrocan®, a cannabis oil extract, in fasting and fed dogs: An explorative study. *Research in Veterinary Science*, 123, 26-28. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.12.003>
- Legare, C. A., Raup-Konsavage, W. M., & Vrana, K. E. (2022). Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*, 107(3-4), 131-149. <https://doi.org/10.1159/000521683>
- Leishman, E., Manchanda, M., Thelen, R., Miller, S., Mackie, K., & Bradshaw, H. B. (2018). Cannabidiol's Upregulation of N-acyl Ethanolamines in the Central Nervous System Requires N-acyl Phosphatidyl Ethanolamine-Specific Phospholipase D. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 3(1), 228-241. <https://doi.org/10.1089/can.2018.0031>
- Levine, J. D., & Alessandri-Haber, N. (2007). TRP channels: Targets for the relief of pain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1772(8), 989-1003. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2007.01.008>
- Leweke, F. M., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C. W., Hoyer, C., Klosterkötter, J., Hellmich, M., & Koethe, D. (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 2(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.15>
- Ligresti, A., Moriello, A. S., Starowicz, K., Matias, I., Pisanti, S., Petrocellis, L. D., Laezza, C., Portella, G., Bifulco, M., & Marzo, V. D. (2006). Antitumor Activity of Plant Cannabinoids with Emphasis on the Effect of Cannabidiol on Human Breast Carcinoma. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 318(3), 1375-1387. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.105247>
- Manini, A. F., Yiannoulos, G., Bergamaschi, M. M., Hernandez, S., Olmedo, R., Barnes, A. J., Winkel, G., Sinha, R., Jutras-Aswad, D., Huestis, M. A., & Hurd, Y. L. (2015). Safety and Pharmacokinetics of Oral Cannabidiol When Administered Concomitantly With Intravenous Fentanyl in Humans. *Journal of Addiction Medicine*, 9(3), 204. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000118>
- Marsh, D. T., & Smid, S. D. (2020). Cannabis Phytochemicals: A Review of Phytocannabinoid Chemistry and Bioactivity as Neuroprotective Agents. *Australian Journal of Chemistry*, 74(6), 388-404. <https://doi.org/10.1071/CH20183>
- Martin-Santos, R., Crippa, J. A., Batalla, A., Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Borgwardt, S., Allen, P., Seal, M., Langohr, K., Farré, M., Zuardi, A. W., & McGuire, P. K. (2012). Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Current Pharmaceutical Design*, 18(32), 4966-4979. <https://doi.org/10.2174/138161212802884780>

- Marzo, V. D., & Wang, J. (2014). *The Endocannabinoidome: The World of Endocannabinoids and Related Mediators*. Academic Press.
- Massi, P., Vaccani, A., Ceruti, S., Colombo, A., Abbracchio, M. P., & Parolaro, D. (2004). Antitumor Effects of Cannabidiol, a Nonpsychoactive Cannabinoid, on Human Glioma Cell Lines. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308(3), 838-845. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.061002>
- McCabe, M., & Cital, S. (2021). Cannabinoids for Gastrointestinal Health. En S. Cital, K. Kramer, L. Hughston, & J. S. Gaynor (Eds.), *Cannabis Therapy in Veterinary Medicine: A Complete Guide* (pp. 193-205). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68317-7_8
- Mercati, F., Dall'Aglio, C., Pascucci, L., Boiti, C., & Ceccarelli, P. (2012). Identification of cannabinoid type 1 receptor in dog hair follicles. *Acta Histochemica*, 114(1), 68-71. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2011.01.003>
- Mlost, J., Bryk, M., & Starowicz, K. (2020). Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8870. <https://doi.org/10.3390/ijms21228870>
- Mosley, C., Gaynor, J., Cital, S., & Brassard, J. (2021). Cannabinoids for Pain Management. En S. Cital, K. Kramer, L. Hughston, & J. S. Gaynor (Eds.), *Cannabis Therapy in Veterinary Medicine: A Complete Guide* (pp. 117-141). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68317-7_5
- Nabissi, M., Morelli, M. B., Santoni, M., & Santoni, G. (2013). Triggering of the TRPV2 channel by cannabidiol sensitizes glioblastoma cells to cytotoxic chemotherapeutic agents. *Carcinogenesis*, 34(1), 48-57. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs328>
- Omuro, A., & DeAngelis, L. M. (2013). Glioblastoma and Other Malignant Gliomas: A Clinical Review. *JAMA*, 310(17), 1842-1850. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280319>
- Pan, H., Mukhopadhyay, P., Rajesh, M., Patel, V., Mukhopadhyay, B., Gao, B., Haskó, G., & Pacher, P. (2009). Cannabidiol Attenuates Cisplatin-Induced Nephrotoxicity by Decreasing Oxidative/Nitrosative Stress, Inflammation, and Cell Death. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 328(3), 708-714. <https://doi.org/10.1124/jpet.108.147181>
- Peng, J., Fan, M., An, C., Ni, F., Huang, W., & Luo, J. (2022). A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 130(4), 439-456. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13710>
- Peñuela Correa, J. D. (2016). *Enfermedad degenerativa articular en caninos*. <https://hdl.handle.net/11059/6147>
- Pereira, D., Ramos, E., & Branco, J. (2015). Osteoarthritis. *Acta Medica Portuguesa*, 28(1), 99-106. <https://doi.org/10.20344/amp.5477>
- Petrocellis, L. D., Vellani, V., Schiano-Moriello, A., Marini, P., Magherini, P. C., Orlando, P., & Marzo, V. D. (2008). Plant-Derived Cannabinoids Modulate the Activity of Transient Receptor Potential Channels of Ankyrin Type-1 and Melastatin Type-8. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 325(3), 1007-1015. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.134809>

- Peyton, J., Kramer, K., Quesnell, B., & Cital, S. (2021). Well Being. En S. Cital, K. Kramer, L. Hughston, & J. S. Gaynor (Eds.), *Cannabis Therapy in Veterinary Medicine: A Complete Guide* (pp. 171-192). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68317-7_7
- Pirone, A., Lenzi, C., Coli, A., Giannessi, E., Stornelli, M. R., & Miragliotta, V. (2015). Preferential epithelial expression of type-1 cannabinoid receptor (CB1R) in the developing canine embryo. *SpringerPlus*, 4, 804. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1616-0>
- Qin, N., Neeper, M. P., Liu, Y., Hutchinson, T. L., Lubin, M. L., & Flores, C. M. (2008). TRPV2 Is Activated by Cannabidiol and Mediates CGRP Release in Cultured Rat Dorsal Root Ganglion Neurons. *Journal of Neuroscience*, 28(24), 6231-6238. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0504-08.2008>
- R C Coelho, M. P., de O P Leme, F., A Moreira, F., E M T Branco, S., M Melo, M., & G de Melo, E. (2021). Current review of hemp-based medicines in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 44(6), 870-882. <https://doi.org/10.1111/jvp.13016>
- Renberg, W. C. (2005). Pathophysiology and management of arthritis. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 35(5), 1073-1091, v. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2005.05.005>
- Resstel, L. B. M., Tavares, R. F., Lisboa, S. F. S., Joca, S. R. L., Corrêa, F. M. A., & Guimarães, F. S. (2009). 5-HT_{1A} receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *British Journal of Pharmacology*, 156(1), 181-188. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2008.00046.x>
- Rocha, F. C. M., dos Santos Júnior, J. G., Stefano, S. C., & da Silveira, D. X. (2014). Systematic review of the literature on clinical and experimental trials on the antitumor effects of cannabinoids in gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 116(1), 11-24. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1277-1>
- Ross, H. R., Napier, I., & Connor, M. (2008). Inhibition of Recombinant Human T-type Calcium Channels by Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol *. *Journal of Biological Chemistry*, 283(23), 16124-16134. <https://doi.org/10.1074/jbc.M707104200>
- Russo, E. B., Burnett, A., Hall, B., & Parker, K. K. (2005). Agonistic Properties of Cannabidiol at 5-HT_{1a} Receptors. *Neurochemical Research*, 30(8), 1037-1043. <https://doi.org/10.1007/s11064-005-6978-1>
- Russo, E., & Guy, G. W. (2006). A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Medical Hypotheses*, 66(2), 234-246. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.08.026>
- Ryan, D., Drysdale, A. J., Lafourcade, C., Pertwee, R. G., & Platt, B. (2009). Cannabidiol Targets Mitochondria to Regulate Intracellular Ca²⁺ Levels. *Journal of Neuroscience*, 29(7), 2053-2063. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4212-08.2009>
- Rychel, J. K. (2010). Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25(1), 20-25. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.10.005>
- Samara, E., Bialer, M., & Harvey, D. J. (1990). Pharmacokinetics of urinary metabolites of cannabidiol in the dog. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 11(9), 785-795. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510110906>

- Samara, E., Bialer, M., & Mechoulam, R. (1988). Pharmacokinetics of cannabidiol in dogs. *Drug Metabolism and Disposition*, 16(3), 469-472.
- Schoedel, K. A., Szeto, I., Setnik, B., Sellers, E. M., Levy-Cooperman, N., Mills, C., Etges, T., & Sommerville, K. (2018). Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 88, 162-171. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.027>
- Shannon, S., Lewis, N., Lee, H., & Hughes, S. (2019). Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *The Permanente Journal*, 23, 18-041. <https://doi.org/10.7812/TPP/18-041>
- Shilo-Benjamini, Y., Lavy, E., Yair, N., Milgram, J., Zilbersheid, D., Hod, A., Barasch, D., Abu Ahmad, W., Cern, A., & Barenholz, Y. (2023). Therapeutic efficacy and pharmacokinetics of liposomal-cannabidiol injection: A pilot clinical study in dogs with naturally-occurring osteoarthritis. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2023.1224452>
- Taylor, L., Gidal, B., Blakey, G., Tayo, B., & Morrison, G. (2018). A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. *CNS Drugs*, 32(11), 1053-1067. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0578-5>
- Tham, M., Yilmaz, O., Alaverdashvili, M., Kelly, M. E. M., Denovan-Wright, E. M., & Laprairie, R. B. (2019). Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. *British Journal of Pharmacology*, 176(10), 1455-1469. <https://doi.org/10.1111/bph.14440>
- Thomas, A., Baillie, G. L., Phillips, A. M., Razdan, R. K., Ross, R. A., & Pertwee, R. G. (2007). Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *British Journal of Pharmacology*, 150(5), 613-623. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707133>
- Thomas, B. F., Gilliam, A. F., Burch, D. F., Roche, M. J., & Seltzman, H. H. (1998). Comparative Receptor Binding Analyses of Cannabinoid Agonists and Antagonists. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 285(1), 285-292.
- Torres, S., Lorente, M., Rodríguez-Fornés, F., Hernández-Tiedra, S., Salazar, M., García-Taboada, E., Barcia, J., Guzmán, M., & Velasco, G. (2011). A Combined Preclinical Therapy of Cannabinoids and Temozolomide against Glioma. *Molecular Cancer Therapeutics*, 10(1), 90-103. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0688>
- Valastro, C., Campanile, D., Marinaro, M., Franchini, D., Piscitelli, F., Verde, R., Di Marzo, V., & Di Bello, A. (2017). Characterization of endocannabinoids and related acylethanolamides in the synovial fluid of dogs with osteoarthritis: A pilot study. *BMC Veterinary Research*, 13(1), 309. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1245-7>
- Vaughn, D., Kulpa, J., & Paulionis, L. (2020). Preliminary Investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2020.00051>
- Vaughn, D. M., Paulionis, L. J., & Kulpa, J. E. (2021). Randomized, placebo-controlled, 28-day safety and pharmacokinetics evaluation of repeated oral cannabidiol administration in healthy

dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 82(5), 405-416.
<https://doi.org/10.2460/ajvr.82.5.405>

Verrico, C. D., Wesson, S., Konduri, V., Hofferek, C. J., Vazquez-Perez, J., Blair, E., Dunner, K., Salimpour, P., Decker, W. K., & Halpert, M. M. (2020). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain*, 161(9), 2191-2202. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001896>

Wakshlag, J. J., Schwark, W. S., Deabold, K. A., Talsma, B. N., Cital, S., Lyubimov, A., Iqbal, A., & Zakharov, A. (2020). Pharmacokinetics of Cannabidiol, Cannabidiolic Acid, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, Tetrahydrocannabinolic Acid and Related Metabolites in Canine Serum After Dosing With Three Oral Forms of Hemp Extract. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 505. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00505>

Walker, J. M., & Huang, S. M. (2002). Endocannabinoids in pain modulation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*, 66(2), 235-242.
<https://doi.org/10.1054/plef.2001.0361>

Wallace, J. E., Kogan, L. R., Carr, E. C. J., & Hellyer, P. W. (2020). Motivations and expectations for using cannabis products to treat pain in humans and dogs: A mixed methods study. *Journal of Cannabis Research*, 2(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s42238-020-00045-x>

Watanabe, K., Motoya, E., Matsuzawa, N., Funahashi, T., Kimura, T., Matsunaga, T., Arizono, K., & Yamamoto, I. (2005). Marijuana extracts possess the effects like the endocrine disrupting chemicals. *Toxicology*, 206(3), 471-478. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.08.005>

Watanabe, K., Ogi, H., Nakamura, S., Kayano, Y., Matsunaga, T., Yoshimura, H., & Yamamoto, I. (1998). Distribution and characterization of anandamide amidohydrolase in mouse brain and liver. *Life Sciences*, 62(14), 1223-1229. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(98\)00052-6](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(98)00052-6)

Williamson, B. G., Jarboe, J., & Weaver, C. (2021). Cannabinoids for Neurological Conditions. En S. Cital, K. Kramer, L. Hughston, & J. S. Gaynor (Eds.), *Cannabis Therapy in Veterinary Medicine: A Complete Guide* (pp. 143-170). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-68317-7_6