

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E
BIOLÓGICAS
GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

CARLA ALMEIDA MIRANDA

**CONTRIBUIÇÃO TEÓRICA PARA O USO DO
CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA DOR EM
ANIMAIS DE COMPANHIA**

**Cruz das Almas – Bahia
Fevereiro - 2022**

CARLA ALMEIDA MIRANDA

**CONTRIBUIÇÃO TEÓRICA PARA O USO DO
CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA DOR EM
ANIMAIS DE COMPANHIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Médica Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Bastos de Castro Souza

**Cruz das Almas – Bahia
Fevereiro – 2022**

FOLHA DE APROVAÇÃO

CONTRIBUIÇÃO TEÓRICA PARA O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA DOR EM ANIMAIS DE COMPANHIA


Carla Almeida Miranda

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Bastos de
Castro Souza

Aprovado como parte das exigências para a obtenção do Título de
Bacharel em Medicina Veterinária, pela Banca Examinadora:



Profa. Dra. Vanessa Bastos de Castro
Souza Universidade Federal do Recôncavo
da Bahia (UFRB) Orientadora



Profa. Dra. Natalie Borges Leite
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
(UFRB)



Profa. Dra. Flavia Santin
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB)

Data de Realização: 24 de fevereiro de 2022

AGRADECIMENTOS

A Deus toda a minha vida e todas as minhas conquistas incluindo esse trabalho. A Maria mãe de Deus pelo acolhimento e por todo amor e proteção nessa jornada. Tenho tanto a agradecer que não caberia em poucas palavras, mas se tratando desse trabalho e de toda a minha graduação deixo aqui registrada a minha gratidão ao meu pai Carlos por todo apoio, ajuda e companheirismo, pelas palavras e incentivo durante minha vida, te amo pai. Agradeço a minha mãe Cely por tudo e por ser tanto em cada momento e cada etapa vencida, te amo mãe.

Meu muito obrigada a toda a minha família, em especial a minha irmã Juliana, pelo carinho, cuidado e toda ajuda ao longo desse caminho. Ao meu namorado e grande amigo Gabriel pelo suporte ao longo desses anos de luta. Ao meu avô Cezar que com certeza é o meu maior exemplo de luta e de ser humano. Meu muito obrigada ao meu irmão Harley, meu cunhado Erivelto e meus sobrinhos Anna Júlia e Arthur, Todo o meu amor e gratidão a vocês. Também dedico esse trabalho com carinho aos meus amigos de vida Mel, Tais, Itana e Henrique. Todo esse sonho que em breve irá se realizar tem um pouco de cada um de vocês e de todo o restante da minha família, na qual está sempre em meu pensamento.

Ao longo dessa jornada que foi a UFRB tive a honra de fazer parte da turma de Medicina Veterinária 2016.1 na qual encontrei grandes amigos, companheiros e futuros excelentes colegas de profissão, uma turma característica de Universidade Federal com gente de todo canto e com personalidades completamente diferentes e uma coisa em comum: um coração gigante. Deixo aqui meu agradecimento e homenagem a minha turma e a minha querida UFRB pelo acolhimento, apoio, momentos de troca e aprendizado e toda a vivência compartilhada.

Gostaria de destacar e agradecer em especial aos meus grandes amigos o qual levarei para o resto da vida. Obrigada Emília e Jéssica pela família junto com minhas filhas Pirata e Lua. Obrigada a Matheus, Olga e Carla pelo apoio nos momentos mais difíceis. Obrigada Liziane, Larissa e Juliana por

estarem comigo do início ao fim. Minha eterna gratidão aos meus professores queridos em especial a minha Orientadora Vanessa Castro, ao professor Wendell Perinotto meu orientador acadêmico, a professora e amiga Ana Paula Peixoto e a todo ensinamento durante minha participação no projeto de extensão Cavalos Social, a todos os professores os quais tenho tanto carinho e respeito, bem como os funcionários e técnicos do Hospital Veterinário da UFRB que também fazem parte da minha trajetória.

Meu muito obrigada aos profissionais que conheci ao longo da vida acadêmica dentro do estágio com grandes animais obrigada a Dra. Mileide e Dra. Daniele grandes mentoras no Hospital Veterinário. No estágio com pequenos animais minha grande gratidão a Dr. Nilson, Dr. Hudson e Dra. Mariana pela oportunidade e todo o ensinamento passado com tanto carinho e dedicação pela profissão.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.

Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

(Madre Tereza de Calcutá)

MIRANDA, Carla Almeida, **Contribuição teórica para o uso do canabidiol no tratamento da dor em animais de companhia**. Universidade Federal do Recôncavo da Bahia – UFRB, Cruz das Almas, 2022. Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Bastos de Castro Souza.

RESUMO

O fitocanabinoide canabidiol (CBD) representa 40 por cento do extrato da *cannabis sativa* e é um componente primário não psicoativo, de natureza lipofílica que possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias promove melhoria de funções cardiovasculares e intestinais, atua na dor neuropática, possui ação antioxidante, além de agir em doenças do SNC tendo eficácia sobre convulsões em animais. Através dessa revisão de literatura onde foram utilizados dados coletados nas pesquisas realizadas em humanos e também nos testes realizados em laboratório com modelos animais, bem como relatos de caso e outros estudos, o objetivo desse trabalho foi fazer uma revisão do uso do canabidiol na terapia da dor na medicina veterinária

Palavras - chave: fitocanabinoide, analgesia, cães, *cannabis sativa*

MIRANDA, Carla Almeida, **Theoretical contribution to the use of cannabidiol in the treatment of pain in companion animals.** Federal University of Recôncavo da Bahia –UFRB, Cruz das Almas, 2022. Advisor: Profa. Dra. Vanessa Bastos de Castro Souza.

ABSTRACT

The phytocannabinoid cannabidiol (CBD) represents 40 percent of the cannabis sativa extract and is a non-psychoactive primary component, of a lipophilic nature that has analgesic, anti-inflammatory properties, promotes improvement of cardiovascular and intestinal functions, acts on neuropathic pain, has antioxidant action. , in addition to acting on CNS diseases, having efficacy on seizures in animals. Through this literature review where data collected in research carried out in humans and also in laboratory tests with animal models were used, as well as case reports and other studies, the objective of this work was to review the use of cannabidiol in the therapy of pain in veterinary medicine

Keywords: phytocannabinoid, analgesia, dogs, *cannabis sativa*

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Receptores canabinoides em cão e gato.....	23
FIGURA 2 – Nocicepção no cão	29

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- Doses e efeitos analgésicos segundo trabalhos revisados.....41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

THC – Tetrahydrocannabinol

CBD – Canabidiol

CB1 – Receptor Canabinóide do Tipo 1

CB2 - Receptor Canabinóide do Tipo 2

CBDA - Ácido Canabidiólico

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

AINES – Anti-inflamatórios Não Esferoidais

SDCN – Sistema Descendente de Controle da Nocicepção

SCP – Substância Cinzenta Periaquedutal

RVM – Medula Retroventromedia

l Δ THC - Δ 9 tetrahydrocannabinol

ALT - Alanina Aminotransferase

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	16
2.	OBJETIVO.....	18
2.1.	Objetivo geral.....	18
3.	REVISÃO DE LITERATURA.....	19
3.1.	<i>Cannabis Sativa</i>	19
3.1.1.	Histórico	19
3.1.2.	Propriedades Terapêuticas.	20
3.2.	Canabidiol.	21
3.2.1.	Sistema Endocanabinoide.....	21
3.2.2.	Propriedades do CBD.....	25
3.3.	Dor.	27
3.3.1.	Fisiopatologia da dor.	28
3.3.2.	Identificação da dor nos animais.	29
3.3.3.	Ações terapêuticas do canabidiol na dor.	31
3.4.	Uso do canabidiol na medicina veterinária	32
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
5.	REFERÊNCIAS.....	45

1. INTRODUÇÃO

Os avanços na Medicina Veterinária permitiram aumento na expectativa de vida dos animais com doenças consideradas crônicas ou terminais. Essas patologias estão relacionadas principalmente com a dor e interferem na qualidade de vida desses animais. Muitos estudos tem chamado sido realizados com o uso da *cannabis sativa*, devido à capacidade analgésica do seu principio ativo (canabidiol) e por esta promover alívio e ser uma terapia alternativa em doenças do sistema nervoso central (SNC)

A planta *cannabis sativa* pertence à família *Moráceae* e é conhecida pelo nome de “cânhamo da Índia”. Essa planta é utilizada mundialmente para diversas finalidades, incluindo rituais religiosos e uso terapêutico. O composto canabidiol (CBD) representa 40 por cento do extrato da *cannabis sativa* e é o componente primário não psicoativo da planta. São conhecidos pelo menos 2 tipos de receptores o CB1 e o CB2. O CB1 está presente principalmente no SNC e afeta a cognição, apetite, atividade motora e emoções e o CB2 é encontrado principalmente nas células do sistema imune além de desempenhar importante ação anti-inflamatória.

Em humanos os canabinóides são utilizados como tratamento paliativo pela inibição dos efeitos colaterais de alguns tratamentos convencionais como a quimioterapia e radioterapia no tratamento do câncer. A utilização terapêutica tem se mostrado de grande valia no tratamento da dor, epilepsia, inapetência, síndrome do intestino irritável entre outros. Em animais as informações ainda são escassas. A procura pelo canabidiol para animais domésticos por parte dos tutores tem crescido, visto que o tratamento com a planta se mostra benéfico também em animais.

O CBD tem eficácia terapêutica no controle da dor, com destaque para a dor crônica e neoplásica. No Brasil existe um grande número de cães portadores de doenças oncológicas, que sofrem com dores derivadas da doença e de seu tratamento. Faz-se necessário a realização de mais estudos sobre o seu uso no

tratamento da dor oncológica em cães, mesmo assim essa espécie pode se beneficiar com o fim de melhorar sua qualidade de vida

Este trabalho visa revisar os principais estudos sobre controle da dor em animais diagnosticados com as mais diversas doenças como: osteoartrite, dores crônicas e epilepsia de origem idiopática. Além de apresentar trabalhos sobre a farmacocinética do canabidiol em animais, o estabelecimento das doses seguras e efeitos colaterais.

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo desse trabalho é revisar os principais estudos sobre controle da dor em animais de companhia, além de apresentar trabalhos sobre a farmacocinética do canabidiol em animais, o estabelecimento das doses seguras e seus efeitos colaterais.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. CANNABIS SATIVA:

3.1.1. HISTÓRICO

A *cannabis* apesar de suas propriedades psicotrópicas e a polemica do uso ilegal é uma erva com grande potencial terapêutico, muito popular em todo o mundo. O relato do seu uso refere-se a cerca de 5000 anos, pode ainda ser utilizada pela indústria têxtil e farmacêutica. Existem relatos sobre o efeito de estimulador de apetite dessa planta com data de 300 D.C. Recentemente o uso da cannabis em pacientes com câncer foi estimulado pelos seus efeitos positivos em reduzir náusease vômitos, diminuir infecção bacteriana, promover analgesia e efeito anticonvulsivante, surgindo assim maior interesse científico nas suas propriedades terapêuticas (CARLINI, 2005; LANDA; SULCOVA; GEBELEC, 2016; MATOS *et al.*, 2006; ZUARDI, 2008).

A *cannabis sativa* apresenta grande potencial terapêutico e sua utilização começou séculos atrás, acredita-se que os primeiros povos a utilizarem de maneira medicinal tenham sido os chineses. A planta foi introduzida no Brasil em torno de 1549 pelos negros escravizados, na década de trinta os efeitos terapêuticos da *cannabis* começaram a ser reconhecidos, nessa mesma época a coibição quanto ao uso da mesma começou a se propagar pelo país, ao longo dos anos a criminalização do seu uso aumentou, até que se fizeram necessárias discussões no congresso (CARLINI, 2005; HONÓRIO; SILVA, 2006).

A cannabis sativa está atualmente entre as drogas mais utilizadas na sociedade. Sua grande utilização recreativa se dá por suas propriedades euforizantes que contribuem com a diminuição da ansiedade e melhora da socialização (PERNONCINI, 2014).

Ao redor do mundo são contabilizados 19 países onde a *cannabis sativa* é legalizada. No Brasil a utilização e a venda da planta é criminalizada, seu uso é considerado pela legislação brasileira como uma substância ilícita e sua posse, aquisição e transporte segundo o artigo 16 da Lei nº 6.368, de 21 de outubro de 1976

é proibida. Muitos estudos apontam o uso dessa planta para fins medicinais. Sendo o Uruguai o primeiro país da América do Sul a tornar seu uso legal. No ano de 2014 o Conselho Federal de Medicina liberou o uso dos compostos presentes na planta para fins medicinais e em 2015 o canabidiol foi retirado da lista de substâncias proibidas pela Anvisa e liberada a utilização e importação de medicamentos com os compostos da planta (ASCENÇÃO; LUSTOSA; SILVA, 2016; ANVISA, 2021; JESUS *et. al*, 2017).

A ANVISA aprovou em 22 de abril de 2020 o primeiro produto à base de canabidiol produzido a partir da cannabis no Brasil. Em dezembro de 2020 foi também aprovada pela ANVISA a criação de uma nova categoria de produtos derivados de Cannabis, a qual entrou em vigor no dia 10 de março de 2020. A partir desta data, as empresas interessadas em fabricar e comercializar esses produtos puderam solicitar o pedido de autorização à Agência. Ainda o regulamento diz que a comercialização dos produtos de cannabis devem ser feitos exclusivamente mediante receita (ANVISA, 2021).

Marijuana é um termo geral que se refere a planta *cannabis sativa* ou partes dela. *Cannabis* é sinônimo de maconha. Já o cânhamo é um cultivar da *cannabis sativa*, onde é cultivada principalmente fibras, óleo, semente, combustível, entre outros. A *cannabis* que vem sendo cultivada para ter altas concentrações de CBD, pode ser chamada também de “cânhamo industrial”. Os termos “maconha medicinal” e “cannabis medicinal” são sinônimos (BRUTLAG, HOMMERDING, 2018).

3.1.2. PROPRIEDADES TERAPEUTICAS

Mais de 100 compostos já foram identificados na planta e como principais se destacam o Δ^9 - tetrahydrocanabidiol (Δ THC) e o composto canabidiol (CBD) que representa 40 por cento do extrato da *cannabis sativa*. Por causa do interesse pelo estudo da *cannabis* muitos canabinoides foram isolados e sintetizados, assim, pode-se descobrir os endocanabinoides (PERNONCINI; OLIVEIRA 2014).

O Tetrahydrocanabidiol (Δ THC) é utilizado hoje em dia para o tratamento de náuseas e vômitos em pessoas que se encontram em tratamento para o câncer,

também é utilizado em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência adquirida (AIDS). Alguns efeitos adversos acerca do uso do Δ 9-THC já foram relatados através de estudos realizados em animais como o efeito de destruir as células do sistema imunológico e alguns tecidos (CRIPPA et al., 2005; SILVA; DEUS, 2005).

O médico Irlandês WB O'Shaughnessy no século 19 deu início aos estudos dos efeitos do CBD em animais. Este observou efeito positivo no CBD quando utilizado para tratar reumatismo, tétano, raiva e convulsões. O médico reconheceu o canabidiol como um agente antiespasmódico com propriedades ansiolíticas e antieméticas. O CBD possui capacidade de estimular a transcrição e tradução através do receptor de proliferação de peroxissoma, também possui capacidade para diminuir a expressão da cicloxigenase, essa e outras atribuições faz com que o canabidiol seja interessante para o uso em animais de companhia (BRUTLAG; HOMMERDING, 2018; DEABOLD et al., 2019).

3.2. CANABIDIOL

3.2.1. SISTEMA ENDOCANABINOIDE

Desde que foi descoberto nos anos 90, o sistema endocanabinoide e a diversidade de seu mecanismo de ação passou a ser estudada. Já a partir dos anos 2000 até os dias atuais, diversos estudos e trabalhos foram publicados acerca do interesse e efeitos positivos do uso e do seu potencial terapêutico. O CBD não apresenta efeitos similares ao THC, assim houve um desinteresse em se estudar essa molécula pela comunidade científica na década de 70 (PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014; RIBEIRO, 2012).

Canabinoides são substâncias químicas isoladas que atuam em receptores canabinóides (CB1 e CB2). Derivadas da planta *cannabis sativa* são conhecidos 3 grupos: endocanabinóide são aqueles produzidos naturalmente pelo corpo através de estímulos fisiológicos, os fitocanabinoides são compostos de origem vegetal e os canabinoides sintéticos (LANDA; SULCOVA; GBELEC, 2016; REPETTI et al., 2019).

Mamíferos possuem receptores opioides no plasma, que são ativados pelos endocanabinóides, seus ligantes endógenos. Esse sistema possui uma sinalizaçãocomplexa, contendo enzimas para biossíntese e inativação de ligantes, além dedesempenhar um papel fisiológico importante dentro dos sistemas neurológico e imunológico, tendo também uma considerável ação anti-inflamatória (ÁLAVA, 2019;

BRUTLAG, HOMMERDING, 2018).

O principal fitocanabinóide não psicoativo extraído da planta *cannabis sativa* é o canabidiol (CBD). Os endocanabinóides descobertos a partir do interesse nos componentes da *cannabis* são produzidos de maneira endógena por derivados de fosfolipídios. Cinco endocanabinóides foram descobertos: a anandamida (N-aracdonil- etanolamina, AEA), o 2-aracdonilglicerol (2-AG), noladina, virodamina e N-aracdonil dopamina (CAMPOS et al., 2012; MARCO; LAVIOLA, 2012; SEELY et al., 2011).

A planta *cannabis sativa* contém diversos produtos químicos incluindo os fitocanabinóides, terpenoides, flavonoides e esteróis. O fitocanabinóide CBD é abundante na planta, seu ácido derivado é o ácido canabidiólico (CBDA), quando ocorrem mudanças de calor ou pH o ácido é rapidamente convertido em CBD. (DEABOLD et al., 2019).

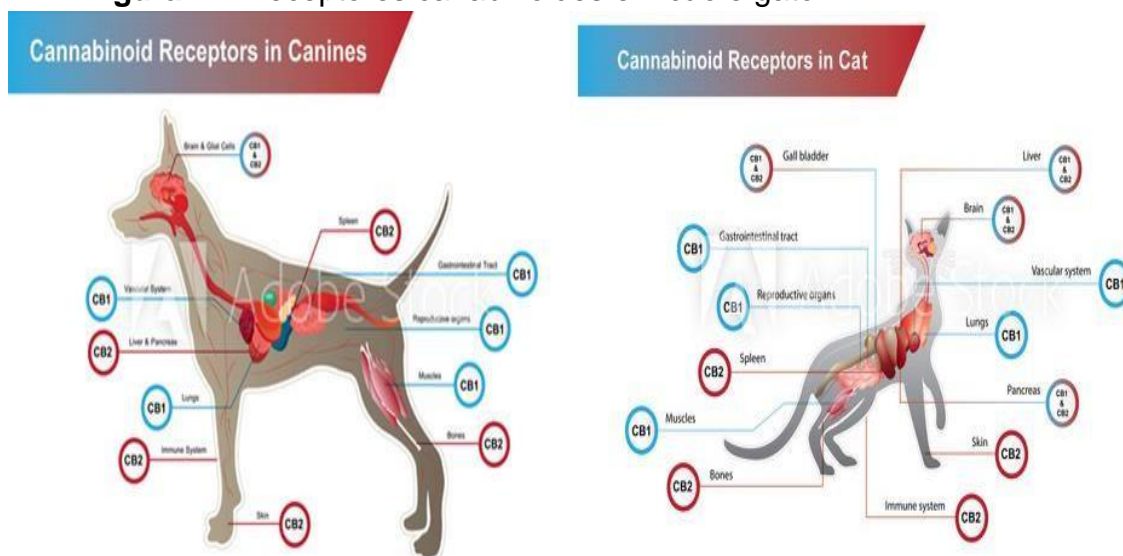
O sistema endocanabinóide atua no sistema nervoso central (SNC) e no sistema imunológico, contribuindo para que se mantenha a homeostase no organismo. Dentro do sistema endocanabinóide existem receptores e agonistas endógenos, que comunica o SNP ao SNC. Dois receptores canabinoides são os mais importantes, chamados de: tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2) o sistema ainda é constituído por endocanabinóides, transportadores de membranas e enzimas metabolizadoras (COSTA, 2017; HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006; MATOS et al., 2006).

Os receptores CB1 e CB2 são receptores de membrana do tipo acoplados a proteína G. A ativação desses receptores inibe a enzima adenilato ciclase que é uma enzima amplificadora, o que resulta no fechamento dos canais de cálcio, abertura nos canais de potássio e estímulo para proteínas quinases. Tudo isso contribui para a diminuição na liberação de neurotransmissores (ASCENÇÃO;

LUSTOSA; SILVA, 2016; MATOS et al., 2006).

CB1 e CB2 são encontrados de maneira farta em algumas regiões do cérebro, na FIGURA 1 podemos ver de maneira ilustrada as principais regiões do corpo do cão e do gato onde são encontrados os receptores canabinoides principais. O CB1 está relacionado com as funções cognitivas, dor, memória a curto prazo e termorregulação. E expresso principalmente no SNC e pode ser encontrado em sua maior parte no córtex cerebral, hipocampo e gânglios basais que estão envolvidos com a movimentação do corpo, assim estão ligados aos efeitos antinociceptivos dos canabinoides. O CB2 é encontrado em células do sistema imunológico e hematopoiético (ASCENÇÃO; LUSTOSA; SILVA, 2016; COSTA, 2017; HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Figura 1 – Receptores canabinoides em cão e gato



(adaptado de <https://www.cannabisesaude.com.br>).

O receptor canabinoides CB1 está ligado a diversas áreas do cérebro entre elas está a substância cinzenta periaquedutal, a medula rostral ventromedial, o cornodorsal da medula espinhal e na periferia do SNC. Essas áreas são zonas de mediação e modulação da dor. O receptor CB1 inibe o impulso nervoso causado pela dor pois causa a atenuação da enzima adenilato ciclase (ASCENÇÃO; LUSTOSA; SILVA, 2016).

Os receptores CB1 e CB2 estão presentes no neurônio pós sináptico e agem por sinalização sináptica retrograda, para inibir a liberação de

neurotransmissores pré-sinápticos. Os endocanabinóides são sintetizados a partir de fosfolipídios de membrana, podendo atuar de forma autócrina ou parácrina, se modificando. Os endocanabinóides são rapidamente inativados por meio de hidrólise através da internalização para células próximas. Comparando os endocanabinóides ao THC, podem ser 4 a 20 vezes menos potente, tendo seu efeito e duração de ação menor (BRUTLAG, HOMMERDING, 2018).

Até hoje, existem registrados cinco endocanabinóides, estes são agonistas endógenos dos receptores canabinoides CB1 e CB2. Os mais conhecidos e relevantes endocanabinóides são dois: etanolamina araquidonoil ou anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Estes compostos são derivados de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longo, com destaque principal para o ácido araquidônico. Essas substâncias não são armazenadas exclusivamente pelo SNC, elas também agem como mediadoras locais em tecidos sendo produzidas após alterações na homeostase celular. A região cerebral exata onde é produzida anandamida e as enzimas responsáveis por sintetizá-las ainda não são conhecidas, sabe-se que é produzida nas regiões importantes para a memória e para o controle dos movimentos (AGUIAR, 2017; BERDYSHEV; BOICHOT; LAGENTE, 1996; MATOS et al., 2006; RIBEIRO, 2012;).

Tanto os fitocanabinoides quanto os endocanabinoides atuam em receptores que estão localizados no cérebro onde contribuem para a redução da liberação de neurotransmissores. Os efeitos promovidos pelos endocanabinóides variam a depender da região do cérebro onde são produzidos os neurotransmissores envolvidos. Os fitocanabinoides podem promover efeitos adversos nas regiões do cérebro que possuem receptores CB1 (PAMPLONA, 2014; REPETTI et al., 2019).

O resultado obtido a partir da interação com o receptor canabinoide pode depender do tipo de células ligantes e também de moléculas que podem competir por seus sítios de ligação. Os agonistas de receptores canabinoides podem ser classificados através de dois fatores: sua potência de interação com o receptor e eficácia com que o sinal de sua ação atinja as células. Mesmo CB1 e CB2 sendo diferentes, na presença desses receptores a maioria dos compostos canabinoides agem de maneira parecida (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

Um antagonista importante para o receptor CB1 endocanabinoide pode ser citado, conhecido como SR141716 ou Rimonabant foi descoberto no ano de 1994. Age na modulação de apetite, controle de tabagismo e de fatores de risco ligados a obesidade. O antagonista do receptor CB2 é chamado SR144528, o qual poderá ser usado em pesquisas futuras relacionadas a modulação da resposta imune (MATOS et al., 2006).

Em síntese o receptor CB1 está relacionado aos efeitos psicotrópicos do THC, sua ativação inibe a liberação retrograda de acetilcolina, dopamina, GABA, serotonina, glutamato e noradrenalina. O receptor CB2 esta relacionado a redução da inflamação e alívio da dor crônica. A ativação do CB2 inibe a produção de citocinas inflamatórias e contribui para a liberação de citocinas anti-inflamatórias (BRUTLAG, HOMMERDING, 2018).

Os endocanabinoides são produzidos e liberados no SNC como resposta a estímulos dolorosos. Os receptores que atuam no controle da dor tanto periférica como central se conectam a receptores específicos onde promovem sua ação. Estudos demonstram que a estimulação dos receptores CB1 e CB2 pode contribuir para a redução de manifestações clínicas das dores neuropática e inflamatória. O sistema endocanabinoide possui também a capacidade de modular os sistemas gabaérgicos e glutaminérgicos, os quais estão envolvidos no controle de respostas comportamentais e emocionais (HARTMANN et al., 2019; REPETTI et al., 2019).

3.2.2. PROPRIEDADES DO CBD

A planta *Cannabis sativa* foi reconhecida e incluída na categoria de planta medicinal na lista das denominações comuns brasileiras (DCB), como parte da resolução 156 da agência publicada em 5 de maio de 2017. (ANVISA, 2021; COSTA, 2017)

A *cannabis sativa* possui um grande potencial analgésico e contribui para o alívio de sintomas de doenças relacionadas ao SNC. Sobre o mecanismo de ação no CBD em cada patologia os conhecimentos ainda são escassos. Uma das características de destaque está relacionada ao fato de que cães possuem maior número de receptores canabinoides no cérebro quando comparados aos

humanos, sendo que cães adultos tem maiores concentrações de CB1 nos gânglios da base do cerebelo (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008; BRUTLAG, HOMMERDING, 2018).

O canabidiol como foi destacado é o fitocanabinóide mais abundante na planta *cannabis sativa* e principal componente não psicotrópico. O CBD possui natureza lipofílica, ainda, diferentes cepas de *cannabis* produzem diferentes quantidades de CBD e outros canabinoides. O CBD é considerado um isômero do Δ^9 -THC, porém com conformação espacial distinta bem como suas propriedades farmacológicas são diferentes. Uma das formas de explicar as propriedades anti-inflamatórias do canabidiol está no potencial que o composto possui em inibir a isoforma induzível do óxido nítrico-sintase (iNOS) e a interleucina 1-beta (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008; CARRANZA, 2012; COSTA, 2017).

Como exemplo importante de aplicação terapêutica para o canabidiol está a aplicação analgésica. A atividade biológica de analgesia promovida pelos canabinoides vem sendo cada vez mais estudada. Com destaque para alguns compostos analgésicos que podem apresentar um potencial de analgesia até 6000 vezes superior a morfina. Informações sobre o uso clínico dos canabinoides podem ser obtidas com base nos mecanismos de ação desses compostos no cérebro. O sistema de receptores endocanabinóides é conhecido por seu desempenho positivo em modular a dor e atenuar a inflamação (GAMBLE, 2018; HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

O uso do canabidiol promove benefícios como o alívio da dor, bem como promove melhoria em funções cardiovasculares e intestinais. Os receptores CB1 tem características semelhantes à dos receptores opioides. No caso dos receptores CB2 promovem o estímulo para a liberação de endógenos (β -endorfinas) e reduzem a atividade da fibra C se tratando da dor neuropática. Alguns estudos também trazem eficácia do uso do canabidiol em roedores, cães e outras espécies que sofrem de osteoartrite com ação direta sobre a inflamação e a dor local articular. Suas propriedades terapêuticas não estão apenas ligadas a ativação dos receptores CB1 e CB2, alguns de seus efeitos estão relacionados com suas propriedades químicas, por exemplo, a presença de dois grupos hidroxila (OH) em sua composição, fazendo com que o canabidiol seja

lipossolúvel e tenha uma certa ação antioxidante (COSTA, 2017; REPETTI et al., 2019).

A ANVISA aprovou em janeiro de 2017 o registro do medicamento Mevatyl®, registrado em outros países com o nome comercial Sativex®, composto por THC (27mg/mL) e CBD (25 mg/mL), na forma farmacêutica de solução oral (spray). Esse foi o primeiro medicamento registrado à base de *cannabis sativa* e é indicado para o tratamento sintomático da esclerose múltipla. O fabricante medicamento é a empresa GW Pharma Limited, no Reino Unido, e a detentora do registro do remédio no Brasil é a empresa Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda, da cidade de São Paulo (ANVISA, 2021)

Existe certa controvérsia no uso terapêutico dos canabinoides, pois, além das propriedades terapêuticas importantes ainda possuem efeitos psicotrópicos, esses efeitos são considerados o principal contraponto da utilização dos canabinoides. O principal efeito dos canabinoides é exercido sobre o sistema nervoso, ainda assim possui efeito direto sobre um número importante de órgãos, sobre o sistema imunológico e também o sistema reprodutivo, o que não é o caso do canabidiol já que é considerado não psicoativo (HONÓRIO; ARROIO; SILVA, 2006).

O canabidiol atua como um modulador no sistema endocanabinoide, também inibi as enzimas cicloxigenase e lipoxigenase. Enquanto o CBD tem propriedades terapêuticas, muitos casos de intoxicação por *cannabis* foram relatados em animais pelo composto Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC). Sendo que quando combinados os dois compostos possuem efeitos positivos (REPETTI et al., 2019).

Alguns cuidados precisam ser tomados com relação ao uso dos canabinoides, pois podem liberar catecolaminas levando a vasoconstrição e taquicardia. O canabidiol e o sistema endocanabinoide interagem com o sistema opioide endógeno uma associação entre eles causa potencialização em seus efeitos, além de notável redução de efeitos colaterais (ASCENÇÃO; LUSTOSA; SILVA, 2016; REPETTI et al., 2019).

3.3. DOR

3.3.1. FISIOPATOLOGIA E DEFINIÇÃO DA DOR

Segundo Luna (2008) a ciência pode ser definida de maneira sintética como: “a capacidade de sentir, estar consciente de si próprio ou apenas do ambiente que o cerca.”, Luna (2008) também destaca as evidências dos animais sentirem dor pelo fato de tentarem escapar ou evitar estímulos dolorosos, além disso a dor faz parte do cotidiano dos seres vivos e é uma importante condição para a sobrevivência.

A dor fisiológica em um animal tem função protetora e faz com que o ser vivo desenvolva o sistema de proteção de luta e fuga. Quando ocorre dano tecidual e a dor fisiológica não é tratada de maneira correta, a dor pode ter persistência e vias envolvidas na sua mediação não são ativadas, assim pode ocorrer a alodinia, o fenômeno de nocicepção (LUNA *et al.*, 2006; LUNA, 2008).

Quando ocorre uma redução de limiar de sensibilidade dos nociceptores, o que é conhecido como hiperalgesia, a dor pode passar a ser a própria doença e não mais um sintoma. Assim pode-se dizer que a dor aguda seria a dor como sintoma e a dor persistente seria a dor crônica. Em casos de hipersensibilidade periférica e central a dor pode persistir por toda a vida do animal. A melhor forma de se evitar a dor comprovadamente é a prevenção desta (LUNA *et al.*, 2006).

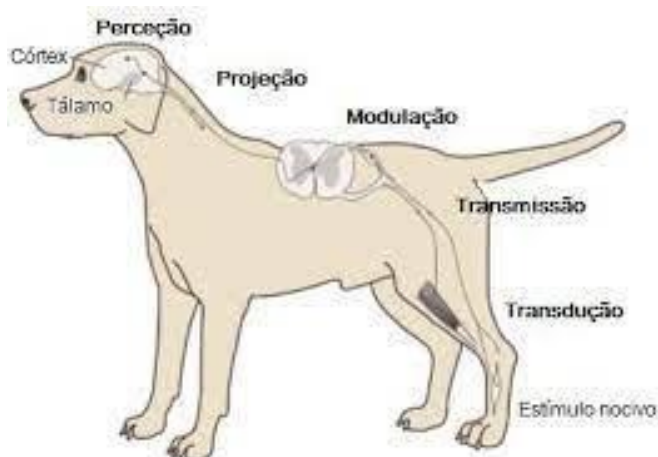
De maneira sucinta pode-se explicar que a dor é causada quando ocorre a estimulação de terminações nervosas livres denominadas nociceptores, que transforma o estímulo ambiental em potencial de ação e são transferidos para o SNC pelas fibras nervosas periféricas. Quando os impulsos são enviados ao córtex ocorre a percepção e possíveis reações para a dor (BORJA, 2008).

A partir da estimulação dos nociceptores que estão presentes na pele, articulações e órgãos, fibras diferentes são ativadas de acordo com o tipo de estímulo doloroso que foi responsável por sua ativação. Fibras mielinizadas do tipo A δ - delta são ativadas por estímulo químico ou térmico, estas são responsáveis pela resposta aguda, imediata. As fibras do tipo C (receptores polimodais) podem ser ativadas por estímulo químico, térmico ou mecânico, estas são responsáveis pela resposta prolongada, já as fibras A β - beta transmitem informações de estímulo inócua como tato, vibração e pressão (BORJA, 2008;

LUNA, 2008).

De maneira fisiológica a nocicepção é o componente da dor o qual podemos dividir entre os processos de transdução, transmissão e modulação de sinais neurais que são desenvolvidos como resposta a um ou mais estímulos nocivos externos (FIGURA 2). Os neurônios envolvidos neste processo são de primeira, segunda e terceira ordem. Neurônios de primeira ordem tem origem na periferia e é projetado para a medula espinhal, o neurônio de segunda ordem projeta-se para a medula espinhal e o de terceira ordem para o córtex (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010; LAMONT; TRANQUILI, 2000; TRANQUILI, 2004).

Figura 2 – Nocicepção no cão



(FERNANDES, 2017)

A dor aguda pode ser definida como dor de origem recente e com provável limite para sua duração. Tem relação com a causa da lesão ou doença. Mesmo com todos os avanços dentro da medicina o tratamento e o manejo desse tipo de dor ainda é um desafio. No caso da dor aguda pós-operatória por exemplo a estimativa de tratamento inadequado é consideravelmente alta. Para tratar a dor aguda de moderada a grave os protocolos utilizados geralmente utilizam analgesia simples (STEVENS; HIGGINS, 2017).

3.3.2. IDENTIFICAÇÃO DA DOR NOS ANIMAIS

Para a avaliação da dor em animais é necessário levar em conta o fato de que a complexidade da dor ultrapassa a barreira física sendo influenciado pelo meio ambiente e pela resposta psíquica do animal a qual é considerada assim um fenômeno biopsicossocial. Existe também um diferencial de limiar de dor levando em consideração a manifestação diferente de sinais entre as espécies quando enfrentam estímulos dolorosos (BORJA, 2008; LUNA *et al.*, 2006; LUNA, 2008).

Uma das principais características para a avaliação da dor nos animais é o desconforto, porém apenas o desconforto pode não significar dor. Com relação ao bem estar animal o principal indicador é a presença de estresse, animais que no momento sentem dor podem manifestar estresse, apatia ou euforia, levando em conta suas características individuais e tipo de estímulo doloroso ao qual foi submetido (BORJA, 2008).

Enquanto a presença de dor nos animais, pode-se considerar a mudança de comportamento como a principal característica apresentada. O médico veterinário recorre a avaliação comportamental e das expressões que os animais possam vir a ter após estímulos dolorosos. A principal resposta observada são as motoras, com destaque para alterações no tônus muscular, movimentos corporais, mímica facial, choro e vocalização (BORJA, 2008; KUNZ *et al.*, 2007).

Pela grande importância das manifestações comportamentais para a avaliação muitos autores junto com as universidades têm elaborado escalas de dor, as quais atribuem pontos quando são observados determinados parâmetros comportamentais relacionados a dor. As escalas resultam em uma pontuação final, a qual pode ajudar o clínico no estabelecimento do tratamento adequado e da analgesia que deve ser empregada. As escalas mais simples são numéricas, geralmente variam de uma pontuação de 0 a 10 onde em 0 o animal não apresenta dor e em 10 o animal apresenta a maior manifestação de dor possível (BORJA, 2008; KUNZ *et al.*, 2007).

Outras alterações importantes também devem ser consideradas como: FC, pressão arterial e frequência respiratória aumentadas, aumento da temperatura corporal, sudorese, claudicações entre vários outros indicativos clínicos para dor em animais. Existem ainda testes laboratoriais que podem ser realizados para

avaliação da dor em animais, como principal indicativo está o aumento do cortisol plasmático na presença de dor. Estresse físico e emocional também contribui para o aumento dos níveis de cortisol (BORJA, 2008).

3.3.3. AÇÃO TERAPEUTICA DO CANABIDIOL NA DOR

Em 2010, BUSHILIN; ROZENFELD; DEVI relataram a interação de canabinoides com opioides quando usados no tratamento de dor neuropática e analgesia. O estudo traz à tona a potência dessa associação para o tratamento da dor neuropática, trazendo como contraponto o uso prolongado dessa associação que pode gerar tolerância cruzada (capacidade da droga de suprimir as manifestações de dependência física produzidas por outra droga). Ainda o estudo traz um importante ponto relacionando a terapia combinada de canabinoides com opioides sendo utilizados para controle da dor aguda, ressaltando que a combinação pode ser uma forma de evitar efeitos indesejáveis e aumentar a eficácia da terapia.

A dor crônica é tratada geralmente por gabapentinoides, antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos de recaptção da serotonina. Já os opioides são indicados para dor moderada a grave. Com relação aos canabinoides, seus efeitos são positivos em relação a dor neuropática severa, se fazendo uma boa opção quando não se tem resposta efetiva aos tratamentos convencionais. O uso do Δ^9 - tetrahydrocannabinol (THC) é mais interessante para dor crônica quando comparado ao canabidiol (CBD) (ASCENÇÃO; LUSTOSA; SILVA, 2016).

A analgesia simples empregada no tratamento da dor aguda conta com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais e opioides, além de adjuvantes analgésicos. O canabidiol é um agente novo adicionado à lista de medicamentos para o tratamento da dor aguda, porém alguns estudos e pesquisas entram em conflito se tratando da eficácia dos medicamentos canabinoides no tratamento dessa dor. Com relação ao tratamento da dor em geral este se mostra muito eficaz (STEVENS; HIGGINS, 2017).

STEVENS; HIGGINS em 2017, relataram por meio de uma revisão sistemática de literatura, 07 estudos onde 611 humanos foram incluídos. O

tratamento da dor aguda ainda hoje se dá de maneira complexa e apesar da comprovada eficácia do canabidiol como analgésico o estudo observou efeitos colaterais e restrições que ainda necessitam de maior aprofundamento. Hipoteticamente o estudo concluiu que o uso de canabinoides não demonstram eficácia analgésica quando usada para dor aguda em humanos.

Esquematizando como o canabidiol age na dor podemos dizer que a dor tendo sua origem no sistema nervoso periférico precisamente a partir de suas terminações nervosas livres, onde possui duas vias envolvidas são elas: ascendente e descendente. A via descendente da dor é inibitória, pois faz o caminho inverso da via ascendente. Quando há estímulo doloroso o sinal é enviado via sistema descendente de controle da nocicepção (SDCN). Neste sistema estão as estruturas responsáveis pelo controle da dor como a Substância Cinzenta Periaquedutal (SCP) e a Medula Rostro Ventromedial (RVM) (AGUIAR, 2017; VANEGAS, 2013; SOUZA, 2009).

O mecanismo de ação do controle da dor funciona com a integração dos neurônios das regiões citadas acima. Os axônios presentes na SCP são direcionados até a RVM, esta região é composta por neurônios chamados de células-on e células-off. Células-on ampliam impulsos dolorosos enquanto as células-off diminuem. Medicamentos como opioides e AINES nesta região ativam célula-off promovendo analgesia. O mesmo ocorre quando canabinoides agem nessa região. Caso receptores neuronais sejam bloqueados o medicamento analgésico terá efeito diminuído. A SCP possui receptores CB1, assim, canabinoides podem atuar sobre esse mecanismo (AGUIAR, 2017; VANEGAS, 2013; SOUZA, 2009).

3.4. USO DO CANABIDIOL NA MEDICINA VETERINÁRIA

Com relação ao seu uso na medicina veterinária o canabidiol tem eficácia terapêutica no controle da dor, com destaque para a dor crônica e neoplásica. No Brasil existe um grande número de cães portadores de doenças oncológicas, que sofrem com dores derivadas da doença. Ainda se fazem necessários muitos estudos sobre o seu uso no tratamento da dor oncológica em cães, mesmo assim essa espécie pode se beneficiar de seu uso a fim de melhorar sua qualidade de

vida (REPETTI et al., 2019).

Se tratando de modelos animais, como as cobaias, o canabidiol demonstra eficácia após administração oral em fórmulas a base de lipídios ou através de injeções parenterais no tratamento de uma série de doenças debilitantes, autoimunes e inflamatórias, incluindo esclerose múltipla, artrite, diabetes mellitus, asma alérgica, hepatite autoimune e colite. Para isso o CBD precisa estar em concentrações relativamente altas, a fim de suprimir a proliferação de linfócitos e citocinas para que a inflamação seja diminuída (ZGAIR et al., 2017).

Derivados de canabinoides podem ser considerados agentes promissores para o controle da dor e contribuir para melhorar o bem estar e qualidade de vida dos pacientes animais em seus tratamentos paliativos. Mesmo existindo poucos relatos do uso terapêutico do canabidiol na medicina veterinária, os dados coletados nas pesquisas e trabalhos realizados em humanos podem contribuir para o seu uso no tratamento da dor e de outras patologias nos animais. O delta-9-tetrahydrocannabinol (D 9 -THC) que é o seu principal componente psicoativo pode causar intoxicações em cães, assim seu uso se torna limitado nesses pacientes (BARTNER et al., 2018; REPETTI et al., 2019).

O interesse médico relacionado as terapias alternativas e modalidades diferentes para o alívio da dor tem levado com maior frequência a busca pelos tutores de animais de estimação por produtos ricos em canabinoides. Estudos experimentais com roedores demonstram que o canabidiol é eficaz no tratamento da dor neuropática periférica se comparada ao uso de opioides no tratamento com quimioterapia. Porém uma maior quantidade de estudos ainda se faz necessário a fim de avaliar a eficácia do uso do canabidiol na medicina veterinária (GAMBLE et al., 2018; REPETTI et al., 2019).

Esse interesse por parte de tutores principalmente de cães, por produtos contendo o canabidiol vem crescendo e o uso do composto CBD em animais de estimação em forma de biscoitos, entre outros produtos comestíveis se torna cada vez mais atrativo, os quais já são comercializados em outros países. Algumas empresas internacionais possuem planos anunciados para produzir produtos de cannabis destinados aos animais de estimação (Marijuana Inc., Stony Hill Corp. e Vet Online Supply Inc.). Existem poucos estudos atualmente sobre os efeitos de

canabinoides nos animais. Quando pesquisado sobre uso da maconha em animais, a maioria dos estudos são sobre intoxicação em cães e seu tratamento, não existem muitos sobre as aplicações terapêuticas de seus compostos. Quando a maconha medicinal precisa ser industrializada seu custo sobe, principalmente pelos altos valores dos impostos e da importação (GYLES, 2016; KOGAN et al., 2019; WAKSHLAG, 2020).

Com relação ao uso para tratamentos oncológicos, animais com câncer sentem dores intensas de difícil tratamento. A dor está presente nos pacientes tanto humanos quanto animais que estão em tratamento contra o câncer, animais que sofrem com a dor causada por essa enfermidade tem sua qualidade de vida diminuída. Em diversos casos como tumores mamários e osteossarcomas em cães, o tratamentopaliativo com drogas analgésicas como o canabidiol pode ser empregado e se fazem eficaz no controle da dor quando combinados com antineoplásicos, quimioterapia e inibidores da ciclooxigenase-2 (REPETTI et al., 2019).

Atualmente empresas farmacêuticas tem produzido derivados do cânhamo,rico em canabinoides visando o comércio para animais de estimação, embora ainda existam poucas evidências seguras sobre dosagem oral eficaz, ainda assim, a melhorforma de se administrar o CBD é de maneira oral com a dosagem mais frequente a partir de 2 ou mais vezes por dia. Existem diferenças entre as espécies animais se tratando do metabolismo dos canabinoides, cada espécie possui perfis metabólicos de CBD e THC diferentes. As diferenças já foram descritas em roedores, cães, macacos e humanos. Diferenças nos efeitos comportamentais e fisiológicos dos canabinoides já foram também relatadas. Como particularidade o canabidiol tem umaeliminação relativamente rápida em cães, também demonstra ser biotransformado porvia de hidroxilação, carboxilação e conjugação. (GAMBLE et al., 2018; VAUGHN; KULPA; PAULIONIS, 2020)

O canabidiol pode ser considerado um antagonista não competitivo (atua em receptor diferente do agonista, possui efeitos atenuantes dos efeitos desencadeados pelo agonista) de receptores canabinoides. Também o canabidiol possui efeitos diversos sobre o organismo dos animais como: efeito imunomodulador, anti- hiperalgésico, antinociceptivo e efeitos anti-inflamatórios.

Sendo considerado uma boa alternativa para uso no tratamento de cães com osteoartrite (GAMBLE et al.,2018).

Por ser vendida como extrato de óleo, a comercialização da cannabis para fins terapêuticos se tornou uma opção viável. No mercado existem diferentes tipos de extrato de óleo de cannabis, esses óleos são classificados de acordo a suas específicas proporções, sendo compostos pelos dois principais de componentes: delta-9- tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD). Entre os fatores a serem considerados para compreender a ação farmacológica do extrato do óleo de cannabis estão os testes para medir os níveis dos ingredientes no sangue, avaliando assim a farmacocinética do mesmo na espécie que se quer estudar (WIERUSZEWSKA et al.,2019).

Sobre a forma de administração dos extratos da cannabis medicinal a administração oral como já foi dito é priorizada. A formulação farmacológica para uso é obtida a partir da fervura das flores junto com água, posteriormente a mistura é filtrada, isso faz com que o processo fique mais simples e com menor custo (BRUTLAG, HOMMERDING, 2018; WAKSHLAG, 2020).

Em estudo HARVEY; SAMARA e MECHOULAM em 1991, compararam o metabolismo do canabidiol em 3 espécies diferentes; cão, rato e o homem. Utilizando amostras de urina das espécies, das quais foram extraídos os metabolitos urinários de CBD por meio de cromatografia. Neste estudo mais de 50 metabolitos foram identificados sendo as variações entre as espécies consideráveis. Após administração do fármaco foram encontrados conjugados incomuns de glicosídeos de

3 metabolitos importantes nas amostras caninas. Nas 3 espécies os metabolitos principais foram ácidos. O trabalho conclui que o CBD possui grande importância e seu uso garante grande contribuição e eficácia para ser usado no mecanismo de vários tipos de biotransformação.

GAMBLE e colaboradores em 2018 realizaram a administração oral em dose única de óleo CBD conjuntamente com AINE em 22 cães de raça, sexo e idades variadas com diagnóstico confirmado para osteoartrite. Cada cão recebeu de 2mg/kg a 4mg/kg de óleo de CBD 2 vezes ao dia. O óleo de CBD apresentou distribuição rápida e eliminação prolongada. Como resultado o estudo trouxe a

observação do aumento do conforto dos animais com osteoartrite no seu ambiente doméstico.

O efeito analgésico do óleo a base de cânhamo utilizado no estudo de GAMBLE, 2018, segundo o proprio autor, pode ser atribuído a regulação negativa das cicloxigenases, a potencialização de interneurônios de glicina, ao agonismo de receptor ou da proteína G, isso tudo, pode influenciar na sinalização nociceptiva e também na inflamação.

Estudos recentes apontam que o canabidiol pode ser uma boa opção no tratamento adequado para osteoartrite canina, doenças imunomediadas inflamatórias e convulsões epiléticas. Ainda hoje médicos veterinários não estão autorizados na maioria dos países a prescrever qualquer produto para animais de estimação que tenha base de maconha medicinal ou canabidiol. Mesmo sem a devida prescrição de um médico veterinário tutores de animais de estimação vem comprando produtos comestíveis produzidos com derivados da maconha e expondo cada vez mais seus animais ao risco de intoxicação (KOGAN et al., 2019).

O CBD mostrou ter alto potencial para ser usado na terapia de redução da dor como já falado anteriormente é interessante consider seu uso como uma opção de tratamento na medicina veterinária. Mesmo sendo uma opção ainda se faz necessário uma maior quantidade de estudos para comprovar maior eficácia do uso do canabidiol em animais. O CBD precisa ser mensurável no plasma dos cães e são necessárias maiores investigações sobre sua eficácia para diversas doenças incluindo a dor, para que seu tratamento seja considerado eficiente e seguro (BARTNER *et al.*, 2018; VAUGHN; KULPA; PAULIONIS, 2020).

McGrath e colaboradores em 2019, em seu estudo no qual tiveram como objetivo avaliar o efeito da administração oral do CBD quando adicionado ao tratamento convencional da epilepsia idiopática em cães. 26 cães foram utilizados onde 12 receberam óleo infundido com CBD na dose de 2,5mg/kg duas vezes ao dia por 12 semanas e os outros 14 cães receberam medicamento placebo. Como principais resultados observou-se redução de até 33% das convulsões dos animais tratados em comparação com os cães que não receberam a medicação. Como alteração foi observado aumento significativo na enzima fosfatase alcalina

sérica e nenhum comportamento adverso foi observado.

Em países onde é possível a compra legal de canabidiol, proprietários de cães, gatos e cavalos vem notando o benefício do seu uso em seus animais. Em alguns países existe um composto em preparações que pode ser aprovado e é indicado por médicos veterinários contendo canabidiol: o Canna-Pet (LANDA; SULCOVA; GBELEC, 2016).

KOGAN *et al.*, 2019 no Canadá, conduziram um estudo, onde se fez uma série de entrevistas com tutores que realizaram o uso de produtos à base de canabidiol, o principal motivo para o estudo em relação aos animais era alívio da dor, ansiedade e inflamação. Como resultados foram observados que 72,3% dos proprietários relataram alívio da dor em seus animais e 47% relataram redução da inflamação. Nas entrevistas do estudo de KOGAN *et al.*, 2019 os tutores descreveram que o uso de produtos com CBD nos cães obteve resultados positivos, o medicamento mostrou útil para o alívio da dor, contribuiu para a melhora do sono e alívio da ansiedade. Com relação aos relatos de uso em gatos houve os mesmos efeitos benéficos dos cães, porém como efeitos colaterais foram observados sonolência e aumento de apetite.

Em outro estudo realizado por VAUGHN; KULPA; PAULIONIS em 2020, vinte cães da raça beagle adultos e saudáveis foram submetidos a grupos diferentes de tratamento por 24 dias com óleo de CBD, óleo THC e óleo contendo outros componentes. A administração foi realizada por via oral nos cães em jejum. O estudo fornece dados importantes com relação aos óleos com predominante formulação em CBD onde a dose mais alta tolerada pelos cães foi de 62mg/kg, o estudo ainda ressaltou que os níveis de canabidiol ainda estavam elevados uma semana após a exposição da primeira dose.

Também com cães saudáveis BARTNER *et al.*, 2018 utilizaram trinta cães machos da raça beagle, os quais, foram submetidos ao uso de canabidiol administrado a partir de 3 métodos diferentes com 2 dosagens (75mg/kg ou 150mg/kg a cada 12h por 6 semanas). As formulações foram: grânulos de óleo microencapsulado oral, óleo infundido com CBD oral ou creme transdérmico infundido com CBD. Nesse estudo foram medidas as concentrações plasmáticas de canabidiol (Nas primeiras 12 horas com repetições nas semanas 2, 4 e 6). A

pesquisa observou que a administração oral com o óleo de CBD mostrou uma exposição sistêmica mais prolongada, concluindo que o óleo fornece entre as 3 formulações um perfil farmacocinético mais favorável.

WIERUSZEWSKA et al., 2019 realizaram um estudo com intuito de explorar a farmacocinética do óleo com extrato de *cannabis* da marca Bedrocan® (20% THC e 0,5% CBD) em 6 cães adultos da raça labrador, sendo o óleo administrado por via oral. Os animais foram avaliados diariamente pelo período de 7 dias. Foi administrado as doses de 1,5 e 0,037 mg / kg de THC e CBD, respectivamente em cães em jejum e alimentados. Onde os cães alimentados mostraram uma absorção mais longa e menor concentração sanguínea do THC quando comparados aos animais em jejum, ou seja, quando administrado em jejum o medicamento se mostrou melhor absorvido.

KOGAN et al., 2019 utilizaram o óleo de canabidiol para o tratamento da dor crônica, 32 cães concluíram o tratamento de 90 dias de duração. A dose inicial utilizada foi 0,2 mg/kg. Durante o estudo as doses sofreram ajustes variando de 0,5 mg/kg até 0,75 mg/kg sendo administrado de 12 em 12 horas. Alguns animais que vinham sendo tratados com gabapentina tiveram a dose do medicamento diminuída. Como resultados, 2 cães tratados com a dosagem mais baixa não obtiveram melhora observada. 27 dos cães fizeram uso de gabapentina associado ao CBD e expressaram melhoras significativas nos níveis de dor e desconforto, 5 cães foram mantidos apenas com o uso do CBD e também obtiveram respostas positivas. Alguns cães apresentaram aumento da enzima fosfatase alcalina.

DEOBOLD et al., em 2019 realizaram um estudo visando avaliar a farmacocinética da dose de cânhamo industrial rico em canabidiol por administração oral em cães e gatos. No estudo foram utilizados 8 cães da raça beagle e 8 gatos domésticos. Os cães receberam o medicamento mastigável contendo 15 mg/kg e os gatos receberam óleo de peixe infundido com CBD na dose de 4 mg/kg de CBD por 84 dias. No presente estudo o uso de CBD por via oral se mostrou seguro nos cães e gatos, sendo que os cães demonstraram melhor absorção que os gatos. Um dos gatos apresentou aumento recorrente na enzima ALT.

No trabalho realizado por ÁLAVA em 2019 foi utilizado um cão Labrador retriever de 10 anos de idade, diagnosticado com osteoartrite que sentia forte dor crônica. O tratamento foi feito com o medicamento Epifracrán 5% (5g de CBD, 0,2%THC e ácido tetrahidrocanabinólico), na dose de 1 mg/kg de 12 em 12 horas por 30 dias. Ao final do tratamento foi constatado diminuição em cerca de 32% da dor, além de aumento significativo no conforto, na mobilidade e na qualidade de vida do animal. Também foi observado aumento na fosfatase alcalina corroborando com o estudo de DEOBOLD et al., 2019.

Em 2019 ELLIS e CONTINO realizaram um trabalho onde uma égua de 4 anos de idade apresentava sensibilidade e desconforto na região da cernelha sem diagnóstico exato. A égua foi submetida ao tratamento com canabidiol para dor crônica já que não havia respondido aos tratamentos anteriores. O animal fez uso então de cristalino puro de CBD na dose de 0,5 mg/kg por via oral junto com sua alimentação duas vezes ao dia. Nas primeiras 36 horas após o tratamento a égua apresentou sinais de dor e incômodo reduzidos. A eficácia do tratamento foi equivalente a aproximadamente 90%, os resultados obtidos pelos autores foram considerados satisfatórios.

Em 2017 PHILPOTT; O'BRIEN; McDOUGALL tiveram sucesso ao realizar um estudo com canabidiol. Os pesquisadores testaram CBD de maneira profilática e terapêutica em ratos com osteoartrite induzida. O canabidiol (100-300 mg) foi administrado de maneira injetável na articulação. Como resultados o limite de sustentação de peso dos animais aumentou, a inflamação aguda e transitória das articulações foi reduzida. Como resultados profiláticos a administração de CBD suprimiu o desenvolvimento da dor articular e também obteve ação neuroprotetora, evitando assim posterior desenvolvimento de dor e de danos nos nervos presente nas articulações, o que trouxe uma possibilidade de uso preventivo com atuação na dor para o canabidiol que pode vir a ser explorado em pesquisas futuras.

TRAPERO et al., 2020 em estudo, onde foi utilizado o medicamento em spray Sativex® (8,1 mg de Δ^9 -THC e 7,5 mg de CBD – dose diária recebida) que é indicado para o tratamento de espasticidade e dor nos humanos em 3 cães jovens da raça Beagle, com a finalidade de avaliar as dosagens para o uso desse

medicamento nos animais. O medicamento foi administrado por meio de pulverização sublingual. O estudo foi realizado de duas maneiras, primeiro os cães receberam o medicamento em dose única de 3 pulverizações. Na segunda fase do experimento os animais receberam 3 pulverizações uma vez ao dia por 14 dias. Após as duas fases o sangue foi coletado depois das aplicações. As diferenças entre as duas fases do estudo foi apenas o acúmulo das concentrações do medicamento quando aplicado por mais tempo. Nenhuma mudança fisiológica e comportamental significativa foi observada. Ainda o estudo demonstrou que tanto em dose múltipla ou única os resultados foram satisfatórios tendo os níveis máximos do fitocanabinóide de 1 a 2 horas após a administração do Sativex®.

Em trabalho realizado por MARTELLO et al., 2019 foi implementada uma dieta para suplementação animal de 10 cães diagnosticados com osteoartrite com o intuito de diminuir a dor crônica e contribuir para melhorar a mobilidade dos animais. Foram administrados comprimidos por via oral onde cada tablete de 1,2 g continha 10,08 mg de Cucumis melo, 35,64 mg de óleo de semente de cânhamo, 150 mg de Casperome® (*Boswellia serrata* Roxb.) e 2,4 mg de Canabidiol 99,9% puro. Cada animal recebeu aproximadamente 2,04 a 2,56 mg de Canabidiol a cada 15 kg, a dose diária foi calculada de acordo com as instruções do fabricante (Candioli Pharma). No final 8 dos 10 cães completaram o estudo. Questionários foram respondidos pelos tutores, onde 8 cães obtiveram melhora no quadro geral de dor ressaltando resultados superiores na melhora após o 15º dia de administração.

É prudente ao administrar medicações contendo canabidiol monitorar as enzimas hepáticas, principalmente a ALT e também a fosfatase alcalina. Isso se faz necessário por precaução até que se haja mais estudos sobre os efeitos de seu uso a longo prazo. Na TABELA 1 há um compilado dos estudos e as doses seguras empregadas para o tratamento da dor, bem como as formulações que foram empregadas nos estudos (GAMBLE et al., 2018).

Tabela 1 – Doses e efeitos analgésicos segundo trabalhos revisados.

Estudo	Espécie	Dose	Via de administração	Resultados com relação a analgesia
Gamble et al., 2018	Cães/ osteoartrite	2mg/kg a 4mg/kg	Oral - óleo de CBD + uso de AINE	Efeito satisfatório e dose segura
Vaughn; Kulpa; Paulionis, 2020	Cães/ saudáveis	62mg/kg	Oral – óleo de CBD + THC	Alto potencial
Mcgrath et al., 2019	Cães/ epilepsia idiopática	2,5mg/kg	Oral - óleo de CBD	33% de redução nas convulsões e analgesia satisfatória
Bartner et al., 2018	Cães/ saudáveis	75mg/kg a 150mg/kg	Oral – grânulos de óleo microencapsulado, óleo de CBD Dérmica - Creme transdérmico	Ambas as formas favoráveis. administração oral mais eficaz
Wieruszewsk a et al., 2019	Cães/ saudáveis	1,5mg/kg -THC 0,037mg/ kg-CBD	Oral – Óleo (Bredocan® 20% THC e 0,5% CBD)	satisfatória
Kogan et al., 2019	Cães/ dor crônica	0,2mg/kg a 0,75mg/k g	Oral – Em alguns cães o uso foi associado a gabapentina	Resultado positivo

Deobold et al., 2019	Cães e gatos	15mg/kg - cães 4mg/kg - gatos	Oral – comprimido mastigável cães e óleo de peixe gatos	A dose segura e eficaz em ambas as espécies
Álava, 2019	Cão/ osteoartrite	1mg/kg	Oral- Epifractan® 5% (5mg CBD, 0,2%THC e ácido tetrahydrocannabinólico)	Diminuição da dor = 32%
Ellis; Contino, 2019	Égua/ dor crônica idiopática	0,5mg/kg	Oral – cristalino puro de CBD	satisfatório
Trapero et al., 2020	Cães/ saudáveis	8,1 mg de THC e 7,5 mg de CBD	Sublingual – 3 jatos de spray/dia	Dose segura e resultado satisfatório
Martello et al., 2019	Cães/ osteoartrite	2,04mg a 2,56mg a cada 15kg	Oral - comprimido	Melhora significativa

Fonte: autor

Com relação aos efeitos adversos relacionados ao uso do CBD, IFFLAND e GROTENHERMEN, 2017 realizaram uma revisão de literatura destacando alguns estudos animais e humanos considerados pelos autores como relevantes. Através da revisão os autores confirmam o uso seguro e favorável do CBD, os principais efeitos colaterais relatados foram diarreia, cansaço, alterações de apetite e peso. Quando comparado o uso de CBD e seus efeitos colaterais com outras drogas o canabidiol possui esses efeitos mais brandos. Os autores acrescentam que mais pesquisas são necessárias acerca da ação do canabidiol sobre enzimas hepáticas e sua interação quando administrado junto com outras drogas.

A atual falta de pesquisas e evidências relacionados ao uso do canabidiol em cães, gatos e outros animais torna um desafio para os médicos veterinários fornecerem o canabidiol para o tratamento da dor e de outras enfermidades importantes. Médicos veterinários precisam defender a pesquisa científica e incentivar estudos do uso do canabidiol em animais. Sobretudo, os avanços nas pesquisas relacionadas a medicina veterinária proporcionam um aumento na expectativa de vida dos animais de companhia. Com relação aos cães existem ainda poucos estudos sobre os efeitos da terapia do canabidiol para controle da dor (ÁLAVA, 2019; KOGAN et al., 2019).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nesta revisão de literatura, foi possível considerar sobre o uso do canabidiol como uma alternativa eficaz para o tratamento da dor , em diversas espécies, com destaque para a dor crônica e neuropática, promovendo analgesia, maior conforto e melhoria na qualidade de vida, tendo limitações e pouca eficácia até então comprovada no caso da dor aguda e pós-operatória.

O canabidiol a partir dos estudos revisados apresentou eficácia para promover analgesia tanto quando utilizado para tratar animais de maneira isolada como associado com outros medicamentos. Com um destaque para o cuidado que se faz necessário em pacientes idosos e necessidade em sempre avaliar os possíveis efeitos colaterais, bem como acompanhar alterações fisiológicas, principalmente pelo monitoramento das enzimas hepáticas como a ALT, em cães e gatos, sugerindo possível lesão hepática pelo uso do CBD.

Como destaque está também o fato de ser escassa as publicações de trabalhos e relatos de caso acerca do tratamento de animais com canabidiol e outros compostos dentro da medicina veterinária. Além de estudos são necessários estabelecimento de protocolos de dose e dosagens, bem como suas via de administração para uso seguro nas mais diversas espécies de animais. A escassez desses trabalhos pode ser resultado das barreiras promovidas pela não legalização da planta, promovendo certo atraso para a pesquisa do uso da *cannabis sativa* medicinal em animais.

5. REFERÊNCIAS

AGUIAR, F. A. S. **Cannabis**: Uso medicinal para o tratamento da dor e ação neuroprotetora. Trabalho de conclusão de curso (Graduação), IBMR – Laureate International University, Rio de Janeiro, 2017.

ÁLAVA, A. F.; **Cannabis de uso medicinal para el tratamiento de dolor crónico de un labrador retriever con osteoartrosis**: relato del caso. Tese (Doutorado) – Facultad de Veterinaria, Universidad de la Republica, Montevideu, 2019.

ANVISA. Entenda: produtos derivados de Cannabis. Brasil, 2019. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias//asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/entendaprodutos-derivados-de-cannabis/219201/. Acesso em: 07 de outubro de 2021.

ASCENÇÃO, M. D.; LUSTOSA, V. R; DA SILVA, L. Canabinoides no tratamento da dor crônica. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 5, n. 3, p. 255-263, 2016.

BARTNER, L. R.; MCGRATH, S.; RAO, S. et. al. Farmacocinética do canabidiol administrado por 3 métodos de entrega em 2 dosagens diferentes para cães saudáveis. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v 82, n. 3 p. 178–83, 2018.

BERDYSHEV, E. V.; BOICHOT, E.; LAGENTE, V. Anandamide - a new look on fatty acid ethanolamides. **J. Lipid Mediators Cell Signalling**, v. 15, n.1, p. 49-67, 1996.

BONFÁ, L.; VINAGRE, R. C. O.; FIGUEIREDO, N. V. Uso de canabinoides na dor crônica e em cuidados paliativos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 3, n.58, p. 267-279, 2008.

BORJA, M.C. **Avaliação da Dor no Pós Operatório de Artroscopia em Equinos**. Tese (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Cidade de São Paulo. São Paulo, p. 71, 2008.

BRUTLAG, A.; HOMMERDING, H. Toxicology of marijuana, synthetic cannabinoids, and cannabidiol in dogs and cats. **Veterinary Clinic Small Animals**, v. 48, n. 6, p. 1087-1102, 2018.

BUSHLIN, I.; ROZENFELD, R.; DEVI, L. A. Cannabinoid–opioid interactions during neuropathic pain and analgesia. **Current opinion in pharmacology**, v. 10, n. 1, p. 80-86, 2010.

CAMPOS, A. C.; MOREIRA, F. A.; GOMES, F. V. et. al. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 367, n. 1607, p. 3364-3378, 2012.

CANABIS&SAÚDE, **O que a ciência já sabe sobre o uso da cannabis medicinal na veterinária, 2020**. Disponível em: <https://www.cannabisesaude.com.br/cannabis-medicinal-e-o-mundo-pet>. Acesso em: 03 de fevereiro de 2022.

CARLINI, E. A. A história da maconha no Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, n. 4, p. 314-317, 2006.

CARRANZA, R. R. Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas em medicina. **Salud Mental**, v.35, n. 3, p. 247-256, 2012.

CRIPPA, J. A.; LACERDA, A.L.T.; AMARO, E. et. al. Efeitos cerebrais da maconha: resultados dos estudos de neuroimagem. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.27, n.1, p. 70–78, 2005.

COSTA, R. **Análise das evidências científicas do uso do canabidiol em doenças psiquiátricas e neurológicas**. Dissertação (Mestrado) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2017.

DEABOLD, K. A.; SCHWARK, W. S.; WOLF, L. et. al. Single-dose pharmacokinetics and preliminary safety assessment with use of CBD-rich hemp nutraceutical in healthy dogs and cats. **Animals**, v. 9, n. 10, p. 832-845, 2019.

ELLIS, K. L.; CONTINO, E. K. Treatment using cannabidiol in a horse with mechanical allodynia. **Equine Veterinary Education**, 2019.

FANTONI, D. T; MASTROCINQUE, S. **Fisiopatologia e controle da dor**. Anestesia em Cães e Gatos. 2ª edição. Rocca, São Paulo, cap. 35 p.521-528, 2010.

FERNANDES, J. S. S. **Contribuição da fisioterapia e da acupuntura no manejo da dor em cães geriátricos com osteoartrite**. Dissertação (Graduação) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017.

GAMBLE, L. J.; BOESCH, J. M.; FRYE, C. W. et. al. Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 5, n. 165, 2018.

MATOS, A. F. G.; GUEDES, E. P.; SOUZA, L. L. et. al. O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 390-399, 2006.

GYLES, C. “Marijuana for pets?”, in **The Canadian Veterinary Journal**, v. 57, n. 12, p. 1215-1218, 2016.

HARTMANN, A.; LISBOA, S. F.; SONEGO, A. B. et. al. Cannabidiol attenuates aggressive behavior induced by social isolation in mice: Involvement of 5-HT1A and CB1 receptors. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 30, n.94, p. 109637, 2019.

HARVEY, D. J.; SAMARA, E.; MECHOULAM, R. Comparative metabolism of canabidiol em cães, ratos e homens. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 40, n. 3, p. 523–532, 1991.

HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A.; SILVA, A. B. F. Aspectos terapêuticos de compostos da planta cannabis sativa. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 318-325, 2006.

Iffland, K.; Grotenhermen, F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 2, n. 1, p. 139–154, 2017.

JESUS, A. C. J.; FERNANDES, L. R.; ELIAS, P. S. et. al. Legalização da maconha para fins medicinais. **Revista do Curso de Direito da Universidade Braz Cubas**, v. 1, n.1, p. 1-16, 2017.

KOGAN, L. R.; HELLYER, P. W.; SILCOX, S. et. al. “Canadian dog owners' use and perceptions of cannabis products”, in **The Canadian Veterinary Journal**, v. 60, n. 7, p. 749-755, 2019.

KOGAN, L. R.; TACHER, R. S.; HELLYER, P. et. al. “US veterinarians' knowledge, experience, and erception regarding the use of Cannabidiol for canine medical conditions”, in **Frontiers in Veterinary Science**, v. 5, n. 338, p. 1-11, 2019.

KUNZ, M. A. B.; SCHARMANN, S. B.; HEMMETER, U. B. et. al. The facial expression of pain in patients with dementia. **The Journal of The International Association for The Study of The Pain**, v. 133, n. 7, p. 221-228, 2007.

LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J. Physiology of Pain. The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Philadelphia: **Saunders**, v. 30, n. 4, p. 703-728,2000.

LANDA, L.; SULCOVA, A.; GBELEC, P. “The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review”, in **Veterinari Medicina**, v. 61, n. 3, p. 111-122, 2016.

LUNA, S. P. L. Dor, senciência e bem estar em animais. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, v. 11, n.1, p. 17-21, 2008.

LUNA, S.P.L. Dor e sofrimento animal. In: RIVERA, E. A. B.; AMARAL, M. H.; NASCIMENTO, V. P. **Ética e Bioética**. Goiânia, p. 131-158, 2006.

MARTELLO, E.; BIGLIATI, E.; BISANZIO, D. et. al. Effects on pain mobility of a new diet supplement in dogs with osteoarthritis: A pilot Study. **Annals of Clinical Laboratory Research**, v. 7, n. 2, p. 304, 2019.

MARCO, E. M.; LAVIOLA, G. The endocannabinoid system in the regulation of emotions throughout lifespan: a discussion on therapeutic perspectives. **Journal Psychopharmacol** (Oxford), v. 26, n. 1, p. 150–63, 2012.

MCGRATH, S.; BARTNER, L. R.; RAO, S. et. al. Ensaio clínico cego controlado randomizado para avaliar o efeito da administração oral de canabidiol, além do tratamento antiepiléptico convencional em frequência de convulsões em cães com epilepsia idiopática intratável. **Veterinary Medical Association**. v. 254, N. 11, p. 1301–1308, 2019.

PAMPLONA, F. A. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis? **Revista da biologia**, v.13, n.1, p. 28-35, 2014.

PERNONCINI, K. V.; OLIVEIRA, R. M. W. Usos terapêuticos potenciais do canabidiol obtido da cannabis sativa. **Revista UNINGÁ Review**, v. 20, n. 3, p.101-106, 2014.

PHILPOTT, H. T.; O'BRIEN, M.; MCDUGALL, J. J. Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. **Pain**, v. 158, n. 12, p. 2442, 2017.

REPETTI, C. S. F.; GIRIO, R. J. S.; FRIOLAN, M. et. al. Perspectives in veterinary medicine on the use of cannabinoids as complementary palliative therapy for pain in cancer patients. **Ciência Rural**, v.49, n.2, 2019.

RIBEIRO, Alison. **Efeitos do canabidiol, um canabinóide derivado da cannabis sativa, em um modelo murino de inflamação pulmonar aguda: uma avaliação imune-neuro-endocrinológica**. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da cidade de São Paulo. São Paulo, 2012.

SEELY, K. A.; PRATHER, P. L.; JAMES, L. P. et. al. Marijuana- based Drugs: Innovative Therapeutics or Designer Drugs of Abuse? **Molecular Interventions**, v. 11, n. 1, p. 36–51, 2011.

SILVA, A. S.; DEUS, A. A. Comportamentos de consumo de haxixe e saúde mental em adolescentes: Estudo comparativo. **Análise Psicológica**, v. 23, n. 2, p. 151–72, 2005.

STEVENS A. J.; HIGGINS, M. D. A systematic review of the analgesic efficacy of cannabinoid medications in the management of acute pain. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**. V. 61, n.3, p. 268-280, 2017.

SOUZA, J. B. Poderia a atividade física induzir analgesia em pacientes com dor crônica? **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 15, n. 2, P. 145-150, 2009.

TRANQUILLI, W. J. Fisiologia da dor aguda. In: GREENE, S. A. Segredos em anestesia veterinária e manejo da dor. Porto Alegre: **Artmed**, p. 399-402, 2004.

TRAPERO, M. F.; DIAZ, C. P.; PORRAS, F. E.; LAGO, E.; RUIZ, J. F. Pharmacokinetics of Sativex® in Dogs: Towards a Potential Cannabinoid-Based Therapy for Canine Disorders. **Biomolecules**, v. 10, n. 2, p. 2-8, 2020.

VANEGAS, H. A aspirina, os opiáceos e a maconha no sistema endógeno de controlada dor. **Estudos Avançados**, v. 27, n. 77, p. 23-28, 2013.

VAUGHN, D.; KULPA J.; PAULIONIS, L. “Preliminary Investigation of the Safety of escalating Cannabinoid doses in healthy dogs”, in **Frontiers in Veterinary Science**. v. 7, n. 51, p. 1-13, 2020.

WAKSHLAG, J. J. CITAL, S.; EATON, S. J.; PRUSSIN, R.; HUDALLA, C. “Cannabinoid, terpene, and heavy metal analysis of 29 over-the-counter commercial veterinary hemp supplements, in **Veterinary Medicine: research and reports**, v. 11, p. 45-55, 2020.

WIERUSZEWSKA, L. B.; STEFANELLI, F.; CHERICONI, S.; OWEN, H.; POAPOLATHEP, A.; LISOWSKI, A. Farmacocinética de Bedrocan®, um óleo de extrato de cannabis em cães em jejum e alimentados: um estudo exploratório. **Research in Veterinary Science**, v. 123, p. 26–8, 2019.

ZGAIR, A.; LEE, J.B.; WONG, J.C. M.; TAHA, D. A.; ARAM, A.; DI VIRGILIO, D.; McARTHUR, J. W.; CHENG, Y.; HENNIG, I. M; BARRETT, D. A.; FISCHER, p. M.; CONSTANTINESCU, C. S.; GERSHKIVICH, P. Oral administration of cannabis with lipids leads to high levels of cannabinoids in the intestinal lymphatic system and prominent immunomodulation. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 2017.

ZUARDI, A. W. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 30, n.3, p. 271–80, 2008.