

## Canabidiol para o controle da dor em pequenos animais: Revisão

Laura Toledo Novellino Sousa<sup>1</sup> , Ana Paula Falci Daibert<sup>2</sup> , Anna Marcella Neves Dias<sup>2\*</sup> 

<sup>1</sup>Médica Veterinária, Brasil.

<sup>2</sup>Professora do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

\*Autor para correspondência, e-mail: [annamarcelladiaz@yahoo.com.br](mailto:annamarcelladiaz@yahoo.com.br).

**Resumo.** A dor é uma experiência sensitiva e emocional desagradável, exclusiva para cada indivíduo, sendo influenciada por fatores biológicos e psicológicos. Devido ao fato de a dor ser modulada pelo sistema endocanabinoide os canabinoides vem se mostrando muito eficientes para o controle dela. Desta forma, o interesse no seu uso tem aumentado. O objetivo deste estudo foi abordar o uso terapêutico do composto canabidiol para o controle da dor em cães e gatos e a sua importância na medicina veterinária. O presente trabalho se referiu à uma revisão e análise crítica de trabalhos pesquisados eletronicamente por meio do banco de dados como Pubmed, Scielo, Google Acadêmico, Usp.delalus.br, pesquisa em livros didáticos e dissertações. É dever do médico veterinário aliviar o sofrimento dos animais tirando a sensação de dor garantido seu conforto, bem-estar e qualidade de vida. A dor pode ser classificada quanto a sua neurofisiologia (dor nociceptiva, dor não nociceptiva e dor oncológica) e quanto ao seu período de duração (dor aguda e dor crônica). O canabidiol é uma medicação que pode ser empregada de diversas maneiras para o controle da dor de acordo com a necessidade de cada paciente. Para entender como as medicações a base de *Cannabis* atuam, é necessário compreender o sistema endocanabinoide e conhecer sobre os constituintes da *Cannabis*. O Sistema endocanabinoide funciona apenas quando há necessidade e é composto por receptores, endocanabinoides, enzimas sintetizantes e de degradação que, quando interagem, acarretam uma série de reações em cadeia que podem gerar respostas inibitórias e excitatórias. A *Cannabis* é constituída por fitocanabinoides, terpenos e flavonoides. Os fitocanabinoides  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol e canabidiol são os principais impulsionadores dos efeitos da *Cannabis* e os mais conhecidos. A ampla gama de atuação desses compostos no organismo mostra como eles podem atuar de forma efetiva em um paciente com dor. A dor é uma experiência que acarreta diversos problemas físicos e psicológicos a um indivíduo, sendo assim necessária a introdução de um tratamento para seu controle. Os canabinoides são ótimos quando empregados para o controle dela, podendo ser utilizados como os únicos no tratamento ou como sinérgico a alguma medicação ou terapia, sendo assim uma medicação de grande importância na Medicina Veterinária.

**Palavras-chave:** Canabidiol, *Cannabis sativa*, controle da dor, fitocanabinoides, pequenos animais

### *Cannabidiol for pain control in small animals: Review*

**Abstract.** Pain is an unpleasant sensory and emotional experience, unique to each individual, being influenced by biological and psychological factors. Due to the fact that pain is modulated by the endocannabinoid system, cannabinoids have been shown to be very efficient in its control and, with that, the interest in their use has increased a lot. To approach the therapeutic use of the compound cannabidiol originating from the plant of the Cannabaceae family for the control of pain in dogs and cats. The present work referred to a literature review and critical analysis of works searched electronically through databases

such as Pubmed, Scielo, Google Scholar, Usp.delalus.br, in textbooks and dissertations. It is the duty of the Veterinarian to alleviate the suffering of animals, taking away the sensation of pain, guaranteeing their comfort, well-being and quality of life. Pain can be classified according to its neurophysiology (nociceptive pain, non-nociceptive pain and cancer pain) and its duration (acute pain and chronic pain). Cannabidiol is a medication that can be used in different ways to control pain according to the needs of each patient. To understand how cannabis-based medications work, it is necessary to understand the endocannabinoid system and the constituents of cannabis. The SEC works only when needed and is composed of receptors, the endocannabinoids, which are synthesizer and degradative enzymes that, when they interact, trigger a series of chain reactions that can generate inhibitory and excitatory responses. Cannabis is made up of phytocannabinoids, terpenes and flavonoids. The phytocannabinoids THC and CBD are the main drivers of the effects of Cannabis and the best known. The wide range of action of these compounds in the body shows how they can act effectively in a patient with pain. Pain is an experience that causes several physical and psychological problems to an individual, thus requiring the introduction of a treatment for its control. Cannabinoids are great when used to control it and can be used individually in the treatment or as a synergist with some medication or therapy, thus being a medication of great importance in Veterinary Medicine.

**Keywords:** Cannabidiol, *Cannabis sativa*, pain management, phytocannabinoids, small animals

## ***Cannabidiol para el control del dolor en pequeños animales: Revisión***

**Resumen.** El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, exclusiva de cada individuo, influenciada por factores biológicos y psicológicos. Debido a que el dolor es modulado por el sistema endocannabinoide, los cannabinoides han demostrado ser muy eficientes para controlarlo, y con ello ha aumentado el interés por su uso. El objetivo del estudio fue abordar el uso terapéutico del compuesto cannabidiol para el control del dolor en perros y gatos y su importancia en medicina veterinaria. El presente trabajo se refirió a una revisión bibliográfica y análisis crítico de trabajos investigados electrónicamente a través de bases de datos como Pubmed, Scielo, Google Scholar, Usp.delalus.br, investigaciones en libros de texto y disertaciones. Es deber del Médico Veterinario aliviar el sufrimiento de los animales quitándoles la sensación de dolor, garantizando su comodidad, bienestar y calidad de vida. El dolor se puede clasificar según su neurofisiología (dolor nociceptivo, dolor no nociceptivo y dolor oncológico) y su duración (dolor agudo y dolor crónico). El cannabidiol es un medicamento que se puede utilizar de diferentes formas para controlarlo según las necesidades de cada paciente. Para comprender cómo funcionan los medicamentos a base de Cannabis, es necesario comprender el sistema endocannabinoide y conocer los componentes del Cannabis. El Sistema endocannabinoide funciona solo cuando es necesario y está compuesto por receptores, endocannabinoides, enzimas sintetizadoras y degradantes que, al interactuar, desencadenan una serie de reacciones en cadena que pueden generar respuestas inhibitorias y excitatorias. El cannabis se compone de fitocannabinoides, terpenos y flavonoides. Los fitocannabinoides  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol y cannabidiol son los principales impulsores de los efectos del Cannabis y los más conocidos. El amplio rango de acción de estos compuestos en el organismo muestra cómo pueden actuar eficazmente en un paciente con dolor. El dolor es una experiencia que causa diversos problemas físicos y psicológicos a un individuo, por lo que requiere la introducción de un tratamiento para su control. Los cannabinoides son estupendos cuando se utilizan para su control, pudiéndose utilizar como tratamiento único o como sinérgico con algún medicamento a terapia, siendo así un medicamento de gran importancia en Medicina Veterinaria.

**Palabras clave:** Cannabidiol, *Cannabis sativa*, alivio del dolor, fitocannabinoides, animales pequeños

## Introdução

A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou similar à uma lesão tecidual real ou potencial. Desta forma, é exclusivamente particular para cada indivíduo e influenciada em graus variados por fatores biológicos e psicológicos ([Guillot et al., 2011](#); [Luna, 2008](#); [Moggy et al., 2017](#); [Prada et al., 2002](#)).

Quando se trata dos animais, que são seres que não conseguem verbalizar o que estão sentindo, toma-se parâmetro de avaliação sinais comportamentais, fisiológicos e o reconhecimento das causas prováveis da dor para que seja decidida a terapêutica a ser empregada ([Mathews, 2000](#); [Woolf, 2004](#)).

Dentre muitos medicamentos utilizados para controlar a dor, os canabinoides vêm se mostrando muito eficientes e sendo considerados fármacos com potencial terapêutico expressivo ([Correia-da-Silva et al., 2019](#); [Machado et al., 2022](#); [Silva et al., 2020](#)). O Sistema endocanabinoide (SEC) está envolvido nos processos fisiopatológicos da dor, operando em todos os principais pontos de sinalização, auxiliando no seu controle ([Cital et al., 2021](#); [Fraguas-Sánchez & Torres-Suárez, 2018](#)).

Os canabinoides são componentes químicos naturais e biologicamente ativos das plantas de *Cannabis* que se ligam aos receptores do sistema endocanabinoide, sendo que a quantidade de cada substância em uma amostra de *Cannabis* depende de vários fatores ([Correia-da-Silva et al., 2019](#); [Pertwee, 2014](#)). A maioria das pesquisas realizadas sobre as qualidades médicas dos canabinoides são relacionadas às substâncias  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) e ao canabidiol (CBD) ([ElSohly & Slade, 2005](#)).

A dor é modulada pelo SEC, mais especificamente em nível periférico, espinhal e supraespinhal. O SEC é constituído por receptores, sendo o CB1 e CB2 os mais estudados, por endocanabinoides, enzimas metabolizadoras e pelo transportador de membrana. Os ligantes e as enzimas do sistema endocanabinoides ajudam a modular os receptores clássicos associados à sinalização e resposta à dor. Quando os receptores são ativados, após a devida ligação com agonistas, é sucedida uma série de reações em cadeia ([Cital et al., 2021](#); [Santos, 2021](#)). O índice terapêutico relativo é favorável e a adição desses compostos na rotina clínica dá aos médicos veterinários outra ferramenta para o controle da dor ([Cital et al., 2021](#)).

O objetivo do presente estudo foi abordar o uso terapêutico do composto canabidiol originário da planta da família *Cannabaceae* para o controle de dor em cães e gatos e relatar sua importância para Medicina veterinária.

## Metodologia

Esta pesquisa referiu-se a um estudo de revisão de literatura e análise crítica de trabalhos pesquisados eletronicamente por meio do banco de dados tais quais Pubmed, Scielo, Google Acadêmico, USP.delalus.br, consulta em livros e dissertações. Foram selecionados trabalhos da literatura médica inglesa e portuguesa, publicados no período de 1999 a 2022.

## Canabidiol para o controle da dor dos animais

É papel do médico veterinário aliviar o sofrimento dos animais aliviando a sensação de dor, para que seja garantido seu conforto e bem-estar ([Hammerschmidt, 2017](#); [Slowinski et al., 2016](#)). Reações adversas como, por exemplo, problemas gastrointestinais e sobrecarga renal, levavam a relutância no uso de analgésicos, mas com o surgimento de novos fármacos, mais seguros e novas formas de protocolos para o controle da dor está sendo mais fácil conseguir proporcionar conforto de uma forma mais cuidadosa ([Fantoni, 2012](#); [Fantoni et al., 2000](#); [Fantoni & Cortopassi, 2009](#); [Fantoni & Mastrocinque, 2005](#)).

O canabidiol é uma dessas novas medicações, podendo ser empregado de diversas maneiras para o controle da dor de acordo com a necessidade de cada paciente, podendo ser empregado como forma única de tratamento e como sinérgico a outras terapias e analgésicos, potencializando suas ações e diminuindo a dose necessária para o alívio da dor ([Cital et al., 2021](#); [Dinis-Oliveira, 2019](#)).

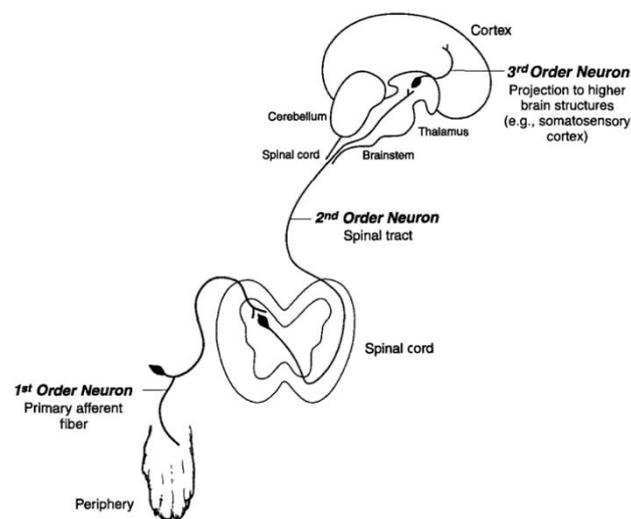
## A dor e o bem-estar animal

Quando se fala sobre a qualidade de vida de cães e gatos, logo se pensa no bem-estar animal, que basicamente é manter um indivíduo com conforto proporcionando a ele circunstâncias favoráveis para ser mantido um bom estado psicológico, físico, ambiental e social (Braga et al., 2018; Mota-Rojas et al., 2022). Para que esse bem-estar seja garantido, cinco necessidades básicas devem ser cumpridas e uma delas é a necessidade de ser protegido da dor, sofrimento, trauma e doença (Braga et al., 2018; Ryan et al., 2018).

A dor é uma experiência multidimensional enigmática, única e difícil de avaliar, já que é sentida de diferentes formas por cada indivíduo, pois além da influência fisiológica existe a questão psicológica, que sofre influência do medo, stress e memórias (Fantoni, 2012). Por isso, não existe uma linguagem ou comportamento específico para descrevê-la, variando de um animal para o outro, mesmo se tratando da mesma doença e da mesma espécie (Fantoni, 2012; Mathews, 2000; Ryan et al., 2018; Varandas, 2013).

É dever ético e moral do médico veterinário minimizar este tipo de sofrimento da melhor forma possível, e com isso é necessário que se entenda seus mecanismos, os tipos de dores e quais possíveis sinais podem ser apresentados para que seja feita uma avaliação minuciosa e seja estabelecido um protocolo de controle (Mathews, 2000).

Na fisiopatologia da dor, existem estruturas intimamente relacionadas, como os nociceptores, os diferentes feixes de medula espinhal, as fibras sensitivas, o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico (SNP), células e mediadores químicos e funcionais (Ryan et al., 2018; Varandas, 2013). Os nociceptores das fibras sensoriais identificam e transformam diversos estímulos ambientais em sinais elétricos que são transmitidos ao corno dorsal da medula espinhal (ME), onde são alterados e retransmitidos ao tronco cerebral e ao cérebro que interpreta e produz a sensação de dor (Gaynor & Muir, 2009). O caminho nociceptivo possui uma cadeia de neurônios, sendo eles os de primeira, segunda e terceira ordem (Figura 1). Os neurônios de primeira ordem fazem a transdução e condução do estímulo do tecido até os neurônios de segunda ordem que estão presentes no corno dorsal da ME, que transmitem o sinal até os neurônios de terceira ordem, presentes no encéfalo, que projetam os sinais para áreas corticais e subcorticais, fazendo com que a dor seja percebida (Gaynor & Muir, 2009; Lamont et al., 2000).



**Figura 1.** Ilustração simplificada do caminho nociceptivo e sua cadeia de neurônios. **Fonte:** Lamont et al. (2000).

A dor pode ser classificada quanto à sua neurofisiologia (dor nociceptiva, dor não nociceptiva e dor oncológica) e quanto ao seu período de duração (dor aguda e dor crônica) (Gaynor & Muir, 2009; Mathews, 2000). A dor nociceptiva depende da ativação de nociceptores indicando uma lesão tecidual real ou potencial com a finalidade de preservar a homeostase tecidual, funcionando como um mecanismo protetor que tem a finalidade de promover, como resposta, o afastamento do corpo do potencial fonte de dano tecidual. Ela pode também ser subdividida em visceral, que é proveniente de órgãos internos, e em somática, que é proveniente da pele, músculos, ossos e outros tecidos. A dor não nociceptiva, em sua maioria, corresponde a um estímulo lesivo que não é transitório e que pode

estar correlacionado a um dano nervoso ou a uma inflamação tecidual, sendo comum a ocorrência de hiperalgesia. Ela pode ser classificada ainda como neuropática, que é quando a lesão é de origem do sistema nervoso (SN) e inflamatória, que envolve estruturas viscerais e somáticas. A dor oncológica pode se enquadrar tanto na dor nociceptiva como na não nociceptiva. A dor aguda é aquela que termina quando a lesão acaba e a dor crônica é a que perdura por mais tempo do que o período normal de cura (Gaynor & Muir, 2009; Lamont et al., 2000; Mathews, 2000; Woolf, 2004).

Durante a avaliação clínica de um animal deve-se avaliar sinais comportamentais e fisiológicos para que possa identificar a presença da dor, sendo eles inapetência, prostração, lambedura da área lesada, vocalização, reatividade a palpação, imobilidade da área lesada, taquicardia, taquipneia, hiperglicemia devido ao aumento de cortisol. Entretanto, devido ao fato de a dor ser uma manifestação complexa, cada indivíduo pode reagir a ela de uma determinada maneira, podendo ou não demonstrar um comportamento relacionado à dor na presença de seres humanos ou outros indivíduos que podem ser julgados predadores em potencial. Com isso, deve-se atentar para os sinais fisiológicos demonstrados, anamnese e o uso de escalas multidimensionais. Um exemplo é a Escala de Dor da Universidade de Melbourne, que foi criada com base em alterações comportamentais e fisiológicas para avaliar dor pós-operatória em cães. A avaliação se dá pelo escore final que é dado pela soma da pontuação e cada categoria avaliada, variando de 0 a 27 pontos. É considerado que o animal apresenta dor quando o escore fica acima de 13 (Quadro 1) (Firth & Haldane, 1999; Gaynor & Muir, 2009; Mathews et al., 2020; Mathews, 2000).

**Quadro 1.** Escala de dor da Universidade de Melbourne.

Categoria	Descritor	Scala	
1. Dados Fisiológicos	a. Dados fisiológicos dentro da margem de referência	0	
	b. Pupilas dilatadas	2	
	c. Aumento percentual na frequência cardíaca em relação à linha de base: (escolha uma opção)	>20%	1
		>50%	2
		>100%	3
	d. Aumento percentual na frequência respiratória em relação à linha de base escolha apenas uma opção): (escolha uma opção)	>20%	1
		>50%	2
		>100%	3
	e. Temperatura retal excede a margem de referência		1
		f. Salivação	2
2. Resposta à palpação (escolha uma opção)	Sem alteração do comportamento pré-procedimento	0	
	Protege-se/reage* quando tocado	1	
	Protege-se/reage* antes de ser tocado	2	
3. Atividade (escolha uma opção)	Em repouso – dormindo ou semiconsciente	0	
	Em repouso - acordado	1	
	Comendo	0	
	Inquieto (andando de um lado para o outro/ levantando-se e abaixando)	2	
	Rolando e se movendo violentamente	3	
4. Postura (escolha uma opção)	a. Guardando ou protegendo a área afetada (inclui posição fetal)	2	
	Decúbito lateral	0	
	b. Decúbito esternal	1	
	Sentado/ em pé com a cabeça erguida	1	
	Sentado e cabisbaixo	2	
	Em movimento	1	
5. Vocalização (escolha uma opção)	Postura abdominal (posição de prece, curvada)	2	
	Nenhuma vocalização	0	
	Vocalização quando tocado	2	
	Vocalização intermitente	2	
6. Estado mental (escolha uma opção)	Vocalização contínua	3	
	Submisso	0	
	Abertamente amigável	1	
	Cauteloso	2	
	Agressivo	3	

Fonte: Adaptado de Firth & Haldane (1999).

## O sistema endocanabinoide

O SEC foi descoberto no início da década de 90 como resultado dos estudos feitos para entender como era a ação do THC no SN, demonstrando a importância desse sistema para se manter a homeostase. A partir de alguns trabalhos foram descobertos o CB1 e CB2 que ficam acoplados na proteína G. Com a descoberta dos receptores foram encontrados os ligantes endógenos que agem de forma retrógrada (do terminal pós-sináptico para o pré-sináptico), chamados de endocanabinoides, a araquidonoiletanolamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) que são sintetizados a partir do ácido graxo araquidônico na membrana celular, que quando ligados ao CB1 e CB2 promovem a homeostasia neural. São consideradas componentes do SEC as enzimas que sintetizam os endocanabinoides NAPE-PLD e DAGL a partir do ácido araquidônico e as enzimas de degradação FAAH e MAG-L. Esse sistema não se prende somente aos canabinoides endógenos citados. Recentemente foram detectados os endocanabinoides oleoetamina (OEA) e a N-palmitoil-etanolamina (PEA) ([Pereira, 2020](#); [Santos, 2021](#); [Wang & Ueda, 2009](#)).

Quando os canabinoides endógenos se ligam ao seu receptor específico, provocam uma série de efeitos moduladores que vão gerar a liberação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios na fenda sináptica gerando as ações necessárias naquele momento ([Cital et al., 2021](#); [Cristino et al., 2020](#); [Veilleux et al., 2019](#)).

A ativação dos receptores CB1 e CB2 tradicionalmente inibe a adenilato ciclase fazendo com que ocorra o fechamento dos canais de  $Ca^{2+}$  e a abertura dos canais de  $K^{+}$  com conseqüente estimulação de proteínas quinases. O feito que será gerado das vias de sinalização, seja ele inibitório ou excitatório, depende da necessidade do organismo, da combinação do receptor com o canabinoide endógeno e do tipo celular envolvido. O CB1 o mais numeroso estando predominantemente nos receptores pré-sinápticos do SNC sendo encontrado também no SNP. Os receptores CB2 estão basicamente presente nas células do sistema imunológico e no baço ([Bosier et al., 2010](#); [Cristino et al., 2020](#); [Guerrero-Alba et al., 2019](#)).

As propriedades do SEC englobam a síntese apenas quando há necessidade da resposta aos estímulos patológicos e fisiológicos e propriedade neuromoduladora. Ele pode produzir múltiplos efeitos no organismo devido a sua capacidade de fazer a junção de dois tipos de receptores (unindo um dos seus receptores com outros do organismo) e a possibilidade que os endocanabinoides possuem de se ligarem a diferentes tipos de receptores, chamados de receptores órfãos, fazendo com que eles atuem em dependência ou não dos receptores CB1 e CB2 ([Guerrero-Alba et al., 2019](#)).

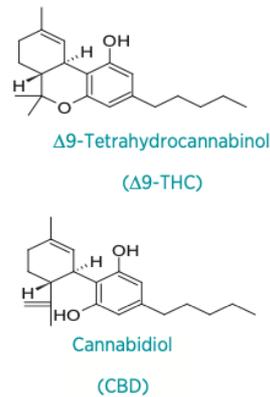
É importante também destacar o “tônus endocanabinoide”, que nada mais é do que o estado de funcionamento adequado do SEC que depende da densidade de seus componentes e da disponibilidade de endocanabinoides. Ele é influenciado por diversos fatores como atividade física, estresse, processos patológicos e alimentação. Se ocorre a deficiência de endocanabinoides seja ela por dificuldade de produção destes ou muita demanda, o SEC fica com dificuldade de manter a homeostase do corpo, sendo necessário a suplementação com fitocanabinoides ([Cital et al., 2021](#)).

## Constituintes da cannabis

Existem vários constituintes vegetais na *Cannabis* que contribuem para o seu perfil medicinal, sendo eles os fitocanabinoides, terpenos, flavonoides e ácidos graxos, que são substâncias que vão variar de concentração em cada amostra de acordo com uma série de fatores como sua subespécie, idade da planta, época do ano em que foi colhida, forma como foram secas e outros fatores. Essas substâncias juntamente com outras moléculas em diferentes combinações produzem diferentes efeitos sinérgicos terapêuticos que ainda não foram muito bem esclarecidos conhecido como o efeito *entourage* ([ElSohly & Slade, 2005](#); [Pertwee, 2014](#)).

Os fitocanabinoides são canabinoides exógenos produzidos por todas as espécies do gênero *Cannabis* e existem na planta como ácidos carboxílicos. Na planta fresca, esses compostos existem na forma ácida que não é psicoativa. O fitocanabinoide que recebe ênfase é o THC devido suas propriedades psicotrópicas e suas qualidades medicinais. Existem mais de 150 fitocanabinoides, sendo o THC e CBD os principais impulsionadores dos efeitos da *Cannabis* ([Figura 2](#)) ([Fraguas-Sánchez & Torres-Suárez, 2018](#); [Pertwee, 2014](#)).

Os terpenos são compostos orgânicos voláteis, lipofílicos e com alta pressão a vapor, ou seja, eles evaporam a temperaturas mais baixas do que os compostos não voláteis. Devido sua capacidade lipofílica, atravessam a barreira hematoencefálica e contribuem para os benefícios medicinais da *Cannabis* podendo ajustar e modular o efeito do THC e CBD no organismo (Cital et al., 2021). Os flavonoides protegem a planta e fornecem diversas características de odor e sabor dependendo da variedade, mas também possuem propriedades medicinais como efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, anticancerígenos, cardioprotetores, antivirais e antimutagênicos (Cital et al., 2021).



**Figura 2.** Moléculas de THC e CBD. **Fonte:** Adaptado de [AVMA \(2020\)](#)

Todos esses compostos possuem uma relação sinérgica que é conhecida como efeito *entourage* ou efeito comitiva. Esse efeito acontece quando é utilizado extrato completo da planta, que chamamos de produtos *full spectrum*, e não apenas os seus compostos isolados. Além de ocorrer a potencialização dos efeitos terapêuticos de seus componentes, também ocorre a modulação dos potenciais efeitos adversos de alguns compostos. Sendo assim, é mais seguro e vantajoso o uso do extrato completo da planta do que o uso de apenas um componente isolado. Um exemplo de efeito comitiva é a ação hepatoprotetora gerada pelo THC controlando a ação hepatotóxica gerada pelo CBD (Blasco-Benito et al., 2018; Cital et al., 2021).

### THC e CBD para o controle da dor

O THC é um agonista parcial de CB1 e CB2 (ativa esses receptores) e é amplamente responsável pelos efeitos intoxicantes da *Cannabis*. Seus efeitos terapêuticos incluem analgesia, relaxamento muscular, propriedades antieméticas e anticonvulsivantes, propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias (produzidas pela ativação do receptor CB2), atividade neuroprotetora e suporte ao sono. O controle da dor proporcionado pelo THC se dá pela sua atuação nos receptores de CB1 centrais. Eles se ligam com afinidade total com esse receptor inibindo a liberação de neurotransmissores que são liberados com a finalidade de sinalizar a dor e, assim, modulando a percepção desta. Devido aos efeitos colaterais centrais psicoativos da ligação do THC ao receptor CB1 existem limitações relacionadas à dose a ser usada em animais quando utilizado como único componente. Potenciais efeitos colaterais que podem ocorrer são ansiedade, sonolência, taquicardia e entre outros (Blasco-Benito et al., 2018; Cital et al., 2021; Hazzah et al., 2020; Repetti et al., 2019).

O CBD, ao contrário do THC, não ativa diretamente os receptores de CB1 e, com isso, não tem efeito intoxicante inerente. Apesar de muitos acharem o contrário, esse composto possui uma capacidade psicoativa parcial, sendo capaz de resultar em mudanças na função cerebral e em alterações na percepção do humor e consciência, sendo assim usado com frequência para fins ansiolíticos e antidepressivos. Além disso, devido ao efeito comitiva, ele possui a capacidade de reduzir os efeitos negativos secundários ao uso do THC, pois ele o “desloca” do receptor canabinoide evitando que ele gere seus efeitos colaterais já citados. As moléculas de CBD funcionam em vários outros sistemas de receptores e é devido a essa tal capacidade de ligação promíscua que ele se mostra como um fármaco com desempenho extremamente diverso e ativo. Esse composto possui múltiplas aplicações e propriedades terapêuticas, como analgesia, antioxidante, anti-inflamatório, antiemético, antineoplásico, ansiolítico, cardioprotetor e para fortalecimento ósseo. Ele atua sobre receptores opioides e outros receptores acoplados à proteína G, ajudando no efeito analgésico e anti-inflamatório. Um exemplo é a inibição da

enzima de degradação da anandamida, aumentando os níveis desta no organismo do animal. Além disso, adição de CBD a um protocolo de analgesia multimodal pode contribuir para o metabolismo retardado e atividade prolongada de muitos agentes analgésicos devido à inibição e desativação temporária do sistema do citocromo P450, ajudando assim na redução da dose de agentes analgésicos em protocolos multimodais. Por causa dessa desativação temporária do sistema do citocromo P450 pode haver também um aumento de toxicidade de algumas medicações devido ao prolongamento da biodisponibilidade delas. Em alguns casos é necessário reduzir a dose de alguns medicamentos usados em conjunto com o CBD, como por exemplo, o uso de dexametasona, benzodiazepínicos, opioides, quimioterápicos entre outros (Blasco-Benito et al., 2018; Cital et al., 2021; Correia-da-Silva et al., 2019; Dinis-Oliveira, 2019; Hazzah et al., 2020; Silva et al., 2020). Os benefícios observados ao utilizar essas substâncias no organismo as tornam extremamente vantajosas. Afinal, além de atuar no controle da dor de forma efetiva, auxilia em vários problemas relacionados a ela por ter ação anti-inflamatória, relaxante muscular, calmante, indutora do sono e entre outras (Blasco-Benito et al., 2018; Cital et al., 2021; Correia-da-Silva et al., 2019; Dinis-Oliveira, 2019; Hazzah et al., 2020; Silva et al., 2020).

Não existe uma dose específica para o tratamento com óleo a base de *Cannabis* devido ao tônus do SEC e a sua síntese sob demanda já citada anteriormente. Sendo assim, a dose da medicação é individual para cada paciente, dependendo da sua condição patológica e fisiológica. A dose é determinada aos poucos pela sensibilidade do animal, pela sua condição física, sua doença, idade, condição neurológica e seu tamanho, sendo ela definida de forma observacional pelo método *start low, go slow*, que consiste em começar com a dose baixa de sensibilização e ir aumentando aos poucos e observando as reações do animal até atingir a dose ideal para a manutenção (Cital et al., 2021; Repetti et al., 2019).

O uso de canabinoides é contraindicado em animais com cardiomiopatia dilatada, cadelas gestantes ou em lactação e animais imaturos. Pacientes doentes renais crônicos e doentes hepáticos podem utilizar medicações a base de *Cannabis* desde que sejam monitorados (Correia-da-Silva et al., 2019).

### Considerações finais

A dor é uma experiência que, quando vivenciada, acarreta diversos problemas físicos e psicológicos, sendo necessária a introdução de um tratamento para que ela seja controlada e não afete o bem-estar do animal. Os canabinoides são ótimos quando empregados para o controle dela, podendo ser utilizados como a única medicação para o tratamento ou como sinérgico a alguma medicação ou terapia, tornando-se assim uma medicação de grande importância na Medicina Veterinária para manutenção da qualidade de vida e do bem-estar animal. Além disso, é extremamente relevante e necessário um maior estudo e esclarecimento sobre o SEC e os canabinoides na Medicina Veterinária para que se tenha um maior conhecimento sobre esse tipo de terapia e com isso ela seja cada vez mais empregada na rotina clínica como uma alternativa de escolha não só para o tratamento da dor como outras enfermidades.

### Referências bibliográficas

- American Veterinary Medical Association. Cannabis in veterinary medicine. [texto na internet]. 2020. [citado 2022 Out 19]. Disponível em: <https://www.avma.org/sites/default/files/2021-03/APH-CannabisResources-Report-20201207.pdf>
- Blasco-Benito, S., Seijo-Vila, M., Caro-Villalobos, M., Tundidor, I., Andradas, C., García-Taboada, E., Wade, J., Smith, S., Guzmán, M., & Pérez-Gómez, E. (2018). Appraising the “entourage effect”: Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. *Biochemical Pharmacology*, *157*, 285–293. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.06.025>.
- Bosier, B., Muccioli, G. G., Hermans, E., & Lambert, D. M. (2010). Functionally selective cannabinoid receptor signalling: therapeutic implications and opportunities. *Biochemical Pharmacology*, *80*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.02.013>.
- Braga, J. S., Macitelli, F., Lima, V. A., & Diesel, T. (2018). O modelo dos “Cinco Domínios” do bem-estar animal aplicado em sistemas intensivos de produção de bovinos, suínos e aves. *Revista Brasileira de Zootecias*, *19*(2), 204–226. <https://doi.org/10.34019/2596-3325.2018.v19.24771>.
- Cital, S., Kramer, K., Hughston, L., & Gaynor, J. S. (2021). *Cannabis therapy in veterinary medicine: A complete guide*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-68317-7>.

- Correia-da-Silva, G., Fonseca, B. M., Soares, A., & Teixeira, N. (2019). Canábis e canabinóides para fins medicinais. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 11(1), 21–31.
- Cristino, L., Bisogno, T., & Marzo, V. (2020). Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 16(1), 9–29. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>.
- Dinis-Oliveira, R. J. (2019). A perspetiva da toxicologia clínica sobre a utilização terapêutica da cannabis e dos canabinóides. *Acta Médica Portuguesa*, 32(2), 87–90. <https://doi.org/10.20344/amp.10896>.
- ElSohly, M. A., & Slade, D. (2005). Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences*, 78(5), 539–548. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.011>.
- Fantoni, D. (2012). *Tratamento da dor na clínica de pequenos animais*. Elsevier Brasil.
- Fantoni, D. T., & Cortopassi, S. R. G. (2009). *Anestesia em cães e gatos*. Roca.
- Fantoni, D. T., Krumenerl Júnior, J. L., & Galego, M. P. (2000). Utilização de analgésicos em pequenos animais. *Clínica Veterinária*, 5(28), 23–33.
- Fantoni, D. T., & Mastrocinque, S. (2005). Analgesia preventiva. In P. E. Otero (Ed.), *Dor: Avaliação e tratamento em pequenos animais* (pp. 76–80). Interbook.
- Firth, A. M., & Haldane, S. L. (1999). Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214(5), 651–659.
- Fraguas-Sánchez, A. I., & Torres-Suárez, A. I. (2018). Medical use of cannabinoids. *Drugs*, 78(16), 1665–1703. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0996-1>.
- Gaynor, J. S., & Muir, W. W. (2009). *Manual de controle da dor em medicina veterinária* (Vol. 1). MedVet.
- Guerrero-Alba, R., Barragán-Iglesias, P., González-Hernández, A., Valdez-Morales, E. E., Granados-Soto, V., Condés-Lara, M., Rodríguez, M. G., & Marichal-Cancino, B. A. (2019). Some prospective alternatives for treating pain: the endocannabinoid system and its putative receptors GPR18 and GPR55. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1496. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01496>.
- Guillot, M., Rialland, P., Nadeau, M., Del Castillo, J. R. E., Gauvin, D., & Troncy, E. (2011). Pain induced by a minor medical procedure (bone marrow aspiration) in dogs: comparison of pain scales in a pilot study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(5), 1050–1056. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00786.x>.
- Hammerschmidt, J. (2017). O prontuário médico veterinário: requisitos e importância. In R. A. Tostes, S. T. J. Reis, & V. V. Castilho (Eds.), *Tratado de Medicina Veterinária Legal*. MedVet.
- Hazzah, T., Andre, C., Richter, G., McGrath, S., & Collins, F. (2020). Cannabis in veterinary medicine: a critical review. *AHVMA Journal*, 61, 25.
- Lamont, L. A., Tranquilli, W. J., & Grimm, K. A. (2000). Physiology of pain. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 30(4), 703–728. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2017.08.001>.
- Luna, S. P. L. (2008). Dor, sensibilidade e bem-estar em animais. *Ciência Veterinária Nos Trópicos*, 11(1), 17–21.
- Machado, T. D., Santos, L. C. M., Alves, M. A. S., Cacciacarro, B. S., & Mendonça, F. S. (2022). Óleo de canabidiol para controle de dor em cão: Relato de caso. *PUBVET*, 16(11), 1–4. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v16n11a1261.1-4>.
- Mathews, K. A. (2000). Pain assessment and general approach to management. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 30(4), 729–755. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(08\)70004-4](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(08)70004-4).
- Mathews, K., Kronen, P., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagal, P., & Yamashita, K. (2020). Directivas para o reconhecimento, avaliação e tratamento da dor. In WSAVA, *Global Veterinary Community*.
- Moggy, M. A., Pajor, E. A., Thurston, W. E., Parker, S., Greter, A. M., Schwartzkopf-Genswein, K. S., Campbell, J. R., & Windeyer, M. C. (2017). Management practices associated with pain in cattle on western Canadian cow-calf operations: A mixed methods study. *Journal of Animal Science*, 95(2), 958–969. <https://doi.org/10.2527/jas2016.0949>.

- Mota-Rojas, D., Ghezzi, M. D., Domínguez-Oliva, A., de la Vega, L. T., Boscato-Funes, L., Torres-Bernal, F., & Mora-Medina, P. (2022). Circus Animal Welfare: analysis through a five-domain approach. *Journal of Animal Behaviour and Biometeorology*, 10(3). <https://doi.org/10.31893/jabb.22021>.
- Pereira, H. C. S. (2020). *Análise do conhecimento de brasileiros acerca da cannabis sativa l. (maconha) e seu uso terapêutico na Medicina Veterinária*. Universidade Federal da Paraíba.
- Pertwee, R. G. (2014). *Handbook of cannabis*. Oxford University Press, USA.
- Prada, I. L. S., Massone, F., Cais, A., Costa, P. E. M., & Seneda, M. M. (2002). Bases metodológicas e neurofuncionais da avaliação de ocorrência de dor/sofrimento em animais. *Revista de Educação Continuada Em Medicina Veterinária e Zootecnia Do CRMV-SP*, 5(1), 1–13. <https://doi.org/10.36440/recmvz.v5i1.3278>.
- Repetti, C. S. F., Girio, R. J. S., Friolani, M., & Barbalho, S. M. (2019). Perspectives in veterinary medicine on the use of cannabinoids as complementary palliative therapy for pain in cancer patients. *Ciência Rural*, 49, e20180595. <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20180595>.
- Ryan, S., Bacon, H., Endenburg, N., Hazel, S., Jouppi, R., Lee, N., Sekel, K., & Takashima, G. (2018). Diretrizes para o bem-estar animal da WSAVA. *WSAVA Global Veterinary Community*, 20–23.
- Santos, G. V. (2021). A utilização da cannabis sativa para analgesia na medicina veterinária: uma revisão sistemática. In *Uniceplac*.
- Silva, A. K., Janovik, N., & Oliveira, R. R. (2020). Canabidiol e seus efeitos terapêuticos. In A. Diehl & C. Pilon (Eds.), *Maconha: prevenção, tratamento e políticas públicas* (pp. 110–112). Artmed Editora.
- Slowinski, K., Tremori, T. M., Massad, M. R. R., Tasaka, A. C., & Rocha, N. S. (2016). Responsabilidade ética e civil do médico-veterinário no ambiente hospitalar. *Revista de Educação Continuada Em Medicina Veterinária e Zootecnia Do CRMV-SP*, 14(2), 30–37.
- Varandas, B. M. C. (2013). *Fisiologia da dor*. Universidade Fernandes Pessoa.
- Veilleux, A., Marzo, V., & Silvestri, C. (2019). The expanded endocannabinoid system/endocannabinoidome as a potential target for treating diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports*, 19, 1–12. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1248-9>.
- Wang, J., & Ueda, N. (2009). Biology of endocannabinoid synthesis system. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 89(3–4), 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2008.12.002>.
- Woolf, C. J. (2004). Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of Internal Medicine*, 140(6), 441–451. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00010>.

**Histórico do artigo:****Recebido:** 22 de outubro de 2023**Aprovado:** 29 de outubro de 2023**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.