



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Laura Toledo Novellino Sousa

USO DE CANABIDIOL PARA O CONTROLE DA DOR EM PEQUENOS ANIMAIS: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora da Universidade Presidente Antônio Carlos, como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina veterinária

Juiz de Fora
2022



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Laura Toledo Novellino Sousa

USO DE CANABIDIOL PARA O CONTROLE DA DOR EM PEQUENOS ANIMAIS: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora da Universidade Presidente Antônio Carlos, como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina veterinária.

Orientadora: Dra. Ana Paula Falci Daibert

Juiz de Fora
2022

Laura Toledo Novellino Sousa

**O USO DE CANABIDIOL PARA O CONTROLE DA DOR EM
PEQUENOS ANIMAIS: revisão de literatura**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Ana Paula Falci Daibert
Prof. Me. Anna Marcella Neves Dias
M.V. Esp. Allan Leite Florindo

O USO DE CANABIDIOL PARA O CONTROLE DA DOR EM PEQUENOS ANIMAIS: revisão de literatura

THE USE OFF CANNABIDIOL FOR PAIN CONTROL IN SMALL ANIMALS: review

LAURA TOLEDO NOVELLINO SOUSA ¹¹, ANA PAULA FALCI DAIBERT ²

RESUMO

Introdução: A dor é uma experiência sensitiva e emocional desagradável, exclusiva para cada indivíduo, sendo influenciada por fatores biológicos e psicológicos. Devido ao fato da dor ser modulada pelo sistema endocanabinoide os canabinoides vêm se mostrando muito eficientes para o controle dela, e com isso, o interesse no seu uso tem aumentado muito. **Objetivo:** Abordar o uso terapêutico do composto canabidiol para o controle da dor em cães e gatos e a sua importância na medicina veterinária. **Métodos:** O presente trabalho se referiu a uma revisão de literatura 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. **Revisão de literatura:** 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 dela 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 SEC 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 flavonóides. Os fitocanabinoides THC e CBD 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. **Considerações Finais:** 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. **Descritores:** Controle da dor, Canabidiol, *Cannabis sativa*, Canabinoides, pequenos animais.

¹ Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, Juiz de Fora.

² Médica veterinária, Professora do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, Juiz de Fora, Doutora.

ABSTRACT

Introduction: 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 for its control, and with that, the interest in its use has increased a lot. **Objective:** 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. **Methods:** 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, search in textbooks and dissertations. **Literature review:** 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 it according to the needs of each patient. To understand how cannabis-based medications work, it is necessary to understand the endocannabinoid system and know about the constituents of cannabis. The SEC works only when needed and is composed of receptors, endocannabinoids, synthesizing and degradation 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. **Final Considerations:** 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 as the only one in the treatment or as a synergist with some medication or therapy, thus being a medication of great importance in Veterinary Medicine.

Keywords: Pain control, Cannabidiol, *Cannabis sativa*, Cannabinoids, Small animals.

INTRODUÇÃO

A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou similar a uma lesão tecidual real ou potencial, sendo essa uma experiência exclusivamente particular para cada indivíduo que é influenciada em graus variados por fatores biológicos e psicológicos.¹

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 que será empregada.^{2,3}

Dentre muitos medicamentos utilizados para controlar a dor, os canabinoides vêm se mostrando muito eficientes e sendo considerados fármacos com potencial

terapêutico expressivo. O Sistema endocanabinoide (SEC) está envolvido nos processos fisiopatológicos da dor, operando em todos os principais pontos de sinalização, auxiliando no seu controle.^{4,5}

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.⁶ Após a descoberta dos canabinoides endógenos os estudos científicos focaram na investigação do seu potencial clínico. A maioria das pesquisas feitas sobre as qualidades médicas dos canabinoides são relacionadas às substâncias Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) e ao canabidiol (CBD).⁷

A dor é modulada pelo SEC, mais especificamente em nível periférico, espinal e supraespinal. O SEC é constituído por receptores, sendo o CB1 e CB2 os mais estudados, por endocanabinoides, enzimas metabolizadoras e pelo transportador membranar. 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 sucedido uma série de reações em cadeia.^{4,8}

O interesse no uso de produtos canabinoides para a dor tem aumentado muito e é um assunto de pesquisa contínua de interesse clínico, pois dados mostram a eficácia. 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, devendo ser considerado cuidadosamente para a seleção do produto que será usado os perfis dos canabinoides que vai se adequar melhor ao estado de dor do paciente.⁴

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.

MÉTODOS

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.

REVISÃO DE LITERATURA

É papel do médico veterinário aliviar o sofrimento dos animais tirando a sensação de dor para que seja garantido seu conforto e bem-estar. 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.^{9, 10}

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.^{4,11}

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 para ele circunstâncias favoráveis para ser mantido um bom estado psicológico, físico, ambiental e social. 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.¹²

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. 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.^{2,10,12,13}

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.²

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.^{12,13} 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.¹⁴ 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.¹⁴⁻¹⁶

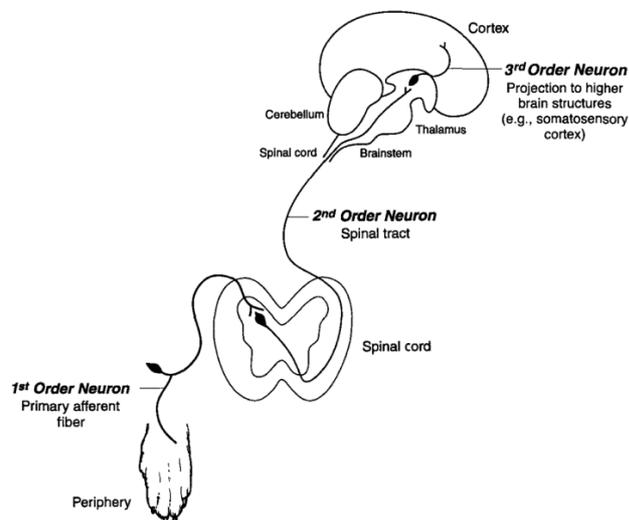


Figura 1: Ilustração simplificada do caminho nociceptivo possui e sua cadeia de neurônios
Fonte: Lamont et al.¹⁶

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).^{2,14} 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 da 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.^{2,3,14,16}

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 da 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 considerando que o animal apresenta dor quando o escore fica acima de 13 (Quadro 1).^{2,14,17,18}

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. (escolha apenas uma opção)	Aumento percentual na frequência cardíaca em relação à linha de base:	
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
d. (escolha apenas uma opção)	Aumento percentual na frequência respiratória em relação à linha de base escolha apenas 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 apenas 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 apenas 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		
a.	Guardando ou protegendo a área afetada (inclui posição fetal)	2
	Decúbito lateral	0
b. (escolha apenas uma opção)	Decúbito esternal	1
	Sentado/ em pé com a cabeça erguida	1
	Sentado e cabisbaixo	2
	Em movimento	1
	Postura abdominal (posição de prece, curvada)	2
5- Vocalização		
(escolha apenas uma opção)	Nenhuma vocalização	0
	Vocalização quando tocado	2
	Vocalização intermitente	2
	Vocalização contínua	3
6- Estado mental		
(escolha apenas uma opção)	Submisso	0
	Abertamente amigável	1
	Cauteloso	2
	Agressivo	3

Fonte: Adaptado de Firth AM, Haldane SL.¹⁷

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).^{8,19,20}

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.^{4,21-23}

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 consequente estimulação de proteínas quinases. O efeito 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 é o mais numeroso estando predominantemente nos receptores pré-sinápticos do SNC sendo encontrado também no SNP. Os receptores CB2 estão basicamente presentes nas células do sistema imunológico e no baço.²³⁻²⁵

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 CB2.²⁵

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.⁴

Constituintes da *Cannabis*

Existem vários constituintes vegetais na *Cannabis* que contribuem para o seu perfil medicinal, sendo eles os fitocanabinoide, 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*.^{6,7}

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 mais 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).

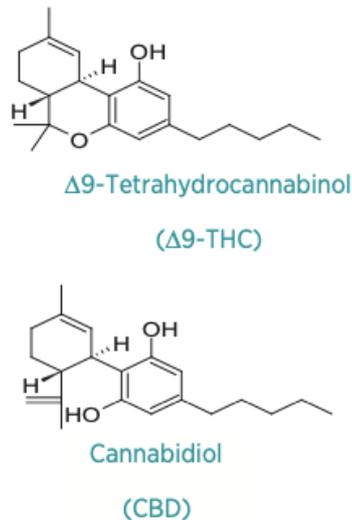


Figura 2: Moléculas de THC e CBD

Fonte: Adaptado de American Veterinary Medical Association.²²

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.⁴

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.⁴

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.^{4,22,26}

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.^{4,26-28}

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 opióides 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. Devido a essa desativação temporária do

sistema do citocromo P450 pode haver também um aumento de toxicidade de algumas medicações devido ao prolongamento da biodisponibilidade delas. Com isso 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.^{4,26,27,29}

Com isso, 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.^{4,26,27}

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.^{4,28}

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.²⁹

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

- 1 International association for the study of pain. Terminologia: dor. [texto na internet]. s.d. [citado 2022 Mai 02]. Disponível em: <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.htm>.
- 2 Mathews K, Kronen PW, Lascelles D, Nolan A, Robertson S, Steagal PVM et al. Directivas para o reconhecimento, avaliação e tratamento da dor. [texto na internet]. Dundas: WSAVA Global Veterinary Association; s.d. [citado 2022 Mai 02]. Disponível em: <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/01/Pain-Guidelines-Portuguese.pdf>
- 3 Clifford J, Woolf MD. Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management. American College of Physicians [periódico na internet]. 2004; [citado em 2022 Mai 02]; 140 (6): [cerca de 6p.]. Disponível em: <http://annals.org>.
- 4 Cital S, Kramer K, Hugston L, Gaynor JS. Cannabis Therapy in Veterinary Medicine: A Complete Guide. Chan: Springer; 2021.
- 5 Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. Medical Use of Cannabinoids. Springer Nature Switzerland AG [periódico na internet]. 2018; [citado 2022 Mai 02]; 78: [cerca de 39p.]. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s4065-018-0996-1>
- 6 Pertwee RG. Handbook of Cannabis. [texto na internet]. Oxford: University of Oxford; 2014. [citado 2022 Mai 02]. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=hPVwBAAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=pt-BR&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
- 7 ElSohly AM, Slade D. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. Life Sciences. 2005; 78: 539-48.
- 8 dos Santos GVM. A utilização da Cannabis sativa para analgesia na Medicina Veterinária: Uma revisão sistemática. [texto na internet] Gama: UNICEPLAC; 2020. [citado 2022 Mai 02]. Disponível em: https://dspace.uniceplac.edu.br/bitstream/123456789/564/1/Gabriel%20Vinicius%20dos%20Santos_0004484.pdf
- 9 Fantoni DT, Krumenerl Junior JL, Galego MP. Utilização de analgésicos em pequenos animais. Clínica Veterinária. 2000; 5(28): 23-33.
- 10 Fantoni DT, Godoi D, Posso IP, Ashmawi AH. Fatos históricos: a dor como sinal vital; A ética no tratamento da dor; Princípios básicos de farmacocinética e

- farmacodinâmica dos analgésicos para alívio da dor. In: Fantoni DT. Tratamento da dor na clínica de pequenos animais. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012; p.3-27.
- 11 Dinis-Oliveira RJ. A Perspetiva da Toxicologia Clínica Sobre a Utilização Terapêutica da *Cannabis* e dos Canabinoides. Revista Científica da Ordem dos Médicos. 2019; 32(2): 87-90.
 - 12 Ryan S, Bacon H, Endenburg N, Hazel S, Jouppi R, Lee N et al. Diretrizes para o Bem-Estar Animal da WSAVA. [texto na internet]. Dundas: WSAVA Global Veterinary Association; s.d. [citado 2022 Ago 18]. Disponível em: <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/01/WSAVA-Animal-Welfare-Guidelines-2018-PORTUGUESE.pdf>
 - 13 Varandas BMC. Fisiopatologia da Dor. [dissertação na internet]. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2013. [citado 2022 Ago 18]. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4312180/mod_resource/content/1/dor1.pdf
 - 14 Gaynor JS, Mouir III WW. Handbook of veterinary pain management. 3a ed. Columbus: Elsevier; 2015.
 - 15 Teixeira FM. Avaliação comparativa do efeito de fármacos anti-inflamatórios com a acupuntura no modelo de dor pós-incisional em ratos. [dissertação na internet]. Seropédica: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro; 2010. [citado 2022 Ago 18]. Disponível em: <http://livros01.livrosgratis.com.br/cp145482.pdf>
 - 16 Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA. Physiology of Pain. Veterinary Clinics of North America: Small animal practice. 2000; 30 (4): 703-28.
 - 17 Firth AM, Haldane SL. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. J Am Vet Med Assoc. 1999; 214(5): 651-9.
 - 18 Mathews KA. Pain Assessment and General Approach to Management. Veterinary Clinics of North America: Small animal practice. 2000; 30 (4): 729-55.
 - 19 Pereira SCH. Análise do conhecimento de brasileiros acerca da cannabis sativa L. (maconha) e seu uso terapêutico na Medicina Veterinária. [monografia na internet]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba; 2020. [citado 2022 Out 17]. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/18848/1/H CSP24122020-MV312.pdf>
 - 20 Wang J, Ueda N. Biology of Endocannabinoid Synthesis System. Prostaglandins and Other Lipid Mediators. 2008; 89: 112-9.
 - 21 Veilleux A, Di Marzo V, Silverstril C. The Expanded Endocannabinoid System/Endocannabinoidome as a Potential Target for Treating Diabetes Mellitus. Current Diabetes Reports. 2019; 19 (117): 1-12.
 - 22 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>

- 23 Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews*. 2019; 16: 9-29.
- 24 Bosier B, Muccioli GG, Hermans E, Lambert MD. Functionally selective cannabinoid receptor signalling: Therapeutic implications and opportunities. *Biochemical Pharmacology*. 2010; 80: 1-12.
- 25 Guerrero-Alba R, Barragán-Iglesias P, González-Hernández A, Valdez-Morales EE, Granados-Soto V, Condés-Lara M et al. Some Prospective Alternatives for Treating Pain: The Endocannabinoid System and Its Putative Receptors GPR18 and GPR55. *Front Pharmacol*. 2019; 9: 1-20.
- 26 Blasco-Benito S, Seijo-Vila M, Caro-Villalobos M, Tundidor I, Andradas C, García-Taboada E. Appraising the “entourage effect”: antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. *Biochemical Pharmacology*. 2018; 1-32
- 27 Hazzah T, Andre C, Richter G, McGrath S. Cannabis in Veterinary Medicine: A Critical Review. *AHVMA Journal*. 2020; 61: 17-25.
- 28 Repetti FSC, Girio RJS, Friolani M, Barbalho MS. Perspectives in veterinary medicine on the use of cannabinoids as complementary palliative therapy for pain in cancer patients. *Ciência Rural*. 2019; 49 (2): 1-7.
- 29 Mendes AL, Barreto AV, Gregori CS, Nogueira CS, Gewehr JLH. Cannabis na Medicina Veterinária In: Hounie AG. *Tratado de Cannabis Medicinal: Fundamentos para prática clínica*. Porto Alegre: Farol 3 editores; 2022; p.3-27. volume 2.