

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

KARLAINE GUIMARÃES SEVERINO

**UTILIZAÇÃO DE CANNABIS PARA O CONTROLE DA DOR E OUTRAS
CONDIÇÕES NA MEDICINA VETERINÁRIA: REVISÃO DE LITERATURA**

Uberlândia-MG

2025

KARLAINE GUIMARÃES SEVERINO

**UTILIZAÇÃO DE CANNABIS PARA O CONTROLE DA DOR E OUTRAS
CONDIÇÕES NA MEDICINA VETERINÁRIA: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal de Uberlândia como
requisito para aprovação na disciplina de
Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Cláudio Dantas
Mota

Uberlândia-MG

2025

KARLAINE GUIMARÃES SEVERINO

**UTILIZAÇÃO DE CANNABIS PARA O CONTROLE DA DOR E OUTRAS
CONDIÇÕES NA MEDICINA VETERINÁRIA: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal de Uberlândia como
requisito para aprovação na disciplina de
Trabalho de Conclusão de Curso II.

Uberlândia, 5 de maio de 2025

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Francisco Cláudio Dantas Mota - FMVZ - UFU

Orientador

Profa. Dra. Fernanda Rosalinski Moraes - FMVZ - UFU

Prof. Dr. Marcio Machado Costa - FMVZ - UFU

Ao Grande Espírito e à minha amada esposa Renata.

AGRADECIMENTOS

Aos meus Professores Prof. Dr. Francisco Cláudio Dantas Mota, Prof. Dr. Marcio Machado Costa e Profa. Dra. Fernanda Rosalinski Moraes.

A todos meus amigos e colegas.

"A simplicidade é o mais alto grau de sofisticação"

Leonardo da Vinci

“Drogas não são confortáveis, e qualquer um que pense que elas são uma forma de conforto ou escapismo não deveria tomá-las até que tenham coragem de lidar com as coisas como elas realmente são.”

Dr. Terence McKenna, Ph.D. - Etnofarmacologista

"Qualquer tecnologia suficientemente avançada é indistinguível da mágica."

Arthur C. Clarke

"O único caminho para desvendar os limites do possível é aventurar-se além dele, através do impossível."

Arthur C. Clarke

"Muitos teriam chegado à sabedoria se não acreditassem que já eram suficientemente sábios."

Jean Luis Vives

RESUMO

A dor é uma condição de difícil compreensão e multifatorial que traz grandes transtornos para a saúde do animal, por provocar, além da experiência sensorial e emocional desagradável, a ativação de respostas neuroendócrinas, que quebram o equilíbrio homeostático do organismo. O estresse gerado por uma dor permanente pode resultar em automutilação, incompetência imune e até mesmo em morte, sendo o seu controle uma tarefa desafiadora para os médicos veterinários. Dentre as alternativas farmacológicas para tratamento para a dor em animais, pode-se citar a utilização de *Cannabis sativa*. Esta planta, originária da Ásia Central, tem se mostrado promissora para o tratamento desta condição que tanto afeta a qualidade de vida dos animais. O objetivo deste trabalho foi revisar a utilização de *Cannabis sativa* para o tratamento da dor e outras condições em medicina veterinária. Para a realização deste estudo de revisão foi empregada uma pesquisa sistemática nos seguintes bancos eletrônicos de dados: Scielo, Bireme, Pub Med, Google Acadêmico, Lilacs. Foram utilizados livros e artigos científicos, publicados entre os anos de 1990 e 2025 como fontes de informação. Verificou-se que os mecanismos moleculares pelos quais *Cannabis sativa* exerce efeito anti-inflamatório são complexos e provavelmente multifatoriais. Há evidências crescentes de que os canabinoides, particularmente o canabidiol (CBD), interagem com uma grande variedade de receptores endocanabinoides, como CB1 e CB2, sendo capazes de bloquear ou inibir a transmissão do impulso nervoso em vários níveis e exercer efeito analgésico. Ensaios clínicos realizados com cães mostraram resultados positivos com relação à eficácia do canabidiol como terapia adjuvante no tratamento de condições inflamatórias como a osteoartrite. Diante do exposto, conclui-se que os canabinoides têm ação promissora para o tratamento da dor em animais, contribuindo para a melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*; Canabinoides; Canabidiol, CBD; THC; Manejo da Dor.

ABSTRACT

Pain is a difficult to understand and multifactorial condition that causes major disruptions to the animal's health, as it causes, in addition to the unpleasant sensory and emotional experience, the activation of neuroendocrine responses, which will disrupt the organism's homeostatic balance. The stress generated by permanent pain can result in self-mutilation, immune incompetence and even death, making its control a challenging task for veterinarians. Among the pharmacological alternatives for treating pain in animals, we can mention the use of *Cannabis sativa*. This plant, originally from Central Asia, has shown promise for the treatment of this condition that so greatly affects the quality of life of animals. The objective of this study was to review the use of *Cannabis sativa* for the treatment of pain and other conditions in veterinary medicine. To carry out this review study, a systematic search was conducted in the following electronic databases: Scielo, Bireme, Pub Med, Google Scholar, Lilacs. Scientific books and articles published between 1990 and 2025 were used as sources of information. It was found that the molecular mechanisms by which *Cannabis sativa* exerts its anti-inflammatory effect are complex and probably multifactorial. There is growing evidence that cannabinoids, particularly the cannabidiol (CBD), interact with a wide variety of endocannabinoids receptors, such as CB1 and CB2, and are capable of blocking or inhibiting the transmission of nerve impulses at various levels and exerting an analgesic effect. Clinical trials conducted with dogs have shown positive results regarding the efficacy of cannabidiol as an adjuvant therapy in the treatment of inflammatory conditions such as osteoarthritis. In view of the above, it is concluded that cannabinoids have promising action for the treatment of pain in animals, contributing to the improvement of patients' quality of life.

Keywords: *Cannabis sativa*; Cannabinoids; CBD; THC; Pain Management.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. METODOLOGIA.....	12
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1 Fisiopatologia da dor em animais.....	13
3.2. A planta Cannabis sativa e seus fitocanabinoides.....	16
3.3 Ação dos fitocanabinoides para o tratamento da dor e outras condições em	19
animais.....	
4. CONCLUSÃO.....	24
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

1. INTRODUÇÃO

A Associação Internacional para o Estudo da Dor define dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante àquela associada a dano tecidual real ou potencial” (Raja *et al.*, 2020).

A dor traz grandes transtornos para a saúde do animal, por provocar, além da experiência sensorial e emocional desagradável, a ativação de respostas neuroendócrinas, que vão quebrar o equilíbrio homeostático do organismo. O estresse gerado por uma dor permanente pode resultar em automutilação, incompetência imune e até mesmo em morte. O reconhecimento da dor é fundamental para sua prevenção e/ou mesmo tratamento, sendo uma tarefa desafiadora para os médicos veterinários (Aleixo *et al.*, 2016).

Uma vez que as técnicas analgésicas utilizadas para o controle da dor em animais geralmente seguem diretrizes desenvolvidas para medicina humana (Livingston, 2010), estas compartilham os mesmos desafios em relação aos efeitos colaterais associados aos medicamentos atuais para o controle da dor (Ferraz *et al.*, 2020).

Dentre as alternativas farmacológicas para tratamento para a dor, pode-se citar a utilização de *Cannabis sativa*. Esta planta, originária da Ásia Central, tem se mostrado promissora para o tratamento desta condição que tanto afeta a qualidade de vida dos animais (Yu; Rupasinghe, 2021).

As aplicações de *Cannabis* na medicina humana já estão bem mais documentadas na literatura, o que abre uma grande um grande leque de potenciais aplicações para seu uso veterinário (Hazzah *et al.*, 2020).

A ação terapêutica desta planta é atribuída a uma série de compostos químicos do seu metabolismo secundário, dentre eles os terpenos, fenóis e canabinoides, que apresentam um grande potencial farmacológico (Gewehr *et al.*, 2024; Liktor-Busa *et al.*, 2021).

Segundo Barreto Filho (2023), a utilização de cannabis medicinal em animais de estimação já é uma realidade em vários países do mundo. O emprego dessa substância para fins terapêuticos em cães vem ajudando a reduzir sintomatologias de pacientes epiléticos, além de agir no controle de dores crônicas artropáticas, osteopáticas e na coluna vertebral, minimizando os sinais clínicos de doenças neurodegenerativas (Gamble *et al.*, 2018; Garcia *et al.* (2022); Brioschi *et al.*, 2020; Verrico *et al.*, 2020; Talsma *et al.* 2024).

Em adição, ensaios clínicos randomizados de controle duplo cego com placebo realizados recentemente em cães mostraram resultados positivos com relação à eficácia do canabidiol como terapia adjuvante no tratamento de algumas condições inflamatórias como a osteoartrite (Gamble *et al.*, 2018; Brioschi *et al.*, 2020; Verrico *et al.*, 2020; Talsma *et al.* 2024.

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho de revisão é estudar evidências na literatura científica sobre a utilização de *Cannabis sativa* para o tratamento da dor e outras condições em pacientes veterinários.

2. METODOLOGIA

Para a realização deste estudo de revisão, foi realizada uma pesquisa sistemática nos seguintes bancos eletrônicos de dados: Scielo, Bireme, Pub Med, Google Acadêmico, Lilacs. Foram utilizados livros e artigos científicos, publicados entre os anos de 1990 e 2025 como fontes de informação. O critério de exclusão considerado para filtrar os materiais encontrados foram a pertinência do título e do resumo ao objetivo deste trabalho.

As palavras-chave utilizadas para a pesquisa, isoladamente ou em combinação, foram: *Cannabis sativa*, fitocanabinoides, dor, *pain*, cannabidiol, delta-9-tetrahydrocannabinol, analgesia, *animal pain management*, dentre outras. Foram selecionados artigos nos idiomas inglês, português e espanhol. A pesquisa foi realizada no período de março de 2024 a abril de 2025.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Fisiopatologia da dor em animais

A Associação Internacional para o Estudo da Dor define dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante àquela associada a dano tecidual real ou potencial” (Raja *et al.*, 2020). Os mamíferos geralmente têm nocicepção semelhante em diferentes espécies, e é seguro assumir que eventos dolorosos em humanos são vivenciados de forma semelhante em outros mamíferos (Peterson *et al.*, 2017).

Os aspectos fisiológicos e patofisiológicos da dor são bastante conservados e, portanto, semelhantes entre os mamíferos. Assim como nos seres humanos, a dor é uma experiência complexa, ainda que possa haver particularidades em relação à forma como ela é percebida e demonstrada pelos outros animais (Mckune *et al.*, 2015).

Por ser uma condição de difícil compreensão e multifatorial, a dor traz grandes transtornos para a saúde do animal, por provocar, além da experiência sensorial e emocional desagradável, a ativação de respostas neuroendócrinas, que vão quebrar o equilíbrio homeostático do organismo. O estresse gerado por uma dor permanente pode resultar em automutilação, incompetência imune e até mesmo em morte. O reconhecimento da dor é fundamental para sua prevenção e/ou mesmo tratamento, sendo uma tarefa desafiadora para os médicos veterinários (Aleixo *et al.*, 2016).

Quanto à classificação em relação à intensidade, a dor pode ser considerada discreta quando facilmente tolerada, não levando a alterações comportamentais. A dor moderada se apresenta com alterações comportamentais, como por exemplo, quando o animal é submetido a um procedimento cirúrgico. Por outro lado, a dor intensa leva o paciente à vocalização constante, automutilação e comportamento totalmente anormal (Paddleford, 2001).

Clinicamente, a dor pode ser dividida em aguda, quando gerada por dano tecidual, e persistente, se gerada por dano tecidual ou outros, incluindo a ausência de estímulo nocivo. A dor aguda está associada a traumatismos dos tecidos ou inflamação causados por cirurgia, queimaduras, fraturas, procedimentos de diagnóstico e terapêutica ou outros traumatismos ou doenças, podendo estar igualmente presente em exacerbações de doenças crônicas como as oncológicas, artrite, entre outras. O seu aparecimento é previsível, tem uma curta duração (inferior a três meses), desaparece quando tratada e pode estar associada a respostas do sistema nervoso autônomo, sendo frequentemente acompanhada de ansiedade e medo. Já a dor

persistente tem um caráter patológico e caracteriza-se por não apresentar uma relação causa-efeito bem definida, sendo de aparecimento insidioso, sem função de alerta ou defesa e gradativamente incapacitante, gerando debilidade física e produzindo alterações persistentes no comportamento. Pode existir ou persistir na ausência de lesão real, sendo o sistema nervoso incapaz de restabelecer a sua atividade neuronal para níveis homeostáticos normais (Batalha, 2015).

A dor resulta da ativação, lesão ou disfunção dos neurônios aferentes primários específicos (nociceptores) ou do sistema nervoso central (SNC). A experiência dolorosa causada por uma excessiva estimulação dos nociceptores designa-se dor nociceptiva e a que resulta de uma disfunção ou lesão do sistema nervoso periférico ou central, dor neuropática (Teixeira, 2001).

Em muitas situações os animais podem sentir dor com estímulos inócuos, condição conhecida como alodinia ou sentir muita dor com um estímulo doloroso leve, processo denominado hiperalgesia (Moalem; Tracey, 2006).

Segundo Yam *et al.* (2018), a nociceção consiste em transdução (transformação dos estímulos nocivos em sinais elétricos denominados potenciais de ação), transmissão (impulsos sensoriais são conduzidos para a medula espinal), modulação (amplificação ou supressão do impulso dentro da medula espinal), projeção (impulsos são transmitidos para o cérebro) e percepção (integração, processamento e identificação da informação nociceptiva).

O primeiro passo na sequência dos eventos que originam o fenômeno sensitivo-doloroso é a transformação dos estímulos ambientais físicos ou químicos intensos em potenciais de ação, que das fibras nervosas periféricas são transferidos para o SNC (Teixeira, 1990), sendo mediados por prostaglandinas, leucotrienos, bradicininas, serotoninas, substância P, histamina e outros mediadores químicos (Andrade, 2008) (Figura 1).

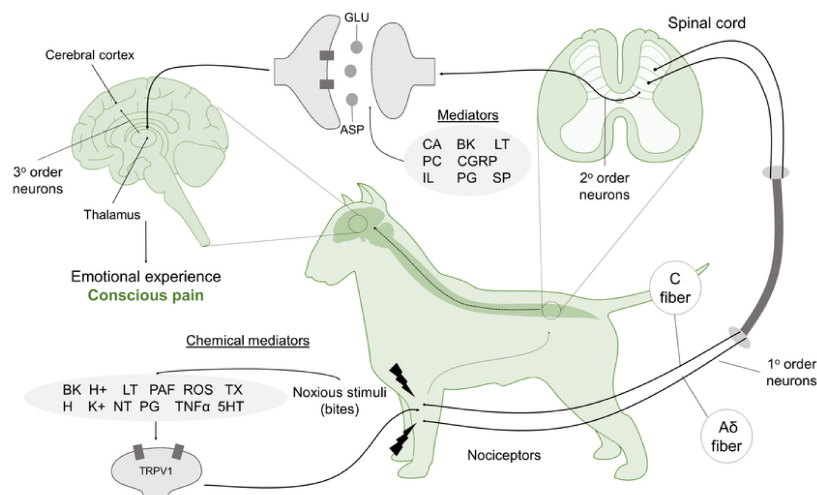


Figura 1. Estímulo nociceptivo durante uma briga. Abreviaturas: ASP: aspartato; BK: bradicinina; CA: catecolaminas; CGRP: peptídeo relacionado ao gene da calcitonina; GLU: glutamato; H: histamina; H+: hidrogênio; IL: interleucina; K+: potássio; LT: leucotrienos; NT: neurotrofinas; PAF: fator ativador plaquetário; PC: prostaciclina; GP: prostaglandina; ROS: radicais livres; SP: substância P; TNF α : fator de necrose tumoral; TRPV1: potencial receptor transitório vaniloide 1; TX: tromboxano; 5HT: serotonina. (MOTA-ROJAS, *et al.*, 2022).

Na ausência de lesão tecidual, esse processo caracteriza-se pelo padrão básico de resposta ao estímulo. Se o estímulo for persistente ou ocorrer lesão tecidual, esse processo torna-se dinâmico. A transdução dos estímulos nocivos (mecânicos, químicos e térmicos) é mediada periféricamente por fibras A δ (mielinizadas) e C (não mielinizadas). As fibras A δ mediam a dor aguda de início rápido (primeira dor), ao passo que as fibras C são responsáveis pela dor prolongada e difusa que se segue (segunda dor) (Carroll, 1999).

Há alguma controvérsia a respeito do nível em que a dor é percebida em animais, pois embora a tolerância a um estímulo doloroso ou nocivo possa variar muito em circunstâncias diferentes e mesmo numa única espécie, o limiar de percepção da dor parece ser algo constante em cada uma delas (Silva *et al.*, 2011).

O reconhecimento e a detecção da dor são os únicos meios para desenvolver uma terapia apropriada e entender se o tratamento é eficaz (Steagall *et al.*, 2021). Nesse sentido, as escalas de avaliação de dor são ferramentas muito importantes para mensurar o efeito do fármaco.

O Índice de Dor Crônica de Helsinki (IDCH), é uma escala baseada na avaliação de atitudes e disposição do cão, além de alguns sinais de dor, como a vocalização. O Breve Inventário de Dor Canina (BIDC), avaliado por meio da observação dos tutores, mensura o grau de severidade da dor e o nível que essa interfere no comportamento diário do cão. Já o Questionário de Osteoartrite em Cães de Liverpool (LOAD) avalia a presença e a gravidade de

distúrbios articulares como a osteoartrite (Della Rocca *et al.*, 2024; Wells *et al.*, 2021; Wrigth *et al.*, 2022).

3.2. A planta *Cannabis sativa* e seus fitocanabinoides

Cannabis é o nome botânico de um gênero dentro da família Cannabaceae, mesma família de plantas a que pertence o lúpulo (Schilling *et al.*, 2020). *Cannabis sativa* L., também conhecida como maconha, pertence a um grupo de arbustos herbáceos de 1 a 2 m de altura e está amplamente distribuída em áreas temperadas e tropicais. Três espécies são geralmente reconhecidas: *Cannabis sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*, e todas podem ser tratadas como subespécies de uma única espécie, *C. sativa* (Gonçalves *et al.*, 2020).

Em função do longo histórico de proibição do cultivo e comercialização dessa planta (Shustorovich; Narouze, 2021), cultivares de desempenho uniforme não estavam prontamente disponíveis, e a base genética de características importantes para a agricultura ainda continua mal compreendida nos dias atuais. No entanto, as mudanças recentes nas legislações sobre o cultivo de *Cannabis* estão permitindo a ocorrência de estudos para investigar diversas características desta planta, revelando diferenças entre cultivares (Trubanová, *et al.*, 2025).

Uma característica comum de todas as plantas de *Cannabis* spp. é a presença de compostos secundários chamados de canabinoides, ou mais precisamente, fitocanabinoides (Schilling *et al.*, 2020). Esta planta possui mais de 500 compostos químicos já identificados, originados do seu metabolismo secundário, dentre fenóis, terpenos e canabinoides, que apresentam propriedades de grande interesse farmacológico (Avello *et al.*, 2017; Brousseau *et al.*, 2021; Elsohly *et al.*, 2017; Pisanti *et al.*, 2017; Solymosi; Köfalvi, 2017).

Os fitocanabinoides correspondem a cerca de uma centena dentre os mais de 500 compostos químicos identificados em *Cannabis sativa*, sendo alguns deles o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), delta-8-tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC), canabidiol (CBD), canabigerol (CBG), cannabinol (CBN), canabitriol (CBT), canabicromeno (CBC) e canabidivarina (CBDV) (Alves *et al.*, 2020; Avello *et al.*, 2017; Brousseau *et al.*, 2021; Pisanti *et al.*, 2017; Schilling *et al.*, 2020; Simón; Rodríguez, 2017).

Os fitocanabinoides são produzidos predominantemente nos tricomas das inflorescências das plantas femininas (Figura 2), sendo o seu perfil e quantidade de fitocanabinoides específicos muito variável entre as variedades de plantas. Como forma de demonstrar esta grande variação, foi sugerido classificar as variedades de *Cannabis* de acordo com seus fenótipos químicos em “Quimiotipos” com distintos perfis de canabinoides (Schilling *et al.*, 2020).



Figura 2. Visão ampliada dos tricomas de plantas femininas de *Cannabis sativa*. Fonte: Oultram *et al.* (2021).

Os dois principais canabinoides encontrados na planta, Δ^9 -THC e canabidiol (CBD), são utilizados para classificar a cannabis, sendo que a diferenciação entre maconha e cânhamo é frequentemente baseada no teor de Δ^9 -THC da biomassa de cannabis (Hilderbrand, 2018).

O Δ^9 -THC foi o primeiro fitocanabinoide a ser mais bem estudado, sendo relacionado aos efeitos psicoativos da planta, enquanto o CBD é o segundo mais abundante e não apresenta efeitos psicoativos, sendo responsável pela atividade biológica encontrada em *Cannabis sativa*, e consequentemente o principal alvo de estudo na área médica (Bonini *et al.*, 2018; Brenneisen, 2007; Opitz *et al.*, 2020). Os demais canabinoides, embora sejam menos estudados, também têm potencial de interesse farmacológico (Alves *et al.*, 2020).

O THC e CBD encontrados nas plantas são derivados de seus precursores ácidos: ácido Δ^9 -tetraidrocanabinólico (THCA) e ácido canabidiólico (CBDA), respectivamente. A descarboxilação subsequente de THCA e CBDA, via luz e exposição à temperatura, bem como

o envelhecimento, resulta em THC ou CBD. Desta forma, as concentrações de THC e CBD variam entre as diferentes variedades de plantas e com as estações. Embora flores e folhas também sejam ricas em canabinoides, a resina e secreções produzidas nos tricomas glandulares produzem um produto (haxixe) com maior concentração de THC (Elsohly *et al.*, 2017).

Dois receptores específicos de canabinoides já foram clonados e caracterizados de tecidos mamíferos (Herrera *et al.*, 2005). O receptor CB1 é particularmente abundante em áreas discretas do cérebro (Narouze, 2021). A função do CB1 no cérebro ainda é controversa. Em contraste aos CB1, os receptores CB2 são limitados no cérebro e desempenham um papel importante na função imunológica, na inflamação e na modulação da dor, especialmente em estados de alodinia e hiperalgesia (Cecilio; Oliveira Júnior, 2023). Os principais ligantes endógenos (endocanabinoides) destes receptores são a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), que modulam diversos processos fisiológicos (Lu; Mackie, 2016).

A anandamida, descoberta em 1992, está envolvida na regulação do humor, dor, apetite e neuroproteção, enquanto o 2-AG, mais abundante no cérebro, influencia a plasticidade sináptica, inflamação e resposta ao estresse (Lu; Mackie, 2016). Estudos indicam que o sistema endocanabinoide (SEC) desempenha um papel crucial na homeostase energética, imunomodulação e controle da motilidade gastrointestinal (Di Marzo; Piscitelli, 2015).

O CBD foi isolado em 1940 (Adams *et al.*, 1940), tendo sua estrutura elucidada cerca de duas décadas depois (Mechoulam; Shvo, 1963), enquanto o THC teve seu isolamento e elucidação da estrutura em 1964 (Gaoni; Mechoulam, 1964). A ativação de CB1 por exposição aguda ao THC é comumente associada aos efeitos psicoativos da cannabis e com o “modelo tétrede”: hipolocomoção, hipotermia, catalepsia e analgesia (Metna-Laurent *et al.*, 2017). Por outro lado, o THC apresenta propriedades neuroprotetoras, antiespasmódicas e ações antiinflamatórias, que são mediadas pela ativação de diferentes receptores, como CB2 e PPAR- γ (Russo, 2011).

Como o CBD tem diversos alvos moleculares (Bih *et al.*, 2015), ele apresenta atividade farmacológica muito ampla. Este canabinoide tem baixa afinidade com o receptor CB1 quando comparado ao THC, agindo como um agonista inverso desses receptores. Isso pode explicar sua capacidade para antagonizar alguns dos efeitos do THC, como ansiedade, fome, sedação e taquicardia (Pertwee, 2008).

Segundo Freeman *et al.* (2019), a farmacologia do THC, embora razoavelmente bem compreendida, é complexa. O THC interage com vários alvos farmacológicos e é um agonista parcial do receptor canabinoide que atua tanto no CB1 quanto no CB2 e pode se comportar como agonista e antagonista do receptor CB1.

Alguns pesquisadores têm sugerido que o CBD pode influenciar os efeitos do THC, aumentando sua eficácia clínica e reduzindo os efeitos prejudiciais. Este efeito é conhecido como “comitiva” (Anand *et al.*, 2021; Silva Sofrás; Desimone, 2023).

Em comparação com o THC puro, os produtos *full spectrum* contêm canabinoides naturais, que apresentam eficácia ou tolerabilidade melhoradas, atribuídas a combinações de canabinoides e outros componentes na planta de cannabis. Há dados na literatura que comprovam os efeitos sinérgicos e de comitiva dos canabinoides, mas estudos definitivos sobre analgesia ainda são necessários, desde mecanismos moleculares até ensaios clínicos (Anand *et al.*, 2021).

O CBDV é um canabinoide menor, sendo um análogo de propil de CBD. Devido à ausência de atividade psicotrópica e sua promissora utilidade como um agente anticonvulsivante (Hill *et al.*, 2012), o CBDV tem um grande potencial. Embora este fitocanabinoide tenha sido isolado em 1969 (Vollner *et al.*, 1969), pouco é conhecido sobre seu mecanismo de ação. Assim como o CBD, este composto tem afinidade muito baixa para CB1 e CB2.

3.3 Ação dos fitocannabinoides para o tratamento da dor e outras condições em animais

Os canabinoides têm potenciais efeitos anti-inflamatórios e analgésicos em animais (Atalay *et al.*, 2020; Brioschi *et al.*, 2020; Dixon *et al.*, 2024; Gamble *et al.*, 2018; Verrico *et al.*, 2020). Dentre as principais indicações de uso terapêutico de *Cannabis sativa* na medicina veterinária estão o tratamento da dor na osteoartrite e como anticonvulsivante (Alvarenga *et al.*, 2023; Gamble *et al.*, 2018; McGrath *et al.*, 2019). Um grande número de informações sobre os efeitos de canabinoides em animais está disponível na literatura, uma vez que as substâncias destinadas principalmente à administração em humanos são testadas primeiramente em modelos animais, dentro da pesquisa pré-clínica (Landa *et al.* 2016).

Os efeitos terapêuticos da cannabis em animais de estimação no controle da dor, da inflamação e da osteoartrite convergem, oferecendo ao paciente uma melhora na qualidade de

vida, reduzindo os efeitos colaterais da patologia a que são acometidos. Em todo o mundo, a expansão do uso isolado do CBD nos tratamentos ortopédicos vem ganhando expressão, já que, em muitos países, o uso de todos os componentes de *Cannabis sativa* é proibido, tendo ainda como permissão a presença de apenas 0,3% de THC (Barreto Filho, 2023).

Os mecanismos moleculares pelos quais o CBD exerce efeito anti-inflamatório são complexos e provavelmente multifatoriais (Alvarenga *et al.*, 2023). As propriedades anti-inflamatórias do CBD foram estudadas predominantemente em modelos de roedores e seu mecanismo de ação examinado em culturas celulares (Atalay *et al.*, 2020).

Os mecanismos anti-inflamatórios dos canabinoides são geralmente atribuídos à ativação do CB2, uma vez que tem efeitos imunossupressores e ação anti-inflamatória. O receptor CB2 é um receptor periférico acoplado à proteína G receptora para canabinoides (Munro *et al.*, 1993). Um de seus mecanismos imunossupressores propostos é diminuir expressão de proteínas selecionadas que são liberadas por macrófagos (Turcotte *et al.*, 2016).

Ensaio clínico randomizado de controle duplo cego com placebo realizados em cães mostraram resultados positivos com relação à eficácia do CBD como terapia adjuvante no tratamento de condições inflamatórias como a osteoartrite (Gamble *et al.*, 2018; Brioschi *et al.*, 2020; Verrico *et al.*, 2020; Talsma *et al.* 2024).

Gamble *et al.* (2018) constataram clinicamente diminuição da dor e aumento da atividade em cães aos quais foram administrados 2 mg/kg de CBD duas vezes ao dia durante quatro semanas. Durante o estudo não foram relatados efeitos colaterais pelos proprietários, no entanto, a bioquímica sérica mostrou um aumento na fosfatase alcalina durante o tratamento com CBD ($p < 0,01$).

Brioschi *et al.* (2020) avaliaram a eficácia da utilização de canabidiol oral transmucoso no controle da dor durante um período de doze semanas, em combinação com um protocolo farmacológico multimodal, em cães afetados por osteoartrite espontânea. Os cães que receberam canabidiol transmucoso oral, além de um medicamento anti-inflamatório, gabapentina e amitriptilina, mostraram uma melhoria significativa nas pontuações do *Canine Brief Pain Inventory*, em comparação com cães que não receberam canabidiol. O estudo sugere que a adição de canabidiol oral transmucoso a um tratamento farmacológico multimodal para osteoartrite canina melhora os escores de dor relatados pelos proprietários e a qualidade de vida dos cães, sem efeitos adversos graves.

Verrico *et al.* (2020) encontraram uma redução significativa na dor percebida pelo proprietário combinada com maior mobilidade de forma dose-dependente em cães de grande porte com osteoartrite, quando administrado CBD puro ou encapsulado (lipossomal) durante quatro semanas, em doses que variaram de 0,5 a 1,2 mg/kg. O CBD lipossomal (20 mg/dia) foi tão eficaz quanto a dose mais alta de CBD não lipossomal (50 mg/dia) na melhoria dos resultados clínicos. O hematócrito, o perfil metabólico abrangente e a bioquímica clínica não indicaram impacto prejudicial significativo da administração de CBD durante o período de análise de 4 semanas.

O estudo duplo-cego, cruzado e controlado por placebo de Talsma *et al.* (2024) buscou avaliar o efeito do CBD em 42 cães com deficiências de mobilidade, bem como avaliar a tolerância clínica do CBD usado junto com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). O CBD foi dosado a 5 mg/kg por via oral a cada 12 h com placebo mascarado administrado em volume igual. Os cães que receberam CBD mostraram melhores resultados com base em avaliações veterinárias cegas, dados do acelerômetro, inventário breve de dor canina (CBPI) e resultados específicos do cliente (CSOM). Houve aumento de fosfatase alcalina (ALP) e alanina aminotransferase (ALT) quando o CBD foi coadministrado com AINEs em comparação com a administração de CBD sozinho. Esses resultados indicam um potencial benefício terapêutico na administração de CBD para o tratamento de deficiências de mobilidade.

Já no estudo realizado por Amato *et al.* (2025) foram avaliados os efeitos de um suplemento nutricional à base de canabidiol em 21 cães adultos mestiços afetados por osteoartrite grave, sendo 11 machos e 10 fêmeas; com idade média de $9,22 \pm 1,48$ anos. Durante o teste de 30 dias, o Índice de Dor Crônica de Helsinque diminuiu significativamente ($p < 0,01$) no grupo tratado com canabidiol, indicando dor reduzida e melhor qualidade de vida. Além disso, o grupo tratado apresentou melhorias no estresse oxidativo, demonstrado por uma redução nos metabólitos reativos de oxigênio e um aumento no potencial antioxidante biológico. Os níveis de interleucinas 6 diminuíram no grupo tratado, enquanto os níveis de interleucinas 10 aumentaram, sugerindo assim um efeito anti-inflamatório do suplemento.

O CBD também tem sido investigado para o tratamento da dor perioperatória em pacientes veterinários. O estudo de Zanelli *et al.* (2024) comparou os efeitos analgésicos e sedativos perioperatórios do CBD oral (2 mg/kg, grupo CBD, $n = 12$) ou óleo placebo (0,1 mL/kg, grupo Placebo, $n = 10$) 60 min antes da pré-medicação em 22 gatas submetidas à ovariectomia. Os resultados mostraram que o CBD aumentou significativamente os

escores de sedação pré-operatória e diminuiu as necessidades analgésicas intraoperatórias, no entanto, com evidências mínimas de benefícios analgésicos pós-operatórios.

No trabalho de Klatzkow *et al.* (2023) foi avaliado o impacto de um produto de cannabis rico em canabidiol (CBD) e ácido canabidiólico (CBDA) na dor aguda pós-operatória em cães após uma osteotomia de nivelamento do platô tibial (TPLO) e nas alterações na cicatrização óssea inicial, perfis químicos séricos e hemogramas completos. Os resultados indicaram que, quando administrado em uma dose de 2–2,5 mg/kg duas vezes ao dia por 4 semanas após um TPLO, o extrato de cannabis CBD/CBDA não teve efeito nas medidas de dor ou na cicatrização óssea precoce. Um aumento estatisticamente significativo em ALP, diminuição em eosinófilos e uso reduzido de trazodona foi identificado no grupo de tratamento. No entanto, houve uma possível associação de utilização de CBD/CBDA e redução da ansiedade pós-operatória.

Para além dos efeitos já relatados para o controle da dor e inflamação em animais, as potenciais aplicações clínicas do canabidiol incluem, dentre outras, o tratamento da epilepsia, da ansiedade e do lúpus eritematoso discoide.

No estudo randomizado duplo cego de três meses realizado por Garcia *et al.* (2022) constatou-se que cães com epilepsia idiopática que receberam extrato de cannabis integral (THC <0,3%) com 2,5 mg/kg de CBD, infundido duas vezes ao dia em conjunto com outros medicamentos antiepiléticos tiveram uma redução na frequência de convulsões em 33% em comparação com o grupo controle. McGrath *et al.* (2019) também encontraram redução no número total de convulsões e no número de dias de convulsão, quando os cães receberam o extrato de cannabis.

Embora sejam necessárias mais evidências científicas sobre a eficácia terapêutica do CBD para tratar problemas comportamentais em cães, como medo e ansiedade, aproximadamente metade dos donos de animais de estimação que administraram CBD aos seus cães no estudo de Alvarenga *et al.* (2023) notaram uma redução do medo e/ou ansiedade dos seus cães com várias dosagens de CBD.

Estudos experimentais com roedores revelaram os potenciais efeitos ansiolíticos e antidepressivos desta substância, bem como o seu efeito nos sinais clínicos associados à disfunção cognitiva (Gaston *et al.*, 2021; Melas *et al.*, 2021; Myers *et al.*, 2019).

Sobre a utilização de cannabis para o tratamento do lúpus eritematoso discoide (LED), Silva *et al.* (2024) apresentaram um relato de caso sobre o uso bem-sucedido da terapia

canabinoide em um cão mestiço de dois anos com lúpus eritematoso discoide resistente ao tratamento convencional. O tratamento foi iniciado com uma única gota de óleo de cannabis (0,08 mg/kg/dia de canabinoides totais) administrado oralmente uma vez ao dia por três dias. A dose foi então gradualmente aumentada a cada três dias, progredindo de uma gota oral uma vez ao dia para uma gota duas vezes ao dia (0,16 mg/kg/dia de canabinoides totais), depois para duas gotas duas vezes ao dia (0,32 mg/kg/dia de canabinoides totais), e assim por diante, até que a dose ideal para o controle dos sintomas fosse identificada. Poucas semanas após o início da terapia canabinoide, o cão apresentou melhora significativa nas lesões de pele e nos níveis de enzimas hepáticas. Após 1 ano, o cão permanece clinicamente estável com uma dose baixa de óleo rico em CBD de espectro completo. Nenhuma evidência de recorrência de LED foi observada, sugerindo que a terapia canabinoide possa ser uma alternativa viável ou complementar para LED em cães, particularmente para aqueles que apresentam efeitos adversos de tratamentos convencionais, no entanto, mais estudos são necessários para confirmar a segurança e eficácia deste tratamento para a patologia em questão.

4. CONCLUSÃO

Os mecanismos moleculares pelos quais o CBD exerce efeito anti-inflamatório são complexos e provavelmente multifatoriais. Há evidências crescentes de que os canabinoides, particularmente o CBD, interagem com uma grande variedade de receptores, como CB1 e CB2. Desta forma, são capazes de bloquear ou inibir a transmissão do impulso nervoso em vários níveis e exercer efeito analgésico.

Ensaio clínico randomizado de controle duplo cego com placebo realizados com cães mostraram resultados positivos com relação à eficácia do CBD como terapia adjuvante no tratamento de condições inflamatórias como a osteoartrite.

Além dos efeitos relatados para o controle da dor e inflamação em animais, as potenciais aplicações clínicas do canabidiol incluem, dentre outras, o tratamento da epilepsia, da ansiedade e do lúpus eritematoso discoide.

Diante do exposto, conclui-se que os canabinoides têm ação promissora para o tratamento da dor em animais, contribuindo para a melhora na qualidade de vida dos pacientes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEIXO, G. A. S. *et al.* Tratamento da dor em pequenos animais: fisiopatologia e reconhecimento da dor (revisão de literatura: parte I). **Medicina Veterinária**, v. 10, n. 1-4, p. 19-24, 2016.
- ALVARENGA, C. I. *et al.* Scientific validation of cannabidiol for management of dog and cat diseases. **Annual review of animal biosciences**, v. 11, p. 227-246, 2023.
- ALVES, P. *et al.* *Cannabis sativa*: Much more beyond Δ^9 -tetrahydrocannabinol. **Pharmacological research**, v. 157, p. 104822, 2020.
- AMATO, R. *et al.* Effects of a Cannabinoid-Based Phytocomplex (Pain Relief™) on Chronic Pain in Osteoarthritic Dogs. **Animals**, v. 15, n. 1, p. 101, 2025.
- ANAND, U. *et al.* Cannabis-based medicines and pain: a review of potential synergistic and entourage effects. **Pain management**, v. 11, n. 4, p. 395-403, 2021.
- ANDRADE, S.F. **Manual de terapêutica veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. Cap. 7, p. 115-140.
- ATALAY, S.; JAROCKA-KARPOWICZ, I.; SKRZYDLEWSKA, E. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. **Antioxidants**, v. 9, n. 1, p. 21, 2019.
- AVELLO, M. *et al.* Potencial uso terapêutico de cannabis. **Revista médica de Chile**, v. 145, n. 3, p. 360-367, 2017.
- BARRETO FILHO, T.A. **Cannabis medicinal para cães e gatos**. Santana de Paranaíba-SP: Manole, 2023, 192p.
- BARRETO, L. A. A. S. A maconha (*Cannabis sativa*) e seu valor terapêutico. 2002. Monografia [Trabalho de conclusão do curso de graduação em Ciências Biológicas] apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Brasília. Brasília, 2002.
- BATALHA, L. Anatomia, neurobiologia e fisiopatologia da dor. **A dor: Uma visão multidisciplinar**, p. 17-35, 2015.
- BONINI, S. A. *et al.* *Cannabis sativa*: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal of ethnopharmacology**, v. 227, p. 300-315, 2018.
- BRENNEISEN, R. Chemistry and analysis of phytocannabinoids and other Cannabis constituents. In: **Marijuana and the Cannabinoids**. Totowa, NJ: Humana Press, 2007. p. 17-49.
- BRIOSCHI, F. A. *et al.* Oral transmucosal cannabidiol oil formulation as part of a multimodal analgesic regimen: effects on pain relief and quality of life improvement in dogs affected by spontaneous osteoarthritis. **Animals**, v. 10, n. 9, p. 1505, 2020.

BROUSSEAU, V.D. *et al.* Cannabinoids and terpenes: how production of photo-protectants can be manipulated to enhance *Cannabis sativa* L. phytochemistry. **Frontiers in Plant Science**, v. 12, 2021.

CARROLL, G. L. Analgesics and pain. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 29, n. 3, p. 701-717, 1999.

CECHINEL FILHO, V.; ZANCHETT, C.C. C. **Fitoterapia avançada: uma abordagem química, biológica e nutricional**. Artmed Editora, 2020.

CECILIO, S. AJ; OLIVEIRA JÚNIOR, J.O. Cannabis versus neuromoduladores na dor crônica. **BrJP**, v. 6, p. 146-152, 2023.

DA SILVA, M. E. S. *et al.* Case report: Cannabinoid therapy for discoid lupus erythematosus in a dog. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 11, p. 1309167, 2024.

DELLA ROCCA, G. *et al.* Psychometric Testing and Validation of the Italian Version of the Helsinki Chronic Pain Index (I-HCPI) in Dogs with Pain Related to Osteoarthritis. **Animals**, v. 14, n. 1, p. 83, 2024.

DI MARZO, V.; PISCITELLI, F. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 692-698, 2015.

DIXON, S. *et al.* Potential to use cannabinoids as adjunct therapy for dexamethasone: An in vitro study with canine peripheral blood mononuclear cells. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 269, p. 110727, 2024.

ELSOHLY, M.A. *et al.* Phytochemistry of *Cannabis sativa* L. In: KINGHORN A., FALK H., GIBBONS S., KOBAYASHI J. (eds) **Phytocannabinoids. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products**, vol 103. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1, 2017.

FERRAZ, C.R. *et al.* Therapeutic potential of flavonoids in pain and inflammation: mechanisms of action, pre-clinical and clinical data, and pharmaceutical development. **Molecules**, v. 25, n. 3, p. 762, 2020.

GAMBLE, L. *et al.* Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs. **Frontiers in veterinary science**, v. 5, p. 367524, 2018.

GARCIA, G. A. *et al.* Safety and efficacy of cannabidiol-cannabidiolic acid rich hemp extract in the treatment of refractory epileptic seizures in dogs. **Frontiers in veterinary science**, v. 9, p. 939966, 2022.

GASTON, T.E.; MARTIN, R. C.; SZAFLARSKI, J.P. Cannabidiol (CBD) and cognition in epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 124, p. 108316, 2021.

GEWEHR, J. L. H. *et al.* Full spectrum Cannabidiol-rich extract reduced Propofol dosage required for anesthetic induction in dogs -A pilot study. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 11, 2024.

GONÇALVES, E.C.D. *et al.* Terpenoids, cannabimimetic ligands, beyond the cannabis plant. **Molecules**, v. 25, n. 7, p. 1567, 2020.

HAZZAH, T. *et al.* Cannabis in veterinary medicine: a critical review. **AHVMA**, v. 61, p. 25, 2020.

HERRERA, B. *et al.* p38 MAPK is involved in CB2 receptor-induced apoptosis of human leukaemia cells. **FEBS letters**, v. 579, n. 22, p. 5084-5088, 2005.

HILDERBRAND, R. L. Hemp & cannabidiol: what is a medicine? **Missouri medicine**, v. 115, n. 4, p. 306, 2018.

JERÔNIMO, R.E.O; DA SILVA, J. G.; DE AZEVEDO, C. F. Utilização de plantas medicinais por idosos de Lagoa Seca, Paraíba. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 14, n. 5, p. 683-687, 2019.

KLATZKOW, S. *et al.* Evaluation of the efficacy of a cannabidiol and cannabidiolic acid rich hemp extract for pain in dogs following a tibial plateau leveling osteotomy. **Frontiers in veterinary science**, v. 9, p. 1036056, 2023.

LANDA, L. *et al.* Cannabidiol and the possibilities of its use in veterinary medicine of dogs and horses: A brief review. **Veterinární medicína**, v. 67, n. 9, 2022.

LIKTOR-BUSA, E. *et al.* Analgesic Potential of Terpenes Derived from *Cannabis sativa*. **Pharmacological Reviews**, v. 73, n. 4, p. 1269–1297, 2021.

LIVINGSTON, A. Pain and analgesia in domestic animals. **Comparative and veterinary pharmacology**, p. 159-189, 2010.

LU, H.; MACKIE, K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. **Biological Psychiatry**, v. 79, n. 7, p. 516-525, 2016.

MCGRATH, S. *et al.* Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 254, n. 11, p. 1301-1308, 2019.

MCKUNE, C. M. *et al.* Nociception and pain. **Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones**, p. 584-623, 2015.

MELAS, P. A. *et al.* Cannabidiol as a potential treatment for anxiety and mood disorders: molecular targets and epigenetic insights from preclinical research. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 4, p. 1863, 2021.

MOALEM. G; TRACEY, D.J. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. **Brain Research Reviews**, v.51, n.2, p.240-264, 2006. 2006

MOTA-ROJAS, D. *et al.* The welfare of fighting dogs: wounds, neurobiology of pain, legal aspects and the potential role of the veterinary profession. **Animals**, v. 12, n. 17, p. 2257, 2022.

MUNRO, S.; THOMAS, K. L.; ABU-SHAAR, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. **Nature**, v. 365, n. 6441, p. 61-65, 1993.

MYERS, A.M. *et al.* Single and combined effects of plant-derived and synthetic cannabinoids on cognition and cannabinoid-associated withdrawal signs in mice. **British journal of pharmacology**, v. 176, n. 10, p. 1552-1567, 2019.

NAROUZE, S.M. Cannabinoids and Pain: Mechanisms of Action. In: Narouze SM, Maccallum Caroline. **Cannabinoids and Pain**. Cuyahoga Falls: Springer, 2021. 191-204p.

OPITZ, B.J.; OSTROFF, M.L.; WHITMAN, A.C. The Potential Clinical Implications and Importance of Drug Interactions Between Anticancer Agents and Cannabidiol in Patients With Cancer. **Journal of Pharmacy Practice**, v, 33, n.4, p. 506-512, 2020.

PADDLEFORD, R. **Manual de Anestesia em Pequenos Animais**. 2.ed. São Paulo: Roca, 2001. p.263–285.

PETERSON, N.C.; NUNAMAKER, E A.; TURNER, P V. To treat or not to treat: the effects of pain on experimental parameters. **Comparative medicine**, v. 67, n. 6, p. 469-482, 2017.

PISANTI, S. *et al.* Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. **Pharmacology & Therapeutics**, v.175, p.133-150, 2017.

RAJA, S. N. *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976-1982, 2020.

SCHILLING, S.; MELZER, R.; MCCABE, Paul F. *Cannabis sativa*. **Current Biology**, v. 30, n. 1, p. R8-R9, 2020.

SHUSTOROVICH, A.; NAROUZE, S.N. **History of cannabis**. In: Cannabinoids and pain. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 3-7.

SILVA SOFRÁS, F. M.; DESIMONE, M.F. Entourage Effect and Analytical Chemistry: Chromatography as a Tool in the Analysis of the Secondary Metabolism of Cannabis sativa L. **Current Pharmaceutical Design**, v. 29, n. 6, p. 394-406, 2023.

SILVA, S. T. G. *et al.* Fisiopatologia da dor em ruminantes e equinos. **Medicina Veterinária**, v. 5, n. 1, p. 18-23, 2011.

SIMÓN, J.R. P.; RODRÍGUEZ, B. L.F. Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. **Medisan**, v. 21, n. 3, p. 334-345, 2017.

SOLYMOSI, K.; KÖFALVI, A. Cannabis: a treasure trove or pandora's box? **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 17, n. 13, p. 1223-1291, 2017.

STEAGALL, P. V. *et al.* Pain management in farm animals: focus on cattle, sheep and pigs. **Animals**, v. 11, n. 6, p. 1483, 2021.

TALSMA, B. *et al.* Evaluation of the effect of cannabidiol administration with and without nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs with mobility disorders: a prospective, double-blind, crossover, placebo-controlled study. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 11, p. 1449343, 2024.

TEIXEIRA, J.B.P. *et al.* A Fitoterapia no Brasil: da Medicina Popular à regulamentação pelo Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: < <https://www.ufjf.br/proplamed/files/2012/04/A->

Fitoterapia-no-Brasil-da-Medicina-Popular-%C3%A0-regulamenta%C3%A7%C3%A3o-pelo-Minist%C3%A9rio-da-Sa%C3%BAde.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2024.

TEIXEIRA, M.J. A lesão do trato de Lissauer e do corno posterior da substância cinzenta da medula espinal e a estimulação elétrica do sistema nervoso central para o tratamento da dor por desaferentação. São Paulo, 1990. Tese (Doutorado), São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 256 p.

TEIXEIRA, M.J. Fisiopatologia da nocicepção e da supressão da dor. **Jornal Brasileiro de Oclusão, ATM e Dor Orofacial**, v.1, n.4, p.329-334, 2001.

TRUBANOVÁ, N. *et al.* Genome-specific association study (GSAS) for exploration of variability in hemp (*Cannabis sativa*). *Scientific Reports*, v. 15, n. 1, p. 8371, 2025.

TURCOTTE, C. *et al.* The CB 2 receptor and its role as a regulator of inflammation. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 73, p. 4449-4470, 2016.

VERRICO, C D. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 2191-2202, 2020.

WELLS, J. R. *et al.* Linguistic validation of the canine brief pain inventory (CBPI) for global use. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 8, p. 769112, 2021.

YAM, M.F. *et al.* General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 8, p. 2164, 2018.

YU, C. H. J.; RUPASINGHE, HP Vasantha. Cannabidiol-based natural health products for companion animals: Recent advances in the management of anxiety, pain, and inflammation. **Research in veterinary science**, v. 140, p. 38-46, 2021.

ZANELLI, G. R. *et al.* Perioperative analgesic and sedative effects of cannabidiol in cats undergoing ovariohysterectomy. **Animals**, v. 14, n. 16, p. 2286, 2024.