

Sistema endocannabinoide y cannabidiol en el manejo del dolor en perros: revisión narrativa

María C. García-Cabrera^{1a}, Olga T. Guerron-Morales^{1b}, Juan M. Astaiza-Martínez^{1c}, Carmenza J. Benavides-Melo^{1,2d*}

¹ Departamento de Sanidad Animal, Programa de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Pecuarias, Universidad de Nariño, Pasto, Colombia.

² Grupo de Investigación en Medicina Interna y Farmacología Veterinaria (Mifarvet), Departamento de Sanidad Animal, Programa de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Pecuarias, Universidad de Nariño, Pasto, Colombia.

Correos electrónicos:

^a m.camigarcia@gmail.com

^b Tatianaguerron10@gmail.com

^c astaizajm@gmail.com

* Autor de correspondencia: ^d benavidesmelo@gmail.com

Recibido: 21 de enero de 2021

Revisado: 23 de abril de 2021

Aceptado: 30 de abril de 2021

RESUMEN

Introducción: la marihuana (*Cannabis sativa L.*) es una planta originaria de Asia cada vez más reconocida por su valor terapéutico en la medicina humana y veterinaria. Contiene una gran cantidad de componentes entre los que destacan los fitocannabinoides, de los cuales los más representativos son el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y Cannabidiol (CBD) que se acoplan respectivamente a los receptores CB1 y CB2 en el sistema endocannabinoide que es un sistema neurotransmisor entre células que regula varios procesos en los vertebrados como memoria, dolor, inflamación, apetito y procesos inmunológicos entre otros. **Objetivo:** realizar una síntesis narrativa del sistema endocannabinoide y cannabidiol en el manejo del dolor en perros, a partir de la búsqueda de publicaciones en bases de datos electrónica PubMed, NCBI, SciELO, Science Direct, Dialnet, Google y Google Académico. **Resultados:** el CBD es el principal cannabinoide utilizado en la terapia del manejo del dolor en perros por sus propiedades analgésicas y carencia de efectos psicoactivos.

Conclusión: se evidencia la necesidad de realizar más investigaciones con ensayos clínicos controlados sobre el uso terapéutico del cannabidiol, que tengan validez interna y externa, con poblaciones más significativas en la especie de interés.

Palabras clave: caninos, *Cannabis sativa*, nocicepción.

SUMMARY

Endocannabinoid system and cannabidiol in the management of pain in dogs: a narrative review

Introduction: marijuana (*Cannabis sativa* L.) is a plant native to Asia that is increasingly recognized for its therapeutic value in human and veterinary medicine. It contains a large number of components among which the phytocannabinoids stand out, of which the most representative are delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD) that are coupled respectively to the CB1 and CB2 receptors in the endocannabinoid system, which is a neurotransmitter system between cells that regulates various processes in vertebrates such as memory, pain, inflammation, appetite and immune processes among others. **Aim:** to carry out a narrative synthesis of the endocannabinoid and cannabidiol system in the management of pain in dogs, from the search of publications in electronic databases PubMed, NCBI, SciELO, Science Direct, Dialnet, Google and Google Scholar. **Results:** CBD is the main cannabinoid used in pain management therapy in dogs due to its analgesic properties and lack of psychoactive effects. **Conclusion:** there is evidence of the need for more research with controlled clinical trials on the therapeutic use of cannabidiol, which have internal and external validity, with more significant populations in the species of interest.

Key-words: Canines, *Cannabis sativa*, nociception.

RESUMO

Sistema endocanabinoide e canabidiol no manejo da dor em cães: uma revisão narrativa

Introdução: a maconha (*Cannabis sativa* L.) é uma planta nativa da Ásia que é cada vez mais reconhecida por seu valor terapêutico na medicina humana e veterinária. Ele contém muitos componentes entre os quais se destacam os fitocanabinóides, dos

quais os mais representativos são delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) e Canabidiol (CBD) que estão acoplados respectivamente aos receptores CB1 e CB2 no sistema endocanabinóide, que é um sistema neurotransmissor entre as células que regula vários processos nos vertebrados, como memória, dor, inflamação, apetite e processos imunológicos, entre outros. **Objetivo:** realizar uma síntese narrativa do sistema endocanabinoide e canabidiol no manejo da dor em cães, a partir da busca de publicações nas bases de dados eletrônicas PubMed, NCBI, SciELO, Science Direct, Dialnet, Google e Google Scholar. **Resultados:** O CBD é o principal canabinoide utilizado na terapia de controle da dor em cães devido às suas propriedades analgésicas e ausência de efeitos psicoativos. **Conclusão:** há evidências da necessidade de mais pesquisas com ensaios clínicos controlados sobre o uso terapêutico do canabidiol, que tenham validade interna e externa, com populações mais significativas nas espécies de interesse.

Palavras-chave: Caninos, *Cannabis sativa*, nocicepção.

INTRODUCCIÓN

Cannabis sativa es una planta que ha acompañado al hombre durante casi toda su historia, se data del año 1500 A.C. en el Rh-Ya de la farmacopea china y se describe como una planta con propiedades curativas en el antiguo texto del Atharvaveda. En la medicina ayurvédica es considerada también como una de sus plantas más importantes. El cannabis medicinal se usó desde ese entonces como analgésico, anticonvulsivo, tranquilizante, anestésico y antiinflamatorios entre otros. Hacia el año 1500 D.C. fue ampliamente conocida en diferentes herbarios de la época, uno de los más destacados de la edad media fue el Old English Herbarium. En esos años el médico y filósofo Paracelso (1493-1541) en su libro *Buch in der Arznei*, mencionó al cannabis como la planta más importante de su época y para los años 1800-1900 en Estados Unidos, fue la era dorada del cannabis medicinal, donde se formuló para diferentes enfermedades y especies. Era el principal analgésico utilizado antes de aparecer la aspirina y los opiáceos [1].

Hoy se sabe que la planta de la marihuana (*Cannabis sativa*) contiene más de 420 constituyentes distintos, de los cuales 61 son cannabinoides, incluidos los fitocannabinoides, sustancias vegetales que estimulan los receptores cannabinoides, entre ellos el Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), es el más psicoactivo y ciertamente la más famosa de estas sustancias, pero otros cannabinoides como el Cannabidiol (CBD) y el Cannabinol (CBN) están ganando interés de los investigadores debido a una variedad de propiedades curativas [2, 3]. El CBD representa casi el 40 % de los extractos que se pueden sacar de la planta, provoca un efecto sedativo que inhibe la transmisión de señales nerviosas asociadas al dolor y se sabe que reduce el crecimiento de las células agresivas de cáncer de mama

en humanos [4]. Durante las últimas décadas, los investigadores probaron el efecto del cannabis medicinal en diferentes cultivos celulares y en diferentes animales experimentales, actualmente está siendo considerada dentro de la farmacología como una medicina efectiva para aliviar diferentes tipos de enfermedades [5, 6].

El sistema endocannabinoide (SEC) está constituido por una red de receptores a nivel celular que se encuentra en todo el cuerpo. La mayoría de estos receptores cannabinoides (CB) se encuentran en el sistema nervioso, pero también existen en piel, huesos y tejido conectivo en general. Estos receptores (CB) están bajo la acción de los endocannabinoides sintetizados en el cuerpo y de esta forma, participan en un proceso de comunicación llamada neurotransmisión, el cual involucra a casi todo el organismo con el objetivo de lograr la homeostasis en casi todos los procesos metabólicos del organismo [3].

Hasta la fecha se han identificado dos tipos de receptores cannabinoides, los CB1 y los CB2. Se diferencian en el modo de transmitir la señal y en su distribución en los diferentes tejidos. La activación de los receptores CB1 da lugar a los típicos efectos sobre la circulación y la psique conocidos tras el consumo de cannabis, mientras que la de los CB2 no los produce. Los CB1 se encuentran principalmente en las neuronas del cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico, aunque también están presentes en ciertos órganos y tejidos periféricos, como glándulas endocrinas, glándulas salivales, leucocitos, bazo, corazón y en determinadas zonas de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal [7].

El cannabidiol actúa disminuyendo las señales de percepción del dolor, entendiendo que este comienza cuando un estímulo es capturado y traducido por el sistema sensorial y las señales aferentes de los nociceptores, estas son transportadas al sistema nervioso central por dos tipos de fibras sensoriales primarias: fibras A-delta y fibras C no mielinizadas, en donde el fenómeno de hiperalgesia primaria se explica satisfactoriamente por mecanismos sensibilizadores que ocurren en la periferia, mientras que los fenómenos de hiperalgesia secundaria dependen fundamentalmente de mecanismos sensibilizadores de origen central. Hasta la fecha se conocen muchos estudios sobre los usos terapéuticos de la marihuana para el manejo del dolor en seres humanos y hoy en día este tema ha empezado a generar especial interés en la medicina veterinaria para esta función [8, 9].

METODOLOGÍA

Para la cumplir el objetivo de este artículo se realizó una revisión de publicaciones incluyendo: textos médicos, artículos científicos, tesis, opiniones de expertos, videos o guías del tema con registro del sistema endocannabinoide y cannabidiol en el manejo del dolor en perros sin límite temporal de publicación.

La búsqueda se efectuó desde marzo a octubre de 2020 limitando el idioma a inglés, portugués y español, en las bases de datos electrónicas PubMed, NCBI, SciELO, Science Direct, Dialnet, Google y Google Académico. Los descriptores utilizados fueron: perros, caninos, marihuana, *Cannabis sativa*, terapéutica, cannabidiol, CBD y dolor. Se utilizaron conectores OR, AND y NOT. Adicionalmente, se realizó una búsqueda inversa a partir de las referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 109 documentos, de los cuales 9 (junto con 2 videos) cumplieron con los criterios de inclusión (tabla 1).

Tabla 1. Características de las publicaciones seleccionadas

Autor y año	Título	Tipo de publicación/diseño
Samara E., Bialer M., Mechoulam R. (1988) [10]	<i>Pharmacokinetics of cannabidiol in dogs</i>	Original/ensayo clínico
Dall'Aglio C., Mercati F., Pascucci L., Boiti C., Pedini V., Ceccarelli P. (2010) [11]	<i>Immunohistochemical localization of CB1 receptor in canine salivary glands</i>	Original/descriptivo
Campora L., Miragliotta V., Ricci E., Cristino L., Biol D., Marzo V. Di, et al. (2012) [12]	<i>Cannabinoid receptor type 1 and 2 expression in the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis</i>	Original/descriptivo
Mercati F., Dall'Aglio C., Pascucci L., Boiti C., Ceccarelli P. (2012) [13]	<i>Identification of cannabinoid type 1 receptor in dog hair follicles</i>	Original/descriptivo
Pirone A., Lenzi C., Coli A., Giannessi E., Stornelli M.R., Miragliotta V. (2015) [14]	<i>Preferential epithelial expression of type-1 cannabinoid receptor (CB1R) in the developing canine embryo</i>	Original/descriptivo
Freundt-Revilla J., Kegler K., Baumgärtner W., Tipold A. (2017). [15]	<i>Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB1) in normal canine central and peripheral nervous system</i>	Original/descriptivo
Gamble L.-J., Boesch J.M., Frye C.W., Schwark W.S., Mann S., Wolfe L., et al. (2018) [16]	<i>Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs</i>	Original/ensayo clínico
Silver R.J. (2019) [17]	<i>The Endocannabinoid System of Animals</i>	Revisión
Betancurt J.J. (2019) [1]	<i>Cannabis Medicinal En Veterinaria. - Modulación Del Sistema Endocannabinoide</i>	Video/opinión de expertos
Pons A. (2020) [18]	<i>Cannabis en veterinaria. Dolor en perros y gatos</i>	Webinar
Kogan L.R., Downing R. (2020) [19]	<i>The Use of Cannabidiol-Rich Hemp Oil Extract to Treat Canine Osteoarthritis-Related Pain : A Pilot Study</i>	Original/ensayo clínico

Los cannabinoides

Los cannabinoides son sustancias químicas que actúan principalmente sobre receptores cannabinoides específicos y se dividen básicamente en tres grupos: cannabinoides endógenos (endocannabinoides), cannabinoides a base de hierbas (fitocannabinoides) y cannabinoides sintéticos [20].

Los endocannabinoides se forman de forma endógena a partir de fosfolípidos de membrana en respuesta a aumentos en el calcio intracelular; se liberan de inmediato y actúan como ligandos de receptores cannabinoides [21].

Los fitocannabinoides son sustancias químicas producidas especialmente por plantas femeninas de *Cannabis sativa* y están presentes en la resina de la hierba. Se ha encontrado que estas plantas contienen más de 100 fitocannabinoides [22].

Los cannabinoides sintéticos son compuestos fabricados que se unen a los receptores de cannabinoides (con actividad agonista o antagonista) y muchos de ellos se sintetizaron originalmente con fines de investigación [23].

Existen muchos componentes bioquímicos en el cannabis con valor medicinal, dentro de estos los de mayor interés son los fitocannabinoides, un grupo de más de 100 compuestos terpenofenólicos, que se encuentran principalmente en la planta *Cannabis sativa* [24], como el THC, con cualidades psicoactivas y el CBD que tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas, ansiolíticas y antipsicóticas, sin efectos psicoactivos [7].

El sistema endocanabinoide

Encontrado en casi todos los animales, desde los mamíferos hasta los phyla más primitivos como Cnidaria, la aparición temprana del sistema endocanabinoide en la evolución de Phyla, indica su importancia biológica. Se ha descubierto que todos los animales, incluidos los vertebrados (mamíferos, aves, reptiles y peces) e invertebrados (erizos de mar, sanguijuelas, mejillones, nemátodos y otros) tienen sistemas endocannabinoides [17].

Los estudios del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas en Bethesda, Maryland, clonaron el receptor acoplado a proteínas G (GPCR) en 1990, que es el objetivo de los ligandos cannabinoides endógenos, y lo llamaron receptor canabinoide 1 (CB1 o CBR1). Este receptor pertenece a la familia de GPCR de clase A similar a la rodopsina [17, 25]. Unos años más tarde, se clonó el segundo GPCR: receptor canabinoide 2 (CB2 o CBR2) [17, 26].

El receptor CB1, como miembro de la familia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR), se clasifica como un receptor similar a la rodopsina de clase A. Anatómicamente, el sistema nervioso central es su locus principal, con altas concentraciones en

la corteza, el hipocampo, la salida de los ganglios basales y el cerebelo. Las diferencias entre especies e interespecies son comunes en términos de los sitios anatómicos y la densidad de los receptores de cannabinoides. Estos receptores, en los seres humanos no se encuentran en ningún grado en el tronco del encéfalo o el bulbo raquídeo, que controlan funciones autónomas vitales como la respiración y la frecuencia cardíaca, razón por la cual se aumenta el perfil de seguridad de los cannabinoides [17, 27].

El sistema endocannabinoide se divide en las tres categorías: 1. Ligandos endógenos o endocannabinoides. 2. Receptores de membrana. 3. Desactivación de enzimas [17].

Tras el descubrimiento de los receptores de membrana que aceptan ligandos de origen vegetal, los investigadores identificaron rápidamente los ligandos endógenos que se unen a los receptores de cannabinoides (CBR). Estos ligandos endógenos son los endocannabinoides (eCB), araquidonoiletanolamida (AEA), una amida de ácido graso de cadena larga, que Mechoulam denominó anandamida en 1992. *Ananda* en sánscrito significa felicidad. Este endocannabinoide genera sentimientos de bienestar y, desde su descubrimiento, ahora se considera la “molécula de la felicidad” responsable de la “euforia del corredor” que describen muchos atletas. El éster de esta amida de ácido graso, 2-araquidonoil glicerol (2-AG), se descubrió en 1995 [17, 28-30].

Los eCB son producidos ad hoc por enzimas localizadas en la membrana celular estimuladas por la elevación intracelular de iones calcio secundario a la despolarización neuronal. El nivel constitutivo de endocannabinoides se denomina “tono endocannabinoide” y ese nivel varía según el tejido específico en el que se encuentran. Estos niveles dependen de su tasa de producción menos la tasa de degradación enzimática. La amida hidrolasa de ácido graso (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL) son las enzimas específicas involucradas en la modulación del tono endocannabinoide. AEA y 2-AG, que son los dos endocannabinoides, son metabolizados enzimáticamente por FAAH y MAGL, respectivamente. La FAAH también puede metabolizar el 2-AG, aunque en menor medida [17].

Un mecanismo de proteína de transporte retrógrado transporta los eCB desde las membranas celulares postsinápticas para unirse a los receptores cannabinoides (CBR) que se encuentran en la membrana presináptica. Este mecanismo de transporte luego devuelve los eCB a la membrana postsináptica donde son degradados por las enzimas FAAH o MAGL, para anandamida y 2-AG [17, 23].

Los endocannabinoides actúan sobre los receptores endocannabinoides presinápticos después de su liberación de la membrana neuronal postsináptica. Los eCB modulan la liberación de neurotransmisores al inhibir la entrada de calcio intracelular que, a su vez, inhibe la liberación de neurotransmisores. Los eCB se recaptan rápidamente y luego se

catabolizan muy rápidamente, lo que resulta en una vida media muy corta. Los eCB se producen ad hoc después de ser estimulados por un traumatismo o por grandes cantidades de despolarización de las células nerviosas. La producción de eCB se produce localmente en la membrana celular e influye principalmente en el tejido contiguo. Los eCB tienen una actividad bastante breve. Están sujetos a una rápida recaptación por parte de la célula y luego son degradados por enzimas que forman parte del sistema endocannabinoide. Otro mecanismo transportador endocannabinoide lleva los eCB al interior de la célula donde se acumula y, posteriormente, conduce a su degradación enzimática [17, 31, 32].

Localización anatómica de los receptores CB1

En los perros la localización anatómica del receptor CB1 en el sistema nervioso canino normal se ha determinado mediante el uso de análisis inmunohistoquímicos. Actualmente, se están realizando estudios utilizando la tecnología de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) más precisa, pero esos datos aún no están publicados. Se evaluaron post mortem los sistemas nerviosos de perros sanos a los 4 meses, 6 meses y perros de 10 años. Se encontró que los neutrófilos de la corteza cerebral, cornu ammonis (CA), la circunvolución dentada del hipocampo, el mesencéfalo, el cerebelo, el bulbo raquídeo y la materia gris de la médula espinal tenían una fuerte inmunorreactividad. Se encontró una expresión densa de CB1 en las fibras del globo pálido y la sustancia negra, basada en la inmunorreactividad de CB1. Estas localizaciones inmunorreactivas estaban rodeadas de neuronas sin inmunorreactividad [15, 17].

Se registró un hallazgo consistente de inmunorreactividad positiva en astrocitos en todas las regiones examinadas. En el sistema nervioso periférico, la tinción CB1 se localizó en las neuronas y en las células satélite de las células de Schwann mielinizantes y los ganglios de la raíz dorsal.

Al comparar el sistema nervioso de los perros más jóvenes con el sistema nervioso de los perros mayores, se encontró una menor expresión de CB1 en el tejido cerebral. Esto fue menor que la expresión de la inmunohistoquímica del receptor que se encuentra en el tejido cerebral fetal y neonatal humano. Se ha medido la expresión reducida del receptor en ratas envejecidas, localizadas en el cerebelo, la corteza cerebral y los ganglios basales y presentes, pero menos prevalentes en el hipocampo. También se encontró en este estudio que el perro de mayor edad, al igual que las ratas mayores, tenía medidas reducidas de la expresión del receptor CB1 en comparación con los sistemas nerviosos de los perros más jóvenes examinados [24]. Los receptores CB1 en las glándulas salivales [11], los folículos pilosos [12], la piel y el hipocampo en perros se han descrito previamente [13, 17].

Cuando se examinó un embrión canino de 30 días utilizando inmunohistoquímica para localizar sus receptores CB1, se identificó inmunorreactividad principalmente en los tejidos epiteliales e incluyó la mayoría de las estructuras del sistema nervioso central y periférico, el oído interno, el epitelio olfatorio y las estructuras relacionadas, los ojos y la glándula tiroideas [14, 17].

Localización anatómica de los receptores CB2

Se localizan principalmente en el SNP y no son psicotrópicos. Está involucrado en la reducción de la inflamación y el alivio del dolor crónico. La activación inhibe la producción de citocinas proinflamatorias y la posterior liberación de citocinas antiinflamatorias [33].

El receptor cannabinoide 2 se ha encontrado principalmente en células del sistema inmunológico y en el bazo y las amígdalas [34]. Los receptores CB1 y CB2 son estructuralmente bastante similares, a pesar de sus diferentes ubicaciones anatómicas en los sistemas nervioso central e inmunológico, respectivamente.

Los receptores CB2 del sistema inmunológico pueden modular la liberación de citocinas. La inhibición de la adenilciclasa se debe a la activación de los receptores CB2 de los linfocitos por los cannabinoides. Esto, a su vez, puede reducir las respuestas celulares y humorales a un desafío inmunológico [35]. Los receptores CB1 y CB2 disminuirán la actividad de la adenilciclasa y regularán negativamente la vía del cAMP. Otros resultados de la activación de linfocitos incluyen cascadas de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), modulación de canales iónicos y modificación de los niveles de calcio intracelular, lo que conduce a la liberación de neurotransmisores [17, 36-39]. Además de los niveles de calcio intracelular, la activación de los canales de potasio también es un mecanismo de señalización para el receptor CB2 [17, 40].

Las proteínas de unión a ácidos grasos (FABP) son necesarias para transportar endocannabinoides a la célula donde se unen a los receptores de cannabinoides en la membrana mitocondrial externa. Estos receptores mitocondriales dan como resultado dos mecanismos: 1. Reclutan factores de transcripción nuclear para alterar la expresión génica [41] y 2. Regulan el metabolismo de las neuronas [42]. La proteína 1a que interactúa con el receptor de cannabinoides (CRIP1a) inhibe la señalización tónica (constitutiva) de eCB [43]. Estos receptores CB1 mitocondriales alteran el metabolismo energético de la célula al reducir la actividad en la cadena de transporte de electrones y mediante la inhibición de la adenilciclasa soluble. Los receptores mitocondriales liberan ceramida, que juega un papel en la creación de estrés en el retículo endoplásmico

(RE) en las células cancerosas y conduce a la autofagia y potencialmente a la apoptosis y muerte celular [44].

Se encuentra una distribución homogénea de los receptores CB1 y CB2 en perros clínicamente normales en todas las capas de la epidermis. En la epidermis humana, el receptor CB1 se localizó en las capas epidérmicas espinoso y granuloso, y el receptor CB2 se identificó en los queratinocitos basales. Los receptores CB1 y CB2 están presentes tanto en la epidermis del perro sano como en perros con dermatitis atópica. Existe una diferencia anatómica básica entre la arquitectura epidérmica humana y canina, con la epidermis canina que contiene de dos a tres capas de células nucleadas, mientras que la epidermis humana contiene de seis a siete capas de células nucleadas. Los perros diagnosticados con dermatitis atópica tienen una epidermis hiperplásica. Los queratinocitos suprabasales poseen una fuerte inmunorreactividad para los receptores CB1 y CB2, mientras que había una débil inmunorreactividad CB1 pero fuerte CB2 en los queratinocitos basales. Esta es una fuerte indicación de que estos receptores se regulan positivamente durante la inflamación epidérmica. Se ha descubierto que los agonistas de los receptores CB1 y CB2 reducen la desgranulación de los mastocitos, que es un paso importante en el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad [17].

El receptor CB2 canino en la epidermis se encuentra localizado en el citoplasma celular de la capa basal y suprabasal, folículos pilosos (células basales y suprabasales y vainas radicales epiteliales externas e internas), músculos piloerectores, glándulas sudoríparas (células secretoras y ductales), glándulas sebáceas, mastocitos, fibroblastos y células endoteliales, ganglios linfáticos (fuerte inmunorreactividad de la zona de células B, principalmente en los centros terminales de folículos secundarios); encontrándose regulado al alza en la dermatitis atópica [12].

También se ha demostrado que los endocannabinoides actúan sobre los receptores TRPV1 (canal catiónico potencial receptor transitorio subfamilia V miembro 1, también conocido como “receptor de capsaicina” y “receptor vanilloide” 1) [45]. Además, se ha sugerido la existencia de otros receptores de cannabinoides acoplados a proteína G. Estos receptores propuestos (también llamados receptores cannabinoides putativos o no clásicos) incluyen GPR18, GPR55 y GPR119 que tienen similitud estructural con CB1 y CB2 [23, 46, 47].

Aunque CB1 y CB2 son los receptores más prevalentes en el sistema endocannabinoide, TRPV1 puede ser de gran importancia cuando se activa por la anandamida y puede desempeñar funciones en los trastornos motores; protección para los oídos/piel; protección de las mucosas de los tractos gastrointestinal, urinario, respiratorio y circulatorio; y puede afectar procesos cognitivos como la emoción, el aprendizaje y la saciedad [33].

Cannabidiol en caninos

Farmacocinética

Samara E. *et al.* en 1988 decidieron investigar la farmacocinética del CBD en perros, cada perro recibió, en momentos separados y en un diseño cruzado, inyecciones intravenosas de CBD (45 o 90 mg en 1,5 ml de alcohol al 70%) en la vena cefálica y una cápsula de gelatina oral que contenía 180 mg de CBD. En los resultados obtuvieron que después de las dos administraciones IV hubo una rápida disminución inicial de los niveles plasmáticos de CBD seguida de una eliminación prolongada, con una semivida media de 7 a 9 horas. Además, se indicó que las células sanguíneas y/o el plasma no se encuentran entre los sitios metabólicos del CBD. El CBD, como el THC, es un fármaco altamente lipofílico y su solubilidad en agua está en el rango de solo varios miligramos por litro, esta baja solubilidad en agua puede provocar una absorción incompleta. Además, como el THC es inestable a un pH gástrico ácido, puede ocurrir un fenómeno similar con el CBD. La baja disponibilidad sistémica de CBD tras la administración oral puede deberse a un efecto de primer paso y absorción incompleta [10].

En 2018 Bartner *et al.*, mediante un estudio, determinaron la farmacocinética del cannabidiol (CBD) en 30 perros sanos que recibieron 1 de 3 formulaciones (perlas de aceite microencapsuladas orales, aceite oral infundido con CBD o crema transdérmica infundida con CBD), a una dosis de 75 o 150 mg cada 12 h durante 6 semanas. En los resultados se obtuvo que la exposición es proporcional a la dosis y el aceite con infusión de CBD oral proporciona el perfil farmacocinético más favorable [48].

También en el 2018 Gamble *et al.* realizaron un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, propietario y veterinario, crossover. Cada perro recibió CBD, 2 mg/kg oral cada 12 h, o placebo cada 12 h. La farmacocinética reveló una vida media de eliminación de 4,2 h a dosis de 2 mg/kg oral y sin efectos secundarios observables. La evaluación veterinaria mostró disminución del dolor durante el tratamiento con CBD. Los propietarios no notificaron efectos secundarios, aunque la química sérica mostró un aumento en la fosfatasa alcalina durante el tratamiento con CBD [16].

Usos generales

- En enfermedades autoinmunes (tratamiento con CBD): mielopatía degenerativa canina, lupus eritematoso sistémico y discoide, pénfigo vulgar o foliáceo, enfermedad hepática autoinmune, dermatitis atópica, inmunodeficiencia felina.
- En enfermedades neurodegenerativas (tratamiento con fitofármacos o aceites ricos en THC).

- En enfermedades desmielinizantes.
- Para efecto antitumoral para algunos tipos de cáncer (de acuerdo con el cáncer, tratamiento con aceites ricos en THC o CBD o aceites equilibrados): paliativo del dolor oncológico, disminución de síntomas de la quimioterapia, mejoría en calidad de vida, mejoría en el consumo de alimento, mejoría en las horas de sueño y descanso de los animales.
- En epilepsia (tratamiento con CBD): muchas veces relacionada a pacientes muy ansiosos o estresados, ansiedad de separación, ruidos muy fuertes en épocas de nebulas.
- En artritis/artrosis: tanto para el dolor como para disminuir la inflamación. Aquí el cannabis se puede usar de forma crónica sin los efectos secundarios que puedan tener algunos Aines y esteroides.
- En fracturas y tratamientos ortopédicos para regeneración ósea y nerviosa.
- En enfermedades crónicas con alto uso de glucocorticoides o antibióticos.
- En pacientes geriátricos.
- En síndrome de ansiedad por separación.
- Mascotas agresivas o temerosas.
- En pérdida del apetito.
- En glaucoma, para disminución de la presión intraocular.
- En hiperqueratosis, entre otras [1].

Uso en el manejo del dolor y sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide inhibe la transmisión nociceptiva ascendente, activa la vía inhibitoria descendente y modifica el componente emocional del dolor mediante la regulación de distintos neurotransmisores (serotonina, dopamina, GABA, acetilcolina, histamina, prostaglandinas, péptidos opioides). El sistema endocannabinoide interactúa con otros sistemas en el control del dolor como son el opioide, el receptor Vanilloide (TRPV) y el paracetamol.

Con el sistema opioide tiene sinergia, ya que la organización de los receptores de ambos sistemas es similar a lo que ocurre entre el SNC y SNP. La inflamación provoca la extravasación de linfocitos y la llegada de macrófagos, produciéndose una demanda de

endocannabinoides que se unen a receptores CB2 de mastocitos, esto impide la liberación de sustancias proinflamatorias y pronociceptivas

Con el sistema receptor Vallinoide (TRPV), la anandamida actúa en el receptor TRPV1 para el control del dolor neuropático e inflamación. Adicionalmente, la capsaicina es agonista del receptor TRPV1 y produce una excitación inicial (ejemplo, quemazón) en las neuronas de primer orden y después una desensibilización en este tipo de neuronas y una reducción de la respuesta al receptor TRPV1.

La interacción que se da entre el sistema endocannabinoide y paracetamol tiene un efecto antihiperalgésico a través de los receptores CB1 y los receptores TRPV1 [18].

¿Qué tipos de dolor se pueden tratar con cannabinoides?

En los últimos años, la investigación científica ha enfatizado el estudio de *Cannabis sativa*, una planta muy popular por sus propiedades medicinales durante siglos, pero que solo recientemente comenzó a ser prescrita para el dolor después del descubrimiento de receptores endógenos cannabinoides [49].

Dolor osteoartrosico

En el 2020, Kogan y Downing realizaron un ensayo clínico piloto de 90 días para evaluar el impacto de un producto de espectro completo que contenía extracto de cáñamo y aceite de semilla de cáñamo en perros con dolor crónico de mala adaptación. Se concluyó que la adición de un aceite de CBD derivado de cáñamo parece afectar positivamente a los perros con dolor crónico desadaptativo al disminuir su dolor, mejorando así su movilidad y calidad de vida. La reducción de la dosis de gabapentina puede ser el resultado de cambios en la analgesia y/o sedación con la adición del extracto de aceite de cáñamo [19].

Dolor neuropático

En Australia, Casey *et al.* realizaron un estudio en ratones con dolor crónico neuropático inducido, donde evaluaron la interacción con los fitocannabinoides THC y CBD para el alivio del dolor. Mostraron que los efectos secundarios (incoordinación motora, catalepsia y sedación) producidos por la administración de THC solo desaparecieron al combinarlo con dosis bajas de CBD. Propusieron que la coadministración de THC: CBD a dosis bajas mejoró sinérgicamente los efectos analgésicos del THC para este modelo [50].

En 2007 Costa *et al.* demostraron el potencial terapéutico del cannabidiol cuando es administrado por vía oral, en el tratamiento del dolor neuropático (en casos de compresión del nervio ciático) a dosis de 2,5-20 mg/kg y también en el dolor inflamatorio en ratas a dosis de 20 mg/kg. Ambos tratamientos mostraron una reducción de la hiperal-

gesia asociada con el daño tisular, demostrando la acción de activación del CBD sobre los receptores vaniloides (TRPV1), además de altos niveles de anandamida extracelular que pueden estar relacionados con el efecto antihiperalgésico y antiinflamatorio además, no se observaron efectos psicoactivos [51, 52].

Dolor oncológico

Aunque los datos sobre la aparición y la intensidad del dolor oncológico en los animales de compañía son escasos, Yasbeck y Fantoni en 2003 informaron que 83% de los perros con neoplasias presentan dolor moderado según lo informado por los propietarios.

Según Antunes *et al.* en 2008, en más del 60% de los pacientes veterinarios diagnosticados con cáncer el dolor se debe a metástasis, infiltración de tumores óseos, compresión nerviosa o crecimiento neoplásico extenso que involucra tejidos adyacentes.

De igual forma el dolor puede asociarse a terapias como la amputación de un miembro en pacientes con osteosarcoma y neuropatía periférica desencadenada por quimioterapia con derivados del platino (cisplatino, carboplatino) y alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina), se cree que estos pacientes también pueden beneficiarse del uso de esta modalidad terapéutica, que mejoraría el bienestar y calidad de vida de estos animales disminuyendo la gravedad de los síntomas que las terapias actualmente disponibles no pueden controlar [49, 53].

DISCUSIÓN

La mayoría de información disponible se centra en estudios toxicológicos y actividad psicoactiva de la marihuana y sus derivados en humanos, y en menor proporción se encuentran estudios veterinarios en perros sobre farmacocinética y propiedades terapéuticas de los componentes de *Cannabis sativa* como el Cannabidiol.

Los estudios científicos validados sobre los efectos del cannabis en animales han sido estudios preclínicos y llevados a cabo en “animales de laboratorio”, se conocen muy pocos de estos estudios en perros, gatos, conejos y hurones. Por otra parte, existe un número aún menor de investigaciones fiables sobre el uso clínico de cannabinoides en cualquier tipo de animales [54]. Muchos de los estudios conocidos tampoco proporcionan un análisis sistemático de dosis-respuesta de las acciones antialodínicas y efectos secundarios de los fitocannabinoides, esto es importante porque proporciona información sobre la eficacia y la ventana terapéutica de los cannabinoides, los cuales son factores importantes en su uso clínico, por ahora mucha de la información que se encuentra disponible se basa en experiencias personales de profesionales veterinarios, por lo que no se puede contemplar como una fuente fiable de información.

La *Cannabis sativa* es una opción terapéutica frente al manejo del dolor en la medida que se realicen más estudios con validez interna y externa en la especie de interés, por esto que se sugiere orientar estudios controlados con una población más homogénea y significativa de la especie canina, para obtener información más contundente sobre su verdadero valor terapéutico al mismo tiempo que se debe investigar por sus posibles efectos adversos, secundarios e interacciones como la combinación de agentes cannabinoides y opioides, los cuales prometen ser una buena opción terapéutica, en donde parece existir sinergismo farmacológico entre estas sustancias, reduciendo así las dosis utilizadas sin perjuicio del efecto terapéutico, además de reducir significativamente sus efectos adversos. En general, los opioides se eligen en la rutina veterinaria para el tratamiento del dolor agudo en pequeños animales, debido a su alta eficacia y posible reversibilidad. Los opioides y cannabinoides promueven la antinocicepción a través de acción sobre las proteínas G acopladas y estudios ya han informado sobre el uso de cannabinoides modificados que pueden tener una potencia analgésica entre 200 y 6000 veces mayor a la morfina y otros analgésicos [52, 56-59]. Además, aunque se ha propuesto que los nabiximols (derivados farmacéuticos del cannabis) podrían ofrecer una alternativa sinérgica superior a los componentes individuales del cannabis, la información hasta la fecha evaluada no proporciona información sobre sus acciones en los modelos de dolor neuropático. Por lo tanto, la base preclínica para el uso de fitocannabinoides específicos en estados de dolor neuropático, ya sea solos o en combinación, sigue sin estar clara [50, 55].

Por último, es importante recalcar que no se debe extrapolar información de humanos a animales por las diferencias entre especies, principalmente en la ubicación anatómica de los receptores cannabinoides en el sistema endocannabinoide. Por ejemplo, el receptor CB1 en los seres humanos no prevalece en el tronco encefálico o en el bulbo raquídeo, los órganos responsables de controlar las funciones autónomas vitales como la respiración y los latidos del corazón. Este es un factor que contribuye en gran medida al perfil de seguridad de los cannabinoides en humanos y la razón principal por la que es casi imposible sufrir una sobredosis de THC. Sin embargo, para los perros esto no es cierto [27].

CONCLUSIÓN

La información disponible sobre los cannabinoides en perros es limitada, pero promisoría, ya que se requieren más estudios para establecer los parámetros farmacocinéticos en esta especie y se debe tener en cuenta este grupo farmacológico para el manejo del dolor ya sea de manera individual o como analgesia multimodal.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. J. Betancurt, *Cannabis Medicinal en Veterinaria. - Modulación del sistema endocannabinoide*, URL: <https://www.youtube.com/watch?v=9aNVZdJhO58&t=4054s>, consultado en octubre de 2020.
2. J.R. Albaine-Pons, Biología de *Cannabis sativa* (Marihuana): efectos sobre animales de laboratorio, *Ciencia y Sociedad*, **10**, 399-411 (1985).
3. A.I. Moiron, Sistema endocannabinoide: virtudes de una función poco conocida en el organismo animal, *Selecciones Veterinarias*, **28**(26), 1-8 (2020).
4. M. Hinojosa-Becerra, I. Marín-Gutierrez, El descubrimiento del cannabidiol, el principal componente del cannabis, *Cannabis Magazine*, 99-105 (2017).
5. J. Osorio, H. Tangarife, Cannabis, una opción terapéutica, *Biosalud*, **8**, 166-177 (2009).
6. S. Barbagallo, S. Finocchiaro, M. Ahmadi, Veterinary medical use of cannabis, cannabinoid receptors and endocannabinoid system in mammals, *Lucrari Stiintifice-Universitatea de Stiinte Agricole a Banatului Timisoara, Medicina Veterinara*, **52**(1), 5-13 (2019).
7. F. Grotenhermen, Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide, *Cannabinoids*, **1**(1), 10-14 (2006).
8. A.A. Fernandes de Souza, A.F. Mendes da Silva, T.F. Silva, C.R. Oliveira, *Cannabis sativa* - Uso de fitocannabinoides para o tratamento da dor crônica, *Braz. J. Nat. Sci.*, **1**(2), 1-12 (2019).
9. C.A. Morales-Vallecilla, *Bases para el manejo del dolor en perros y gatos*, Facultad de Ciencias, Agrarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia, 2016, URL: [http://bibliotecadigital.udea.edu.co/bitstream/10495/5567/8/Morales-VallecillaCarlos Arturo_2016_manejo_dolor_perros_gatos.pdf](http://bibliotecadigital.udea.edu.co/bitstream/10495/5567/8/Morales-VallecillaCarlos%20Arturo_2016_manejo_dolor_perros_gatos.pdf), consultado en abril de 2020.

10. E. Samara, M. Bialer, R. Mechoulam, Pharmacokinetics of cannabidiol in dogs, *Drug Metab. Dispos.*, **16**(3), 469-472 (1988).
11. C. Dall'Aglio, F. Mercati, L. Pascucci, C. Boiti, V. Pedini, P. Ceccarelli, Immunohistochemical localization of CB1 receptor in canine salivary glands, *Vet. Res. Commun.*, **34**(Suppl. 1), S9-S12 (2010).
12. L. Campora, V. Miragliotta, E. Ricci, L. Cristino, D. Biol, V Di Marzo, *et al.*, Cannabinoid receptor type 1 and 2 expression in the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis, *Am. J. Vet. Res.*, **73**(7), 988-995 (2012).
13. F. Mercati, C. Dall'Aglio, L. Pascucci, C. Boiti, P. Ceccarelli, Identification of cannabinoid type 1 receptor in dog hair follicles, *Acta Histochem.*, **114**(1), 68-71 (2012).
14. A. Pirone, C. Lenzi, A. Coli, E. Giannessi, M.R. Stornelli, V. Miragliotta, Preferential epithelial expression of type-1 cannabinoid receptor (CB1R) in the developing canine embryo, *Springerplus*, **4**, 1 (2015).
15. J. Freundt-Revilla, K. Kegler, W. Baumgärtner, A. Tipold, Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB1) in normal canine central and peripheral nervous system, *PLoS One*, **181064**, 21 p (2017).
16. L.J. Gamble, J.M. Boesch, C.W. Frye, W.S. Schwark, S. Mann, L. Wolfe, *et al.*, Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs, *Front. Vet. Sci.*, **5**, 165 (2018).
17. R.J. Silver, The endocannabinoid system of animals, *Animals*, **9**(9), 686 (2019).
18. A. Pons, *Webinar cannabis en veterinaria. Dolor en perros y gatos*, URL: <https://www.youtube.com/watch?v=5Q-kteCzuDg&t=2221s>, consultado en septiembre de 2020.
19. L.R. Kogan, R. Downing, The use of cannabidiol-rich hemp oil extract to treat canine osteoarthritis-related pain: A pilot study, *Am. Holist. Vet. Med. Assoc.*, **58**(Spring), 35-45 (2020).
20. Z. Fišar, Phytocannabinoids and endocannabinoids, *Encycl. Psychopharmacol.*, **2**(1), 51-75 (2009).
21. L.K. Miller, L.A. Devi, The highs and lows of cannabinoid receptor expression in disease: Mechanisms and their therapeutic implications, *Pharmacol. Rev.*, **63**(3), 461-470 (2011).
22. A.J. Hill, C.M. Williams, B.J. Whalley, G.J. Stephens, Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders, *Pharmacol. Ther.*, **133**(1), 79-97 (2012).

23. L. Landa, A. Sulcova, P. Gbelec, The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: A review, *Vet. Med. (Praha)*, **61**(3), 111-122 (2016).
24. R.R. Santisteban-Arenas, J.J. Betancurt, *Perfiles fitocannabinoides en cannabis medicinal veterinario: ¿qué es y por qué debe importar? Remevet- Edición especial VETCANN I-2020*, URL: <https://www.researchgate.net/publication/343836447%0APERFILES>, consultado en septiembre de 2020.
25. L.A. Matsuda, S.J. Lolait, M.J. Brownstein, A.C. Young, T.I. Bonner, Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA, *Nature*, **346**(6284), 561-564 (1990).
26. S. Munro, K.L. Thomas, M. Abu-Shaar, Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids, *Nature*, **365**, 61-65 (1993).
27. R. Silver, J.A. Hartsel, K. Boyar, A. Pham, A. Makriyannis, Cannabis in veterinary medicine: Cannabinoid therapies for animals, en: R.C. Gupta, A. Srivastava, R. Lall (editores), *Nutraceuticals in Veterinary Medicine*, Springer, 2019, p. 121-155.
28. W. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R. Pertwee, L. Stevenson, G. Griffin, *et al.*, Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor, *Science*, **258**(5090), 1946-1949 (1992).
29. R. Mechoulam, S. Ben-Shabat, L. Hanus, M. Ligumsky, N.E. Kaminski, A.R. Schatz, *et al.*, Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors, *Biochem. Pharmacol.*, **50**(1), 83-90 (1995).
30. R.G. Pertwee, Cannabinoid receptor ligands: Clinical and neuropharmacological considerations, relevant to future drug discovery and development, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **9**(7), 1553-1571 (2000).
31. N.M. Kogan, R. Mechoulam, The chemistry of endocannabinoids, *J. Endocrinol. Invest.*, **259**(Suppl. 3), 3-14 (2006).
32. B. Basavarajappa, Neuropharmacology of the endocannabinoid signaling system-molecular mechanisms, biological actions and synaptic plasticity, *Curr. Neuropharmacol.*, **5**(2), 81-97 (2007).
33. A. Brutlag, H. Hommerding, Toxicology of marijuana, synthetic cannabinoids, and cannabidiol in dogs and cats, *Vet. Clin. North Am., Small Anim. Pract.*, **48**(6), 1087-1102 (2018).

34. R.G. Pertwee, Cannabinoid receptors and pain, *Prog. Neurobiol.*, **63**(5), 569-611 (2001).
35. R. Condie, A. Herring, W.S. Koh, M. Lee, N.E Kaminski, Cannabinoid inhibition of adenylyate cyclase-mediated signal transduction and interleukin 2 (IL-2) expression in the murine T-cell line, EL4.IL-2, *J. Biol. Chem.*, **271**(22), 13175-13183 (1996).
36. A.C. Howlett, Cannabinoid inhibition of adenylyate cyclase: Relative activity of constituents and metabolites of marihuana, *Neuropharmacology*, **26**(5), 507-512 (1987).
37. A.C. Howlett, The cannabinoid receptors, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **68-69**, 619-631 (2002).
38. J.P. Marcu, J.B. Schechter, Molecular pharmacology of CB1 and CB2 cannabinoid receptors, en: V.R. Preedy (editor), *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*, Academic Press (Elsevier), New York, 2016, p. 713-721.
39. R.G. Pertwee, Pharmacological actions of cannabinoids, *Handb. Exp. Pharmacol.*, **168**, 1-51 (2005).
40. G. Griffin, E.J. Wray, Q. Tao, S.D. McAllister, W.K. Rorrer, M. Aung, *et al.*, Evaluation of the cannabinoid CB2 receptor-selective antagonist, SR144528: Further evidence for cannabinoid CB2 receptor absence in the rat central nervous system, *Eur. J. Pharmacol.*, **377**(1), 117-125 (1999).
41. M.W. Elmes, M. Kaczocha, W.T. Berger, K.N. Leung, B.P. Ralph, L. Wang, *et al.*, Fatty acid-binding proteins (FABPs) are intracellular carriers for Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), *J. Biol. Chem.*, **290**(14), 8711-8721 (2015).
42. G. Bénard, F. Massa, N. Puente, J. Lourenço, L. Bellocchio, E. Soria-Gómez, *et al.*, Mitochondrial CB 1 receptors regulate neuronal energy metabolism, *Nat. Neurosci.*, **15**(4), 558-564 (2012).
43. T.H. Smith, L.C. Blume, A. Straiker, J.O. Cox, B.G. David, J.R. Secor-McVoy, *et al.*, Cannabinoid receptor-interacting protein 1a modulates CB1 receptor signaling and regulation, *Mol. Pharmacol.*, **87**(4), 747-765 (2015).
44. M. Salazar, A. Carracedo, Í.J. Salanueva, S. Hernández-Tiedra, M. Lorente, A. Egia, *et al.*, Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells, *J. Clin. Invest.*, **119**(5), 1359-1372 (2009).

45. R.A. Ross, Anandamide and vanilloid TRPV1 receptors, *Br. J. Pharmacol.*, **140**(5), 790-801 (2003).
46. S.P. Alexander, H.E. Benson, E. Faccenda, A.J. Pawson, J.L. Sharman, M. Spedding, *et al.*, The concise guide to pharmacology 2013/14: G protein-coupled receptors, *Br. J. Pharmacol.*, **170**(8), 1459-1581 (2013).
47. M. Zubrzycki, A. Liebold, A. Janecka, M. Zubrzycka, A new face of endocannabinoids in pharmacotherapy. Part I: Protective role of endocannabinoids in hypertension and myocardial infarction, *J. Physiol. Pharmacol.*, **65**(2), 171-181 (2014).
48. L.R. Bartner, S. McGrath, S. Rao, L.K. Hyatt, L.A. Wittenburg, Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 delivery methods at 2 different dosages to healthy dogs, *Can. J. Vet. Res.*, **82**(3), 178-183 (2018).
49. C.S. Repetti, R.J. Girio, M. Friolani, S.M. Barbalho, Perspectives in veterinary medicine on the use of cannabinoids as complementary palliative therapy for pain in cancer patients, *Cienc. Rural (Santa Maria)*, **49**(2), e20180595 (2019).
50. S.L. Casey, N. Atwal, C.W. Vaughan, Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model, *Pain*, **158**(12), 2452-2460 (2017).
51. B. Costa, A.E. Trovato, F. Comelli, G. Giagnoni, M. Colleoni, The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain, *Eur. J. Pharmacol.*, **556**(1-3), 75-83 (2007).
52. M.B. Escobar, *O potencial do canabidiol na terapêutica veterinária: revisão de literatura*, tesis de grado, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, Brasil, 2018, 57 p.
53. M.I. Antunes, K. Moreno, C.E. Grumadas, Avaliação e manejo da dor em cães e gatos com câncer - Revisão, *Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR*, **11**(2), 113-119 (2008).
54. M. Guevara, A. Gargiulo, P. Gargiulo, C. Calderón, Cannabis medicinal en mascotas ¿Abriendo la caja de Pandora? *Rev. Vet. Argent.*, **35**(363), 1-5 (2018).
55. E. Russo, G.W. Guy, A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol, *Med. Hypotheses*, **66**(2), 234-246 (2006).
56. M.A. Lessa, I.L. Cavalcanti, N.V. Figueiredo, Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain, *Rev. Dor. (São Paulo)*, **17**(1), 47-51 (2016).

57. K.M. Honório, A. Arroio, A.B. Da Silva, Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*, *Quim Nova*, **29**(2), 318-325 (2006).
58. E.B. Russo, Cannabinoids in the management of difficult to treat pain, *Ther. Clin. Risk Manag.*, **4**(1), 245-259 (2008).
59. B.T. Simon, P.V. Steagall, The present and future of opioid analgesics in small animal practice, *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **40**(4), 315-326 (2017).

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO

M.C. García-Cabrera, O.T. Guerron-Morales, J.M. Astaiza-Martínez, C.J. Benavides-Melo, Sistema endocannabinoide y cannabidiol en el manejo del dolor en perros: revisión narrativa, *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, **50**(3), 791-811 (2021).