

MADALENA SOFIA PEREIRA LUCAS NETO

**ESTUDO PRELIMINAR SOBRE A EFICÁCIA
ANTI-INFLAMATÓRIA E ANALGÉSICA DO
CANABIDIOL EM CÃES COM OSTEOARTRITE**

Orientador: Professor Doutor João Martins

Co-Orientadora: Professora Ângela Martins

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2021

MADALENA SOFIA PEREIRA LUCAS NETO

**ESTUDO PRELIMINAR SOBRE A EFICÁCIA
ANTI-INFLAMATÓRIA E ANALGÉSICA DO
CANABIDIOL EM CÃES COM OSTEOARTRITE**

Dissertação defendida em provas publicas para obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias com o Despacho de Nomeação de Júri nº 03/2021 de 6 de Janeiro de 2021, com a seguinte composição:

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professor Doutor Lénio Ribeiro

Orientador: Professor Doutor João Martins

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2021

“The most dangerous phrase in the language is ‘ we have always
done it this way’ ”

Grace Hopper

Ao Avô Armando
Á Avó Liberata

Agradecimentos

Uma dissertação de mestrado é uma longa viagem, onde passamos por inúmeros desafios, tristezas, incertezas, alegrias e muitos percalços. Apesar do processo solitário a que qualquer investigador está destinado, reúne contributos de várias pessoas, indispensáveis para encontrar o melhor rumo em cada momento da caminhada.

Ultrapassar esta etapa só me foi possível com a ajuda de grandes pessoas que nunca me fizeram sentir só.

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona, especialmente à Professora Doutora Laurentina Pedroso, por ter sempre lutado por um futuro melhor do curso e da comunidade médica veterinária.

Ao Hospital Veterinário da Arrábida e ao Centro de Reabilitação Animal da Arrábida, por me terem proporcionado um estágio, onde pude consolidar as minhas aprendizagens teóricas, mas acima de tudo por me ter cruzado com profissionais incríveis que de tudo fazem pelos animais e para nos ajudar a crescer como profissionais. Obrigada também pela ajuda na recolha das amostras necessárias para a dissertação.

Ao meu orientador, Professor Dr. João Martins agradeço toda a paciência, esforço, ajuda e apoio que me deu na elaboração da minha dissertação de mestrado.

À Dra. Ângela Martins, o meu grande exemplo a seguir neste mundo que é a Medicina Veterinária. Uma pessoa sem igual, uma amiga e uma profissional como todos deveríamos ser. Um obrigado não basta para lhe agradecer todo o apoio e inspiração que me deu. Este percurso sem si não era possível.

Um agradecimento muito especial à Dra. Carla pela paciência incansável e disponibilidade para a revisão estatística do meu trabalho, sem esta preciosa ajuda não seria possível terminá-lo.

A todos os Professores da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias por todos os conhecimentos e ensinamentos transmitidos.

Um grande agradecimento às pessoas que fazem parte da minha vida todos os dias, e que me ajudam incondicionalmente: aos meus Avós e à minha Mãe por serem forças da

natureza, por serem as pessoas mais batalhadoras que conheço e desta forma por serem os meus grandes exemplos de vida. Um grande obrigado pela ajuda, incentivo e encorajamento durante todo este período.

À Inês, por ser sempre aquela voz na minha consciência, por estar sempre presente, mesmo que às vezes à distância; por celebrar cada conquista minha como se fosse dela. És uma amiga/irmã!

À Raquel, companheira de todas as horas, que sempre me acompanhou, tanto na faculdade como fora dela. Obrigada pelas tuas palavras de incentivo e positivismo sempre no momento certo, obrigada por todas as aventuras que fizeram de nós as pessoas que somos hoje: amigas para a vida.

À Ana Pestana por todas as noites de estudo, risadas e desesperos que passamos e ultrapassamos juntas. Obrigada!

Ao meu querido Gonçalo, que em pouco tempo se tornou uma pessoa tão essencial nesta fase difícil da escrita da dissertação, sempre bem-disposto, positivo e com um abraço sempre na altura certa.

Aos meus colegas de curso e de estágio por tudo, em especial pela amizade, tempo e aprendizagem mútua.

Resumo

A doença degenerativa articular é um processo multifatorial caracterizado por ser progressivo, debilitante e condicionante da qualidade de vida dos doentes, sendo estes maioritariamente geriátricos.

Para a realização deste estudo, foram incluídos 20 animais da espécie canina que apresentavam um grau de claudicação e de dor superior a dois na escala de Millis e Levine. Introduziu-se um protocolo de CBD no início do estudo, tendo os doentes sido acompanhados e reavaliados a cada sete dias durante um mês com o propósito de compreender a evolução clínica, assim como, para recolher amostras sanguíneas para medição dos valores séricos de PCR e cortisol e ainda para que o tutor pudesse preencher um inquérito validado (CBPI), para avaliar a evolução da dor e funcionalidade dos doentes.

No final deste estudo, todos os doentes apresentaram melhorias óbvias em todos os parâmetros, tendo-se verificado a presença de resultados estatisticamente significativos entre a dor e o PCR ($P=0,009$) e entre a dor e cortisol ($P=0,02$).

Através da análise destes resultados, concluiu-se que os canabinóides podem ser uma opção de terapêutica válida e segura que aumenta em grande percentagem a qualidade de vida dos doentes com osteoartrite.

Palavras-chave: canabinóides, osteoartrite, dor crónica, dor aguda, qualidade de vida, cortisol, proteína-C reativa.

Abstract

Degenerative joint disease is a multifactorial process characterized by progressive, debilitating and conditioning the patients quality of life, who are mostly geriatric.

For the accomplishment of this study, 20 animals of the canine species were included. These animals presented a degree of lameness and pain superior to two in the Millis and Levine scale. A CBD protocol was introduced at the beginning of the study, and the patients were followed up and reassessed every seven days during a month, in order to understand the clinical evolution, as well as to collect blood samples to measure serum CRP values and cortisol, and also to allow the tutor to complete a validated survey (CBPI) to assess the evolution of patients pain and functionality.

At the end of this study, all patients showed obvious improvements in all parameters, with statistically significant results between pain and CRP ($P = 0.009$) and between pain and cortisol ($P = 0.02$).

Through the analysis of these results, it was concluded that cannabinoids can be a valid and safe therapy option that greatly increases the quality of life of patients with osteoarthritis.

Key words: cannabinoids, osteoarthritis, chronic pain, acute pain, quality of life, cortisol, reactive C protein.

Lista de Abreviaturas

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica, do inglês “Adrenocorticotrophin Hormone”

ACVS – Colégio Americano de Cirurgiões Veterinários, do inglês “American College of Veterinary Surgeons”

AEA - Anandamida

AINE – Anti-inflamatório não esteroide

BCL-2 – Linfoma de células B, do inglês “B cell lymphoma”

BID – Duas vezes por dia, da locução latina “bis in die”

CCRP - Do inglês “Certified Canine Rehabilitation Practitioner

CBC - Canabicromeno

CBD – Canabidiol

CBDA – Ácido canabidiólico, do inglês “canabidiolic acid”

CBDV - Canabidivarina

CBG – Canabigerol

CBN - Canabinol

CB1 – receptor canabinóide 1, do inglês “canabinoid receptor 1”

CB2 – receptor canabinóide 2, do inglês “canabinoid receptor 2”

CD40 – Cluster de diferenciação

CD40-L – Cluster de diferenciação 40 ligante

COX - Ciclooxygenase

CPBI – Canine Brief Pain Inventory

CRH – Hormona Corticotrófica, do inglês “Corticotropic Hormone”

DEA - Docosatetraeniletanolamida

ECS – Sistema endocanabinóide, do inglês “endocannabinoid system”

EOD - Cada 48h, do inglês “Every other day”

FAAH – Amido hidrólase de ácidos gordos, do inglês “Fatty acid amid hidrólase”

GCMPS – Escala Composta de dor de Glasgow, do inglês “Glasgow composed medical pain scale”

GCMPS-SF – Escala Composta de dor de Glasgow, forma abreviada, do inglês “Glasgow composed medical pain scale, short form”

HPA – Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

HVA/CRAA - Hospital Veterinário da Arrábida / Centro de Reabilitação Animal da Arrábida

IL-1b – Interleucina 1b

IL-6 – Interleucina 6

IL-10 – Interleucina 10

IL-18 – Interleucina 18

IRS -1 – Substrato 1 do receptor de insulina

Kg – Kilograma

LOX - Lipoxigenase

MAGL – Lipase do monoacilclicerol, do inglês “monoacylglycerol lipase”

MPC-1 – Proteína quimioatrativa de monócitos, do inglês “Monocyte Chemoattract Protein”

NADA - N-araquidoniletanolamida

NK – Natural Killer

NRS – Escala de avaliação numérica, do inglês “Numerical Rate Scale”

espécies reativas de oxigênio (ROS)

PAM – Pressão Arterial Média

PCR – Proteína C reativa

POCUS – Ecografia no local de atendimento, do inglês “Point of Care Ultrassound”

PSS – Sistema de Pontuação Preditiva, do inglês “Predictive Scale System”

espécies reativas de oxigênio (ROS)

SAA – Proteína Amiloide Sérica, do Inglês “Serum Amyloide A”

SAM – Simpático-Adrenal-Medular

SDS – Escala Descritiva Simples, do inglês “Simple Descriptive Scale”

SNC - Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

THC – Tetrahydrocannabinol

THCA – Ácido tetraidrocanabidiólico, do inglês “Tetraidrocanabidiolic acid”

THCV – Tetraidrocanabirina

TID - Três vezes por dia, do latim “ter in die”

TNF-a – Factor de Necrose Tumoral a, do inglês “Tumoral Necrosal Factor a”

TRPV1 – Recetor Vaniloide

UMPS – Escala de dor da universidade de Melbourne, do Inglês “University of Melbourne pains cale”

UT – Universidade de Tenesse

VAS – Escala Visual Análoga, do inglês “Visual Scale Analogue”

2-AG – 2-araquidonóilglicerol

Índice geral

AGRADECIMENTOS	3
RESUMO	5
ABSTRACT	6
LISTA DE ABREVIATURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	12
ÍNDICE DE FIGURAS	13
ÍNDICE DE GRÁFICOS	14
CAPÍTULO I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO	16
CAPÍTULO II – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
1.INTRODUÇÃO	19
2. OSTEOARTRITE	20
2.1 Caraterização da doença	20
2.2 Tratamento médico	22
2.3 Tratamento cirúrgico	23
3. FENÓMENO DA DOR	23
3.1 Nociceção e vias da dor	23
4. CLASSIFICAÇÃO DA DOR	25
4.1 Classificação da dor relativamente à sua duração	26
4.1.1 Dor aguda – dor adaptativa	26
4.1.2 Dor Crónica - dor maladaptativa	27
4.2.Classificação da dor relativamente à sua origem	27

4.2.1 Dor nociceptiva	27
4.2.2 Dor inflamatória	28
4.2.3 Dor Neuropática	28
5.MONITORIZAÇÃO DA DOR – ESCALAS PARA AVALIAÇÃO	28
5.1 Escalas de dor aguda	29
5.2 Escalas de dor crónica	29
6. AVALIAÇÃO DA DOR	29
6.1 A dor e o stress	29
6.2 Resposta ao stress	30
6.3 Vias de resposta ao stress	30
6.4 Fisiologia do cortisol	31
6.5 Papel do cortisol na dor	32
7. MARCADORES DA INFLAMAÇÃO	33
7.1 Citoquinas pró-inflamatórias	33
7.2. Citoquinas anti-inflamatórias	33
7.3. Adipocinas	34
7.4. Quimiocinas	34
7.5. Marcadores sintetizados por hepatócitos	34
8. SISTEMA ENDOCANABINOIDE (ECS)	35
8.1 Recetores canabinóides	38
8.2 Recetores Vaniloides	39
9. CANNABIS SATIVA	40
9.1. Fitocanabinóides	40
9.3. Terpenóides	41
9.4 Flavonóides	42
9.5. Modulação de condições inflamatórias	42

9.6. Modulação da dor	44
9.7 Efeitos secundários e dosagem	45
9.8. O papel dos canabinóides na osteoartrite	45
10. Objetivos	47
CAPÍTULO III – ESTUDO CLÍNICO	48
1. Materiais e métodos	48
1.1 Amostra populacional, critérios de inclusão e exclusão	48
1.2 Desenho do estudo	49
1.3 Procedimento analítico da proteína C-reativa	50
1.4 Procedimento analítico do Cortisol	51
1.5 Recolha de Dados Clínicos	53
1.6 Análise Estatística	53
2.Resultados	53
3. DISCUSSÃO	62
4. CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
ANEXOS	I
Anexo 1: Escalas de dor aguda	I
Anexo 1.1: Escalas de dor objectivas	I
Anexo 1.2: Escalas de dor subjetivas	IV
Anexo 2: Escalas de dor crónica	VI
Anexo 3: Tabela representativa dos valores séricos de cortisol no estudo	XII
Anexo 4: Tabela representativa dos valores séricos de PCR no estudo	XIII
Anexo 5 – Formulário de consentimento de entrada no estudo	XIV

Índice de tabelas

TABELA 1: CASUÍSTICA DE ESTÁGIO NO HVA/CRAA.....	17
TABELA 2: FÁRMACOS MAIS UTILIZADOS NA OSTEOARTRITE CANINA. ..	22
TABELA 3: TIPO DE FIBRAS NERVOSAS PERIFÉRICAS.....	25
TABELA 4: EFEITOS FARMACOLÓGICOS DOS FITOCANABINÓIDES.	41
TABELA 5: EFEITO FARMACOLÓGICO DOS TERPENÓIDES.....	42
TABELA 6: EFEITO FARMACOLÓGICO DAS CANAFLAVINAS.....	42
TABELA 7: ESCALA DE PONTUAÇÃO DE AVALIAÇÃO DA DOR ARTICULAR PARA CÃES.	49
TABELA 8: ESCALA DE PONTUAÇÃO DE AVALIAÇÃO DA CLAUDICAÇÃO PARA CÃES.	50
TABELA 9: VALORES DE CORRELAÇÃO DE PEARSON.....	60
TABELA 10: VALORES DE P-VALUE	61
TABELA 11: VALORES SÉRICOS DE CORTISOL AO LONGO DO ESTUDO	XII
TABELA 12: VALORES SÉRICOS DE PCR AO LONGO DO ESTUDO	XIII

Índice de figuras

FIGURA 1: ARTICULAÇÃO NORMAL.....	24
FIGURA 2: ALTERAÇÕES CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA DEGENERATIVA ARTICULAR.....	23
FIGURA 3: FIGURA REPRESENTATIVA DA PERCEÇÃO DA DOR.....	28
FIGURA 4: EIXO HPA.....	33
FIGURA 5: IMAGEM REPRESENTATIVA DA SÍNTESE DE AEA E 2-AG.....	39
FIGURA 6: EFEITOS ANTIOXIDANTES DO CBD.....	46
FIGURA 7: INTERAÇÃO DOS CANABINOIDES COM OS VÁRIOS SISTEMAS.....	47
FIGURA 8: ESCALA ABREVIADA DE GLASGOW.....	I
FIGURA 9: ESCALA DE DOR DE MELBOUNE.....	II
FIGURA 10: ESCALA DE DOR DA UNIVERSIDADE DE COLORADO.....	III
FIGURA 11: ESCALA DESCRITIVA SIMPLES.....	IV
FIGURA 12: ESCALA DE AVALIAÇÃO NUMÉRICA.....	IV
FIGURA 13: ESCALA VISUAL ANALÓGICA.....	V
FIGURA 14: CANINE ORTHOPEDIC INDEX.....	VI
FIGURA 15: CANINE BREIF PAIN INVENTORY.....	VII
FIGURA 16: HELSINKI CHRONIC PAIN ÍNDEX.....	VIII-IX
FIGURA 17: ESCALA DE DOR DE LIVERPOOL.....	X-XI
FIGURA 18: FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA OS TUTORES.....	XIV

Índice de Gráficos

GRÁFICO 1: CASUÍSTICA DE ESTÁGIO NO HVA/CRAA	17
GRÁFICO 2: DISTRIBUIÇÃO DE CASOS DENTRO DA NEUROREABILITAÇÃO	18
GRÁFICO 3: DISTRIBUIÇÃO DE CASOS DENTRO DA MEDICINA DE URGÊNCIAS	18
GRÁFICO 4: GRÁFICO CIRCULAR QUE REPRESENTA A DISTRIBUIÇÃO DO PESO.....	54
GRÁFICO 5: GRÁFICO CIRCULAR QUE REPRESENTA A DISTRIBUIÇÃO DAS IDADES PRESENTES NA AMOSTRA.....	54
GRÁFICO 6: GRÁFICO DE BARRAS ILUSTRATIVO DO VALOR DE CORTISOL EM T0	55
GRÁFICO 7: GRÁFICO DE BARRAS ILUSTRATIVO DO VALOR DE CORTISOL EM T3.....	55
GRÁFICO 8: GRÁFICO DE BARRAS ILUSTRATIVO DO VALOR DE PCR EM T0.....	55
GRÁFICO 9: GRÁFICO DE BARRAS ILUSTRATIVO DO VALOR DE PCR EM T3.....	55
GRÁFICO 10: GRÁFICO REPRESENTATIVO DOS VALORES DE CBPI EM T0	56
GRÁFICO 11: GRÁFICO REPRESENTATIVO DOS VALORES DE CBPI EM T3	56
GRÁFICO 12: GRÁFICO REPRESENTATIVO DOS GRAUS DE CLAUDICAÇÃO EM T0	56
GRÁFICO 13: GRÁFICO REPRESENTATIVO DOS GRAUS DE CLAUDICAÇÃO EM T3	56
GRÁFICO 14: GRÁFICO REPRESENTATIVO DOS GRAUS DE DOR EM T0.....	57
GRÁFICO 15: GRÁFICO REPRESENTATIVO DOS GRAUS DE DOR EM T3.....	57
GRÁFICO 16: GRÁFICO REPRESENTATIVO DA EVOLUÇÃO DOR/CORTISOL DURANTE O TEMPO DE ESTUDO	57
GRÁFICO 17: GRÁFICO REPRESENTATIVO DA EVOLUÇÃO CLAUDICAÇÃO/ CORTISOL DURANTE O TEMPO DE ESTUDO	58

GRÁFICO 18: GRÁFICO REPRESENTATIVO DA EVOLUÇÃO DOR/PCR DURANTE O TEMPO DE ESTUDO	58
GRÁFICO 19: GRÁFICO REPRESENTATIVO DA EVOLUÇÃO CLAUDICAÇÃO/PCR DURANTE O TEMPO DE ESTUDO	59
GRÁFICO 20: ALTERAÇÃO DOS PARÂMETROS EM ESTUDO ENTRE AS SEMANAS.....	59
GRÁFICO 21: ALTERAÇÃO DOS PARÂMETROS EM ESTUDO ENTRE O DIA 0 E O DIA 30	60
GRÁFICO 22: GRÁFICO DEMONSTRATIVO DA CORRELAÇÃO DE PEARSON	<u>61</u>

Capítulo I – Relatório de Estágio

O estágio curricular foi realizado no Hospital Veterinário da Arrábida/Centro de Reabilitação Animal da Arrábida (HVA/CRAA) no período de 1 de outubro de 2019 a 1 de março de 2020.

O estágio teve a duração de 22 semanas, totalizando 1096 horas de trabalho que se distribuíram pelas áreas da medicina física e de reabilitação, medicina de urgências, medicina interna, cirurgia e anestesia. Dentro da medicina interna foi possível assistir e participar na discussão de casos nas áreas de cardiologia, oncologia, ortopedia, dermatologia, endocrinologia, neurologia e imagiologia, sendo que nesta última estão incluídas a radiografia, ressonância magnética, ecografia abdominal, ecografia cardíaca e Point of Care Ultrasound (POCUS).

No âmbito deste estágio, foi permitido participar ativamente em todas as rotinas diárias, quer do hospital, quer do centro de reabilitação, que permitiram consolidar o conhecimento adquirido durante as aulas teóricas e práticas lecionadas durante o mestrado integrado.

Por ser um hospital de referência em neuroreabilitação funcional e medicina de urgência, houve uma grande prevalência de casos observados dentro destas duas áreas.

Na tabela 1 encontram-se discriminados, por área de especialidade, o número total de casos acompanhados ao longo do período de estágio. Após a análise da tabela 1 conclui-se que assisti a 960 casos (medicina de reabilitação; ortopedia; neurologia), nos quais estava presente o quinto sinal vital – a dor. Tendo em conta estes números e o facto de se tratar maioritariamente de doentes geriátricos e com dor crónica, desenvolveu-se durante o estágio, um especial interesse pelo manejo da dor e por criar alternativas para estes doentes com os menores efeitos secundários possíveis. Como a maioria destes doentes são animais geriátricos, existe cada vez mais a necessidade de avaliar e estudar meios de controlo da dor alternativos aos anti-inflamatórios não esteroides (AINES).

Por esta razão, e em conjunto com a Diretora Clínica Dra. Ângela Martins, deu-se início ao estudo clínico desta dissertação de mestrado.

Tabela 1: Casuística de estágio no HVA/CRAA

Área de Especialidade	Número de casos
Medicina de reabilitação	551
Medicina de Urgências	603
Clínica Cirúrgica	311
Cardiologia	24
Dermatologia	90
Doenças Infeciosas	86
Endocrinologia	40
Gastroenterologia	104
Ginecologia e Obstetrícia	10
Neurologia	307
Oftalmologia	32
Oncologia	192
Ortopedia	217
Pneumologia	60
Urologia/Nefrologia	74
Toxicologia	20
Total de Casos	2750

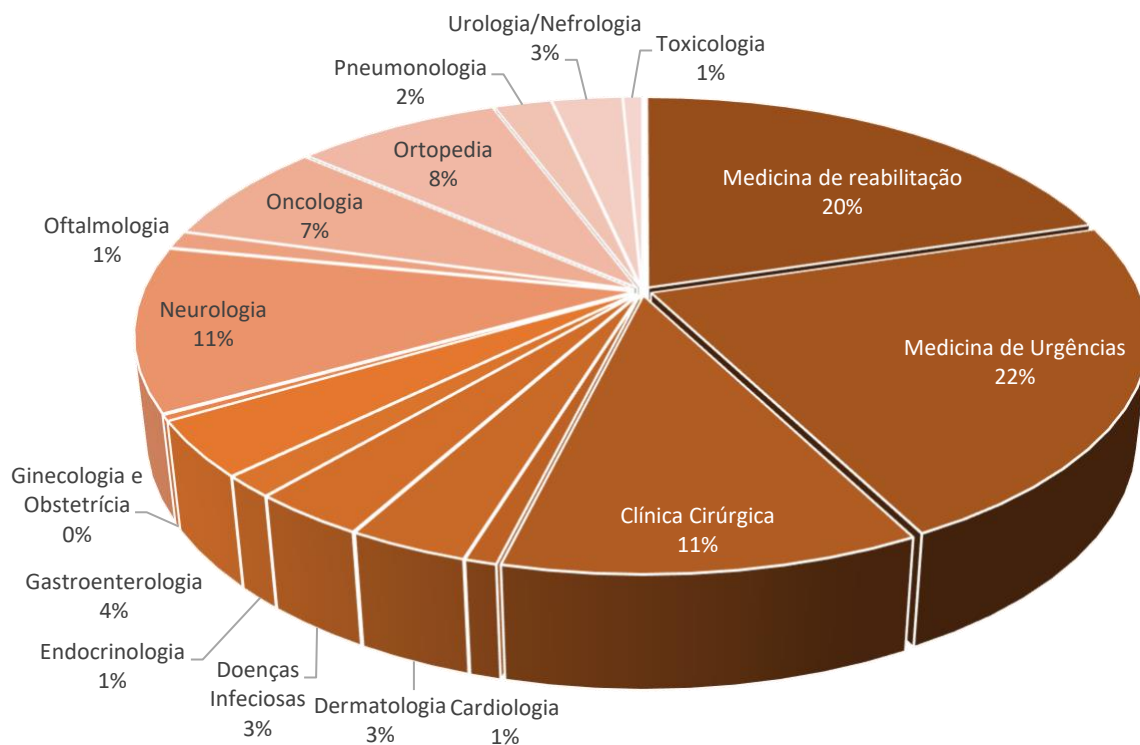


Gráfico 1: Casuística de estágio no HVA/CRAA

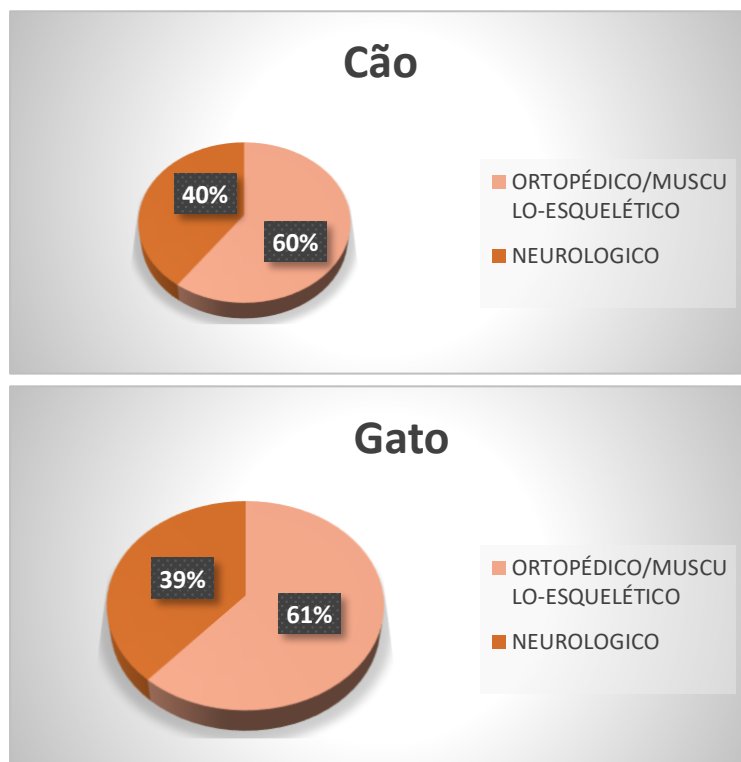


Gráfico 2:: Distribuição de casos dentro da neuorreabilitação

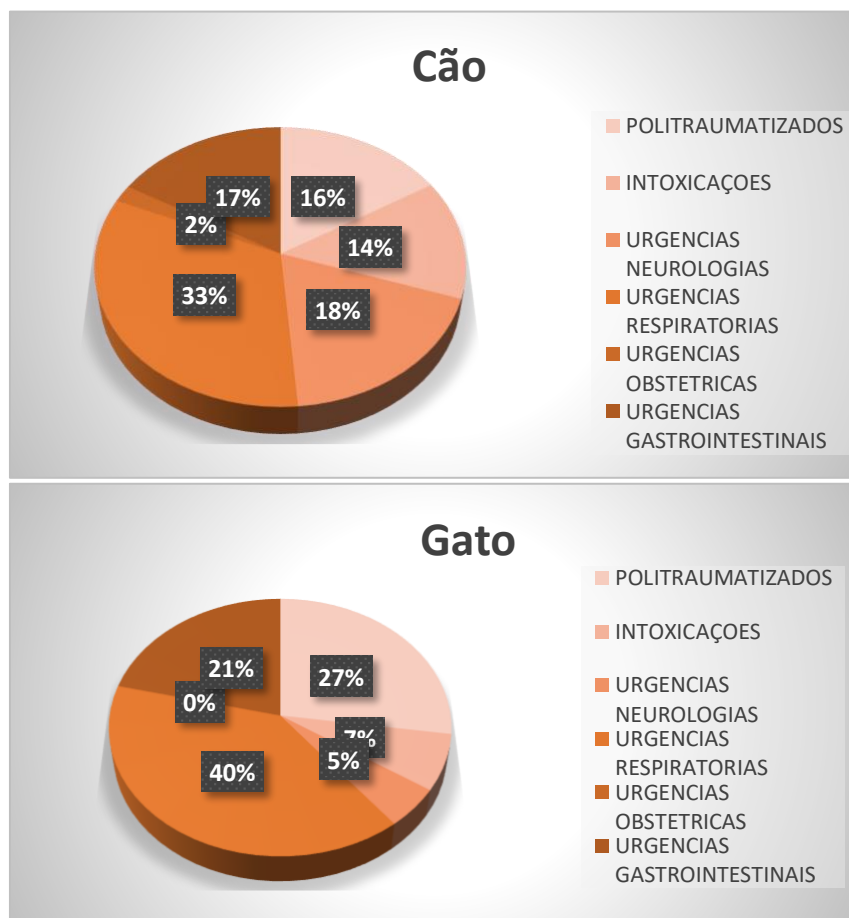


Gráfico 3:: Distribuição de casos dentro da medicina de urgências

Capítulo II – Revisão Bibliográfica

1.Introdução

A doença degenerativa articular (DDA), ou osteoartrite (OA) na espécie canina, pode afetar qualquer raça, tamanho e idade, assim como qualquer articulação, incluindo as facetas vertebrais e articulações metacarpofalângica e metatarsofalângica, resultando na degradação da cartilagem articular, na remodelação do osso subcondral e na formação de osteófitos. Apesar deste processo ser predominantemente não-inflamatório, é perpetuado por citocinas e prostaglandinas pró-inflamatórias. O tratamento da OA tem como objetivos o controlo da dor e a diminuição dos sinais clínicos, proporcionando uma melhor qualidade de vida ao doente. (Nelson & Couto, 2014).

A dor produz um grande impacto na qualidade de vida em medicina humana e o mesmo pode ser transposto para a medicina veterinária. A definição da dor poderá ser um aspeto muito subjetivo, uma vez que a sua experiência pode variar de individuo para individuo, no entanto, apresenta como característica comum a associação a uma potencial lesão de tecido. (Williams & Craig, 2016)

Na atualidade, um dos maiores obstáculos presentes no desenvolvimento de novas terapêuticas ou na avaliação crítica das terapêuticas atuais é a incapacidade de medir com precisão a dor crónica e o seu impacto nos animais de companhia, podendo desta forma ver-se comprometida a aplicação da melhor terapêutica possível (Lascelles *et al.*, 2019a).

Nas últimas décadas, a investigação com objetivo de produzir o alívio da dor têm sido um dos maiores desafios em medicina veterinária. Neste sentido, têm-se procurado desenvolver novas técnicas e fármacos com o objetivo de se conseguir prolongar a qualidade de vida e a longevidade dos doentes (Nelson & Couto, 2014).

Ainda perseguindo este objetivo, têm-se observado um crescimento exponencial de trabalhos em medicina veterinária no sentido de se melhorar o reconhecimento e a classificação da dor (Hansen, 2000).

2. Osteoartrite

As articulações podem ser diferenciadas de acordo com o número de ossos envolvidos na formação da mesma, a amplitude do movimento que podem apresentar ou a forma da articulação. Independentemente da articulação, todas apresentam características estruturais e funcionais comuns como: cápsula articular, cavidade articular e cartilagem articular hialina (Konig & Liebich, 2014).

A camada fibrosa externa é composta por grande quantidade de fibras nervosas sensoriais, que produzem grande sensibilidade à dor, sempre que ocorre lesão desta camada ou estiramento da cápsula após inflamação intra-articular (Dyce *et al.*, 2017).

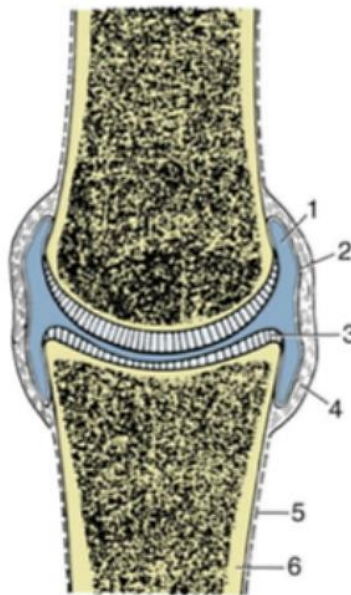


Figura 1: Articulação normal. 1- Cavidade articular; 2 – Membrana Sinovial; 3 – Cartilagem articular; 4 – Camada fibrosa da cápsula articular; 5- Periósteo; 6 – Osso compacto. (Adaptado de Dyce *et al.*, 2017).

2.1 Caracterização da doença

A DDA ou OA é definida como uma doença não inflamatória caracterizada pela deterioração da cartilagem articular e pela formação de novo osso nas superfícies e margens articulares. Embora seja definida como doença não inflamatória, tem uma componente inflamatória importante na sua fisiopatologia. (Renberg, 2005). Trata-se de uma doença multifatorial, que pode ocorrer em qualquer articulação, podendo ser classificada como primária, ou secundária quando ocorrem defeitos anatómicos que

causam alterações das forças aplicadas nas articulações saudáveis. A instabilidade e incongruência articular são fatores que predispõem para osteoartrite porque causam uma instabilidade articular que conduz à inflamação da articulação e ao início da sua degradação.(Osorio-Carmona & de Faria Rezende, 2014).

Este é um processo degenerativo, no qual se pode observar rutura e perda de cartilagem articular, diminuição do espaço articular e consequentemente dor crónica com períodos de agudização e diminuição da funcionalidade da articulação.(Luciana *et al.*, 2017) (figura 2).



Figura 2: Alterações características da doença degenerativa articular. (Adaptado de Nelson & Couto, 2014)

Relativamente ao diagnóstico da OA, baseia-se numa boa anamnese e exame físico, exames complementares como a radiografia, artroscopia, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Os doentes de OA apresentam quadro clínico de claudicação, dificuldade no movimento após o repouso, dificuldade em subir e descer escadas, dor e inflamação articular (Penha *et al.*, 2015). A dor é o sinal clínico mais relevante devido ao facto de os tecidos articulares, com exceção da cartilagem, possuírem uma vasta rede de neurónios nociceptores (Luciana *et al.*, 2017).

2.2 Tratamento médico

Os principais objetivos no doente com OA são a redução do desconforto e prevenção da degradação articular, estando por esse motivo aconselhado o tratamento sintomático, acompanhado da redução de peso, redução de exercícios de alto impacto e reabilitação. As terapêuticas farmacológicas mais utilizadas têm como objetivo o controlo da dor, inibição de mediadores inflamatórios e diminuição da degradação articular (Nelson & Couto, 2014). Devido ao facto de os fármacos utilizados na atualidade estarem associados a efeitos secundários indesejáveis, torna-se necessário um conhecimento da fisiologia da dor para otimização da terapia. (Lamont *et al.*, 2000)

Na atualidade, a abordagem médica considerada ideal denomina-se por analgesia multimodal, nesta procura-se combinar doses baixas de vários fármacos, com o objetivo de maximizar as vias da dor em que se consegue atuar com o menor potencial de efeitos secundários possíveis (Lamont *et al.*, 2000). Na tabela seguinte (tabela 2) pode observar-se os principais fármacos utilizados na doença degenerativa articular:

Tabela 2: Fármacos mais utilizados na osteoartrite canina. (Adaptado de Nelson & Couto, 2014)

Anti-inflamatórios não esteroides (AINES)	Dosagem
Ácido Acetilsalicílico	10-20 mg/kg PO BID
Carprofeno	2,2 mg/kg PO BID
Deracoxib	1-2 mg/kg PO BID
Etodolac	10-15 mg/kg PO SID
Firicoxib	5 mg/kg PO SID
Meloxicam	0,2 mg/kg PO na primeira toma e depois 0,1 mg/kg SID
Piroxicam	0,3 mg/kg PO EOD

Nutracêuticos Condroprotetores	Dose
Sulfato de condroitina	10-20 mg/kg PO BID
Glucosamina	10-20 mg/kg PO BID
Pentosano polisulfato de sódio	3 mg/kg IM q 7 dias
Glucosaminoglicanos polissulfatados	3-5 mg/kg IM q 4 dias durante 1 semana e depois 1 vez por mês

Analgésicos	Dose
Tramadol	2-5 mg/kg PO BID ou TID
Gabapentina	2,5-10 mg/kg PO BID ou TID
Pregabalina	3-4 mg/kg PO BID
Amantadina	3-5 mg/kg PO SID

2.3 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico deve ser implementado de forma a minimizar os danos sobre as estruturas de suporte das articulações. Existem diversas técnicas que o médico cirurgião pode adaptar conforme a articulação em questão. A intervenção cirúrgica deve ser considerada em alguns doentes. Esta envolve a possibilidade de resolver a causa primária, como por exemplo a não união do processo ancóneo, a fragmentação do processo coronoide, a osteofitose peri-articular e lesões de osteocondrite dissecante. (Fossum *et al.*, 2013).

Considerando que na atualidade, a abordagem à OA ainda é predominantemente farmacológica, torna-se necessário considerar os seus efeitos secundários (geralmente gastrointestinais), devido ao facto de a faixa etária mais afetada por esta patologia ser a geriátrica.

No manejo multidisciplinar da OA podemos utilizar fármacos tais como a gabapentina e a amantadina, contudo, encontram-se poucas evidências relativamente à sua eficácia em cães com dor relacionada com a OA. (Gamble *et al.*, 2018). Neste sentido, o uso dos canabinóides é hoje em dia uma opção válida para o manejo da OA, uma vez que tem sido comprovada a sua ação analgésica e anti-inflamatória. (Gamble *et al.*, 2018).

3. Fenómeno da dor

3.1 Nociceção e vias da dor

A nociceção consiste em três processos distintos, a transdução que é a tradução de um estímulo nocivo em atividade elétrica por meio de recetores sensoriais, a transmissão que é a propagação dos impulsos nervosos dos recetores para o sistema nervoso central (SNC), a modulação que envolve a facilitação ou inibição por neurónios e interneurónios da medula espinhal. A perceção do estímulo nocivo é o resultado da integração das vias de projeção para o tálamo e cérebro para produzir a experiência consciente final da dor. (Bell, 2018)

Existem tipos específicos de recetores sensoriais, os mecanorreceptores para toque e pressão, os nociceptores e termorreceptores para estímulos nocivos, os quimiorrecetores que detetam alterações químicas e os fotorreceptores para luz. Estes recetores sensoriais estão associados a um órgão sensorial específico que deteta o estímulo com base na sua

modalidade, localização, intensidade e duração do estímulo. (Moore, 2016). Os impulsos dos mecanorreceptores para toque, vibração e propriocepção geral são transmitidos pelas fibras A- α e A- β mielinizadas. Estas fibras ascendem ipsilateralmente das colunas dorsais da medula espinhal e fazem as sinapses nos núcleos grácil e cuneiforme do tronco encefálico. As fibras nociceptivas têm terminações nervosas na pele, tecido subcutâneo, periosteio, articulações, músculos e vísceras. Nociceptores e termorreceptores podem ser específicos para um tipo de estímulo ou responder a mais do que um (Bell, 2018).

A resposta aos estímulos é proporcional à intensidade do estímulo. Os impulsos dos nociceptores são transmitidos para o SNC por fibras A- δ e fibras C. As fibras A- δ , que fornecem informações mais detalhadas para o SNC, são finamente mielinizadas e de condução mais rápida e transmitem impulsos de mecanorreceptores, nociceptores e receptores de frio que medeiam a resposta a estímulos nocivos (Gaynor & Muir, 2014).

As fibras C são fibras não mielinizadas e de condução mais lenta que transmitem principalmente impulsos associados a estímulos nocivos e temperatura. A maioria dos nociceptores de fibra C são de alto limiar e polimodais. A transmissão da nocicepção também é classificada como dor rápida e lenta. A dor rápida está associada às fibras nociceptivas A- δ e a dor lenta é transmitida pelas fibras nociceptivas C. A lesão do tecido leva à libertação de mediadores químicos como a bradicinina e prostaglandinas que sensibilizam ou ativam os nociceptores e que por sua vez libertam a substância P (Gaynor & Muir, 2014).

A substância P vai levar à desgranulação dos mastócitos e libertação de histamina, o que ativa ainda mais os nociceptores. É também a substância P a responsável pela dilatação de vasos sanguíneos e extravasamento de plasma o que resulta em edema.

No SNC de animais domésticos, as vias nociceptivas são multissinápticas, bilaterais e resistentes a processos lesivos. Estas fibras nociceptivas geralmente entram na medula espinhal através dos gânglios espinhais e raiz dorsal, fazem sinapses no corno dorsal da substância cinzenta dentro de lâminas específicas (lâminas de Rexed). O transmissor sináptico secretado pelas fibras aferentes da dor rápida é o glutamato através dos receptores N-metil D-aspartato (NMDA) e o transmissor da dor lenta é a substância P.

Os interneurónios modulam e transmitem informações a curta distância dentro da medula espinhal. Um exemplo são os interneurónios para reflexos de proteção, como o

reflexo flexor, no qual a estimulação de um único dedo inervado por algumas fibras sensoriais contidas num único segmento da medula espinhal resulta na ativação de neurónios motores que contribuem para o nervo ciático, que estão localizados em vários segmentos da medula espinhal. Os neurónios aferentes transmitem as informações sensoriais para o cérebro. A maioria destes neurónios decussam e ascendem na medula espinhal, principalmente nos feixes espinotalâmico lateral e espinoreticular e alguns nos feixes espinocervicotalâmico e espinomesencefálico. Estes feixes espinhais fazem a sinapse no núcleo ventral lateral caudal do tálamo e, por fim, projetam-se no cérebro. Embora a maior parte da função perceptiva da nocicepção se encontre no cérebro, pode ocorrer alguma percepção dentro do tálamo. As fibras A- δ e C aferentes das estruturas viscerais alcançam o SNC através dos nervos simpático e parassimpático. Na tabela 3 estão descritas as restantes fibras nervosas e suas funções. Os nervos simpáticos transmitem as aferências viscerais através das raízes dorsais torácicas e lombares e os nervos parassimpáticos transmitem as aferências viscerais através do nervo facial, nervo glossofaríngeo e nervo vago. As fibras aferentes vagais e esplâncnicas terminam no núcleo do feixe solitário, onde a integração da informação sensorial é projetada para o tálamo (Gaynor & Muir, 2014).

Tabela 3: Tipo de fibras nervosas periféricas. (Adaptado de Yvon et al., 2018)

Tipo de fibra	Função	Mielinizadas	Tamanho μm
Aa	Propriocepção	Sim	10-20
Ab	Toque e pressão	Sim	5-12
Ay	Tónus muscular	Sim	3-6
Aδ	Dor e temperatura	Sim	2-5
B	Pré- ganglionar autónomo	Não	<3
C	Dor; temperatura	Não	0,4-1,2

4. Classificação da dor

Na atualidade, a definição de dor aceite pela comunidade científica é a apresentada pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), que a define como “ uma experiência sensorial ou emocional desagradável associada a lesão real ou potencial do tecido que é descrito em termos dessa lesão”, assim este conceito pode ser subjetivo e não expresso durante uma avaliação quando o doente manifesta desconforto numa área dolorosa (Hernandez-Avalos et al., 2019).

4.1 Classificação da dor relativamente à sua duração

A dor pode ser dividida em duas categorias gerais – dor adaptativa e dor maladaptativa. A dor adaptativa pode ser caracterizada como uma dor que tem o propósito de proteger o organismo, promovendo a cura da lesão. Por outro lado, a dor maladaptativa está associada com a atividade patológica do sistema nervoso, ou seja, quanto mais persistente for a dor, mais difícil será a sua resolução (Millis & Levine, 2014).

4.1.1 Dor aguda – dor adaptativa

A dor aguda surge após trauma ou inflamação de tecidos moles. Embora não tenha função protetora, desempenha papel biologicamente adaptativo, uma vez que ocorre hipersensibilização da área com a lesão (hiperalgia primária) facilitando assim a reparação dos tecidos.(Lamont *et al.*, 2000). Nesta, a fase inicial não específica é caracterizada por vasodilatação local, aumento da permeabilidade capilar, edema, migração de neutrófilos e libertação de mediadores inflamatórios (Richardson *et al.*, 2020).

Os sinais clínicos associados a este tipo de dor, são o aumento da frequência cardíaca (FC), aumento da frequência respiratória (FR), aumento da pressão arterial sistémica e dilatação pupilar. Relativamente à medição de parâmetros como as concentrações de adrenalina, norepinefrina e cortisol, apenas se demonstraram relevantes quando associados com outros métodos de avaliação (Shaffran, 2014).

A componente fisiológica da dor consiste nos processos de transdução, transmissão e modulação de sinais neuronais como resposta a estímulo nocivo. É deste processo que resulta a percepção consciente da dor (Figura 3) (Lamont *et al.*, 2000).

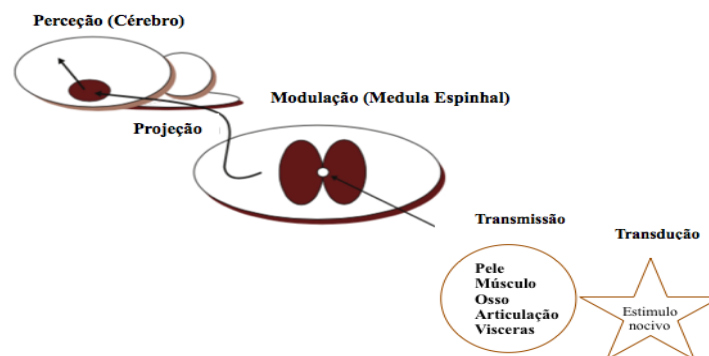


Figura 3: Representação da transdução - envolve a conversão de um estímulo nocivo num sinal neural nociceptivo; da transmissão - processo pelo qual os sinais neuronais nociceptivos são propagados ao longo das fibras nervosas no local da lesão original até ao sistema nervoso central; da modulação - mecanismo pelo qual os sinais neuronais nociceptivos são alterados no sistema nervoso central por meio de facilitação ou inibição; e da percepção da dor.(Adaptado de Gaynor, & Muir, 2014)

4.1.2 Dor Crónica - dor maladaptativa

A dor crónica ou maladaptativa é caracterizada como tendo duração de três a seis meses. É uma dor debilitante, que compromete a qualidade de vida do doente e não apresenta nenhuma função biológica vantajosa (Lamont *et al.*, 2000). Esta pode surgir como consequência de estímulos nocivos contínuos, como a inflamação ou pode ser autónoma sem relação temporal com a causa desencadeadora (Moore, 2016).

A dor crónica ocorre após a ativação das fibras C que a irão intensificar, e o estímulo original vai ser interpretado pelo sistema nervoso central (SNC) como uma sensação de longa duração. (Klaumann *et al.*, 2008). Desencadeiam-se também alterações imunopatológicas, como infiltração de células inflamatórias, expressão excessiva de genes pró-inflamatórios, desregulação da sinalização celular e perda da função de barreira (Richardson *et al.*, 2020). Estas alterações, tornam a dor crónica um processo debilitante que pode afetar várias dimensões da qualidade de vida do doente, levando a grande diminuição da qualidade de vida do doente e que geralmente tem fraca resposta à medicação convencional (Lamont *et al.*, 2000). É essencial compreender todos estes fatores para avaliar e tratar com sucesso a dor crónica. (Lascelles *et al.*, 2019a)

4.2. Classificação da dor relativamente à sua origem

4.2.1 Dor nociceptiva

A dor nociceptiva ocorre em resposta a estímulos nocivos e mantém-se apenas durante a presença do estímulo. Este tipo de dor é mediada por neurónios sensoriais amielinizados do tipo C ou por neurónios mielinizados A-delta (Klaumann *et al.*, 2008).

A dor pode ser classificada consoante o seu local de origem como dor somática ou dor visceral. A dor somática advém da pele e músculos e é conduzida pelas fibras A-delta e fibras C. Geralmente é uma dor discreta e fácil de localizar, devido ao facto de se poder correlacionar uma área corporal com uma área específica do SNC. A dor visceral é conduzida apenas pelas fibras C e ocorre nos órgãos internos. Este tipo de dor é normalmente manifestado como dor difusa (Shaffran, 2014).

4.2.2 Dor inflamatória

A dor inflamatória ocorre durante a resposta do organismo à lesão de um tecido e à resposta inflamatória subsequente, de forma a proteger o doente de lesões mais extensas e permitir a recuperação das mesmas (Sousa, 2009; Shaffran, 2014).

Durante o processo inflamatório, as respostas ao estímulo nocivo podem ser intensificadas – hiperalgesia; ou a dor pode ser desencadeada por estímulos normais não dolorosos – alodinia. A dor pode tornar-se num processo crónico caso não seja tratada logo após o seu início, assim como se pode manter após a cura da lesão (Ronchetti *et al.*, 2017).

4.2.3 Dor Neuropática

A dor neuropática resulta de uma lesão ou disfunção do SNC ou sistema nervoso periférico (SNP). Está associada a uma sensibilização prolongada central como consequência da estimulação contínua das fibras C no local da lesão ou no corno dorsal da medula espinhal (Shaffran, 2014)

O diagnóstico da dor neuropática requer que haja lesão ou doença do sistema somatossensorial e pode ser difícil de gerir em Medicina Veterinária. (Fillingim *et al.*, 2016)

5. Monitorização da dor – escalas para avaliação

O manejo da dor deve ser uma obrigação do Médico Veterinário, sendo também fundamental para casos bem-sucedidos, uma vez que, a dor crónica não controlada pode resultar em eutanásia prematura dos doentes (Hellyer *et al.*, 2007).

O uso de escalas de dor apresenta vantagens na prática clínica. A sua aplicação e validação melhora significativamente o manejo da dor através da pontuação obtida, funcionando assim como indicador do nível de dor ou de analgesia adequado (Lascelles *et al.*, 2019a).

O desenvolvimento de parâmetros para avaliação da dor é uma área em constante crescimento em medicina veterinária. Estes parâmetros tornam-se importantes, não só para avaliação da dor, mas também para aplicação em pesquisa na indústria farmacêutica e principalmente para melhorar a qualidade de vida dos doentes (Reid *et al.*, 2018).

5.1 Escalas de dor aguda

Quantificar o grau de dor que um animal está a sentir é desafiante e bastante subjetivo. Foram desenvolvidas escalas de dor para tentar padronizar a avaliação da dor numa base diária, com diversos graus de sucesso. A dor aguda pode ser monitorizada e avaliada através de escalas subjetivas e objetivas (White, 2013).

Para avaliação da dor aguda, encontra-se descritas várias escalas da dor (anexo 1).

5.2 Escalas de dor crónica

Relativamente à avaliação da dor crónica, torna-se essencial existir uma parceria entre o médico veterinário e o tutor a fim de melhorar os resultados. Para que tal aconteça, foram desenvolvidas escalas de dor já validadas, que permitem avaliar a evolução do doente, sendo também direcionadas para as diferentes doenças crónicas (anexo 2) (Lascelles *et al.*, 2019b).

6. Avaliação da dor

A preocupação pública com o bem-estar animal tem vindo a aumentar nos últimos anos. Os cães que estão ao cuidado de humanos devem sofrer o mínimo de stress possível, sendo assim necessário criar ferramentas fidedignas para quantificar e medir o nível de stress e de dor (Gaynor & Muir, 2014).

A existência de várias escalas de dor torna mais precisa a identificação e avaliação da evolução da dor. No entanto, apesar de validadas, continua a pesquisa por novas formas e biomarcadores de identificação do quinto sinal vital, de forma a tornar mais eficaz a terapêutica aplicada. Como consequência vai ocorrer um aumento do conforto do animal e diminuição dos efeitos adversos que a dor pode desencadear (Vojtkovská *et al.*, 2020).

6.1 A dor e o stress

Os efeitos negativos do stress podem ser comparados aos efeitos negativos da dor, pode-se então aceitar que existe uma resposta semelhante do organismo à presença de dor, dado que a dor por si só é um fator de stress. Deste modo, pode-se afirmar que possivelmente existe uma relação direta entre os sinais clínicos do stress da dor (Shaffran, 2014).

6.2 Resposta ao stress

Uma das características dos organismos vivos é a sua capacidade de adaptação a um estímulo de stress como forma de manter a homeostasia do organismo. A resposta ao stress é considerada um conjunto de várias alterações comportamentais, endócrinas, imunológicas, hematológicas e metabólicas que acontecem no sentido de repor a homeostasia. (Mesarcova *et al.*, 2017)

As alterações fisiológicas associadas a estímulos potencialmente dolorosos são mediadas pelo sistema nervoso simpático e pelo eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (Sneddon *et al.*, 2014).

6.3 Vias de resposta ao stress

As duas vias básicas de resposta ao stress, são a via simpático-adrenal-medular (SAM) e a via HPA. As glândulas adrenais são responsáveis pela produção dos dois tipos de hormonas libertadas durante a resposta ao stress: catecolaminas e glucocorticoides (Mesarcova *et al.*, 2017). A via SAM está associada à resposta mais rápida aos estímulos stressantes, através da ativação do sistema nervoso simpático e parassimpático, levando-os a produzir catecolaminas, como a epinefrina e a norepinefrina, que vai resultar em vasoconstrição, aumento da frequência e contratilidade cardíaca e aumento da pressão arterial média (PAM). Estas mudanças fisiológicas estão associadas ao comportamento de “*figth or flight*”, por parte do doente. A outra via de resposta ao stress, é a ativação do HPA que leva a aumento de glucocorticoides, sendo os mais importantes a corticosterona e o cortisol (Mesarcova *et al.*, 2017).

A produção destas hormonas é regulada através de feedback negativo do núcleo paraventricular do hipotálamo mediado pelas hormonas corticotropina (CRH), hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e por células secretoras do córtex adrenal. Os níveis elevados de glucocorticoides a longo prazo podem levar a um efeito inibitório a nível central e da hipófise, provocando uma resistência ao CRH e ACTH (Figura 4). Devido a este facto, pode ser explicado que em situações de stress crónico, o cortisol esteja dentro dos valores normais ou mesmo diminuído (Shaffran, 2014).

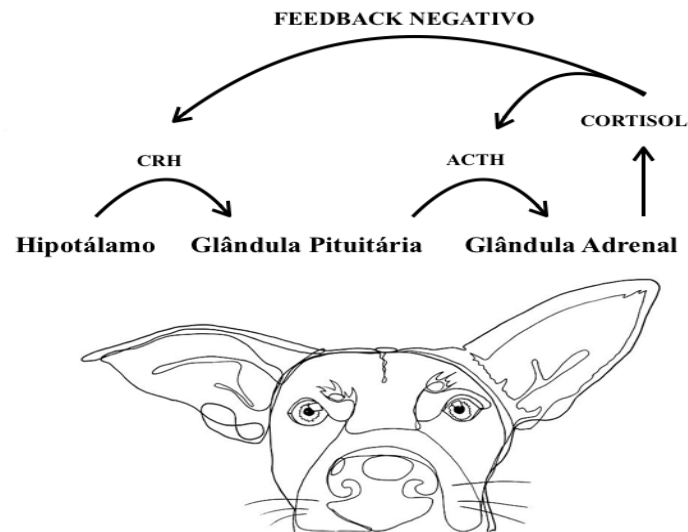


Figura 4: Eixo HPA. Figura realizada pela autora

6.4 Fisiologia do cortisol

O cortisol é uma hormona glucocorticoide produzida nas glândulas adrenais e a sua ação ocorre nos recetores nucleares de glucocorticoides. O seu substrato é produzido sob a forma de colesterol (Gupta & Bhatia, 2008).

A resposta do cortisol, nos vertebrados, é mediada pelo eixo HPA, o qual pode ser definido como interface biológica para os estímulos sensoriais aferentes e a comunicação entre o SNC e as glândulas periféricas responsáveis pela mobilização da resposta de stress (Mesarcova *et al.*, 2017). A ativação do HPA é a principal resposta ao stress, levando ao aumento de glucocorticoides necessários para a sua adaptação e envolve a estimulação de neurónios localizados no hipotálamo que, por sua vez, vão estimular a hormona libertadora de corticotropina, a qual estimula a libertação de ACTH para a corrente sanguínea a partir da hipófise anterior. Quando a ACTH entra em circulação, atua na zona fasciculata do córtex adrenal onde estimula a produção do cortisol e aldosterona (Aguilera, 2012).

O aumento sanguíneo do cortisol, garante um aporte adequado de glucose de forma a manter o metabolismo energético. (Everly & Lating, 2013)

Os pulsos irregulares da ACTH provocam variações da concentração plasmática de cortisol ao longo do dia. Este aspeto, leva a que se torne difícil avaliar os valores do cortisol em investigação. Normalmente, o cortisol apresenta valores superiores durante o início da manhã, sendo que estes decrescem ao longo do dia (Mitrovic, 2013).

6.5 Papel do cortisol na dor

A primeira hormona glucocorticoide a ser libertada em resposta ao stress é o cortisol. Os níveis de cortisol podem ser medidos no plasma, saliva ou urina como forma de avaliação de situações dolorosas que fazem ativar o eixo HPA. A medição desta hormona tem sido utilizada para avaliar diferentes procedimentos dolorosos. No entanto, deve-se ter em conta que os níveis de cortisol plasmático podem depender de ritmos circadianos e não estarem diretamente correlacionados com a dor. Apesar destas variações, o cortisol continua a ser um método comprovado para avaliação da dor, no entanto, é necessário que realizar uma medição no início e no final do tratamento da dor (Landa, 2012).

Quando a exposição ao stress se torna crónica, ou seja, a exposição a fatores de stress é de longa duração e intensidade, pode levar a hiporeactividade do eixo HPA, induzindo alterações tais como, a diminuição do nível basal de cortisol, alterações hematológicas, depressão, dor e apatia. Assim, níveis baixos de cortisol estão associados ao comprometimento do bem-estar por stress e/ou dor crónica (Hellhammer *et al.*, 2009; Pawluski *et al.*, 2017)

Quando a exposição a estes fatores é de longa duração e intensidade, verifica-se uma sobrecarga que induz alterações como a diminuição do nível basal de cortisol, assim como alterações hematológicas, o sinal clínico de depressão, dor e apatia. (Pawluski *et al.*, 2017)

Em medicina humana têm sido desenvolvidos vários trabalhos com vista a investigar a relação entre os níveis de cortisol e a presença de dor crónica em várias patologias como a artrite reumatoide e OA, no entanto, nem sempre os resultados têm sido consensuais. De acordo com um trabalho realizado por Villafañe *et al.*, 2020, os autores concluíram que não foi possível confirmar a relação entre o cortisol e a OA possivelmente devido à metodologia utilizada na investigação. Os autores, no entanto, sugerem que o estudo da relação entre o cortisol e a dor crónica na OA deve continuar a ser investigada através de medições mais amplas da função do eixo HPA, tais como curvas diurnas do cortisol salivar, entre outras. Neste sentido, torna-se importante investigar esta relação em medicina veterinária pois poderá constituir um meio objetivo, em conjunto com ferramentas como as escalas de dor e fazendo medições seriadas, de avaliação da dor crónica na espécie canina, permitindo também aferir a eficácia dos tratamentos utilizados na OA.

7. Marcadores da inflamação

Os marcadores da inflamação podem ser citocinas pró-inflamatórias, citocinas anti-inflamatórias, adipocinas, quimiocinas e marcadores sintetizados por hepatócitos.

7.1 Citocinas pró-inflamatórias

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina pleiotrópica que desempenha funções imunes a nível celular e humoral relacionadas com a inflamação, sendo produzida por células endoteliais, células do músculo liso, monócitos, macrófagos e adipócitos. Esta citocina é mediadora central da resposta de fase aguda e a principal pró-coagulante determinando a produção e elevação das concentrações plasmáticas de fibrinogénio, proteína amiloide sérica (SAA) e proteína C reativa (PCR) (Turner *et al.*, 2014).

O fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α) está envolvido na cascata de inflamação, desempenhando um papel na produção de outras citocinas. Tal como a IL-6, o TNF- α também é um dos principais mediadores da resposta aguda. Esta citocina desempenha um papel duplo na regulação das resposta imune, porque atua tanto como mediador pró-inflamatório, iniciando uma resposta inflamatória, ou como um mediador imunossupressor inibindo o desenvolvimento de doenças autoimunes (Akdis *et al.*, 2016).

A interleucina-1 (IL-1) produzida por monócitos e macrófagos, induz a ativação do gene NK-k6 para a expressão de moléculas de adesão e citocinas, facilitando a agregação de outras moléculas inflamatórias ao endotélio ativado (Turner *et al.*, 2014).

A interleucina-18 (IL-18) é uma citocina pró inflamatória com ação pleiotrópica que está envolvida em funções regulatórias, sendo considerada um importante marcador inflamatório através da indução da secreção da IL-6, IL-1 β , TNF- α e de moléculas de adesão endotelial. (ICAM-1 e VCAM-1) (Germolec *et al.*, 2018).

A CD40 e CD40L são considerados novos marcadores e são ambos expressados por macrófagos, linfócitos T, plaquetas, células endoteliais e células do músculo liso (Elgueta *et al.*, 2009).

7.2. Citocinas anti-inflamatórias

A interleucina 10 (IL-10) é uma citocina pleiotrópica produzida pelas células T *helper*, linfócitos T, linfócitos B, monócitos e macrófagos. Possui propriedades anti-

inflamatórias, cuja principal função é a regulação do sistema imune, inibindo a expressão e/ou a produção de citocinas pró-inflamatórias (Porro *et al.*, 2020).

7.3. Adipocinas

A adiponectina é uma proteína produzida pelos adipócitos e possui propriedades anti-inflamatórias. Alguns estudos referem que a adiponectina desempenha um papel na sensibilidade à insulina e metabolismo lipídico, tal como também influencia mecanismos inflamatórios em doenças agudas e crônicas (Choi *et al.*, 2020).

7.4. Quimiocinas

O MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) é uma proteína, tal como o próprio nome indica, funciona através de quimiotaxia do seu recetor com monócitos e macrófagos. O seu papel tem vindo a ser relacionado com a resposta inflamatória, mobilizando ativamente monócitos da medula óssea para o local da inflamação (Ishioka *et al.*, 2013).

7.5. Marcadores sintetizados por hepatócitos

A Proteína C reactiva (PCR) é uma proteína de fase aguda, sintetizada no fígado e regulada principalmente pela IL-6, TNF- α e a IL-1. Os níveis desta proteína aumentam quando existe um processo agudo de inflamação, no entanto, também pode existir aumento moderado em situações de doença crónica. A PCR é um marcador útil, sensível mas não específico de inflamação em cães com doenças inflamatórias tais como a OA no caso de estarem afetadas mais que uma articulação (Gormolec *et al.*, 2018; Waritani *et al.*, 2020).

Em resposta a uma lesão tecidual ou infeção, as concentrações plasmáticas de PCR podem aumentar rapidamente em 48 horas a partir dos níveis basais inferiores a 1 $\mu\text{g/mL}$. Além disso, a concentração de PCR também aumenta em doenças inflamatórias crónicas, incluindo doenças cardiovasculares e autoimunes. Devido à correlação entre a PCR e a inflamação, a PCR tem atraído grande atenção como marcador inespecífico para avaliar e monitorizar o desenvolvimento de infeção e inflamação. Estudos recentes têm demonstrado que a PCR não tem apenas papel na inflamação, mas também no sistema imune inato (Yao *et al.*, 2019).

A PCR é um marcador inflamatório, e tem sido estudada em vários trabalhos para avaliar a evolução ou resposta a fármacos na OA. Num estudo realizado com cães com poliartrite ativa, os autores verificaram que estes apresentaram valores de PCR mais elevados do que cães com a doença inativa, quando utilizados valores seriados ao longo do tempo (Hurter *et al.*, 2005).

O fibrinogénio é um fator de coagulação (fator I), trata-se de uma proteína produzida no fígado, essencial em processos, tais como, a formação de coágulos sanguíneos, cicatrização e inflamação. A sua concentração plasmática eleva-se através da ação estimuladora da IL-1 e IL-6 e do TNF- α libertados pelo processo inflamatório (Falcato Vecina *et al.*, 2006)

A proteína Amiloide Sérica A é considerada um marcador extremamente sensível que reflete o estado inflamatório agudo. É sintetizada nos hepatócitos após o estímulo das citocinas IL-6 e TNF- α (Germolec *et al.*, 2018).

8. Sistema Endocanabinoide (ECS)

Este sistema funciona em sinergia com outros sistemas exteriores de forma a conseguir cumprir as suas funções de regulação e bem-estar, nomeadamente com o sistema endorfinico, imunitário e vaniloide, sendo este último responsável por regular a dor aguda e a dor crónica. Apesar deste sistema ser semelhante em todos os animais, os cães têm particularidades no seu ECS, porque apresentam uma elevada concentração de recetores no tronco cerebral e no cerebelo. Foi também demonstrado que para um funcionamento do sistema endocanabinoide, é necessário que exista um nível ótimo de ácidos gordos ómega 3,6 e 9, uma vez que os ácidos gordos são essenciais para as vias de sinalização (Silver, 2019).

Os endocanabinóides (eCBs) são mediadores lipídicos, isolados no cérebro e nos tecidos periféricos que incluem amidas, ésteres e éteres de ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa que mimetizam a ação do Δ 9-tetrahidrocanabinol (THC) em diferentes processos biológicos. Estes são produzidos por enzimas localizadas na membrana celular, quando estas são estimuladas pela elevação intracelular de iões de cálcio secundária à despolarização neuronal (Battista *et al.*, 2012).

Os eCBs mais bioativos são anandamida (araquidoniletanolamida; AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), embora a família eCBs inclua também virodamina, éter de

noladina e N-araquidoniletanolamida (NADA), além de homo-linoleniletanolamida (HEA), docosatetraeniletanolamida (DEA) e outros compostos cognatos, tais como palmitoiletanolamida (PEA) e oleoiletanolamida (OEA). Os eCBs são libertados a partir de precursores de fosfolipídios da membrana e embora a síntese de AEA possa ser devido a várias rotas metabólicas, sabe-se que a fosfolipase D específica de N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) é atualmente, considerada a principal enzima responsável pela síntese de AEA, enquanto a fosfolipase C seguida da atividade da sn-1-diacylglicerol lipase (DAGL) é responsável pela síntese de 2-AG. (Micale & Drago, 2018).

A captação extracelular para intracelular é atribuída a um “transportador de membrana endocanabinoide (EMT)” que absorve AEA e 2-AG (Figura 5). Existem evidências de que o transporte de AEA através das membranas é mediado por proteínas. Após a recaptação, a atividade biológica dos ECBs é encerrada por um amido hidrólase de ácidos gordos (FAAH) para AEA, e / ou por uma monoacylglicerol lipase específica (MAGL), para 2-AG. Além disso, outras enzimas como a FAAH-2 e a N-aciletanolamina-hidrolisante de amílase ácida, ligam-se com baixa afinidade e hidrolisam AEA para libertar ácido araquidónico e etanolamina (Carvalho *et al.*, 2017).

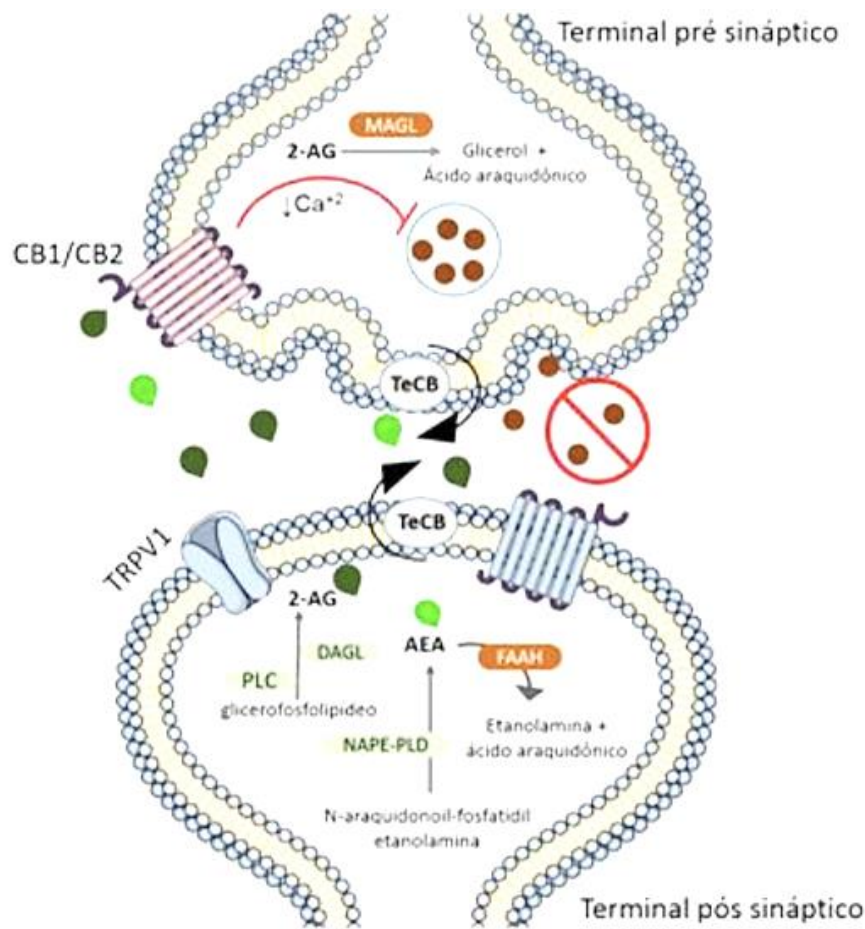


Figura 5: Representação da síntese de AEA e 2-AG.

Legenda: 2-AG: 2-Araquidonil glicerol. AEA: Anandamida. DAGL: Diacilglicerol Lipase. FAAH: Hidrolase de Amida de ácido gordo. MAGL: Monoacilglicerol lipase. NAPE-PLD: N-acil-fosfatidiletanolamina fosfolipase D. PLC: Fosfolipase C. TeCBs: transportadores de membrana dos endocanabinóides. (Adaptado de Carvalho *et al.*, 2017)

A ciclooxygenase-2 (COX-2), isoenzimas de lipoxigenase (LOX) e o citocromo P450 são capazes de utilizar AEA e 2-AG como substrato, o que leva à biossíntese de prostaglandinas. O modelo geral para explicar as ações neuromodulatórias de AEA envolve a libertação de eCBs de um neurónio pós-sináptico após a estimulação e de seguida a retrodifusão para os terminais pré-sinápticos, onde a AEA ativa os recetores CB1, modulando assim a permeabilidade da membrana neuronal para Ca^{2+} e K^{+} e a atividade de adenililciclase (Battista *et al.*, 2012).

Após a sua degradação, os endocanabinóides levam à libertação de neurotransmissores inibindo o fluxo de cálcio, que por sua vez, inibe a libertação de

neurotransmissores, ocorrendo então uma reabsorção e catabolização muito rápida o que resulta numa semivida bastante curta (Silver, 2019).

Os eCBs atuam principalmente através de recetores canabinóides, que incluem os recetores do tipo 1 e 2 (CB1 e CB2) e mais recentemente, foi destacada a capacidade de alguns ligantes CB e não CB de se ligarem também a GPR55 (possível recetor alvo para o tratamento da inflamação e da dor), sugerindo que a última proteína pode atuar como um novo recetor canabinóide “tipo 3 (CB3)”. Os recetores CB são membros da grande família dos recetores acoplados à proteína G heptaélica (GPCRs), ativam as proteínas G. Os receptores CB1 e CB2 participam de vários processos biológicos essenciais. Algumas delas são: plasticidade neuronal, dor, ansiedade, inflamação, neuroinflamação, função imunológica, regulação metabólica e crescimento ósseo (Cristino *et al.*, 2020).

8.1 Recetores canabinóides

No cão existem dois recetores canabinóides, sendo estes:

O recetor canabinóide 1 (CB1) tem localização anatômica no sistema nervoso e este fato foi determinado por imunohistoquímica. A maior imunoreatividade foi de neutrófilos no córtex cerebral, no giro dentado do hipocampo, no mesencéfalo, no cerebelo, na medula oblonga e na substância cinzenta da medula espinhal (Silver, 2019). No homem, a expressão densa de CB1 foi encontrada nas fibras do globo pálido e da substância negra, com base na imunoreatividade densa de CB1. No SNP, os recetores CB1 estão localizados nos neurónios e nas células satélite das células mielinizadas de Schwann e nos gânglios da raiz dorsal. Os recetores CB1 podem-se encontrar nas glândulas salivares, nos folículos pilosos, na pele, no hipocampo, no citoplasma de células da camada basal e supra-basal, nas bainhas da raiz epitelial interna, nas glândulas sebáceas, nos fibroblastos, nos mastócitos, no cérebro, nos pulmões, no sistema vascular, no trato gastrointestinal e por fim no sistema reprodutor (Silver, 2019).

Como os recetores CB1 estão principalmente localizados nas membranas pré-sinápticas, foi demonstrado que estas podem alterar as transmissões sinápticas de forma a manter a homeostase (Amin & Ali, 2019).

Os recetores CB1 e CB2 estão presentes na epiderme de cães saudáveis e em cães com dermatite atópica. Os queratinócitos suprabasais possuem forte imunoreatividade para ambos os recetores CB1 e CB2, mas mais forte para CB2 em queratinócitos basais.

Esta é uma forte indicação de que esses recetores são regulados positivamente durante a inflamação epidérmica. Descobriu-se que os agonistas dos recetores CB1 e CB2 reduzem a desgranulação dos mastócitos, que é uma etapa importante no desenvolvimento de reações de hipersensibilidade. Os recetores CB2 localizam-se no citoplasma celular da camada basal e supra-basal, dos folículos capilares, nas bainhas da raiz epitelial externa e interna, nas glândulas sudoríparas, nas glândulas sebáceas, nos mastócitos, nos fibroblastos e células endoteliais, nos linfonodos, forte imunoreatividade na zona de células B, nos ossos, nas células da glia e no baço (Pertwee, 2008).

No decorrer de uma investigação sobre o papel do GPR55 nos terminais pré-sinápticos, foi demonstrado que a sua ativação aumenta a probabilidade de libertação de Ca^{+} ao elevar a sua concentração nos terminais pré-sinápticos. Com base nestas descobertas colocou-se a hipótese de que este recetor se comporta de forma semelhante aos recetores canabinóides já conhecidos, alterando assim a sua denominação para recetor canabinóide 3 (Amin & Ali, 2019).

8.2 Recetores Vaniloides

Os recetores transiente vaniloide tipo 1 e tipo 2 (TRPV1 E TRPV2) e o potencial recetor transiente de anquirina tipo 1 (TRPA1) têm grandes evidências de interações diretas com os canabinóides. Os recetores TRPV1 e TRPV2 permitem a passagem de sódio, potássio e cálcio através das membranas celulares, que por sua vez são ativados pela capsaicina ou por temperaturas elevadas (Amin & Ali, 2019).

O recetor TRPV1 responde a substâncias pró-inflamatórias, a produtos de lipoxigenase e é ativado pelos endocanabinoides 2-AG e AEA. De acordo com seu papel na dor, nociceção e percepção de calor, a expressão deste recetor foi detetada em nociceptores aferentes primários dos gânglios da raiz dorsal, gânglios trigêmeos e gânglios vagais. Estes neurónios são formados por fibras nervosas não mielinizadas ou mielinizadas, C ou A δ , respetivamente. A sua ativação endógena depende de um baixo pH, do endocanabinóide anandamida, N-oleil-dopamina e N-araquidonoil-dopamina. Estudos subsequentes demonstraram uma distribuição muito mais ampla no SNC, por exemplo, nos neurónios dopaminérgicos da substância negra, no hipocampo, no hipotálamo, no córtex e no cerebelo. Este recetor funciona como “sensor” de estímulos nocivos e a sua ativação tem sido associada à dor inflamatória e a dor neuropática (Tabrizi *et al.*, 2016).

Já os recetores TRPV2 e TRPA1 são ativados pelo THC e pelo CBD. O TRPV2 tende a estar localizado em neurónios sensoriais, raiz do gânglio dorsal e medula espinhal. O TRPA1 e o TRPV1 estão maioritariamente localizados em neurónios sensoriais (Amin & Ali , 2019).

9. *Cannabis sativa*

As plantas de *Cannabis spp.* podem ser classificadas geneticamente como cânhamo ou marijuana, com base na concentração de THC, e outros canabinóides que contêm. A marijuana normalmente refere-se a plantas com altas concentrações de THC, sendo este o canabinóide com ação psicotrópica. O cânhamo contém maiores quantidades de CBD, sendo que este o canabinóide com mais propriedades farmacológicas, sem provocar efeitos psicotrópicos e contém também princípios ativos como os fitocanabinóides, terpenóides, flavonóides, ácidos gordos saturados e insaturados, proteínas, hidratos de carbono, clorofilas, vitaminas e minerais (Kogan *et al.*, 2019).

Entre os vários fitocanabinóides contidos na *Cannabis spp.*, os principais responsáveis pelos seus efeitos terapêuticos são o THC, que também é responsável pelo efeito psicotrópico da planta e o CBD que não é psicoativo. A presença de outros fitocanabinóides como os terpenóides e flavonóides também contribui para a atividade terapêutica do CBD, ou seja, o fitocomplexo pode ser farmacologicamente mais ativo do que os componentes individuais, graças ao chamado “efeito de entourage” (interação de todas as moléculas presentes), que se traduz num aumento de afinidade dos mediadores endocanabinóides endógenos para os seus recetores. As atividades biológicas dos fitocanabinóides são expressas, devido à sua capacidade de interagir com o ECS, representado pelo conjunto de recetores canabinóides, endocanabinóides, enzimas responsáveis pela sua síntese, catabolismo e genes que codificam para essas proteínas (della Rocca & Di Salvo, 2020).

9.1. Fitocanabinóides

As atividades biológicas dos fitocanabinóides são expressas, graças à sua capacidade de interagir com o ECS, representado pelo conjunto de recetores canabinóides, endocanabinóides (compostos produzidos pelo organismo que se ligam aos referidos recetores), e enzimas responsáveis pela sua síntese e catabolismo e genes que codificam para essas proteínas (della Rocca & Di Salvo, 2020). Na tabela 4 pode ser

consultada a lista dos fitocanabinóides mais importantes, assim como as suas ações farmacológicas.

Tabela 4: Efeitos farmacológicos dos fitocanabinóides. (McPartland, 2008)

Fitocanabinoide	Efeitos Farmacológicos
THC - Tetrahydrocannabinol	Anticancerígeno, anti-proliferativo, anti e pró inflamatório, antioxidante, analgésico, antiepilético, antiemético, neuroprotecção, euforizante e promotor do sono
CBD - canabidiol	Anticancerígeno, anti-proliferativo, antiemético, anti-inflamatório, antibacteriano, antidiabético, antipsórico, antidiarreico, analgésico, estimulante ósseo, imunomodulador, anti-isquémico, antiespasmódico, vasodilatador, ansiolítico, ativa por anandamida os recetores CB1 e CB 2
THCV - tetraidrocanabirina	Perda de apetite, estimulante ósseo, antiepilético, antidiabético.
CBG - canabigerol	Anti-proliferativo, antibacteriano
CBC - canabicromeno	Anti-inflamatório, analgésico, estimulante ósseo, antimicrobiano, antifúngico
CBDA – ácido canabidiólico	Anticancerígeno, antiemético, anti-inflamatório
THCA – ácido tetraidrocanabidiólico	Antiespasmódico, analgésico, antiemético, anti-inflamatório, neuroprotecção, promotor de prazer, euforia ligeira e bem-estar
CBDV - canabidivarina	Estimulante ósseo
CBN - cannabinol	Analgésico, anti-inflamatório, anticancerígeno

9.3. Terpenóides

O seu efeito anti-inflamatório é causado pela ligação dos terpenos aos recetores das prostaglandinas, PGE1 e / ou PGE2 (Atalay *et al.*, 2020). Na tabela 5 estão descritos os terpenóides e os seus efeitos farmacológicos.

Tabela 5: Efeito farmacológico dos terpenóides (McPartland, 2008)

Trepenóides	Efeito farmacológico
Pineno	Anti-inflamatório, broncodilatador, antibacteriano, neuroprotecção
Linalol	Anti-inflamatório, anticonvulsivo, analgésico, ansiolítico
Beta-cariofileno	Anti-inflamatório, analgésico, protecção das células do trato digestivo
Mirceno	Efeitos sedativos, relaxante muscular
Limoneno	Ansiolítico

9.4 Flavonóides

As canaflavinas são o grupo de flavonóides derivados da *Cannabis sativa*. Existem 3 tipos de canaflavinas – canaflavinas A (CFL-A), canaflavinas B (CFL-B) e canaflavinas C (CFL-C). O principal efeito farmacológico é o efeito anti-inflamatório e atua através da inibição de duas enzimas na via inflamatória da prostaglandina E2 (Bergman *et al.*, 2019). As suas propriedades farmacológicas estão descritas na tabela 6.

Tabela 6: Efeito farmacológico das canaflavinas.(Adaptado de Erridge *et al.*, 2020)

Tipo de canaflavina	Efeito Farmacológico
CFL-A e CFL-B	Inibição da produção da prostaglandina E2; Aumento do poder anti-inflamatório; Atividade parasitária;
CFL-B e CFL-C	Atividade inibitória de apetite; Indução de autofagia de células HepG2; Citotoxicidade contra células LNCaP

9.5. Modulação de condições inflamatórias

O sistema imune é em parte regulado pelo efeito imunomodulador do sistema endocanabinoide. As células do sistema imune têm o recetor CB2 presente na membrana celular. É através destes recetores que existe uma resposta modulatória por meio da regulação positiva das células anti-inflamatórias, incluindo a inibição da atividade pró-inflamatória das células T. Os mecanismos anti-inflamatórios das células T afetados por agonistas dos recetores canabinoides são a supressão de citoquinas e quimiocinas pró-inflamatórias, inibição da proliferação de células T efectoras, promover a proliferação de

células T reguladoras. Os fitocanabinóides ativam o cluster de diferenciação (CD95), que por sua vez induz as cascatas de linfoma de células B-2 (Bcl-2) e caspase que levam à apoptose das células imunes, e aumentam também a produção de IL-10, que tem propriedades anti-inflamatórias, ao mesmo tempo que podem reduzir a produção de TNF- α e outras citocinas pró-inflamatórias. Sabe-se também que fármacos como os AINEs farmacêuticos usam o sistema endocanabinoide, como por exemplo o paracetamol que é metabolizado no fígado e o seu subproduto, a N-araquidonoilfenolamina que funciona como agonista do recetor de canabinóide e como inibidor da recaptação do endocanabinoide. Desta forma a união terapêutica entre AINEs e canabinóides deve ser ponderada pelo Médico Veterinário, além disso, o ácido araquidónico também é o principal precursor na produção dos endocanabinóides anti-inflamatórios, anandamida e 2-AG. Normalmente, as enzimas ciclo-oxigenase (COX) aceleram a degradação da anandamida, o que contribui para a dor e a inflamação. Os AINEs são inibidores da COX-2 e atuam reduzindo a degradação enzimática do endocanabinoide anandamida (Atalay *et al.*, 2020).

Na modulação supraespinal, os neurotransmissores e a transmissão sináptica é mediada através de uma sinalização do sistema endocanabinoide. Os endocanabinóides são produzidos nos terminais pós sinápticos após uma ativação neuronal através de um influxo de cálcio, onde os endocanabinóides 2-AG e AEA atuam como neurotransmissores. Os agonistas dos recetores canabinóides bloqueiam a dor e também atenuam a inflamação (Bruni *et al.*, 2018). O CBD também tem demonstrado efeito de equilíbrio entre antioxidantes e oxidantes. Na figura 6 pode-se observar o efeito do CBD como antioxidante (Atalay *et al.*, 2020).

Para além do referido, a ativação do CB2 permite a diminuição das espécies reativas de oxigénio (ROS) e dos níveis de TNF- α , reduzindo o stress oxidativo e a inflamação, sendo por esta via o efeito indireto do CBD como antioxidante (Atalay *et al.*, 2020).

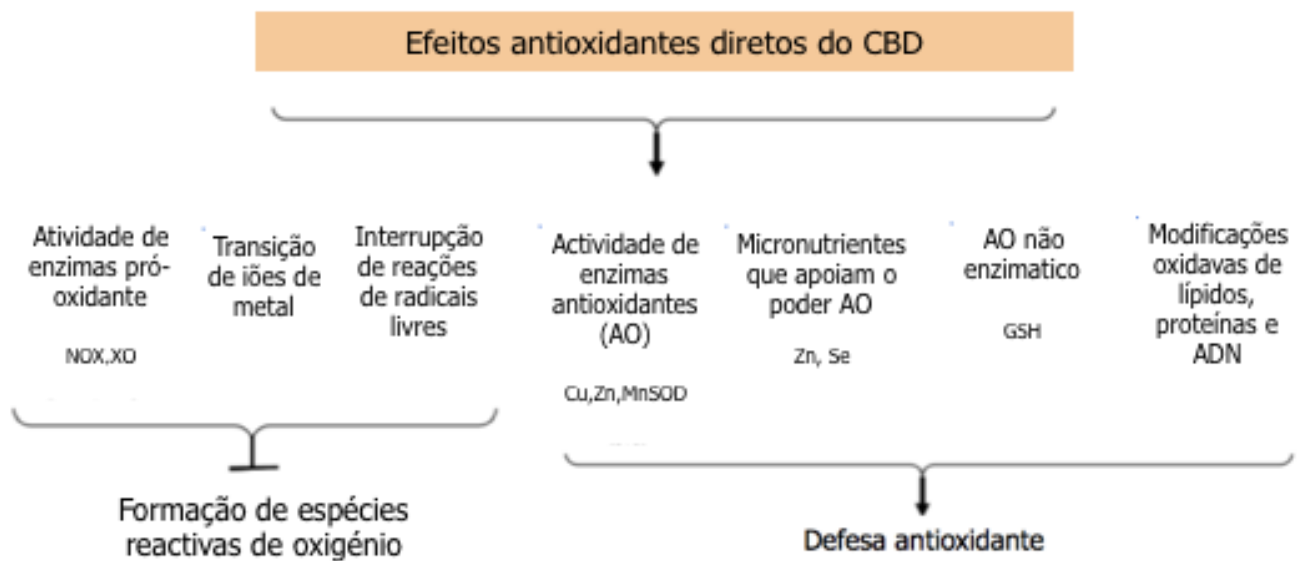


Figura 6: Efeitos antioxidantes do CBD.(Adaptado de Atalay et al., 2020).

9.6. Modulação da dor

Os endocanabinóides modulam a condução neural dos sinais clínicos de dor, reduzindo o sinal neural nociceptivo da dor e reduzindo a inflamação ao ativar os recetores canabinóides. Os recetores CB1 estão presentes na membrana celular de neurónios sensoriais nociceptivos e não nociceptivos encontrados no gânglio trigémeo e nos gânglios da raiz dorsal e foi também constatado que os macrófagos e mastócitos contêm recetores CB1 na membrana celular (Silver, 2019).

Os endocanabinoides anandamida e 2-AG são produzidos no tecido lesionado e ativam os recetores canabinoides para suprimir a sensibilização do nervo a sinais nociceptivos e/ou para suprimir a inflamação. A anandamida modula a dor inibindo os sinais nociceptivos na sinapse ativando os recetores CB1 – transforma-se pelas enzimas COX-2 em prostamidas que são consideradas moléculas analgésicas - reduzindo a inflamação pela ativação do CB2 e outros recetores. A 2-AG desempenha um papel na modulação descendente da dor durante o stress agudo. Ambas as moléculas são produzidas como a primeira resposta do corpo à lesão do tecido (Woodhams *et al.*, 2017).

Ao CBD é reconhecido uma potencia de 1,5 vezes superior, no efeito anti-inflamatório em relação ao THC (Burstein, 2015). O CBD interage com diversos sistemas no manejo terapêutico da dor como demonstrado na figura 7.

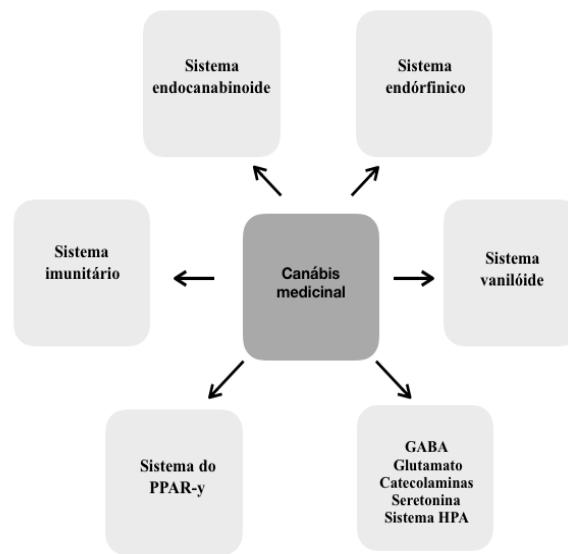


Figura 7: Interação dos canabinoides com os vários sistemas.
(adaptado de Moskowitz, 2020)

9.7 Efeitos secundários e dosagem

Na atualidade, não existe dosagem estabelecida para os produtos que contêm canabinoides, no entanto, vários estudos preliminares têm vindo a ser realizados para avaliar várias dosagens e os efeitos secundários possíveis. Foram avaliados os efeitos de várias dosagens ao longo dos anos. Num trabalho recente, foi avaliada uma dose que foi administrada de forma crescente entre 2 e 62 mg/kg, tendo os autores verificado que o CBD parece ser bem tolerado em cães em altas dosagens (Vaughn *et al.*, 2020). No entanto, em doses altas, foram descritos alguns efeitos secundários, entre os quais diarreia, náusea, ataxia, sonolência e elevação da fosfatase alcalina. Destes, a diarreia têm sido o sinal clínico mais comum assim como o vômito relacionado com o excipiente. (Mcgrath *et al.*, 2018).

Tal como sucede em medicina humana, com o uso de opióides no manejo da dor, os canabinoides apresentam uma curva de dosagem bifásica, isto é, dependendo de cada animal uma dose maior ou menor podem ter efeitos diferentes ou mesmo deixar de ter efeito. Por este motivo é necessário reavaliar periodicamente estes doentes de forma a ajustar doses com vista a atingir a dose adequada (Kogan *et al.*, 2020).

9.8. O papel dos canabinóides na osteoartrite

O manejo da OA baseia-se no controlo da inflamação, da dor e na minimização do processo degenerativo associado. Num estudo randomizado cego, realizado por

Verrico *et al.*, 2020, foi possível demonstrar que o CBD pode ter um papel útil no tratamento da dor e melhorar a qualidade de vida tanto em humanos como em animais com OA ou outras condições inflamatórias, devido à sua capacidade de redução de citocinas inflamatórias. Neste estudo foi validado tanto *in vitro* como *in vivo* o impacto dos canabinóides nas citocinas inflamatórias e nos subconjuntos de células imunes inatas que são relevantes na OA.

Num outro estudo foi comprovada a presença de recetores endocanabinoides no líquido sinovial de doentes com OA, enquanto que em indivíduos saudáveis não foi detetada a presença destes recetores, este aspeto salienta a grande vantagem terapêutica que os canabinóides podem ter em específico nesta doença (Verrico *et al.*, 2020). Adicionalmente encontramos outros estudos que mostraram que os cães tratados com canabinóides apresentaram uma redução significativa na dor e aumento de atividade (Idris & Ralston, 2012; della Rocca & Di Salvo, 2020).

10. Objetivos

Os principais objetivos deste estudo consistiram em:

1. Avaliar a eficácia dos canabinóides como fármacos com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias recorrendo a:
 - a. Medição de biomarcadores antes, durante e no final do estudo
 - b. Resultados das escalas de dor obtidas pelos tutores e pelo médico veterinário ao longo das reavaliações realizadas durante o estudo
2. Comprovar a segurança do protocolo instituído com canabinoides nos doentes, através da deteção de possíveis efeitos secundários

De forma a cumprir os objetivos deste estudo, foram recolhidas amostras sanguíneas para medição dos valores plasmáticos da PCR e cortisol e utilizadas escalas de dor ao longo da realização deste estudo.

Capítulo III – Estudo Clínico

1. Materiais e métodos

O presente estudo prospetivo preliminar foi efetuado no período temporal compreendido entre 1 de outubro de 2019 a 1 de março de 2020 no HVA. O estudo foi considerado em processo de avaliação para o Conselho de Ética da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

1.1 Amostra populacional, critérios de inclusão e exclusão

Neste estudo prospetivo preliminar a amostra populacional consistiu em vinte cães (n=20), tendo os critérios de seleção sido os seguintes:

- 1) Manifestação e presença de dor osteoarticular em cães, de duração superior a 3 meses, considerados deste modo doentes ortopédicos crónicos;
- 2) Apenas cães que de acordo com a escala de claudicação Millis e Levine 2014 (tabela 8) apresentassem grau ≥ 2 e segundo a escala de avaliação da dor de Millis e Levine 2014 (tabela 7) apresentassem dor ≥ 2 ;
- 3) Não foram selecionados cães que durante exame de reabilitação funcional apresentassem sinais neurológicos; que fossem considerados doentes ortopédicos de doença degenerativa articular mas que segundo a escala de claudicação e a escala de dor tinham correspondentemente grau < 2 ; cães com doenças metabólicas tais como insuficiência hepática, insuficiência renal, sinais gastrointestinais e história de enterite não responsiva a antibióticos associada a disbiose intestinal e ainda doentes endócrinos (exemplo: síndrome de Cushing).

No estudo teve-se em consideração a assinatura de formulário de consentimento de inclusão do doente no estudo e disponibilidade por parte dos tutores para se apresentarem às consultas de reavaliação a cada sete dias durante um período de um mês (total de 4 visitas ao hospital), e para se responsabilizarem pela administração do fármaco em estudo a cada doze horas numa cadência sempre igual. Foi também incutida a responsabilidade de ser sempre o mesmo tutor a preencher o questionário de avaliação de dor crónica CBPI em cada consulta de reavaliação.

O estudo ao ser preliminar foi metódico, rigoroso na avaliação dos doentes. Por este motivo foi sempre efetuado pelo mesmo observador sendo este médico veterinário instrutor e examinador da Universidade do Tennessee (UT) e conjuntamente do CCRP. Todas as avaliações referidas foram filmadas com a câmara fotográfica Canon EOS Rebel T6 (EOS 1300 D)

1.2 Desenho do estudo

Na primeira consulta (T0), os doentes foram avaliados através da realização de exame físico direcionado à desordem de movimento, ou seja, ao sistema músculo-esquelético. Desta forma, em todos os doentes e no membro afetado foi realizado o exame de reabilitação funcional (RF), tendo sido avaliadas as articulações e ossos longos no sentido distal para proximal e a massa muscular envolvente. Durante o exame, foi monitorizada a dor articular, pontos de tensão, pontos de stress e bandas de tensão a nível muscular. Durante a primeira consulta, todos os doentes procederam ao exame de RF dinâmico e estático e a avaliação da dor através da escala de dor de Millis & Levine, 2014, (tabela 7).

No exame dinâmico todos os doentes efetuaram a marcha sempre sobre o mesmo piso, sendo este não derrapante e com cerca de seis metros. O observador colocava-se no início do corredor de seis metros, numa posição com boa visualização, sendo esta sempre a mesma. Os doentes foram estimulados a exhibir a marcha nos seis metros em frente e nos seis metros de retorno e deste modo recorreu-se à escala de pontuação de claudicação de Millis & Levine, 2014 (tabela 8).

Tabela 7: Escala de pontuação de avaliação da dor articular para cães. (Adaptado de Millis & Levine 2014)

Escala de Dor de Millis e Levine 2014	
Sem dor à palpação;	0
Dor ligeira, cão vira a cabeça	1
Dor moderada, cão retrai o membro	2
Dor grave, animal vocaliza ou torna-se agressivo	3
Dor muito grave, não permite a palpação	4

Tabela 8: Escala de pontuação de avaliação da claudicação para cães. (Adaptado de Millis & Levine 2014)

Escala de Claudicação de Millis e Levine 2014	
Marcha sem alterações	0
Claudicação ligeira	1
Claudicação óbvia, com apoio do membro	2
Claudicação grave com apoio do membro	3
Claudicação intermitente sem apoio do membro	4
Claudicação continua sem apoio do membro	5

Para completar a avaliação dos doentes, foi efetuado um questionário, validado pela Universidade da Pensilvânia (CBPI – anexo 2) para os tutores de modo a ser referido o nível de dor e o nível de funcionalidade motora demonstrado pelo doente.

No final da consulta, já com o procedimento de avaliação avançado, foi efetuada a recolha sanguínea por venopunção da veia jugular, após tricotomia e assepsia da referida região. Realizou-se uma recolha rápida de modo a evitar destruição de células ou formação de coágulos, recorrendo a uma agulha de 22 a 24 gaus e seringa de 2 mL para tubo seco. Estes procedimentos foram realizados sempre no final da consulta, na mesma sala e sempre com o mesmo médico veterinário, de forma a permitir ao doente uma habituação para minimizar as oscilações do cortisol devido ao stress.

Durante a primeira consulta foram prescritos os canabinoides da marca Anibidiol® (formulação em granulado), na dose de 5mg/kg BID/PO, durante quatro semanas. Foi transmitido aos tutores que se surgissem efeitos secundários, os cães teriam que ser retirados do estudo.

1.3 Procedimento analítico da proteína C-reativa

A análise da PCR foi feita com recurso ao aparelho de análises bioquímicas (IDEXX Catalyst One®), onde se colocou 1 microlitro de amostra com ajuda de micropipeta e se seguiu o protocolo pré-definido pelo IDEXX Catalyst One®.

1.4 Procedimento analítico do Cortisol

A análise do cortisol foi realizada no aparelho de snapshot (IDEXX SNAPshot Dx[®]), onde se juntou 100 picolitros de amostra com 300 picolitros de reagente e se seguiu o protocolo pré-definido para a análise.

Após a primeira consulta (T0), realizaram-se reavaliações ao fim de sete dias (T1), quinze dias (T2) e de trinta dias (T3), tendo terminado neste momento o período de estudo. Durante as reavaliações foi efetuado exame de RF estático e dinâmico, avaliação da dor (escala de dor), avaliação da claudicação (escala de claudicação), preenchimento por parte do tutor do formulário (CBPI) e recolha da amostra sanguínea. Para melhor compreensão do estudo, analisar o diagrama representado na figura 7.

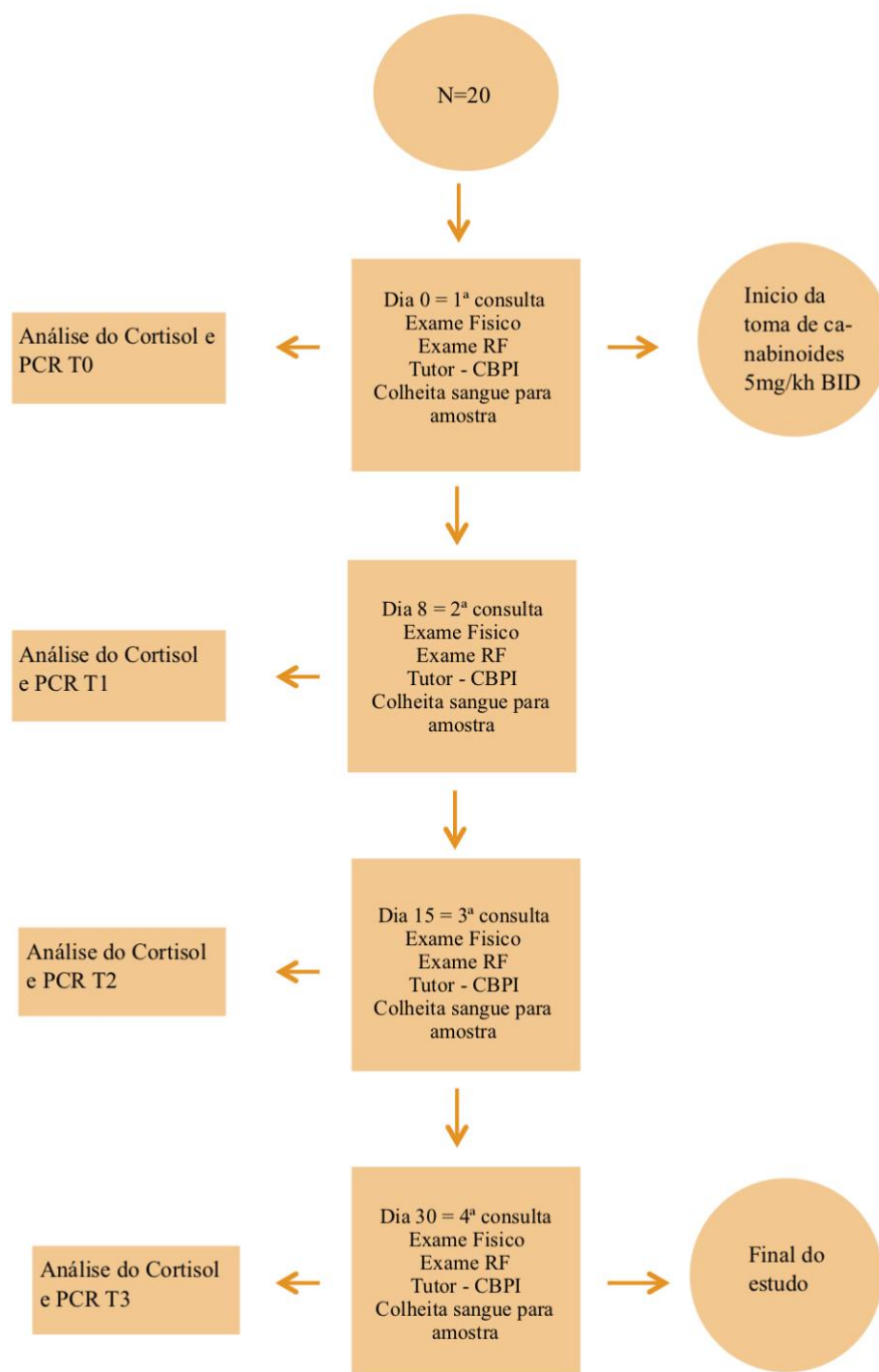


Figura 7: Diagrama do estudo

1.5 Recolha de Dados Clínicos

A amostra do estudo foi categorizada de acordo com o peso, raça, idade, grau de claudicação, grau de dor, valores sanguíneos de PCR e de cortisol obtidos ao longo dos 4 momentos do estudo (T0 a T3)

Para a categoria idade, dividiu-se a amostra em dois grupos (< 7 anos ou > 7 anos). A categoria peso, foi dividida em três grupos ($0 \leq 15$ kg; $15 < 30$ kg; > 30 kg). Na categoria raça foram individualizadas todas as raças presentes no estudo e os cães sem raça definida (indeterminados).

Relativamente aos valores dos graus de dor e de claudicação, os mesmos foram categorizados segundo as escalas já referidas acima (tabelas 7 e 8). Para os valores sanguíneos de PCR e cortisol foram realizadas as médias de todos os valores para se obterem gráficos de progressão ao longo do estudo. O mesmo foi efetuado para os valores obtidos nos questionários dos tutores, embora para o questionário dos tutores se tenha realizado a média individual para cada doente ao longo do estudo.

1.6 Análise Estatística

A elaboração da base de dados e análise descritiva foi realizada através do programa informático Microsoft Office Excel 2013® (Microsoft, EUA), este programa foi utilizado para a realização de gráficos comparativos das diferentes variáveis do estudo e para a realização de gráficos lineares para se observar a evolução dos vários parâmetros; Os testes de correlação de Pearson que avaliaram as relações entre o cortisol, a PCR, a claudicação e a dor e foram realizados no programa GraphPad Prism versão 9.0®

2. Resultados

A amostra constituída por 20 animais ($n=20$) da espécie *Canis lupus familiaris*, caracterizou-se da seguinte forma: a idade variou entre os 6 e os 15 anos com uma média de 9 anos (gráfico 4).

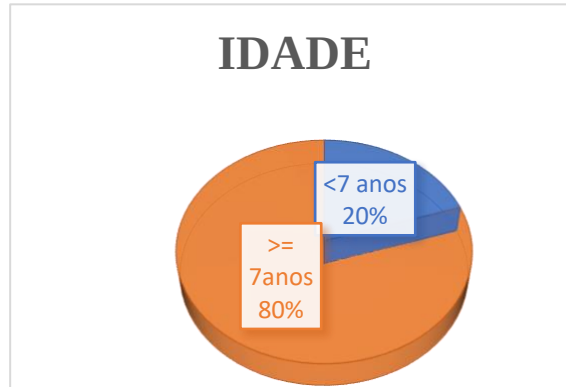


Gráfico 4: Gráfico circular que representa a distribuição das idades presentes na amostra.

Relativamente à categoria do peso, este esteve compreendido entre 10,2 Kg e 56 Kg, com uma média de 30,1 Kg (gráfico 5).



Gráfico 5: Gráfico circular que representa a distribuição do peso. Formaram-se 3 grupos: 0-≤15 kg; >15-≤30 kg; >30 kg

Quanto ao género, este foi composto por 10 machos e 10 fêmeas. Na categoria raça, a amostra apresentou muita variabilidade, sendo distribuída da seguinte maneira: 6 cães de raça indeterminada, 5 Labradores, 2 Pastores Alemães, 2 Cane Corsos e por um doente de cada uma das seguintes raças: Rottweiler, Bouvier Bernois, Malinois, Epagneul Breton e Pittbull .

No decorrer do estudo foram obtidos valores sanguíneos de cortisol em T0, T1, T2 e T3. No gráfico 6 estão representados os valores (ug/dl) em T0 e no gráfico 7 estão representados os valores em T3 para que seja possível comparar a diferença entre ambos.

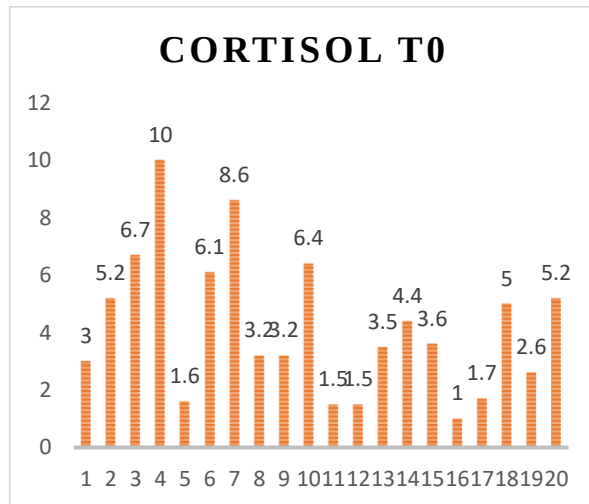


Gráfico 6: Gráfico de barras ilustrativo do valor de cortisol em T0

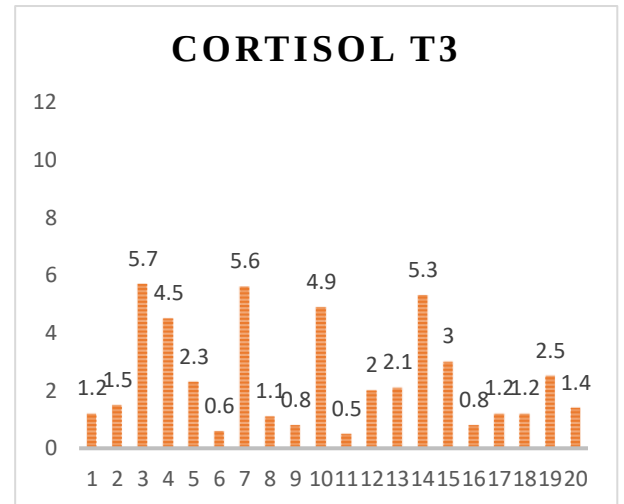


Gráfico 7: Gráfico de barras ilustrativo do valor de cortisol em T3

Foram também realizados dois gráficos de barras representativos dos valores sanguíneos de PCR (ug/dl) obtidos em T0 (gráfico 8) e em T3 (gráfico 9).

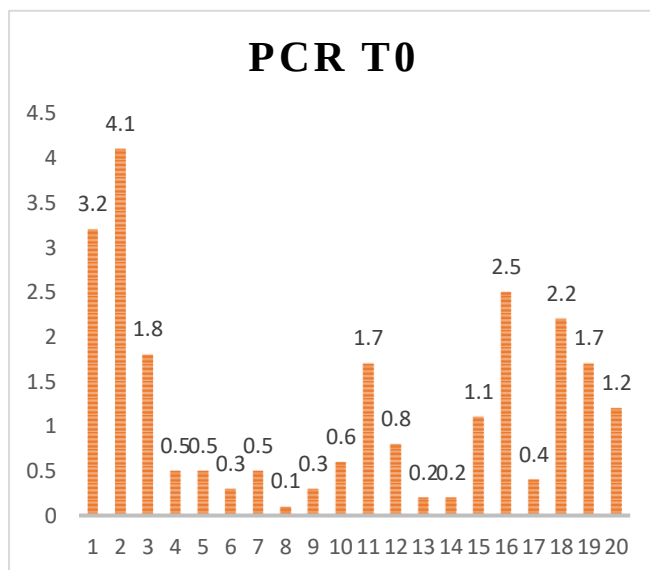


Gráfico 8: Gráfico de barras ilustrativo do valor de PCR em T0

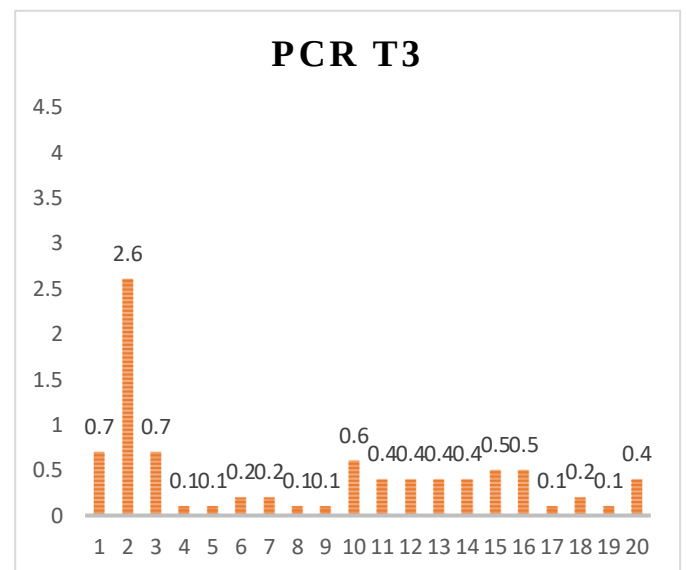


Gráfico 9: Gráfico de barras ilustrativo do valor de PCR em T3

De acordo com a informação recolhida através do CBPI preenchido pelos tutores realizaram-se os seguintes gráficos (10 e 11) para comparação dos dados.

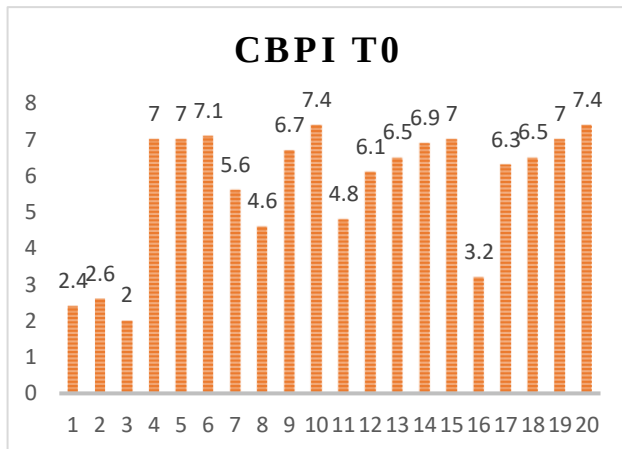


Gráfico 10: Gráfico representativo dos valores de CBPI em T0

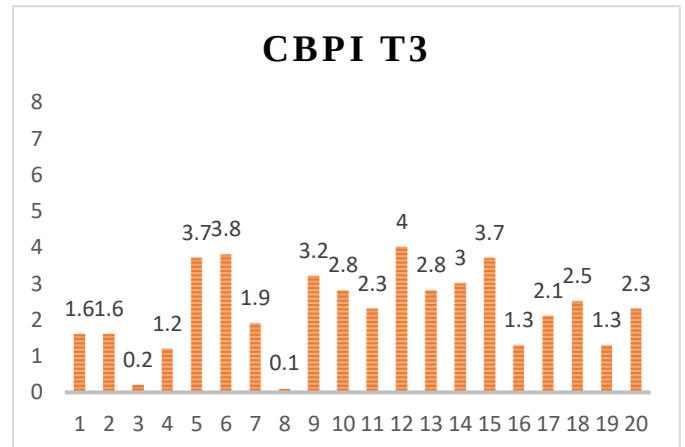


Gráfico 11: Gráfico representativo dos valores de CBPI em T3

Adicionalmente aos parâmetros anteriores, durante as reavaliações dos doentes foram também preenchidas duas escalas: a escala de dor e a escala de claudicação.

Quanto à escala de claudicação, verificou-se que em T0, 65% dos doentes tinha claudicação de grau 3, 20% de grau 4 e 15% de grau 5, enquanto que à saída do estudo (T3), 70% apresentava claudicação de grau 1 e 30% sem claudicação (gráficos 12 e 13).

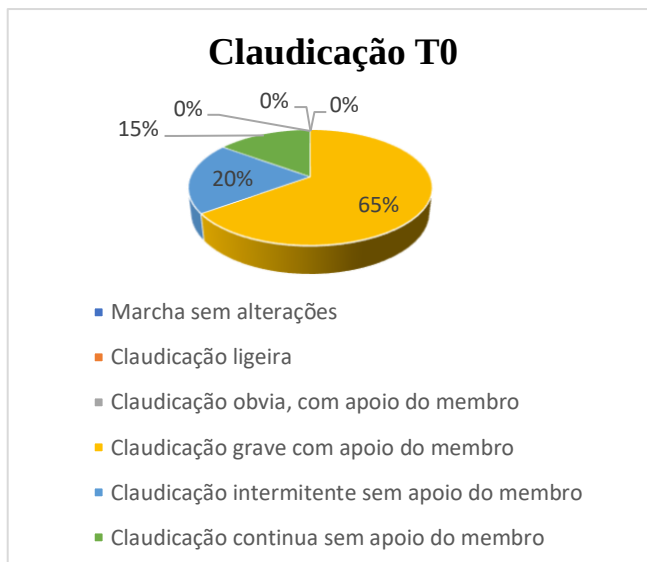


Gráfico 12: Gráfico representativo dos graus de claudicação em T0

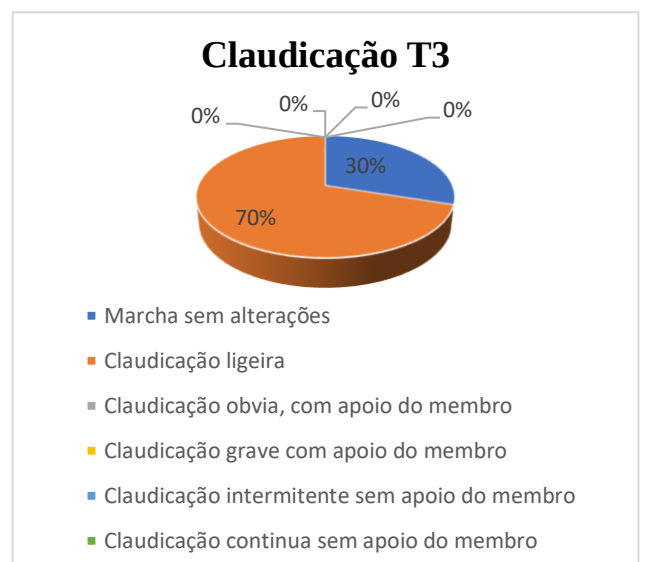


Gráfico 13: Gráfico representativo dos graus de claudicação em T3

Na escala de dor verificou-se na avaliação inicial (gráfico 14) 70% dos doentes apresentou dor de grau 4 ou 5 após a palpação, contrastando com a avaliação no final do

estudo, sendo esta 55% dos cães sem manifestação de dor à palpação, e os restantes 40% apresentaram dor ligeira (gráfico 15).

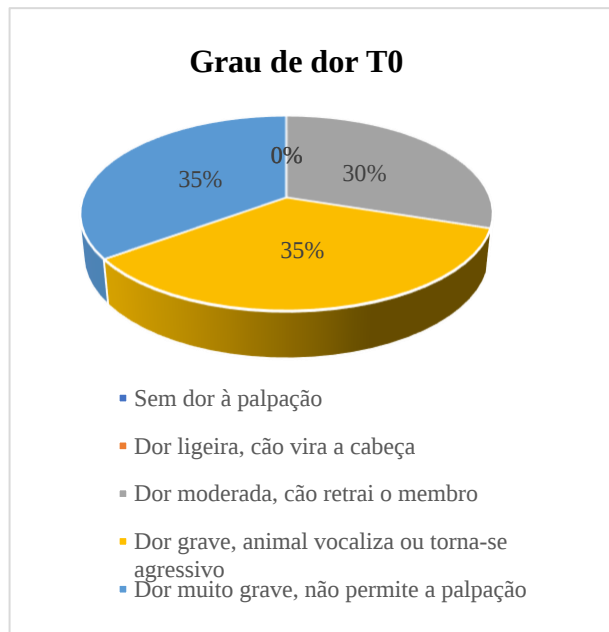


Gráfico 14: Gráfico representativo dos graus de dor em T0

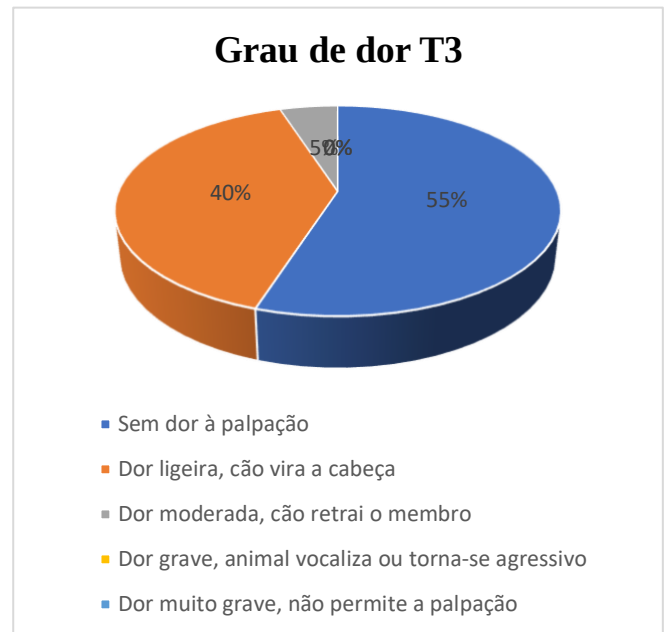


Gráfico 15: Gráfico representativo dos graus de dor em T3

No estudo foi ainda efetuada a comparação dos graus de dor em relação aos níveis sanguíneos de cortisol para a amostra (n=20). Para tal comparação devemos interpretar o gráfico 16 em seguida, que demonstra um decréscimo acentuado ao longo do período de estudo.

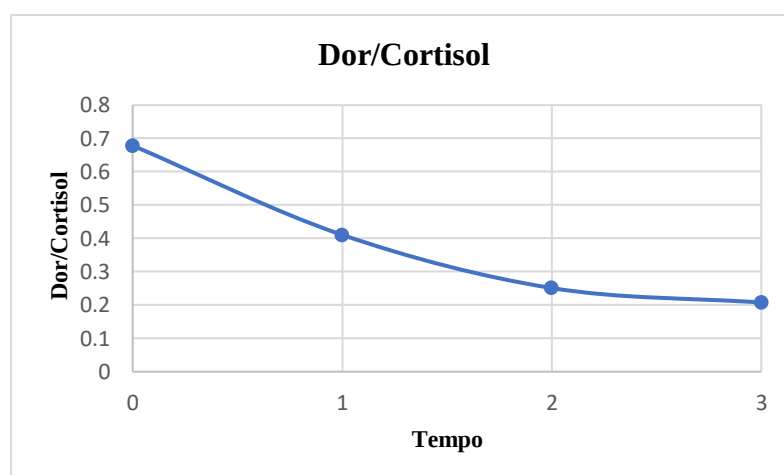


Gráfico 16: Gráfico representativo da evolução dor/cortisol durante o tempo de estudo

Na comparação da relação entre do grau de claudicação e os níveis sanguíneos de cortisol foi obtido um decréscimo, como demonstrado no gráfico 17.

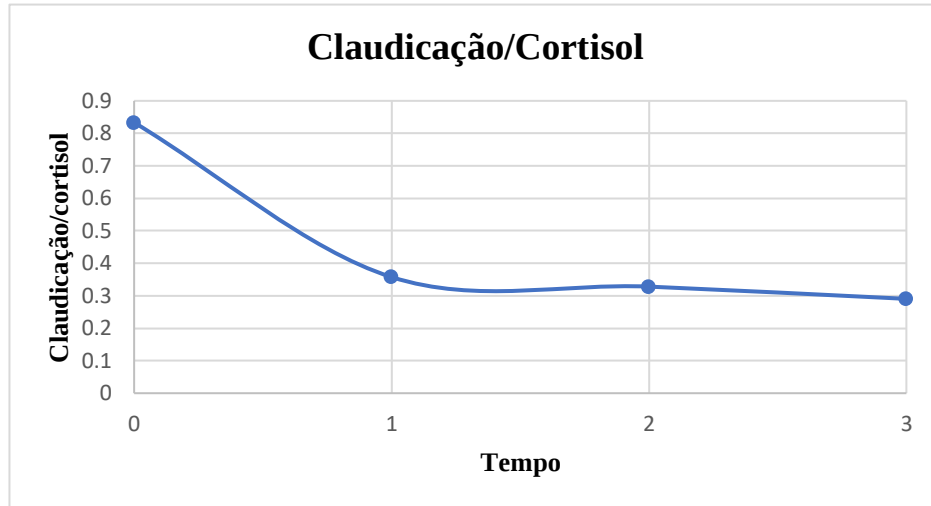


Gráfico 17: Gráfico representativo da evolução claudicação/cortisol durante o tempo de estudo

O mesmo se realizou para o grau de dor e os níveis de PCR obtendo uma linha com evidente decréscimo, pois na segunda semana a média dos níveis de correlação de dor/PCR foi de 1, contrastando com 2,5 da entrada.

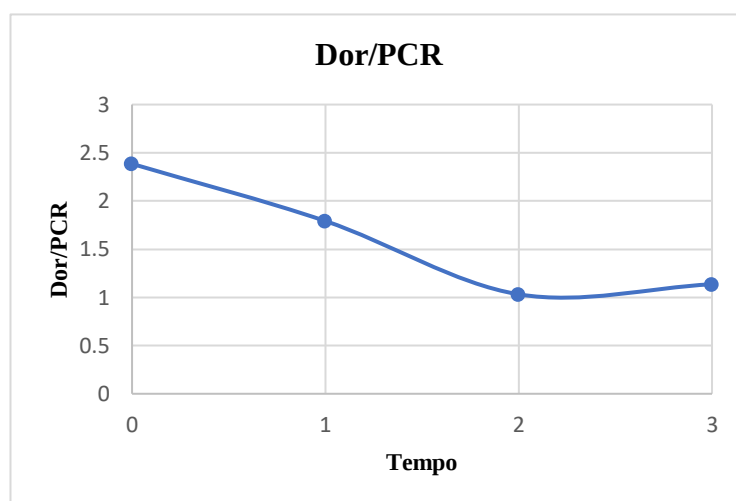


Gráfico 18: Gráfico representativo da evolução dor/PCR durante o tempo de estudo

Por fim avaliou-se a relação entre o grau de claudicação e os níveis sanguíneos de PCR, tendo na segunda semana níveis de correlação claudicação/PCR inferiores a 1,5 enquanto que na entrada eram de 3.

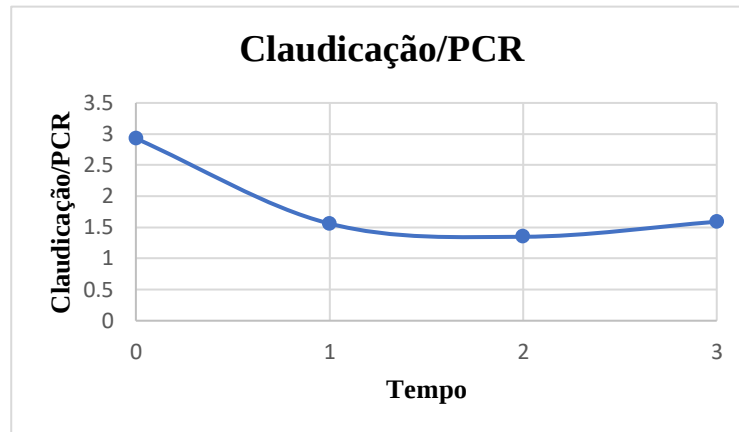


Gráfico 19: Gráfico representativo da evolução claudicação/PCR durante o tempo de estudo

No estudo avaliou-se as diferenças entre os possíveis marcadores da dor e da claudicação efetuados (nível sanguíneo de cortisol e PCR, grau de dor e claudicação) e as semanas de tratamento. Avaliando, como se pode verificar no gráfico 20 aos 8 dias, aos 15 dias e por fim aos 30 dias. Podemos ainda obter a informação que os doentes no dia 15 obtiveram uma alteração de 31% no cortisol, 58% da dor.

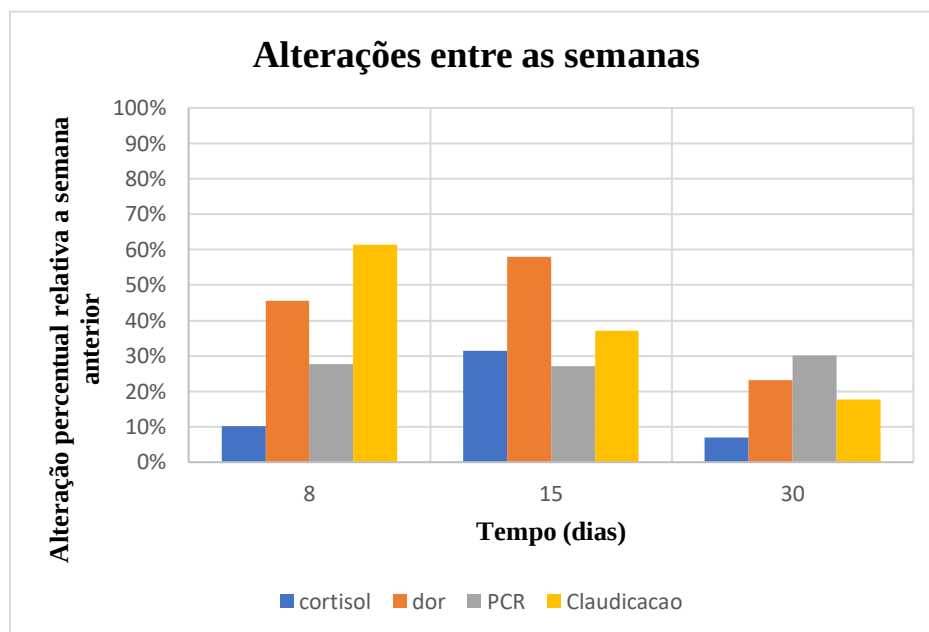


Gráfico 20: Alteração dos parâmetros em estudo entre as semanas

Com o mesmo raciocínio foi efetuado o gráfico 21. Este apresenta a comparação das alterações quanto ao cortisol, dor, PCR e claudicação no final do estudo quando comparado com o seu início, na admissão ao estudo. No prolongamento da análise dos dados pode verificar-se que houve uma redução de 43% do cortisol, 82% da dor, 63% do PCR e 80% da claudicação no dia 30 do estudo.

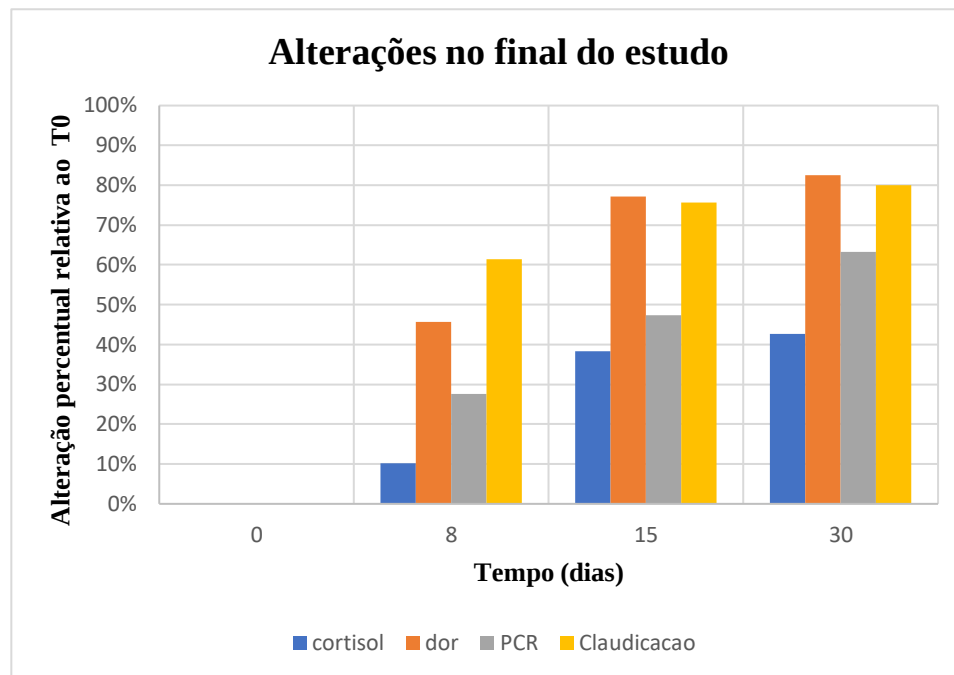


Gráfico 21: Alteração dos parâmetros em estudo entre o dia 0 e o dia 30

No estudo, de modo a enriquecer a avaliação dos dados obtidos foi aplicado o teste de correlação de Pearson, onde é possível observar que existe relação direta entre as variáveis ($R=1$). A relação direta entre as diferentes variáveis, como se pode verificar no gráfico 22 e na tabela 9 são próximos de $r=1$ destacando a claudicação e a dor com valores de $r= 0,97$, a dor e a PCR com valor de $r=0,98$ e dor e o cortisol com $r=0,95$.

Tabela 9: Valores de correlação de Pearson

	Dor	Claudicação	Cortisol	PCR
Dor		0,97	0,95	0,98
Claudicação	0,97		0,85	0,94
Cortisol	0,95	0,85		0,96
PCR	0,98	0,93	0,96	

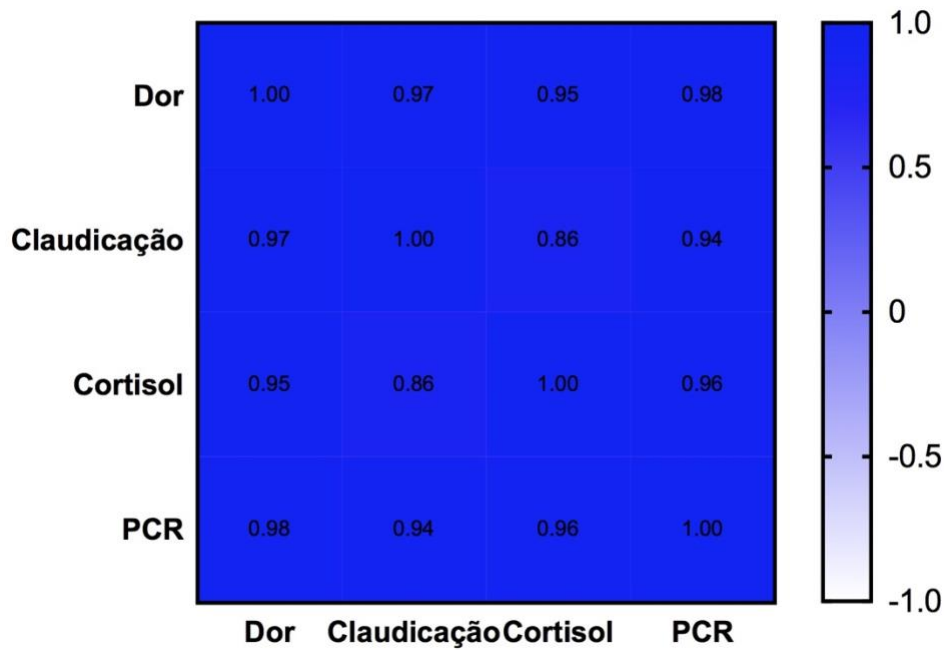


Gráfico 22: Gráfico demonstrativo da correlação de Pearson

No que se refere à análise estatística com o teste de correlação de Pearson obtivemos valores de *p-value* indicativos de relações entre categorias significativas e até mesmo com elevada significância.

Neste estudo podemos confirmar a relação de dois sinais clínicos pois existe uma significância estatística ($P = 0,031$) entre o grau de claudicação e o grau de dor. Na correlação entre os valores séricos de PCR e o grau de dor foi encontrada elevada significância estatística ($P = 0,009$). Já a relação entre níveis séricos de cortisol e o grau de dor demonstrou significância estatística ($P = 0,024$) (tabela 10).

Tabela 10: Valores de *p-value*

	Dor	Claudicação	Cortisol	PCR
Dor		0,013(*)	0,024(*)	0,009(**)
Claudicação	0,013(*)		0,072(ns)	0,031(*)
Cortisol	0,024(*)	0,072(ns)		0,020(*)
PCR	0,009(**)	0,031(*)	0,020(*)	

3. Discussão

A OA é uma das principais causas de dor crónica na espécie canina. A dor produzida por este processo, resulta tanto de inflamação ativa, como de uma componente maladaptativa causada por sensibilização central. O tratamento da dor produzida pela OA pode-se revelar desafiante e implicar uma abordagem multimodal, com recurso a AINES, gabapentina, amitriptilina, entre outros (Brioschi *et al.*, 2020). No entanto, na atualidade existe falta de consenso na abordagem terapêutica mais adequada para a dor resultante da OA. Desta forma existe uma continua necessidade de pesquisa para encontrar alternativas terapêuticas tais como o CBD (Brioschi *et al.*, 2020). Nas últimas três décadas, com a descoberta do sistema endocanabinoide e das propriedades farmacológicas do CBD, este passou a representar uma opção terapêutica atrativa em cães com OA (Brioschi *et al.*, 2020).

No presente estudo, os animais apresentaram uma média de idades de 9 anos, este valor deve-se ao facto de terem sido selecionados cães com doença articular degenerativa ou OA mais grave. De acordo com a literatura veterinária (Anderson *et al.*, 2020), a OA na espécie canina pode encontrar-se em qualquer idade, mas apresenta maior incidência na população geriátrica, logo os nossos resultados vão de encontro ao esperado.

Quanto ao peso, a média foi de 30,1 kg, este resultado está associado à presença na amostra de raças de médio e grande porte, não se podendo também descartar a possível relação entre o aumento de peso e o desenvolvimento/ agravamento de patologias articulares associadas a OA, tais como a displasia da anca ou a rutura do ligamento cruzado cranial (Adams *et al.*, 2011).

Outro aspeto importante que podemos constatar, é que a nossa amostra, apresenta uma variabilidade racial com predominância das raças de grande porte (Labrador, Pastor Alemão, Cane Corso e Rottweiler). De acordo com a literatura veterinária, estas raças têm uma predisposição mais acentuada para o desenvolvimento progressivo de OA associado a doenças hereditárias tais como a displasia da anca (Lavrijsen *et al.*, 2014).

A análise aos valores do cortisol no decorrer deste estudo permitiu verificar que os valores sanguíneos de cortisol de T0 ma maioria dos doentes (exceto dois) foram superiores quando comparados com a última medição do mesmo (T3). Na análise da correlação entre o cortisol e a dor, foi visível uma diminuição do cortisol e da dor até à segunda semana. Estes resultados estão de acordo com um trabalho de Aguilera, (2012), no qual o autor refere que após um estímulo de stress, principalmente se este tiver uma

manifestação crónica, os níveis de stress e provavelmente os níveis sanguíneos de cortisol voltam a tender para a normalidade 10 a 15 dias após o final da manifestação do quinto sinal vital, ou seja a dor.

A escolha do cortisol como biomarcador do stress induzido pela dor, tem sido utilizado em investigação há mais uma década, tendo como critério a ética pois é um procedimento não invasivo podendo ser recolhido também nas fezes, saliva, urina (Bodnariu, 2008) e pêlo, sendo este ultimo de realização rápida, simples, económica e ainda menos invasiva.(Mesarcova *et al.*, 2017). Devido ao facto da cor do pelo variar segundo as raças, o resultado final torna-se de difícil interpretação, pois pelos escuros têm uma quantidade inferior de cortisol do que pelos mais claros. Ainda de acordo com um trabalho de Svendsen & Sondergaard, (2014) existe uma relação estatisticamente significativa entre a cor do pelo e a concentração de cortisol nos cães.

No presente estudo verificou-se na relação entre a claudicação e o cortisol, um comportamento ao longo das semanas de tratamento idêntico ao da curva da dor/cortisol, pois a partir da segunda semana a relação dor/cortisol e claudicação/cortisol tem uma tendência para normalizar.

Na avaliação comparativa entre o biomarcador PCR na admissão ao estudo (T0) e PCR no final do estudo (T3), verificou-se uma diminuição exuberante, como por exemplo o doente número 16 em T0 apresentou 2,5ug/dl tendo em T3 0,5ug/dl, ou seja, cerca de um quinto da concentração sanguínea.

Quando à relação dor/PCR, a linha evolutiva a nível temporal apresentou decréscimo até à segunda semana da terapêutica médica, passando da segunda semana para a terceira em *plateau*.

Na correlação entre claudicação/PCR ao longo das 4 semanas de estudo verificou-se quanto a esta relação diminuição na primeira semana, ficando em valores semelhantes ao longo do restante tempo. Este facto pode ser determinado pela etiologia da claudicação, pois esta pode ter caráter primordial na dor crónica e não na inflamação, pois como sabemos a PCR é um marcador inespecífico na infeção/inflamação e ainda do sistema imune inato. (Yao *et al.*, 2019)

O protocolo farmacológico do estudo usou a dose de 5mg/kg BID, PO, sendo esta dose ligeiramente superior à prescrita por Kogan *et al.*, 2020, no tratamento de OA. No entanto, é uma dose terapêutica segura que procura evitar os efeitos secundários do CBD-

THC, isto de acordo com um trabalho de Vaughn *et al.*, 2020, em que os autores investigaram um intervalo terapêutico abrangente compreendido entre 2-62 mg/kg.

Já num trabalho de Costa *et al.*, 2007, os autores administraram CBD a 2,5 a 20 mg/Kg, PO com o objetivo de controlar dor neuropática, no entanto, para controlar dor com etiologia inflamatória a dose administrada foi de 20mg/kg. Mais uma vez, a dose terapêutica de CBD utilizada no nosso estudo enquadra-se dentro das linhas orientativas que permitem redução da hiperalgesia com ativação dos CBDs nos recetores TRPV1.

Se compararmos a dose terapêutica de 5mg/kg BID prescrita para os nossos doentes com presença de dor crónica, embora numa situação de agudização do processo degenerativo, portanto perante a cascata complexa inflamatória, com a dose elaborada no estudo de Brioschi *et al.*, (2020), não devemos deixar de aprofundar que o mesmo elaborou dos dois grupos de estudo que tinham como constante a administração de fármacos anti-inflamatórios esteroides ou não esteroides associados com gabapentina e amitriptilina, ou seja, um protocolo farmacológico multimodal, enquanto que o nosso pretendia que o CBD demonstrasse por si só um poder anti-inflamatório (Brioschi *et al.*, 2020). Ambos os estudos estão de acordo com o facto de a administração de CBD ter sido sempre bem tolerada e sem presença de efeitos secundários, principalmente os gastrointestinais. De referir que as vias de administração foram diferentes, pois para Brioschi *et al.*, 2020, a administração foi formulada em óleo e absorvida por via transmucosa oral.

Segundo Gamble *et al.*, 2018, perante a necessidade de controlo de dor crónica, a dose de 2 a 8 mg/kg, BID de óleo enriquecido de CBD permite atingir um estado de conforto e de mobilidade nos cães com OA. Este aspeto sai reforçado, pois foram encontrados recetores endocanabinoides no líquido sinovial e deste modo a dose escolhida para o nosso estudo está de acordo com a capacidade de possível decréscimo das enzimas COX e ainda agonismo do TRVP-1 por via vaniloide.(Bruni *et al.*, 2018; Gamble *et al.*, 2018; Richardson *et al.*, 2020).

Os tutores desempenharam um papel primordial pois são um veículo essencial na avaliação diária do doente e como tal fizeram os questionários CBPI a cada semana para descrever a funcionalidade e bem-estar dos doentes na semana anterior, tal como o utilizado por Brioschi *et al.*, 2020, por via e-mail ou em salas de consulta com os tutores. Esta escala da dor crónica permitiu elaborar o gráfico representativo à entrada e à saída do estudo, e foi possível constatar que se produziu em todos os doentes uma pontuação

mais baixa, sendo interpretado como uma melhor funcionalidade e consequentemente um aumento de qualidade de vida dos doentes (Brioschi *et al.*, 2020).

A relação entre médico veterinário e tutor deve ser profissional, mas também complementar, e o médico veterinário deve estar informado de modo a retirar as dúvidas existentes pelo tutor. No estudo de Kogan *et al.*, 2019, cerca de 83% dos médicos veterinários raramente ou nunca prescreveram produtos com CBD. A razão para tão elevada percentagem foi justificada por desconhecimento do efeito terapêutico e pelo seu efeito tóxico. Neste tipo de estudos é importante não ocorrerem efeitos secundários (Kogan *et al.*, 2019), e no nosso nenhum doente os apresentou.

Em medicina humana foi comprovado que a terapêutica por CBD é segura, um dos estudos foi efetuado em 400 pessoas que exibiam dor crónica, foi descrito que pode ser utilizado de forma prolongada e que reduz consideravelmente a dor permitindo elevada qualidade de vida (Gulbransen *et al.*, 2020). Assim, o uso do CBD em medicina humana necessita de regulamentação e de divulgação de informação sobre o potencial terapêutico e de bem estar do CBD, para que possa então ser cada vez mais aceite em medicina veterinária (Argueta *et al.*, 2020).

Em medicina veterinária a desordem do movimento pode ser derivada de diversas etiologias. No presente estudo, a desordem de movimento está associada a doença degenerativa, por esta razão, surge o sinal clínico de claudicação, 100% dos doentes em T0 tinham grau de claudicação superior a 2, enquanto que à saída em T3 70% apresentavam claudicação de grau 1 e 30% ausência deste sinal clínico. O mesmo ocorreu em relação ao grau de dor, em que 95% da população apresentava dor, contrastando com 55% dos doentes sem manifestação de dor e 40% apenas com manifestação de dor ligeira em T3. Tal pode ser justificado pela produção dos endocanabinóides AEA e 2-AG produzidos no tecido lesionado ativando os recetores canabinóides de modo a suprimir a dor e a inflamação (Woodhams *et al.*, 2017). O recetor endocanabinoide 2-AG tem um papel na diminuição da expressão aguda das IL-1 e IL-6 e TNF- α , para além do seu efeito antioxidante no ROS, portanto, o seu maior papel tem sido a regulação das condições inflamatórias do SNC e ainda em processos oxidativos, possivelmente modelados pelos astrócitos e a microglia (Riquelme-sandoval *et al.*, 2020).

Estudos referem que os endocanabinóides 2-AG e AEA foram encontradas no líquido sinovial em indivíduos com OA, não tendo o mesmo ocorrido em indivíduos saudáveis (Richardson *et al.*, 2008), sugerindo que a introdução dos canabinóides deve

ser avaliada no conceito multimodal. É de conhecimento científico que a presença e regulação dos recetores TRPV1 nos tecidos articulares incluindo a cartilagem pode ser efetuada pelos canabinóides, passando esta estimulação pelos canabinóides e recetores TRPV1 sendo esta uma promessa em relação á eficácia do manejo da dor.

Embora no presente estudo a via de absorção e o excipiente sejam questionáveis pois a formulação não era oleosa, mas tinha presente na composição do granulado diferentes ómegas, permitiu observar que os doentes na segunda semana obtiveram 31% de decréscimo em relação a concentração sanguínea de cortisol em relação à semana anterior e 58% de decréscimo na escala da dor em relação aos valores da semana anterior. Também se verificou que o pico de ação dos canabinóides ocorre geralmente na segunda semana de tratamento, pois não houve alterações significativas na comparação da segunda semana com a última semana. Segundo Wakshlag *et al.*, 2020, o excipiente com base em óleo de sésamo e lecitina demonstrou aumento da concentração e retenção de CBD e de THC, concluindo que para existir uma maior absorção e retenção das moléculas a base deverá ser em forma de óleo. Quando comparado o estudo de Wakshlag *et al.*, 2020 com o estudo aqui apresentado, podemos encontrar algumas semelhanças como por exemplo a base do Anibidiol® ser de ómegas 3 de 6 e de 9 que também são precursores de gorduras, apesar da sua formulação em granulado poder tornar a sua absorção total questionável (Wakshlag *et al.*, 2020).

Todos os doentes do estudo (n=20) obtiveram melhorias quanto a bem-estar e à mobilidade, e desde a admissão até à alta médica os biomarcadores analíticos diminuíram, tendo o cortisol sofrido uma redução de 43% e a PCR de 63%. Quando à escala de dor e claudicação, a redução foi de 82% e 80% respetivamente. Estes são valores interessantes, mas que devem ser interpretados de forma cuidadosa devido ao número reduzido da amostra do estudo, para além deste aspeto, todos os doentes no momento da admissão ao estudo tinham o biomarcador cortisol dentro do intervalo normal, sendo este de 2 a 6 ug/dl. Esta evidência analítica e clinica possivelmente deve-se ao efeito dos canabinóides atuarem nos recetores pré-sinápticos permitindo a sua libertação na membrana pós-sináptica dos axónios inibindo o influxo intracelular de cálcio (Riquelme-sandoval *et al.*, 2020), sabendo que este está diretamente relacionado com a libertação de neurotransmissores e deste modo ocorre a sua inibição. Temos que ter presente que os canabinóides são de rápida reabsorção assim como catabolização terminando com vida de ação curta (Silver, 2019; Riquelme-sandoval *et al.*, 2020).

A relação direta entre a dor/ PCR e a dor/cortisol correspondentemente com o valor de $r=0,98$ e $r=0,95$ reforçam a tendência de que se deve sugerir a prescrição dos canabinóides nos processos crónicos e agudizados. Para além dos valores do coeficiente de correlação, verificou-se também elevada significância estatística entre os valores séricos de PCR e o grau de dor ($P= 0,009$), assim como entre valores séricos de cortisol e o grau de dor ($P= 0,024$). Estes resultados talvez possam refletir o papel dessensibilizante, líder de atividade analgésica paradoxal (Atalay *et al.*, 2020), induzindo provavelmente um estado de anti-hiperalgesia em relação ao SNP (Sánchez-Aparicio *et al.*, 2020).

Sendo este um estudo preliminar e realizado em âmbito clínico teve algumas limitações, sendo as primeiras, o número reduzido de doentes e a ausência de grupo de controlo.

O nosso estudo podia ter sido elaborado com uma metodologia semelhante ao de Brioschi *et al.*, 2020, no entanto, nesse trabalho todos os doentes tiveram a administração de AINES juntamente com o CBD. No entanto a revisão bibliográfica realizada, permite concluir que esta associação seria discutível no nosso trabalho, pelo facto de existir um antagonismo entre os endocanabinóides e os recetores COX, ou seja no caso da administração dos dois em concomitância não poderiam ser tiradas conclusões porque não seria possível separar a ação terapêutica dos 2 fármacos.

Outra das limitações está associada ao facto de não se ter escolhido os marcadores com maior evidência de controlo para a OA, como por exemplo a IL-6 ou o TNF- α , mas neste estudo optou-se por se utilizar material de ambiente clínico.

Por fim, podemos também considerar que um dos aspetos que poderá ser melhorado em futuros estudos, relaciona-se com o facto de não se ter realizado ajuste da dose ao fim de 15 dias, período no qual é atingido o efeito *plateau*. De acordo com Kogan *et al.*, 2020, os canabinóides apresentam uma curva de dosagem bifásica, ou seja, que cada animal pode ter uma resposta diferente dependendo da dose, muito provavelmente alguns doentes precisariam de um ajuste da dose, dentro do intervalo terapêutico conhecido, para que continuassem a melhorar o quadro clínico.

4. Conclusão

Os canabinóides mostraram ter um efeito terapêutico positivo em animais com OA. Para que a sua utilização passe a ser realizada com maior frequência, torna-se necessário o desenvolvimento de novos estudos e a criação de regulamentação por parte das entidades responsáveis, para que possa criar confiança por parte do médico veterinário na prescrição deste tipo de produtos, e uma maior confiança e aceitação por parte do tutor.

A criação desta regulamentação, irá conduzir consequentemente uma maior divulgação do CBD e informação do médico veterinário e como tal uma prescrição cada vez mais adequada a cada doente.

Através do nosso estudo podemos concluir que os canabinóides são seguros na dose de 5mg/kg BID, PO e que aportam melhorias na qualidade de vida dos doentes, melhorando o grau de dor e de mobilidade, sem efeitos secundários descritos durante o período do mesmo, sugerindo assim que os canabinóides podem ser utilizados como terapêutica isolada em casos de dor crónica.

Referências Bibliográficas

- 1) Adams, P., Bolus, R., Middleton, S., Moores, A. P., & Grierson, J. (2011). Influence of signalment on developing cranial cruciate rupture in dogs in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, 52(7), 347–352. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01073.x>
- 2) Aguilera, G. (2012). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and neuroendocrine responses to stress. *Handbook of Neuroendocrinology*, 175–196. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375097-6.10008-3>
- 3) Akdis, M., Aab, A., Altunbulakli, C., Azkur, K., Costa, R. A., Cramer, R., Duan, S., Eiwegger, T., Eljaszewicz, A., Ferstl, R., Frei, R., Garbani, M., Globinska, A., Hess, L., Huitema, C., Kubo, T., Komlosi, Z., Konieczna, P., Kovacs, N., ... Akdis, C. A. (2016). Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(4), 984–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033>
- 4) Amin M.R., & Ali DW. (2019). Pharmacology of Medical Cannabis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1162, 151–165.
- 5) Anderson, K. L., Zulch, H., O'Neill, D. G., Meeson, R. L., & Collins, L. M. (2020). Risk factors for canine osteoarthritis and its predisposing arthropathies: A systematic review. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00220>
- 6) Argueta, D. A., Ventura, C. M., Kiven, S., Sagi, V., & Gupta, K. (2020). A Balanced Approach for Cannabidiol Use in Chronic Pain. *Frontiers in Pharmacology*, 11(April), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00561>
- 7) Atalay, S., Jarocka-karpowicz, I., & Skrzydlewska, E. (2020). Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. *Antioxidants*, 9(1), 1–21. <https://doi.org/10.3390/antiox9010021>
- 8) Battista, N., Tommaso, M. Di, Bari, M., & Maccarrone, M. (2012). The endocannabinoid system: An overview. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6(FEBRUARY 2012), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00009>
- 9) Bell, A. (2018). The neurobiology of acute pain. *Veterinary Journal*, 237, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.05.004>
- 10) Bergman, M. E., Davis, B., & Phillips, M. A. (2019). Medically Useful Plant

- Terpenoids: Biosynthesis, Occurrence, and Mechanism of Action. *Molecules*, 1–23.
- 11) Bodnariu, A. (2008). Indicators of stress and stress assessment in dogs. *Lucrari Stiintifice - Universitatea de Stiinte Agricole a Banatului Timisoara, Medicina Veterinara*, 41(2000), 20–26.
 - 12) Brioschi, F. A., Di Cesare, F., Gioeni, D., Rabbogliatti, V., Ferrari, F., D'urso, E. S., Amari, M., & Ravasio, G. (2020). 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*, 10(9), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ani10091505>
 - 13) Bruni, N., Pepa, C. Della, Oliaro-Bosso, S., Pessione, E., Gastaldi, D., & Dosio, F. (2018). Cannabinoid delivery systems for pain and inflammation treatment. *Molecules*, 23(10). <https://doi.org/10.3390/molecules23102478>
 - 14) Burstein, S. (2015). Cannabidiol (CBD) and its analogs: A review of their effects on inflammation. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 23(7), 1377–1385. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.059>
 - 15) Carvalho, C. R. de, Franco, P. L. C., Eidt, I., Hoeller, A. A., & Walz, R. (2017). VITTALLE : Revista de Ciências da Saúde. *VITTALLE - Revista de Ciências Da Saúde*, 29(1), 54–63. <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/6292/4740>
 - 16) Choi, H. M., Doss, H. M., & Kim, K. S. (2020). Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4). <https://doi.org/10.3390/ijms21041219>
 - 17) Cristino, L., Bisogno, T., & Di Marzo, V. (2020). Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 16(1), 9–29. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>
 - 18) della Rocca, G., & Di Salvo, A. (2020). Hemp in Veterinary Medicine: From Feed to Drug. *Frontiers in Veterinary Science*, 7(July), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00387>
 - 19) Elgueta, R., Benson, M. J., Vries, V. C. De, Noelle, R. J., & Noelle, R. J. (2009). *CD40L Immu Rev, 2009.pdf*. 229, 152–172.
 - 20) Erridge, S., Mangal, N., Salazar, O., Pacchetti, B., & Sodergren, M. H. (2020). Cannflavins – From plant to patient: A scoping review. *Fitoterapia*, 146(July), 104712. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104712>

- 21) Falcato Vecina, J., Formaggio Patrício, R., & César Ciarlini, P. (2006). Importância do fibrinogênio plasmático na identificação de processos inflamatórios de cães. *Ciência Veterinária Nos Trópicos*, 9(1), 31–35.
- 22) Fillingim, R. B., Loeser, J. D., Baron, R., & Edwards, R. R. (2016). Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *Journal of Pain*, 17(9), T10–T20. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.08.010>
- 23) Gamble, L.-J., Boesch, J. M., Frye, C. W., Schwark, W. S., Mann, S., Wolfe, L., Brown, H., Berthelsen, E. S., & Wakshlag, J. J. (2018). Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 5(July), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00165>
- 24) Germolec, D. R., Shipkowski, K. A., Frawley, R. P., & Evans, E. (2018). Markers of inflammation. *Methods in Molecular Biology*, 1803, 57–79. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5
- 25) Greene, S. A. (2010). Chronic Pain: Pathophysiology and Treatment Implications. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25(1), 5–9. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.10.009>
- 26) Gupta, P., & Bhatia, V. (2008). Corticosteroid physiology and principles of therapy. *Indian Journal of Pediatrics*, 75(10), 1039–1044. <https://doi.org/10.1007/s12098-008-0208-1>
- 27) Hellhammer, D. H., Wüst, S., & Kudielka, B. M. (2009). Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*, 34(2), 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.10.026>
- 28) HELLYER, P., RODAN, I., BRUNT, J., DOWNING, R., HAGEDORN, J., & ROBERTSON, S. (2007). AAHA/AAFP pain management guidelines
HELLYER, P., RODAN, I., BRUNT, J., DOWNING, R., HAGEDORN, J., & ROBERTSON, S. (2007). AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of Feline ...*, 9(6), 466–480. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.09.0.> *Journal of Feline ...*, 9(6), 466–480.
[papers3://publication/uuid/79E9B370-468D-439F-95CF-15A555CB3A63%5Cnhttp://jfm.sagepub.com/lookup/doi/10.1016/j.jfms.2007.09.001%5Cnpapers3://publication/doi/10.1016/j.jfms.2007.09.001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/publication/15A555CB3A63%5Cnhttp://jfm.sagepub.com/lookup/doi/10.1016/j.jfms.2007.09.001%5Cnpapers3://publication/uuid/79E9B370-468D-439F-95CF-15A555CB3A63%5Cnhttp://jfm.sagepub.com/lookup/doi/10.1016/j.jfms.2007.09.001%5Cnpapers3://publication/doi/10.1016/j.jfms.2007.09.001)
- 29) Hernandez-Avalos, I., Mota-Rojas, D., Mora-Medina, P., Martínez-Burnes, J., Casas Alvarado, A., Verduzco-Mendoza, A., Lezama-García, K., & Olmos-

- Hernandez, A. (2019). Review of different methods used for clinical recognition and assessment of pain in dogs and cats. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 7(1), 43–54. <https://doi.org/10.1080/23144599.2019.1680044>
- 30) Hurter, K., Spreng, D., Rytz, U., Schawalder, P., Ott-Knüsel, F., & Schmökel, H. (2005). Measurements of C-reactive protein in serum and lactate dehydrogenase in serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis. *Veterinary Journal*, 169(2), 281–285. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2004.01.027>
- 31) Idris, A. I., & Ralston, S. H. (2012). Role of cannabinoids in the regulation of bone remodeling. *Frontiers in Endocrinology*, 3(NOV), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00136>
- 32) Ishioka, K., Suzuki, Y., Tajima, K., Ohtaki, S., Miyabe, M., Takasaki, M., Mori, A., Momota, Y., Azakami, D., & Sako, T. (2013). Monocyte chemoattractant protein-1 in dogs affected with neoplasia or inflammation. *Journal of Veterinary Medical Science*, 75(2), 173–177. <https://doi.org/10.1292/jvms.12-0169>
- 33) Klaumann, P. R., Wouk, A. F. P. F., & Sillas, T. (2008). Patofisiologia da dor. *Archives of Veterinary Science*, 13(1), 1–12.
- 34) Kogan, L., Hellyer, P., & Downing, R. (2020). *The Use os Cannabidiol-Rich Hemp Oil to Treat Canine Osteoarthritis-Related Pain: A Pilot Study*. 58, 1–11.
- 35) Kogan, L., Schoenfeld-Tacher, R., Hellyer, P., & Rishniw, M. (2019). US veterinarians' knowledge, experience, and perception regarding the use of cannabidiol for canine medical conditions. *Frontiers in Veterinary Science*, 5(JAN), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00338>
- 36) Lamont, L. A., Tranquilli, W. J., & Grimm, K. A. (2000). Physiology of pain. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 30(4), 703–728. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(08\)70003-2](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(08)70003-2)
- 37) Landa, L. (2012). Pain in domestic animals and how to assess it: A review. *Veterinarni Medicina*, 57(4), 185–192. <https://doi.org/10.17221/5915-VETMED>
- 38) Lascelles, B. D. X., Brown, D. C., Conzemius, M. G., Gill, M., Oshinsky, M. L., & Sharkey, M. (2019a). Measurement of chronic pain in companion animals: Discussions from the Pain in Animals Workshop (PAW) 2017. *Veterinary Journal*, 250, 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.07.001>
- 39) Lascelles, B. D. X., Brown, D. C., Conzemius, M., Gill, M., Oshinsky, M. L., &

- Sharkey, M. (2019b). Measurement of chronic pain in companion animals: Priorities for future research and development based on discussions from the Pain in Animals Workshop (PAW) 2017. *The Veterinary Journal*, 252, 105370. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105370>
- 40) Lavrijsen, I. C. M., Leegwater, P. A. J., Martin, A. J., Harris, S. J., Tryfonidou, M. A., Heuven, H. C. M., & Hazewinkel, H. A. W. (2014). Genome wide analysis indicates genes for basement membrane and cartilage matrix proteins as candidates for hip dysplasia in labrador retrievers. *PLoS ONE*, 9(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087735>
- 41) Luciana, M., Melo, A. De, Batista, A. M., Santos, G. S., Silva, B. M., Celuta, M., & Viana, M. (2017). 530 2017. 530–543. <https://doi.org/10.18677/EnciBio>
- 42) Mcgrath, S., Bartner, L. R., Rao, S., Kogan, L. R., & Hellyer, P. W. (2018). *Scientific Report*. 52.
- 43) McPartland DO, M. & E. B. R. M. (2008). Journal of Cannabis Marijuana Use in HIV-Positive and AIDS Patients. *Cannabis and Cannabis Extracts, Journal of Cannabis Therapeutics*, 1:3-4, 1:3-4,(October 2014), 103–132. <https://doi.org/10.1300/J1175v01n03>
- 44) Mesarcova, L., Kottferova, J., Skurkova, L., Leskova, L., & Kmecova, N. (2017). Analysis of cortisol in dog hair - a potential biomarker of chronic stress: A review. *Veterinarni Medicina*, 62(7), 363–376. <https://doi.org/10.17221/19/2017-VETMED>
- 45) Micale, V., & Drago, F. (2018). Endocannabinoid system, stress and HPA axis. *European Journal of Pharmacology*, 834, 230–239. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.039>
- 46) Mojgan Aghazadeh Tabrizi, Pier Giovanni Baraldi, Stefania Baraldi, S. G., & Stefania Merighi, and P. A. B. (2016). Medicinal Chemistry, Pharmacology, and Clinical Implications of TRPV1 Receptor Antagonists. *Medicinal Research Reviews*. <https://doi.org/10.1002/med>
- 47) Moore, S. A. (2016). Managing neuropathic pain in dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 3(FEB), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00012>
- 48) Nelson, R., & Couto, C. G. (2015). *Medicina interna de pequenos animais*. Elsevier Brasil.

- 49) Osorio-Carmona, E., & de Faria Rezende, C. M. (2014). Osteoartrose: aspectos clínicos e novas perspectivas terapêuticas baseadas na terapia regenerativa. *Veterinaria y Zootecnia*, 8(2), 49–71. <https://doi.org/10.17151/vetzo.2014.8.2.4>
- 50) Pawluski, J., Jegó, P., Henry, S., Bruchet, A., Palme, R., Coste, C., & Hausberger, M. (2017). Low plasma cortisol and fecal cortisol metabolite measures as indicators of compromised welfare in domestic horses (*Equus caballus*). *PLoS ONE*, 12(9), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182257>
- 51) Penha, E. M., Julião, L. R., Cavalcante, P. B., Barreto, L. C., Larangeira, D. F., Soares, M. P. B., & Barrouin-Melo, S. M. (2015). Uso Do Plasma Rico Em Plaquetas No Tratamento Da Doença Articular Degenerativa Em Cão: Relato De Caso. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia Da UNIPAR*, 17(2), 139–144. <https://doi.org/10.25110/arqvet.v17i2.2014.4932>
- 52) Pertwee, R. G. (2008). The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids. *Drug Addiction: From Basic Research to Therapy*, 7(3), 637–686. https://doi.org/10.1007/978-0-387-76678-2_38
- 53) Porro, C., Cianciulli, A., & Panaro, M. A. (2020). The regulatory role of IL-10 in neurodegenerative diseases. *Biomolecules*, 10(7), 1–15. <https://doi.org/10.3390/biom10071017>
- 54) Reid, J., Nolan, A. M., & Scott, E. M. (2018). Measuring pain in dogs and cats using structured behavioural observation. *Veterinary Journal*, 236, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.04.013>
- 55) Renberg, W. C. (2005). Pathophysiology and management of arthritis. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 35(5 SPEC. ISS.), 1073–1091. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2005.05.005>
- 56) Richardson, D., Pearson, R. G., Kurian, N., Latif, M. L., Garle, M. J., Barrett, D. A., Kendall, D. A., Scammell, B. E., Reeve, A. J., & Chapman, V. (2008). Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*, 10(2), 1–14. <https://doi.org/10.1186/ar2401>
- 57) Richardson, D., Pearson, R. G., Kurian, N., Latif, M. L., Garle, M. J., Barrett, D. A., Kendall, D. A., Scammell, B. E., Reeve, A. J., Chapman, V., Saufi, M., Lavrijsen, I. C. M., Leegwater, P. A. J., Martin, A. J., Harris, S. J., Tryfonidou,

- M. A., Heuven, H. C. M., Hazewinkel, H. A. W., Adams, P., ... Kmecova, N. (2020). Cannabinoid Delivery Systems for Pain and Inflammation Treatment. *Neuropharmacology*, 10(7), 1–14. <https://doi.org/10.3390/molecules23102478>
- 58) Riquelme-sandoval, A., Sá-ferreira, C. O. De, Miyakoshi, L. M., & Morena, M. (2020). *New Insights Into Peptide Cannabinoids : Structure , Biosynthesis and Signaling*. 11(December). <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.596572>
- 59) Ronchetti, S., Migliorati, G., & Delfino, D. V. (2017). Association of inflammatory mediators with pain perception. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 96(August), 1445–1452. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.001>
- 60) Sánchez-Aparicio, P., Florán, B., Rodríguez Velázquez, D., Ibancovich, J. A., Varela Guerrero, J. A., & Recillas, S. (2020). Cannabinoids CB2 Receptors, One New Promising Drug Target for Chronic and Degenerative Pain Conditions in Equine Veterinary Patients. *Journal of Equine Veterinary Science*, 85, 102880. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.102880>
- 61) Silver, R. J. (2019). The Endocannabinoid System of Animals. *Animals*, 9(9), 686. <https://doi.org/10.3390/ani9090686>
- 62) Sneddon, L. U., Elwood, R. W., Adamo, S. A., & Leach, M. C. (2014). Defining and assessing animal pain. *Animal Behaviour*, 97(October), 201–212. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2014.09.007>
- 63) Sousa, E. M. De. (2009). AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA AGUDA DE CAMUNDONGOS C57BL/6 E BALB/c FRENTE À INFECÇÃO POR *Mycobacterium massiliense*. *Annu Rev Neurosci*, 32, 1–32. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135531>.Neuropathic
- 64) Turner, M. D., Nedjai, B., Hurst, T., & Pennington, D. J. (2014). Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1843(11), 2563–2582. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.05.014>
- 65) Vaughn, D., Kulpa, J., & Paulionis, L. (2020). Preliminary Investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 7(February), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00051>
- 66) Verrico, C. D., Wesson, S., Konduri, V., Hofferek, C. J., Vazquez-perez, J., Blair, E., Jr, K. D., Salimpour, P., Decker, W. K., & Halpert, M. M. (2020). Study of

- Daily Cannabidiol for the Treatment of Canine Osteoarthritis Pain. *Pain*, 00(00).
- 67) Vojtkovská, V., Voslášková, E., & Večerek, V. (2020). Methods of assessment of the welfare of shelter cats: A review. *Animals*, 10(9), 1–34. <https://doi.org/10.3390/ani10091527>
- 68) Wakshlag, J. J., Schwark, W. S., Deabold, K. A., Talsma, B. N., Cital, S., Lyubimov, A., Iqbal, A., & Zakharov, A. (2020). Pharmacokinetics of Cannabidiol, Cannabidiolic Acid, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, Tetrahydrocannabinolic Acid and Related Metabolites in Canine Serum After Dosing With Three Oral Forms of Hemp Extract. *Frontiers in Veterinary Science*, 7(September), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00505>
- 69) Waritani, T., Cutler, D., & Chang, J. (2020). Development of canine C-reactive protein assays. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 62(1), 10–14. <https://doi.org/10.1186/s13028-020-00549-9>
- 70) White Kate. (2013). *Pain Management in Veterinary Practice* (M. C. Egger, L. Lydia, & D. Tom (eds.); 2014th ed.).
- 71) Williams, A. C. D. C., & Craig, K. D. (2016). Updating the definition of pain. *Pain*, 157(11), 2420–2423. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000613>
- 72) Woodhams, S. G., Chapman, V., Finn, D. P., Hohmann, A. G., & Neugebauer, V. (2017). The cannabinoid system and pain. *Neuropharmacology*, 124, 105–120. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.06.015>
- 73) Yao, Z. Y., Zhang, Y., & Wu, H. Bin. (2019). Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation. *Inflammation Research*, 68(10), 815–823. <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01269-1>

Anexos

Anexo 1: Escalas de dor aguda

Anexo 1.1: Escalas de dor objetivas

Escala composta de dor de Glasgow (GCMPS): Escala de dor validada para avaliar a dor aguda em cães. Baseia-se numa pontuação mediante o comportamento do doente. É composta por sete características- comportamento e reações em relação às pessoas, postura, mobilidade, atividade, resposta a estímulos externos, tratamento da área dolorosa e vocalizações.

Escala composta de dor de Glasgow – Forma abreviada (GCMPS-SF): Surgiu como uma modificação abreviada da GCMPS para que seja mais prática e específica em situações de dor aguda nas quais o doente deverá receber tratamento analgésico de forma urgente.

SHORT FORM OF THE GLASGOW COMPOSITE PAIN SCALE			
Dog's name _____			
Hospital Number _____		Date / / Time	
Surgery Yes/No (delete as appropriate)			
Procedure or Condition _____			
In the sections below please circle the appropriate score in each list and sum these to give the total score.			
A. Look at dog in Kennel			
Is the dog?			
(i)		(ii)	
Quiet	0	Ignoring any wound or painful area	0
Crying or whimpering	1	Looking at wound or painful area	1
Groaning	2	Licking wound or painful area	2
Screaming	3	Rubbing wound or painful area	3
		Chewing wound or painful area	4
In the case of spinal, pelvic or multiple limb fractures, or where assistance is required to aid locomotion do not carry out section B and proceed to C. Please tick if this is the case ☐ then proceed to C.			
B. Put lead on dog and lead out of the kennel.		C. If it has a wound or painful area including abdomen, apply gentle pressure 2 inches round the site.	
When the dog rises/walks is it?		Does it?	
(iii)		(iv)	
Normal	0	Do nothing	0
Lame	1	Look round	1
Slow or reluctant	2	Flinch	2
Stiff	3	Growl or guard area	3
It refuses to move	4	Snap	4
		Cry	5
D. Overall			
Is the dog?		Is the dog?	
(v)		(vi)	
Happy and content or happy and bouncy	0	Comfortable	0
Quiet	1	Unsettled	1
Indifferent or non-responsive to surroundings	2	Restless	2
Nervous or anxious or fearful	3	Hunched or tense	3
Depressed or non-responsive to stimulation	4	Rigid	4
© University of Glasgow		Total Score (i+ii+iii+iv+v+vi) = _____	

Figura 7: Escala abreviada de Glasgow

Escala de Dor da Universidade de Melbourne (UMPS): Avalia a dor em cães, considerando o seu comportamento e constantes fisiológicas como base de avaliação.

Categoria	Descrição	Valor
1- PARAMETROS FISIOLÓGICOS		
a.	Fisiologicamente Normal	0
b.	Pupilas Dilatadas	2
c. Escolha apenas uma	Percentagem de aumento da FC comparada com a pré-operatória	
	>20%	1
	>50%	2
d. Escolha apenas uma	Percentagem de aumento de FR comparada com a pré-operatória	
	>20%	1
	>50%	2
e.	Temperatura rectal acima da de referência	1
f.	Salivação	2
2- RESPOSTA À PALPAÇÃO		
Escolha apenas uma	Sem alterações para a pré-operatória	0
	Defesa/Reacção* aquando a palpação	2
	Defesa/Reacção* antes da palpação	3
3- ACTIVIDADE		
Escolher apenas uma	Em repouso: Dorme	0
	Em repouso: Semiconsciente	0
	Em repouso: Alerta	1
	Come	0
	Deprimido	2
	Rolling	3
4- ESTADO MENTAL†		
Escolha apenas uma	Submissivo	0
	Amigável	1
	Desconfiado	2
	Agressivo	3
5- POSTURA		
a.	Defende e protege a área afectada (inclui a posição fetal)	2
b. Escolha apenas uma	Decubito lateral	0
	Decúbito Esternal	1
	Sentado e estático, Cabeça levantada	1
	Estático, Cabeça pendente	2
	Em movimento	1
	Postura anormal (ex. posição de reza ou curvado)	2
6- VOCALIZAÇÃO ‡		
Escolha apenas uma	Não vocaliza	0
	Vocalização quando manipulado	2
	Vocalização intermitente	2
	Vocalização constante	3
O examinador consulta as descrições em cada categoria e decide qual a que aproxima mais do comportamento do cão. O valor da descrição seleccionada é adicionado à pontuação de dor. Algumas das descrições são mutuamente exclusivas (e.g um cão não pode estar em decúbito lateral ou de pé ao mesmo tempo), estando nestes casos as descrições agrupadas com a nota "escolha apenas uma". A mínima pontuação de dor possível é 0 e a máxima pontuação de dor possível é 27. * Inclui virar a cabeça para o lado da zona afectada; morder, lamber ou arranhar a ferida; tentar morder o avaliador; músculos tensos e posição protectora. † Nesta categoria é necessário ter em conta a avaliação pré-cirúrgica, para estabelecer um comportamento de dominância/agressividade normal para o cão. A pontuação adquirida nesta categoria é a diferença absoluta entre a pontuação pré- e pós-cirúrgica. ‡ Não inclui ladrar de alerta.		

Figura 8: Escala de dor de Melbourne

Escala de Dor da Universidade de Colorado: Esta escala é uma das poucas específicas disponíveis para avaliar a dor em cães e gatos. inclui esquemas que ajudam o médico veterinário a identificar mais facilmente o nível de dor com base na postura do doente.



Colorado State University
Veterinary Medical Center
Feline Acute Pain Scale

Date _____

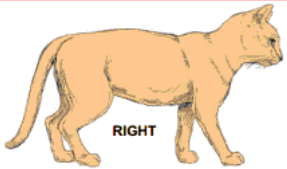
Time _____

Rescore when awake

☐ Animal is sleeping, but can be aroused - Not evaluated for pain

☐ Animal can't be aroused, check vital signs, assess therapy

Pain Score	Example	Psychological & Behavioral	Response to Palpation	Body Tension
0		☐ Content and quiet when unattended ☐ Comfortable when resting ☐ Interested in or curious about surroundings	☐ Not bothered by palpation of wound or surgery site, or to palpation elsewhere	Minimal
1		☐ Signs are often subtle and not easily detected in the hospital setting; more likely to be detected by the owner(s) at home ☐ Earliest signs at home may be <u>withdrawal from surroundings or change in normal routine</u> ☐ In the hospital, may be content or slightly unsettled ☐ Less interested in surroundings but will look around to see what is going on	☐ May or may not react to palpation of wound or surgery site	Mild
2		☐ Decreased responsiveness, seeks solitude ☐ Quiet, loss of brightness in eyes ☐ Lays curled up or sits tucked up (all four feet under body, shoulders hunched, head held slightly lower than shoulders, tail curled tightly around body) with eyes partially or mostly closed ☐ Hair coat appears rough or fluffed up ☐ May intensively groom an area that is painful or irritating ☐ Decreased appetite, not interested in food	☐ Responds aggressively or tries to escape if painful area is palpated or approached ☐ Tolerates attention, may even perk up when petted as long as painful area is avoided	Mild to Moderate Reassess analgesic plan
3		☐ Constantly yowling, growling, or hissing when unattended ☐ May bite or chew at wound, but unlikely to move if left alone	☐ Growls or hisses at non-painful palpation (may be experiencing allodynia, wind-up, or fearful that pain could be made worse) ☐ Reacts aggressively to palpation, adamantly pulls away to avoid any contact	Moderate Reassess analgesic plan
4		☐ Prostrate ☐ Potentially unresponsive to or unaware of surroundings, difficult to distract from pain ☐ Receptive to care (even mean or wild cats will be more tolerant of contact)	☐ May not respond to palpation ☐ May be rigid to avoid painful movement	Moderate to Severe May be rigid to avoid painful movement Reassess analgesic plan

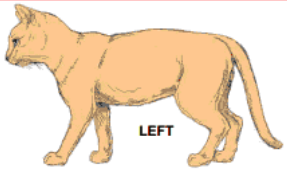


RIGHT

○ Tender to palpation

✕ Warm

■ Tense



LEFT

Comments _____

© 2006/PW Hellyer, SR Uhrig, NG Robinson

Figura 9: Escala de Dor da Universidade de Colorado

Anexo 1.2: Escalas de dor subjetivas

Sistemas de pontuação preditiva (PSS): Avalia o grau de dor que é expectável o doente sentir após determinado procedimento e assim conseguir planear um protocolo anestésico adequado.

Escala descritiva simples (SDS): Avalia a dor de uma forma estatística. A maior desvantagem desta escala é a dificuldade de avaliar mudanças na intensidade da dor

Escala Descritiva Simples:

Sem Dor	Dor Leve	Dor Moderada	Dor Forte	Dor Pior que existe
---------	----------	--------------	-----------	---------------------

Figura 10: Escala descritiva simples

Escala de avaliação numérica (NRS): Avaliação numérica de zero a dez, em que zero é a ausência de dor e dez é a dor mais intensa.

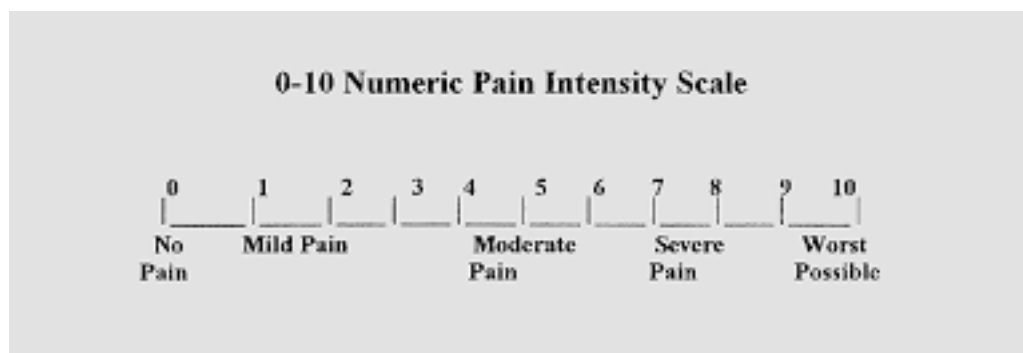


Figura 11: Escala de avaliação numérica

Escala visual analógica (VAS): Utiliza uma linha de 100 milímetros, em que zero é considerado ausência de dor e cem é considerada dor máxima. É medida através da distância entre o ponto inicial e o local onde a marca foi colocada



Figura 12: Escala visual analógica

Anexo 2: Escalas de dor crônica

“American College of Veterinary Surgeons (ACVS) Canine Orthopedic Index”:

Escala para avaliar a função dos membros e a amplitude da marcha na doença degenerativa articular, a osteoartrite canina

Today's Date: / / (Study ID)

Month Day Year

Canine Orthopedic Index

Description of Stiffness

The following questions concern the amount of joint stiffness your dog has experienced in the **past 7 days**. Stiffness is the restriction or slowness in the ease with which your dog moves his/her joints. Please select **one** answer for each question below.

1. How severe is your dog's stiffness after first wakening **in the morning**?

- ☐ None ☐ Mild ☐ Moderate ☐ Severe ☐ Extreme

2. **Later in the day**, how severe is your dog's stiffness after lying down for at least 15 minutes?

- ☐ None ☐ Mild ☐ Moderate ☐ Severe ☐ Extreme

3. How much of a problem does your dog have **rising to standing** after lying down for at least 15 minutes?

- ☐ No problems ☐ Mild problems ☐ Moderate problems ☐ Severe problems ☐ Extreme problems

4. In general, over the past 7 days, how much difficulty has your dog had with his or her joints?

- ☐ None ☐ Mild ☐ Moderate ☐ Severe ☐ Extreme

Description of Function

Please indicate how much of a problem each of the following activities has been for your dog over the **past 7 days**. Please select **one** answer for each question below.

5. **Jumping up** (as in getting into the car or onto the bed) ?

- ☐ No problems ☐ Mild problems ☐ Moderate problems ☐ Severe problems ☐ Extreme problems

6. **Jumping down** (as in getting out of the car or off of the bed) ?

- ☐ No problems ☐ Mild problems ☐ Moderate problems ☐ Severe problems ☐ Extreme problems

7. **Climbing up** (as in stairs, ramps or curbs) ?

- ☐ No problems ☐ Mild problems ☐ Moderate problems ☐ Severe problems ☐ Extreme problems

8. **Climbing down** (as in stairs, ramps or curbs) ?

- ☐ No problems ☐ Mild problems ☐ Moderate problems ☐ Severe problems ☐ Extreme problems

Figura 13: Canine Orthopedic Index

“*Canine Brief Pain Inventory (CBPI)*”: A CBPI avalia a intensidade da dor e a interferência que pode ter na qualidade de vida no quotidiano do doente. É direcionada para avaliação de osteoartrite e dor oncológica.

Canine Brief Pain Inventory

Description of pain:

Rate your dog's pain:

1. Fill in the oval next to the one number that best describes the pain at its **worst** in the last 7 days.

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
No pain Extreme pain

2. Fill in the oval next to the one number that best describes the pain at its **least** in the last 7 days

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
No pain Extreme pain

3. Fill in the oval next to the one number that best describes the pain at its **average** in the last 7 days.

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
No pain Extreme pain

4. Fill in the oval next to the one number that best describes the pain as it is **right now**.

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
No pain Extreme pain

Description of function:

Fill in the oval next to the one number that best describes how during the last 7 days **pain has interfered** with your dog's:

5. **General Activity**

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
Does not interfere Completely interferes

6. **Enjoyment of Life**

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
Does not interfere Completely interferes

7. **Ability to Rise to Standing From Lying Down**

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
Does not interfere Completely interferes

Figura 14: Canine Breif Pain Inventory

“Helsinki Chronic Pain Index”: Escala criada para avaliação do grau de dor crónica em cães com doença degenerativa articular denominada osteoartrite.

Dog's Name:

Date:

Helsinki Chronic Pain Index

Hielm-Bjorkman HK, Rita H, Tulamo R-M. Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of a questionnaire in Finnish by owners of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis. Am J Vet Res. 70: 727 – 734, 2009.

(As translated from Finnish to English)

Circle the pain and function description that best represents your dog's behaviour:

Rate your dog's attitude and/or mood:

0	1	2	3	4
Very alert	Alert	Neither alert nor disinterested	Disinterested	Very disinterested/ lethargic

Rate your dog's willingness to participate in play or interact:

0	1	2	3	4
Very willing	Willing	Reluctant	Very reluctant	Does not participate or interact at all

Rate your dog's frequency in vocalization or discomfort behaviour (audible whining, grunting, yelping, or unusual licking):

0	1	2	3	4
Never	Hardly ever	Sometimes	Often	Very often

Rate your dog's eagerness to walk:

0	1	2	3	4
Very eager	Eager	Reluctant	Very reluctant	Does not want to walk at all

Rate your dog's ability and/or willingness to walk up and/or down stairs:

0	1	2	3	4
Very willing/able	Willing/able	Reluctant	Very reluctant	Does not do stairs at all

Figura 15: Helsinki Chronic Pain Index

Dog's Name:

Date:

Helsinki Chronic Pain Index con't

Rate your dog's ability and/or willingness to run:

0	1	2	3	4
Very willing/able	Willing/able	Reluctant	Very reluctant	Does not run at all

Rate your dog's ability and/or willingness to jump (onto bed, couch, vehicle, etc):

0	1	2	3	4
Very willing/able	Willing/able	Reluctant	Very reluctant	Does not jump at all

Rate your dog's ease in lying down:

0	1	2	3	4
Very easy	Easy	Neither easy nor difficult	Difficult	Very difficult

Rate your dog's rising from a down position:

0	1	2	3	4
Very easy	Easy	Neither easy nor difficult	Difficult	Very difficult

Rate your dog's ease of movement after a long rest:

0	1	2	3	4
Very easy	Easy	Neither easy nor difficult	Difficult	Very difficult

Rate your dog's ease of movement during and/or after exercise/walks (tired, dragging feet, scuffing nails, lying down):

0	1	2	3	4
Very easy	Easy	Neither easy nor difficult	Difficult	Very difficult

Figura 15: Helsinki Chronic Pain Index

“*Liverpool Osteoarthritis in Dogs*”: Avalia a mobilidade que apresenta o doente com osteoartrite.

For office use only

Reference limb: LF ☐ RF ☐ LH ☐ RH ☐

Reset

Background

- How long has your pet been suffering with his/her mobility problem?

☐ Up to 6 months

☐ 6–12 months

☐ 12–24 months

☐ 24–36 months

☐ more than 36 months
- Has your dog been diagnosed as suffering from any other problems in addition to his/her orthopedic disease?

☐ No

☐ Yes

Please list these if you can:
- If you can, please list any medications that your pet is currently receiving, stating when he/she received the last dose of each:

Lifestyle

- In the last week, on average, how far has your dog exercised each day?

☐ 0–0.6 miles

☐ 0.6–1.2 miles

☐ 1.2–1.9 miles

☐ 1.9–2.5 miles

☐ more than 2.5 miles
- In the last week, on average, how many walks has your dog had each day?

☐ 0

☐ 1

☐ 2

☐ 3

☐ 4

☐ more than 4
- What type of exercise is this?

☐ Always on leash

☐ Mostly on leash

☐ Mostly off leash

☐ Always off leash

☐ Working
- Are there particular days of the week upon which your dog has significantly more exercise? (Check more than one box if necessary.)

☐ Monday

☐ Tuesday

☐ Wednesday

☐ Thursday

☐ Friday

☐ Saturday

☐ Sunday

Reset
- On what sort of terrain does your dog most often exercise?

☐ On level grass

☐ In woodland

☐ On street

☐ Over rough ground
- At exercise, how is your dog handled?

☐ Walk on leash

☐ Walk off leash

☐ Trot

☐ Run freely
- Who limits the extent to which your dog exercises?

☐ You

☐ Your dog

Mobility

Generally

- How is your dog's mobility in general?

☐ Very good
 ☐ Good
 ☐ Fair
 ☐ Poor
 ☐ Very poor
- How disabled is your dog by his/her lameness?

☐ Not at all disabled
 ☐ Slightly disabled
 ☐ Moderately disabled
 ☐ Severely disabled
 ☐ Extremely disabled
- How active is your dog?

☐ Extremely active
 ☐ Very active
 ☐ Moderately active
 ☐ Slightly active
 ☐ Not at all active
- What is the effect of cold, damp weather on your dog's lameness?

☐ No effect
 ☐ Mild effect
 ☐ Moderate effect
 ☐ Severe effect
 ☐ Extreme effect
- To what degree does your dog show stiffness in the affected leg after a 'lie down'?

☐ No stiffness
 ☐ Mild stiffness
 ☐ Moderate stiffness
 ☐ Severe stiffness
 ☐ Extreme stiffness

At exercise

- At exercise, how active is your dog?

☐ Extremely active
 ☐ Very active
 ☐ Fairly active
 ☐ Not very active
 ☐ Not at all active
- How interested is your dog in exercising?

☐ Extremely interested
 ☐ Very interested
 ☐ Fairly interested
 ☐ Not very interested
 ☐ Not at all interested
- How would you rate your dog's ability to exercise?

☐ Very good
 ☐ Good
 ☐ Fair
 ☐ Poor
 ☐ Very poor

For office use only

- What overall effect does exercise have on your dog's lameness?

☐ No effect
 ☐ Mild effect
 ☐ Moderate effect
 ☐ Severe effect
 ☐ Extreme effect
- How often does your dog rest (stop/sit down) during exercise?

☐ Never
 ☐ Hardly ever
 ☐ Occasionally
 ☐ Frequently
 ☐ Very frequently
- What is the effect of cold, damp weather on your pet's ability to exercise?

☐ No effect
 ☐ Mild effect
 ☐ Moderate effect
 ☐ Severe effect
 ☐ Extreme effect
- To what degree does your dog show stiffness in the affected leg after a 'lie down' following exercise?

☐ No stiffness
 ☐ Mild stiffness
 ☐ Moderate stiffness
 ☐ Severe stiffness
 ☐ Extreme stiffness
- What is the effect of your dog's lameness on his/her ability to exercise?

☐ No effect
 ☐ Mild effect
 ☐ Moderate effect
 ☐ Severe effect
 ☐ Extreme effect

Figura 16: Escala de dor de Liverpool

Anexo 3: Tabela representativa dos valores séricos de cortisol no estudo

Tabela 11: Valores séricos de cortisol ao longo do estudo

DOENTE	CORTISOL T0	CORTISOL T1	CORTISOL T2	CORTISOL T3
1	3	2,4	2,5	1,2
2	5,2	4,4	0,7	1,5
3	6,7	4,5	1,1	5,7
4	10	8,2	6	4,5
5	1,6	4,1	3,7	2,3
6	6,1	2,2	1,3	0,6
7	8,6	6	5,7	5,6
8	3,2	3,3	2,6	1,1
9	3,2	1,4	0,7	0,8
10	6,4	4,8	4,3	4,9
11	1,5	8,8	2	0,5
12	1,5	2,8	2,5	2
13	3,5	3,2	2,3	2,1
14	4,4	4,2	3	5,3
15	3,6	1	1,8	3
16	1	1,3	0,5	0,8
17	1,7	1,3	2	1,2
18	5	4,5	3,8	1,2
19	2,6	2,8	2,6	2,5
20	5,2	4,3	2,7	1,4

Anexo 4: Tabela representativa dos valores séricos de PCR no estudo

Tabela 12: Valores séricos de PCR ao longo do estudo

DOENTE	PCR T0	PCR T1	PCR T2	PCR T3
1	3,2	2,3	1,6	0,7
2	4,1	2	2,4	2,6
3	1,8	1,2	0,6	0,7
4	0,5	0,3	0,2	0,1
5	0,5	2,6	0,3	0,1
6	0,3	0,3	0,2	0,2
7	0,5	0,4	0,5	0,2
8	0,1	0,1	0,1	0,1
9	0,3	0,1	0,1	0,1
10	0,6	0,7	0,8	0,6
11	1,7	0,2	0,5	0,4
12	0,8	0,4	0,4	0,4
13	0,2	0,2	0,5	0,4
14	0,2	0,2	0,6	0,4
15	1,1	0,6	0,6	0,5
16	2,5	1,8	0,7	0,5
17	0,4	0,2	0,1	0,1
18	2,2	1,6	0,8	0,2
19	1,7	1,1	0,7	0,1
20	1,2	1	0,9	0,4

Anexo 5 – Formulário de consentimento de entrada no estudo



ANEXO I

Termo de consentimento – Estudo clínico

<u>Tutor</u> Nome: Número de identificação:
Nome do Animal:
Raça:
Idade:
Espécie: ☐ Cão
Género: ☐ Masculino ☐ Feminino

Eu, _____, tutor do doente acima descrito ou legalmente responsável pelo mesmo, autorizo a utilização do maneio farmacológico recorrendo ao CBD no meu animal, segundo protocolo prescrito pelo médico veterinário.

Declaro ter sido informado, de forma clara e objetiva, de todo o procedimento inerente, das possíveis reações adversas e efeitos secundários (vómitos e diarreias) e de que a sua ocorrência retira o animal do estudo, sendo ele sujeito, de imediatamente, ao tratamento adjuvante para o controle das respetivas reações.

Desta forma, assino o presente termo de consentimento, de acordo com o meu documento de identificação.

____/____/____

O Tutor

Figura 17: Formulário de consentimento para os tutores