

28, 29 e 30
de Outubro



XVI SENPEX

Inclusão e Diversidade Científica:
Democratizando o Conhecimento

O USO DA CANNABIS NO TRATAMENTO DA DOR EM CÃES COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Agroveterinárias

**Júlia Nozari da Silva¹ Maria Eduarda Cacciatore²; Patrícia Fernanda de Almeida
Cabral³**

¹ UNIBAVE. julia_nozari@outlook.com

² UNIBAVE. mariaeduardacacciatore@gmail.com

³ UNIBAVE. patricia.cabral@unibave.net

Resumo: O uso da *cannabis* no tratamento da dor em cães como alternativa terapêutica é um tema de crescente interesse e pesquisa na Medicina Veterinária. A *cannabis* contém compostos bioativos que interagem com o sistema endocanabinoide, como o CBD e o THC, com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias. Trata-se de uma pesquisa de revisão de literatura com abordagem qualitativa, com objetivo de compilar estudos que apontam a utilização da *cannabis* medicinal como uma opção terapêutica alternativa para o alívio da dor em cães em comparação com as abordagens terapêuticas tradicionais através da sua relevância farmacodinâmica. A *cannabis* é uma possibilidade terapêutica no tratamento de dor crônica em cães, especialmente em casos de condições como osteoartrite, dor neuropática e no tratamento oncológico. Nesse contexto, a *cannabis* emerge como uma alternativa terapêutica promissora, apoiada por uma série de estudos que a destacam como uma opção vantajosa no manejo da dor crônica na prática veterinária.

Palavras-chave: medicina veterinária; *cannabis*; dor; cães.

Introdução

O uso da *Cannabis* como droga teve início há mais de 4.000 anos (Carlini, 1980). A utilização da *Cannabis* na medicina chinesa é descrita na mais antiga farmacopeia (Zuardi, 2006), sua descoberta foi atribuída ao imperador e farmacêutico chinês Shen Nieng, cujo trabalho em farmacologia advogava o uso da planta, prescrevia o uso de *cannabis* no tratamento do reumatismo e apatia, e como sedativo (Carlini, 1980).

Para Díaz (2005), a dor pode ser classificada em: aguda: aquela dor limitada no tempo, que tem pouco ou nenhum componente psicológico ou crônica: ilimitada em sua duração, é acompanhada pelo componente psicológico.

O autor também caracteriza a intensidade da dor como leve: o paciente pode realizar atividades habituais; moderada: interfere nas atividades habituais do paciente e grave: interfere no repouso.

Nesse sentido, cada animal experimenta e demonstra a dor de uma maneira única. Embora possa ser difícil quantificá-la, existem posições corporais e comportamentos que se tornam reconhecíveis em qualquer animal que está experimentando a dor (Gaynor; Muir, 2009).

Cães e gatos assumem posturas corporais características ou se tornam relutantes a mudar de posição ou se mover conforme intensidade da dor aumenta. Alguns animais ficam ansiosos, inquietos e agressivos; estes podem começar a lamber ou mastigar o local da dor. Mais importante ainda, seu padrão rotineiro de mudanças comportamentais só pode ser verdadeiramente avaliado por alguém que conheça o comportamento normal do animal (Gaynor; Muir, 2009).

A dor aguda geralmente é facilmente controlada por drogas anti-inflamatórias e analgésicas, no entanto, a dor crônica muitas vezes se torna um desafio para o médico veterinário (Hernandez-Avalos *et al.*, 2019).

Nesse sentido, existem patologias associadas à manifestação de dor de forma crônica, como as osteoarticulares, cujo controle requer o uso de medicamentos que, a longo prazo, são prejudiciais e contribuem para diminuir a qualidade de vida do paciente (Beale, 2005).

Muitas vezes, os efeitos colaterais dessas drogas no tratamento de animais, principalmente geriátricos, estão associados a distúrbios renais e gastrointestinal (Gamble, 2018) considerando que os tratamentos deste tipo de patologias se estabelecem por longos períodos.

Assim, na busca contínua de oferecer melhores tratamentos que geram menos efeitos colaterais na saúde do paciente e que apresentam melhores efeitos no manejo da dor crônica, apresenta-se como opção o uso de *Cannabis sativa* (Yadhira, 2022).

Dessa forma, esse estudo tem como objetivo compilar estudos que apontam a utilização da *cannabis* medicinal como uma opção terapêutica alternativa para o alívio da dor em cães em comparação com as abordagens terapêuticas tradicionais através da sua relevância farmacodinâmica.

Procedimentos Metodológicos

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura de abordagem bibliográfica. Foram incluídos estudos que abordam o uso de *cannabis* no tratamento da dor de cães. Para a realização dessa revisão serão seguidas 6 etapas: elaboração da pergunta norteadora; busca na literatura; leitura e releitura das publicações pesquisadas; análise crítica e seleção dos artigos que comporão a revisão; discussão dos resultados; e, apresentação da revisão (Souza *et al.*, 2010).

A questão norteadora da presente pesquisa foi “O uso de produtos à base de *cannabis* no tratamento da dor em cães é uma alternativa terapêutica?”. O estudo foi realizado nas bases de dados Google Acadêmico, MEDLINE, US National Library for Medicine (PubMed), e Scientific Electronic Library Online (SCIELO).

Foram utilizados os seguintes descritores de forma isolada e/ou combinada entre si: *cannabis*, fitocanabinoides, animais, cães, gatos, analgesia e medicina veterinária.

Os critérios de inclusão foram publicações dos anos de 2005 a 2022, em qualquer idioma, podendo ser artigos, monografias, trabalhos de conclusão de curso, teses e dissertações que contemplem os descritores já relacionados.

Resultados e Discussão

Fitocanabinoides

As plantas do gênero *Cannabis* possuem mais de 100 compostos denominados de fitocanabinoides, os quais são substâncias terpenoides lipofílicos derivados do resorcinol no qual possuem ação farmacológica semelhantes aos endocanabinoides (Carvalho *et al.*, 2017).

Os fitocanabinoides são substâncias químicas produzidas especialmente pelas plantas femininas de *Cannabis* sativa e estão presentes na resina da planta (Hill; Williams; Stephens, 2012).

Existem muitos componentes bioquímicos na *cannabis* com valor medicinal, entre estes os de maior interesse estão os fitocanabinoides, como o THC, que possui qualidades psicoativas e CBD que possui propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, ansiolíticas e antipsicóticas, sem efeitos psicoativos (Grotenhermen, 2006).

A porcentagem desses fitocanabinoides nas flores é de 10% a 12%, 1% a 2% nas folhas, 0,1% a 0,3% nas raízes. Portanto, é nas flores da planta fêmea que se concentra a maior porcentagem de fitocanabinoides (Grieco, 2021).

Sistema Endocanabinoide

O foco na *Cannabis* como substância entorpecente ofuscou muitas descobertas importantes a respeito do sistema endógeno sobre qual as moléculas desta planta atuam e seus usos médicos (Gewehr, 2021). Foi em 1988 que se começou a compreender os mecanismos de ação conhecidos desta planta, através da identificação de um receptor que era ativado pelo THC e seus análogos, o receptor canabinoide (CB1) (Fonseca *et al.*, 2013).

A descoberta deste sistema levou a uma intensa onda de pesquisas sobre a *Cannabis*, o que propiciou o conhecimento e isolamento dos compostos bioativos e do potencial medicinal da planta (Silver, 2019).

O sistema endocanabinoide é encontrado em quase todos os animais, desde mamíferos até filos mais primitivos como os Cnidaria, sendo formado pelos receptores, os agonistas endógenos (anandamida, por exemplo - AEA) e as enzimas metabólicas e transportadoras de membrana (endocannabinoid membrane transporter – EMT) (Bonini, 2018).

Esse sistema não foi descoberto até o início da década de 1990, como resultado de entender as ações do THC no sistema nervoso. Parte desse trabalho determinou que o THC funciona ligando-se a dois receptores de membrana endógenos que não haviam sido identificados anteriormente. Esses receptores de membrana endógenos foram identificados como receptores acoplados à proteína G (GPCR) e denominados Receptor Cannabinoide 1 (CB1) e Receptor Cannabinoide 2 (CB2) (Panagis *et al.*, 2014).

O CB1 é principalmente expresso a nível do sistema nervoso central e medeia os efeitos psicotrópicos dos canabinoides. Após a caracterização molecular deste receptor, seguiu-se a descoberta do primeiro endocanabinoide (ligando endógeno capaz de ativar os receptores canabinoides), a anandamida (AEA) (Silva, 2022).

Em regiões periféricas do corpo, o CB1 possui importante desempenho na redução da hiperalgesia e alodínia. Quando ativado, inibe canais de cálcio tipo N, L e P/Q, ao mesmo tempo em que ativa canais de potássio, bloqueando a liberação de

neurotransmissores (em especial, o glutamato e a GABA) na fenda sináptica (Costa, 2011).

O sistema endocanabinoide está presente em praticamente em todos os tecidos do corpo, composto por receptores endógenos (endocanabinoide), CB1 localizado principalmente no SNC, sistema cardiovascular, e vascularização periférica, sendo encontrados consideravelmente nas vias anatômicas da dor (De Petrocellis *et al.*, 2011).

Posteriormente, em 1993, foi identificado o segundo receptor canabinoide, o CB2, localizado principalmente em órgãos e tecidos periféricos (Silva, 2022). O CB2 é encontrado principalmente no sistema nervoso periférico e em células do sistema imune (com maior concentração em macrófagos, linfócitos T e B, células NK e monócitos), tendo vital papel na antinocicepção, suprimindo a atividade neural no corno dorsal através da redução da atividade da fibra C. Este, ao ser ativado, interage com a proteína G inibindo as adenilciclase e dando início à cascata de sinalização das MAP Quinases ativadas por mitógenos, também conhecida como MAPK, regulando funções celulares essenciais para a homeostase como a expressão de genes, mitose e apoptose (Costa, 2017).

Os receptores CB2 estão envolvidos no alívio da dor, por modular a liberação da dopamina e estão localizados em células imunes, tecidos periféricos e sistema nervoso central, influenciando a liberação de quimiocinas, citocinas e migração celular de macrófagos e neutrófilos (Mateo *et al.*, 2017).

O sistema endocanabinoide é um importante sistema que trabalha de forma harmônica para manter a homeostase do organismo, atuando principalmente no sistema nervoso central e imunológico (Escobar, 2018).

Em mamíferos, já foi descrito como possuindo participação no desenvolvimento embrionário e neurológico, e faz parte de processos de dor, apetite, humor, padrões de sono, imunidade, apoptose e inflamação (Gewehr, 2021).

Miranda (2020) afirma que o THC é capaz de se ligar tanto aos receptores CB1 como ao CB2, agindo no corpo e mente, estimulando o apetite e diminuindo a percepção da dor. O CBD possui baixa afinidade pelos receptores CB1 e maior afinidade pelos receptores CB2, receptores serotoninérgicos tipo 5-HT1A, vaniloides do tipo 1 (TRPV1) e canais iônicos. Devido a essas interações, ocorre o desencadeamento de cascatas bioquímicas que modulam a produção de

neurotransmissores, reduzindo a excitabilidade e transmissão neural, gerando efeitos anti-inflamatórios, ansiolíticos e analgesia.

Diante do exposto, o presente estudo teve por objetivo analisar os efeitos do uso da *Cannabis* no tratamento da dor causada por patologias na área da medicina veterinária e principalmente seus efeitos em cães com dores crônicas analisando sua relevância farmacodinâmica e terapêutica.

O manejo da dor e o mecanismo do sistema endocanabinoide na analgesia

A *cannabis* e seus derivados possuem a capacidade de bloquear ou inibir a transmissão dos impulsos nociceptivos em diversos níveis, por meio da ativação do CB1 a nível cerebral e medular, além dos neurônios sensoriais periféricos (Avello *et al.*, 2017).

O sistema endocanabinoide inibe a transmissão nociceptiva ascendente, ativa a via inibitória descendente e modifica o componente emocional da dor regulando diferentes neurotransmissores (serotonina, dopamina, GABA, acetilcolina, histamina, prostaglandinas, peptídeos opioides). O sistema endocanabinoide interage com outros sistemas no controle da dor, como com os receptores opioides e o receptor vallinoide (TRPV) (Benavides Melo *et al.*, 2023).

Possui sinergia com o sistema opioide, pois a organização dos receptores de ambos os sistemas é semelhante à que ocorre entre o SNC e o SNP. A inflamação provoca o extravasamento de linfócitos e a chegada de macrófagos, produzindo uma demanda por endocanabinoide que se ligam aos receptores CB2 nos mastócitos, evitando a liberação de substâncias pró-inflamatórias e pro nociceptivas (Benavides Melo *et al.*, 2023).

A anandamida é agonista do receptor TRPV1 para controlar a dor e a inflamação neuropática. Além disso, a capsaicina, um agonista do receptor TRPV1 e produz uma excitação inicial (por exemplo, queima) nos neurônios de primeira ordem e depois uma dessensibilização neste tipo de neurônios e uma redução na resposta ao receptor TRPV1. A interação que ocorre entre o sistema endocanabinoide e o paracetamol tem efeito anti-hiperalgésico através dos receptores CB1 e receptores TRPV1 (Pons, 2020).

A *Cannabis sativa*, que possui maiores níveis de THC, tem a capacidade de reduzir náuseas, vômito, estimular o apetite e possui atividade antidepressiva (Hillig, 2004). Enquanto a *Cannabis indica*, que possui maiores níveis de CBD, tem efeito

mais corpóreo, causa relaxamento muscular, reduz a inflamação, induz o sono, é um eficaz paliativo da dor crônica, possui efeito sedativo, calmante e aumenta o apetite (Grieco, 2021).

O THC e o CBD apresentam capacidades antieméticas, analgésicas e estimulantes do apetite, maior potencial antinociceptivo (analgésico) quando combinados, do que quando utilizado isoladamente, sendo essa terapia, uma proposta plausível ao manejo da dor em pacientes com dor avançada, na qual não é amenizada ao uso do opioides fortes (Côrrea *et al.*, 2019).

O óleo de *Cannabis* é bastante eficaz no alívio da dor crônica, aguda e na ansiedade, causando a redução da gravidade das crises que o animal pode apresentar (Velasco *et al.*, 2022).

Doenças que causam dor e podem ser tratadas com a Cannabis

Existe um grande interesse no estudo da *cannabis* para controle de dor em cães, principalmente por não ser aditiva e alucinógena, uma vez que as drogas atualmente utilizadas nesses casos, como opioides, anti-inflamatórios não esteroidais e corticosteroides, podem apresentar efeitos colaterais severos e indesejados (Cindy; Vasantha, 2021).

Os tipos comuns de dor experimentados por animais de companhia incluem dor aguda, crônica, oncológica e neuropática (Allweiler, 2020). Segundo Carvalho *et al.* (2017) os usos gerais da *cannabis* na Medicina Veterinária são como estimulante do apetite, alívio de vômitos e náuseas estimuladas por quimioterápicos, analgésico em dores neuropáticas, dores inflamatórias, dores oncológicas, glaucoma e epilepsia.

Através da revisão narrativa de García-Cabrera *et al.* (2021) é possível listar as doenças que causam dor e que podem ser tratados com canabinoides, sendo elas: a dor da osteoartrite, a dor neuropática e a dor oncológica.

Vários estudos estão sendo realizados para comprovar a eficácia da utilização do CBD na dor crônica nos cães, com o objetivo avaliar novas terapêuticas no alívio da dor crônica principalmente em cães idosos que sofrem com os efeitos colaterais dos AINES (Reis *et al.*, 2023).

No estudo realizado por Gamble *et al.* (2018), foi constatado que a administração de óleo enriquecido com CBD em cães com osteoartrite, na dose de 2 a 8mg/kg, resultou em uma redução significativa da dor, proporcionando mais conforto e mobilidade. O experimento envolveu 16 cães com diagnóstico confirmado de

osteoartrite, e teve a duração de dez semanas, incluindo um período de pausa no tratamento de duas semanas. Dois tratamentos diferentes foram aplicados, um com o óleo enriquecido com CBD e outro com um óleo sem efeito ativo. Os cães que receberam o óleo contendo CBD mostraram melhorias visíveis nos sintomas de dor e claudicação, enquanto os tutores relataram que os cães não apresentaram quaisquer efeitos colaterais.

No ano de 2020, os pesquisadores Kogan, Downing e Hellyer realizaram um estudo clínico inicial com duração de 90 dias. O objetivo principal desse estudo era investigar como atuava um produto que continha um amplo espectro de componentes, incluindo extrato e óleo de semente de *cannabis* em cães que sofriam de dor crônica desadaptativa. Os resultados indicaram que a inclusão do um óleo de CBD derivado da *cannabis* teve um impacto positivo nos cães que sofriam de dor crônica desadaptativa, resultando na redução da dor e na melhoria da mobilidade e qualidade de vida desses animais.

Além disso, Kohan, Downing e Hellyer (2020) concluíram através do estudo que a redução na dose de gabapentina pode ser atribuída às mudanças na analgesia e/ou sedação associadas à adição do extrato de óleo da *cannabis*.

Na Austrália, Casey *et al.* (2017) conduziram um estudo em camundongos com dor crônica neuropática e avaliaram o efeito dos fitocanabinoides THC e CBD no alívio da dor. Eles observaram que os efeitos colaterais, como descoordenação motora, catalepsia e sedação, causados pela administração de THC, foram eliminados quando o THC foi combinado com baixas doses de CBD. Os pesquisadores sugeriram que a coadministração de THC e CBD em doses baixas teve efeito sinérgico, aumentando a eficácia analgésica do THC nesse modelo (Casey *et al.*, 2017).

Em 2007, Costa *et al.* demonstraram o potencial terapêutico do canabidiol administrado por via oral no tratamento de dores neuropáticas (como aquelas causadas por compressão do nervo ciático) em doses de 2,5-20 mg/kg, bem como em dores inflamatórias em ratos na dose de 20 mg/kg. O tratamento resultou na redução da hiperalgesia associada a danos teciduais, evidenciando o papel ativador do CBD no receptor vaniloide 1 (TRPV1), juntamente com o aumento dos níveis de anandamida extracelular, que pode estar relacionado aos efeitos anti-hiperalgésicos e anti-inflamatórios. Importante destacar que não foram observados efeitos psicoativos (Costa *et al.*, 2007).

Embora haja escassez de dados sobre a frequência e intensidade da dor relacionada ao câncer em animais de estimação, um estudo realizado por Yasbeck e Fantoni em 2003 revelou que aproximadamente 83% dos cães com doenças malignas experimentam dor moderada, conforme relatado por seus proprietários.

Além disso, de acordo com Antunes, Moreno e Grumada (2008), mais de 60% dos pacientes veterinários diagnosticados com câncer sofrem de dor devido a metástases, infiltração de tumores nos ossos, compressão nervosa ou crescimento extenso de tumores envolvendo tecidos vizinhos.

Essa dor também pode estar associada a intervenções terapêuticas, como a amputação de membros em pacientes com osteossarcoma e neuropatia periférica causada pela quimioterapia com agentes como a cisplatina, carboplatina e os alcaloides da vinca, como a vincristina e a vimblastina. Portanto, o uso dessa modalidade terapêutica pode ser benéfico para melhorar o bem-estar e a qualidade de vida desses animais, reduzindo a gravidade dos sintomas que as terapias disponíveis atualmente não conseguem controlar (Antunes; Moreno; Grumadas, 2008).

Estudos realizados *in vitro* sugerem que os canabinoides podem possuir atividade antineoplásica, por exemplo, ao induzir apoptose, impedir proliferação angiogênica e inibir proliferação tumoral. Além disso, a *cannabis* pode ser utilizada como tratamento paliativo, análogo ao que ocorre na medicina humana, como em casos de pacientes que estão passando por sessões quimioterápicas, ajudando na redução de náuseas, inapetência e vômitos. Contudo, estudos mais aprofundados sobre doses, métodos de extração e tipos de compostos a serem utilizados são necessários (Hazzah *et al.*, 2020).

Considerações Finais

Embora seja uma abordagem contemporânea, os estudos iniciais revelam resultados promissores e encorajadores, sugerindo que a *Cannabis* pode estabelecer-se como um tratamento eficaz para uma variedade de condições dolorosas, incluindo osteoartrite, dor neuropática e no contexto oncológico, evidenciando um potencial significativo para a melhoria da qualidade de vida dos animais.

A dor crônica ocorre quando a dor aguda não é tratada de forma adequada ou quando há lesão em nervo ou ainda, é resultante de doenças crônicas. Esse tipo de dor é considerado uma síndrome debilitante que prejudica a qualidade de vida do

paciente e de seus tutores. A dor crônica em cães precisa ser identificada, avaliada e tratada de acordo a sua origem e intensidade.

Os medicamentos mais utilizados na dor aguda são anti-inflamatórios não esteroidais e opioides, no entanto, na dor crônica esses fármacos podem trazer efeitos colaterais significativos quando usados em longos períodos em cães ou gatos.

Contudo, constatou-se carência na literatura científica referente ao uso da *cannabis* na Medicina Veterinária. Portanto, são indispensáveis mais estudos minuciosos para avaliar com precisão a segurança e determinar a dosagem apropriada do tratamento da dor com *cannabis* em cães. Isso é essencial para garantir uma implementação responsável e segura na prática veterinária, assegurando o bem-estar e a saúde dos animais.

Também é fundamental um progresso significativo no âmbito jurídico e legal para garantir uma base legal sólida que respalde o uso da *Cannabis* na Medicina Veterinária. Dessa forma, tanto a importação quanto a produção de produtos veterinários derivados dessa planta podem ser facilitadas. Tal avanço possibilitaria uma expansão substancial na pesquisa sobre o tema, considerando sua eficácia comprovada em estudos e sua viabilidade como alternativa promissora para diversas enfermidades.

Nesse contexto, a *Cannabis* emerge como uma alternativa terapêutica promissora, apoiada por uma série de estudos que a destacam como uma opção vantajosa no manejo da dor crônica na prática veterinária.

Referências

ALLWEILER, S. **Types of Pain - Special Pet Topics - MSD Veterinary Manual**. 3 fev. 2020. Disponível em: <https://www.msdsvetmanual.com/special-pet-topics/pain-management/types-of-pain>. Acesso em: 2 out. 2023.

ANDERSON, L. **Leaf Variation Among Cannabis Species From A Controlled Garden**. 1978. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/41762825>. Acesso em: 16 maio de 2023.

ANTUNES, M. I. MORENO; K.; GRUMADAS, C. E. **Avaliação e manejo da dor em cães e gatos com câncer - Revisão**, Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR, 11(2), 113-119 (2008).

AVELLO, M. et al. **Potencial uso terapêutico de cannabis**. Revista médica de Chile, v. 145, n. 3, p. 360-367. Disponível em: <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017000300010>. Acesso em: 18 jun. 2023.

BEALE, B. S. **Orthopedic problems in geriatric dogs and cats**. Vet Clin North Am Small Anim Pract: 655-674 p, 2005.

BENAVIDES MELO, C. J. *et al.* **Sistema endocannabinoide y cannabidiol en el manejo del dolor en perros: revisión narrativa**. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas, v. 50, n. 3. Disponível em: <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v50n3.92935>. Acesso em: 2 out. 2023.

BONINI, S. A. *et al.* Review. **Cannabis sativa: uma revisão etnofarmacológica abrangente de uma planta medicinal com uma longa história**. Journal Ethnopharmacol, 2018, 227,300-315. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30205181/>. Acesso em: 17 de jun. de 2023.

BRASIL. **Projeto de Lei (PL) nº 369/2021, de 10 de fevereiro de 2021. Dispõe sobre a aplicação de “Cannabis sativa” e seus derivados na medicina veterinária**. Câmara dos Deputados. Disponível em: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra;jsessionid=node0sqzw4a9guvxq1umaomx3ea19c1472620.node0?codteor=1962461&filename=PL+369/2021. Acesso em: 17 de jul. 2023.

CARLINI, E. A. **A história da maconha no Brasil**. Jornal brasileiro de psiquiatria, v. 55, p. 314-317, 2006.

CARLINI, E. **Maconha (Cannabis Sativa): da "erva de diabo" a medicamento**, ed. Ciência e Cultura. 1980.

CARVALHO, C. R. *et al.* **Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol**. 2017. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/6292/4740>. Acesso em: 10 abr. 2023.

CASEY, S. L; ATWAL, N; VAUGHAN, C. W. **Cannabis constituent synerg y in a mouse neuropathic pain model**, Pain, 158(12), 2452-2460 (2017). Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina.

CINDY, H. J.; RUPASINGHE, H. P. V. **Cannabidiol-based natural health products for companion animals: Recent advances in the management of anxiety, pain, and inflammation**. Research in Veterinary Science, v. 140, p. 38-46, 2021.

CORRÊA, D. L. A. *et al.* **Uso De Canabinoides Para O Manejo Da Dor Crônica**. 2019. Disponível em: <http://seer.umc.br/index.php/revistaumc/article/viewFile/772/550>. Acesso em: 18 jun. 2023.

COSTA, J. L. G. P. *et al.* **Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis**. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, v. 60, p. 111-122, 2011.

COSTA, R. **Análise das evidências científicas do uso do canabidiol em doenças psiquiátricas e neurológicas**. 2017. Dissertação (Mestrado).

DE PETROCELLIS, L. et al. **Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched *Cannabis* extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes.** British journal of pharmacology, v. 163, n. 7, p. 1479-1494, 2011.

DÍAZ, F. P. **Tipos de Dolor y Escala Terapéutica de la O.M.S. Dolor latrogénico.** 2005. Disponível em: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006&lng=es&tlng=en. Acesso em: 20 abr. 2023.

ESCOBAR, M. B. **O potencial do canabidiol na terapêutica veterinária: revisão de literatura.** 2018. Trabalho de conclusão de curso (Graduação) – Centro de ciências agrárias, Universidade Federal de Roraima.

FIGUEIREDO, N. **Da importância dos artigos de revisão da literatura.** Revista Brasileira de Biblioteconomia e Documentação, v. 23, n. 1/4, p. 131-135, 1990.

FONSECA, B. M. et al. **O Sistema Endocanabinoide—uma perspectiva terapêutica.** Acta Farmacêutica Portuguesa, v. 2, n. 2, p. 37-44, 2013.

GAINZA, L. et al. **Intoxicación por drogas.** Anales del Sistema Sanitario de Navarra, v. 26, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.4321/s1137-66272003000200006>. Acesso em: 17 jun. 2023.

GAMBLE, L. et al. **Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs.** 2018. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2018.00165/full?_ga=2.240870016.204596874.1641217632-31046772.1640096551. Acesso em: 22 abr. 2023.

GAYNOR, J.; MUIR, W. **Manual de Controle da Dor em Medicina Veterinária.** São Paulo: MedVet, 2009.

GEWEHR, J. L. **Guia inicial da *Cannabis* na Medicina Veterinária.** Florianópolis: s.l, 2021.

GONÇALVES, C. **Desafios Legais e Perspectivas Futuras da Maconha Medicinal no Brasil.** 2020. Disponível em: <https://direitotransparente.com.br/legalizacao-perspectivas-futuro-maconha-medicinal/>. Acesso em: 18 set. 2023.

GRIECO, M. ***Cannabis* Medicinal: Baseado em fatos.** Rio de Janeiro: Agir, 2021.

GROTENHERMEN, F. **Los cannabinoides y el sistema endocanabinoide, Cannabi-noids,** 1(1), 10-14 (2006).

HARTSEL, J. et al. ***Cannabis* in Veterinary Medicine: Cannabinoid Therapies for Animals In Nutraceuticals in veterinary medicine.** Gewerbestrasse: Springer nature switzerlan. 2019.

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

HERNANDEZ-AVALOS, I. et al. **Review of different methods used for clinical recognition and assessment of pain in dogs and cats**. International Journal of Veterinary Science and Medicine, v. 7, n. 1, p. 43-54, 2019.

HILL, A. et al. **Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders**. Pharmacology & therapeutics, v. 133, n. 1, p. 79-97, 2012.

HILLIG, K. **Genetic evidence for speciation in *Cannabis* (Cannabaceae)**. 2007.

Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/226862901_Genetic_Evidence_for_Speciation_in_Cannabis_Cannabaceae. Acesso em: 16 maio de 2023.

JESUS, A. C. J. et al. **Legalização da maconha para fins medicinais**. Revista Do Curso De Direito Do Centro Universitário Brazcubas, v. 1, n. 1, 2017.

JOHAL, H. et al. **Medical *cannabis* for orthopaedic patients with chronic musculoskeletal pain: does evidence support its use?**. Therapeutic advances in musculoskeletal disease, v. 12, p. 1759720X20937968, 2020.

KOGAN, L. et al. **The use of cannabidiol-rich hemp oil extract to treat canine osteoarthritis-related pain: a pilot study**. AHVMA J, v. 58, p. 1-10, 2020.

MATEO, Y. et al. **Endocannabinoid actions on cortical terminals orchestrate local modulation of dopamine release in the nucleus accumbens**. Neuron, v. 96, n. 5, p. 1112-1126. e5, 2017.

MATOS, R. et al. **O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia**. Revista Virtual de Química, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

MIRANDA, R. D. C. **Canabidiol: Seu Uso No Brasil**. 2016. 25 f. Monografia (Grau de Bacharelado em Farmácia) -Faculdade de Educação e Meio Ambiente –FAEMA, Ariquemes –RO.

OKUSANYA, B. et al. **Medical *cannabis* for the reduction of opioid dosage in the treatment of non-cancer chronic pain: a systematic review**. Systematic reviews, v. 9, p. 1-8, 2020.

PANAGIS, G.; MACKEY, B.; VLACHOU, S. **Cannabinoid regulation of brain reward processing with an emphasis on the role of CB1 receptors: a step back into the future**. Frontiers in psychiatry, v. 5, p. 92, 2014.
psiquiatria, v. 55, n. 4, p. 314-317, 2006.

PONS, A. **Webinar *cannabis* en veterinaria. Dolor en perros y gatos**, Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=5Q-kteCzuDg&t=2221s>. Acesso em: 02 de out. de 2023.

REIS, L. W. D. et al. **Utilização da *cannabis* sativa para tratamento de dor crônica em cães**. Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR, v. 26, n. 1, p. 45-58, 2023.

REPETTI, C. S. **Perspectives in veterinary medicine on the use of cannabinoids as complementary palliative therapy for pain in cancer patients.** Ciência Rural, v. 49, 2019.

SIHOTA, A. et al. **Consensus-based recommendations for titrating cannabinoids and tapering opioids for chronic pain control.** International journal of clinical practice, v. 75, n. 8, p. e13871, 2021.

SILVA, G. N. **Modulação De Dor Crônica Através Da Analgesia Com O Uso De Fitocannabinoides.** 2022. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/239022/silva_gn_tcc_bot.pdf?sequence=4. Acesso em: 18 jun. 2023.

SILVER, R. J. **The endocannabinoid system of animals.** Animals, v. 9, n. 9, p. 686, 2019.

SOUSA, C.; ALMEIDA, F.; ANDRADE, J. **Uso terapêutico da *cannabis* medicinal em dores crônicas.** 2022.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. **Integrative review: what is it? how to do it?** Einstein (São Paulo), [S.L.], v. 8, n. 1, p. 102-106, mar. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>. Acesso em: 14 de jul. 2021.

VELASCO, I. et al. **Uso da *Cannabis* em Cães com Doenças Crônicas: Quais as evidências?** RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar. Disponível em: <https://doi.org/10.47820/recima21.v3i9.1742>. Acesso em: 18 jun. 2023.

WALLACE, J. et al. **Motivations and expectations for using *cannabis* products to treat pain in humans and dogs: a mixed methods study.** Journal of *cannabis* research, v. 2, n. 1, p. 1-12, 2020.

YADHIRA, C. S. **Efectividad del uso del aceite de *Cannabis* sativa en el manejo del dolor crónico en *Canis lupus familiaris*.** 2022. Disponível em: http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/10303/1/REP_YADHIRA.CIEZ_A_EFECTIVIDAD.USO.ACEITE_DATOS.pdf. Acesso em: 21 abr. 2023.

ZUARDI, A. W.. **History of *cannabis* as a medicine: a review.** Brazilian Journal of Psychiatry, v. 28, p. 153-157, 2006.