

GIOVANNA NICOLI DA SILVA

**MODULAÇÃO DE DOR CRÔNICA ATRAVÉS DA
ANALGESIA COM O USO DE FITOCANABINÓIDES**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário.

Preceptor: Prof. Dr. Luiz Henrique de Araujo Machado.

Botucatu

2022

GIOVANNA NICOLI DA SILVA

**MODULAÇÃO DE DOR CRÔNICA ATRAVÉS DA
ANALGESIA COM O USO DE FITOCANABINÓIDES**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário.

Área de concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais

Preceptor: Prof^ª Dr. Luiz Henrique de Araujo Machado

Coordenador de Estágios: Prof. Ass. José Paes de Oliveira Filho

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA
INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU -
UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Silva, Giovanna Nicoli.

Modulação de dor crônica através da analgesia com o uso
de fitocanabinóides / Giovanna Nicoli Silva. - Botucatu,
2022

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina
Veterinária) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia

Orientador: Luiz Henrique de Araujo Machado
Capes: 50501062

1. Analgesia. 2. *Cannabis*. 3. Dor crônica.

Palavras-chave: Analgesia; *Cannabis*; CBD; THC;
Tratamento.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais por todo suporte e por estarem sempre ao meu lado me amparando, em meus melhores e piores momentos. Vocês são a minha base. À minha irmã Isabelle, minha tia Kátia, minha avó Doires, meu namorado Marcelo e meu cunhado Douglas. Pelo incentivo constante e, mesmo que a distância, pela força e apoio que vocês sempre me deram. Essa conquista é tão minha quanto de vocês.

Às amigas que me acompanharam durante todo este percurso: Rafaela, Roberta, Marina, Ana Luiza, Natália e todas meninas da república Tékinfim, assim como à Dona Vânia.

Aos meus professores, e em especial ao meu preceptor Prof. Luiz Henrique, por ter aceitado ser meu orientador e por todo apoio.

Aos animais que passaram por minha vida e que hoje fazem parte da minha história: Snoopy, Jade, Beethoven, Brad e Noah. Todo amor e carinho por vocês me trouxeram onde hoje estou.

À ativista e influencer Natália Noffke (popularmente conhecida como Nah Brisa) por produzir e democratizar conteúdo cannabico há uma década, levando o conhecimento para fora do meio acadêmico.

À toda comunidade da FMVZ, cuja importância no ensino é imensurável. Meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

O presente trabalho é uma revisão bibliográfica sobre o uso da planta *Cannabis sativa* para tratamento de dor crônica e seu sinergismo com as principais terapias escolhidas na atualidade. Seu uso medicinal vem sendo eleito por muitos profissionais como uma alternativa menos agressiva ao organismo, devido à relação existente entre os fitocanabinóides com o sistema endocanabinóide. Esses canabinóides produzidos pela planta interagem com os receptores acoplados à proteína G presentes no corpo, CB1 e CB2 em sua maioria, e desencadeiam os efeitos fisiológicos reguladores. Com o avanço das pesquisas e a crescente demanda por meios de tratamento que minimizem os efeitos adversos e possibilitem qualidade de vida para os animais, os medicamentos à base de cannabis vem sendo uma das grandes apostas farmacológicas. No Brasil o acesso à pesquisa e tratamento vem sendo comprometido pela proibição e dificuldade de acesso aos componentes da planta.

Palavras chave: Cannabis, analgesia, tratamento, CBD, THC.

ABSTRACT

The present work is a literature review on the use of the *Cannabis sativa* plant for the treatment of chronic pain and its synergism with the main therapies chosen today. Its medicinal use has been chosen by many professionals as a less aggressive alternative to the body, due to the relationship between phytocannabinoids and the endocannabinoid system. These cannabinoids produced by the plant interact with the metabotropic receptors present in the body, mostly CB1 and CB2, and trigger the regulatory physiological effects. With the advancement of research and the growing demand for means of treatment that minimize adverse effects and allow quality of life for animals, cannabis-based medicines have been one of the great pharmacological bets. In Brazil, access to research and treatment has been compromised by the prohibition and difficulty in accessing plant components.

SILVA, Giovanna Nicoli, *Modulação de dor crônica através da analgesia multimodal com a planta Cannabis sativa*. Botucatu, 2022. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade “Júlio de Mesquita Filho”.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	6
REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1. Sistema endocanabinóide...	8
2.2. Fisiologia da dor...	10
2.3. Cannabis na Medicina Veterinária...	11
2.4. Cannabis e sua relação com os opióides...	13
2.5. Cannabis e acupuntura...	14
CONCLUSÕES	15
REFERÊNCIAS	15

1. INTRODUÇÃO

A palavra Cannabis especifica um gênero de plantas angiospermas da família Cannabaceae que conta com três subespécies: sativa, indica e ruderalis. Os termos “cannabis” e “cânhamo” são sinônimos, contudo enquanto cânhamo normalmente se refere a planta como um extrato bruto (matéria-prima), o termo cannabis é mais utilizado ao se enfatizar o caráter medicinal e psicoativo da planta (BERTOLOTE, J.). Como uma das primeiras plantas a ser domesticada pelo homem, sua história está intimamente relacionada ao desenvolvimento econômico e social da civilização humana (GUANGPENG, 2021). Seu uso como fonte de fibra têxtil para a produção de cordas e tecidos vem sendo documentado há cerca de 12 mil anos, assim como o óleo extraído das sementes e de suas flores, seja para fins terapêuticos ou religiosos. O primeiro registro histórico voltado para fins medicinais data de 2.700 a.C no livro chinês Pen Tsao, sendo descrito para o tratamento de dores articulares. Seu uso também é relatado nas antigas escrituras hindus, Os Vedas, como uma das cinco safras sagradas, aparecendo novamente no livro “De Materia Medica” do médico greco-romano Pedânio Dioscórides no ano 70 d.C, sendo indicada para o tratamento de dores e inflamação (BERTOLOTE, J.).

De acordo com um estudo publicado em 2021 pela revista americana *Science Advances*, a origem da planta remete a uma vasta região, que vai desde a Ásia Ocidental até a Ásia Central e ao norte da China, com posterior disseminação mundial. O cânhamo (termo normalmente destinado a produção têxtil) chegou à América em 1492 com Cristóvão Colombo, através das velas e cordames do navio feitos com este material, sendo introduzida oficialmente em nosso país a partir de 1549 pelos escravos, com as sementes de cânhamo escondidas “em bonecas de pano amarradas nas pontas das tangeras”, segundo o documento oficial do governo brasileiro (Ministério das Relações Exteriores, 1959). Com o passar do anos, a planta se popularizou no país, chegando a ser vendida em farmácias brasileiras no século XIX na forma de cigarros, devido

ao crescente número de prescrições médicas visando o tratamento de diversas enfermidades, como asma, bronquite e insônia. A própria palavra maconha seria um anagrama de cânhamo, tendo suas origens no quimbundo, língua de origem angolana muito falada entre os escravos (CARLINI, 2006).

Apesar de o cultivo e uso da maconha estarem atrelados a história humana há milhares de anos, sua proibição é relativamente nova. O primeiro documento conhecido restringindo o uso no Brasil apareceu em 1830 na cidade do Rio de Janeiro, penalizando a venda e o uso da planta. Uma legislação proibitiva a nível nacional só veio a aparecer em 1932, através da inclusão da cannabis na lista de substâncias proscritas pelo Decreto-Lei N°891, de 25/11/1938 “Aprova a Lei de Fiscalização de Entorpecentes” (BERTOLOTE, J.). Atualmente, no Brasil, ela é classificada como uma droga ilícita, sendo proibida a posse, aquisição e transporte segundo o artigo 16 da Lei nº 6.368, de 21 de outubro de 1976. Vale ressaltar que, mesmo antes de sua coibição, a maconha “era diretamente associada às classes baixas, aos negros e mulatos e à bandidagem” (MACRAE e SIMÕES, 2000:20), reforçando o caráter racista e elitista que levou à sua proibição.

Historicamente, a cannabis foi usada amplamente para controle de dores e convulsões. Um estudo recente publicado pela Universidade de Guelph, em Ontário, no Canadá, divulgada na revista *Phytochemistry*, demonstrou que as moléculas presentes na planta possuem uma eficácia superior a até 30 vezes aos analgésicos comuns, como por exemplo o ácido acetilsalicílico (Aspirina). Atualmente, apesar da dificuldade para a realização de pesquisas clínicas devido ao estigma negativo associado a planta, órgãos reguladores de diversos países estão reconhecendo a necessidade de se ampliar o conhecimento acerca de seu funcionamento e sinergismo com diversos medicamentos para que ocorra o uso seguro da cannabis no tratamento de múltiplas patologias, sobretudo dores crônicas e neuropáticas, espasmos musculares, formas severas de epilepsia, anorexia e glaucoma. Devido ao aumento na demanda, em janeiro de 2015 a Anvisa liberou a utilização e importação de medicamentos com os compostos da planta (JESUS et al., 2017).

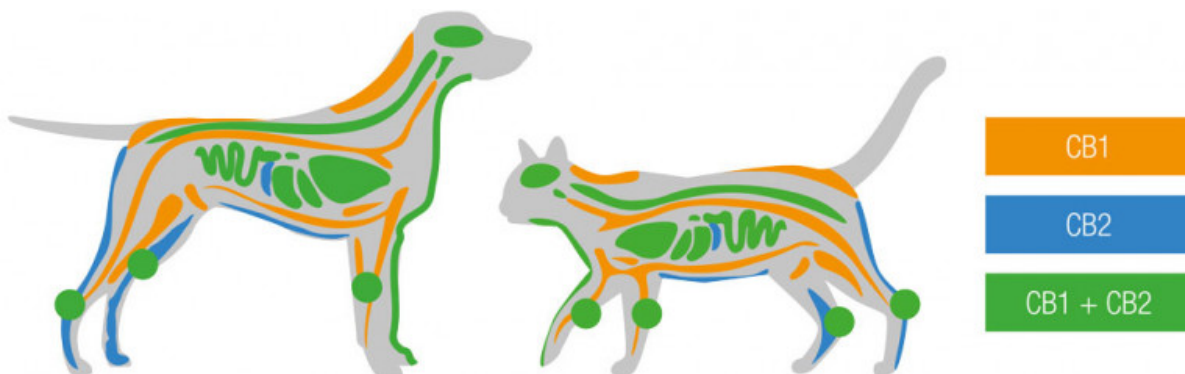
2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Sistema endocanabinóide

O sistema endocanabinóide 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). Atuando como um sistema regulatório, está envolvido em cinco principais atribuições: comer, relaxar, dormir, esquecer e proteger; o que ele faz ao integrar e modular diversas funções como apetite, metabolismo, imunidade, inflamação, dor, carcinogênese plasticidade neurológica, neuroproteção e respostas emocionais. Em essencial, ele é um sistema endógeno de sinalização celular que possui ampla ação neuromoduladora e inibe a liberação do ácido gama aminobutírico (GABA) e glutamato, ao atuar de forma retrógrada.

Os endocanabinóides presentes naturalmente em nosso organismo são produzidos por um sistema de uso e demanda no sistema nervoso central, gerados a partir do ácido araquidônico dos fosfolípidos de membrana, com o fim de diminuir a sensibilidade à dor, aumentando ou diminuindo os estímulos conforme a necessidade de se restabelecer o equilíbrio. Este processo também conta como via de produção os receptores muscarínicos M1 e M3, e os receptores acoplados a proteína G, conhecidos como receptores CB e classificados como CB1 e CB2 (COSTA, 2011). O receptor CB1 é encontrado principalmente no SNC, sendo amplamente distribuído em neurônios pré-sinápticos, medula espinhal e nos gânglios da raiz dorsal. 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).



Fonte: *NewPet Club* ¹

Em contrapartida, 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 fitocanabinóides presentes naturalmente na planta interagem com os receptores canabinóides presentes no corpo e desencadeiam os efeitos fisiológicos regulatórios no organismo. Dentre os principais descobertos até então, o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) e o canabidiol (CBD) se destacam, porém atualmente se sabe que existem mais de 150, dentre eles inúmeros demonstraram possuir propriedades analgésicas, tais como o CBG, CBN, CBCA e CBGA.

¹ Disponível em: <https://blog.mapadamaconha.com.br/maconha-pets-veterinaria/>

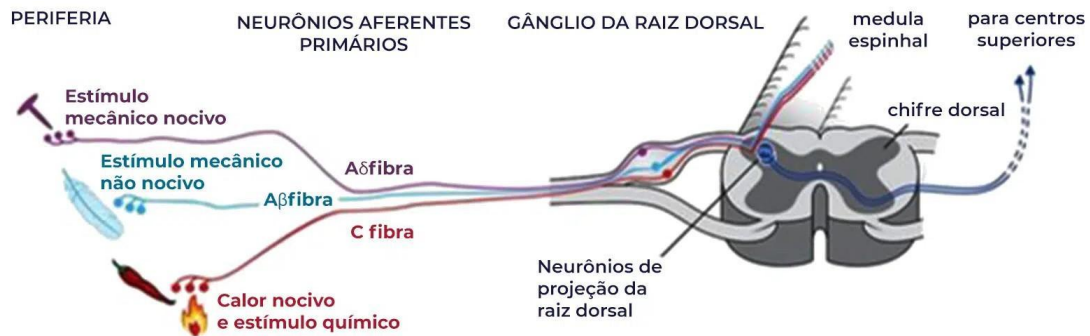
2.2. Fisiologia da dor

A dor é uma experiência sensorial, desagradável e subjetiva que pode ser classificada segundo a sua duração temporal e sua fisiopatologia, sendo normalmente distinguida como aguda ou crônica. Sendo uma modalidade perceptual, ela possui receptores específicos para sua percepção presentes na maioria dos tecidos corporais e que são ativados ao receberem estímulos potencialmente prejudiciais (KLAUMANN, 2008). A terminação nervosa sensível que irá receber este estímulo, juntamente com o nervo ligado a ela, formam os nociceptores aferentes primários, sendo estes responsáveis pela transmissão do impulso doloroso para os neurônios de transmissão da dor de segunda ordem presentes na medula espinhal.

O termo nocicepção foi elaborado por Sherrington (1900), integrando etapas de transdução, transmissão e modulação de sinais neurais que são gerados em resposta a um estímulo nocivo externo, seja ele térmico, mecânico ou químico (CORRÊA, 2019). Enquanto os estímulos térmicos e mecânicos normalmente são breves, os estímulos químicos geralmente são de longa duração, como por exemplo as histaminas e prostaglandinas liberadas por células em processos inflamatórios que podem sensibilizar os nociceptores.

A percepção da dor inicia nas extremidades pela ativação desses receptores, sendo os sinais aferentes levados ao sistema nervoso central por dois tipos de fibras sensoriais primárias: fibra A-delta e fibras C não mielinizada. O processo de nocicepção começa através da transdução, instante em que o impulso doloroso que é recebido pelos nociceptores é transformado em um potencial de ação (DUKES, 2006). Caso o estímulo seja forte o suficiente para alcançar o limiar, irá ocorrer a transmissão do mesmo através das fibras, onde será conduzido até o corno dorsal da medula espinhal para que então ocorra sua modulação pelas células centrais de

transmissão. Por fim ocorre a percepção da dor no sistema nervoso central - em especial, pelo tálamo e pelo córtex (COSTA, 2017).



Fonte: Dor Crônica - O Blog, 2021.²

Enquanto a dor aguda possui intensidade e duração relativamente curta, a dor crônica possui caráter persistente, contudo, ainda não é totalmente elucidado os mecanismos que impulsionam o seu desenvolvimento e os fatores de risco potenciais que podem vir a predispor um indivíduo a esse quadro (KLAUMANN, 2008). Pesquisas recentes sugerem que a inibição descendente em menor grau é crucial para a “cronificação” da dor, sendo tal afirmativa consistente com o sucesso no tratamento utilizando-se de medicamentos que aumentam a atividade noradrenérgica da coluna vertebral, como inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (DENK, 2014).

Seja ela aguda ou crônica, o manejo da dor é fundamental para que se garanta o bem estar e qualidade de vida do indivíduo.

2.3. Cannabis na Medicina Veterinária

O primeiro relato do uso da cannabis na Medicina Veterinária data de 1607 quando Edward Topsell adicionou à ração dos cavalos semente de cânhamo, afirmando que tal mistura estimulava o ganho de peso rápido dos animais. Já em cães, o primeiro registro ocorreu em 1843 pelo médico

² Disponível em: <https://www.dorcronica.blog.br/anatomia-e-fisiologia-da-dor/>

irlandês William O'Shaughnessy que, ao estudar o uso do cânhamo indiano para diversas enfermidades, concluiu que em pequenas doses o extrato poderia ser utilizado para estimular os órgãos digestivos, excitando o sistema nervoso central e auxiliando na reprodução (BRIYNE et al., 2021).

Devido à crescente produção de pesquisas acerca da utilização medicinal da cannabis, especialmente quando se refere ao tratamento da dor crônica, há uma maior procura por parte dos tutores pela utilização de produtos à base da planta no tratamento de seus pets (AMORIM, 2021). Uma pesquisa realizada no ano de 2019 no Canadá com os tutores de pets demonstrou que aqueles que procuravam o tratamento através do uso da cannabis, seja para dores ou ansiedade, relataram eficácia igual ou superior aos medicamentos convencionais. Os principais motivos relatados para a escolha do tratamento com produtos a base da planta foram a capacidade do uso como adjuvante de outras terapias e devido ao fator natural da opção (KOGAN et al, 2019a; KOGAN et al., 2019b).

Em um trabalho com enfoque no uso de canabidiol para tratamento de alodínia, feito por Ellis et al. (2019), foi descrito um relato de caso com o uso da substância para o tratamento de uma égua com dor crônica idiopática. O animal em questão era um Quarto de Milha com quatro anos de idade com histórico de sensibilidade acentuada em região de cernelha. Ao exame físico a égua demonstrou grande desconforto na região, não havendo constatação de lesões ou afecções. Os parâmetros vitais, hemograma e o perfil bioquímico também estavam dentro da normalidade, assim como o exame de ultrassom do sistema reprodutivo. O animal então recebeu dexametasona, gabapentina, magnésio, vitamina E, prednisolona e acupuntura, sem que houvesse melhora dos seus sinais clínicos. Assim, foi optado pelo início do tratamento com canabidiol puro na dose 0,5 mg/kg, administrado duas vezes por dia junto com a alimentação. Após 36 horas houve melhora significativa em seu quadro clínico. De acordo com o estudo, o tratamento obteve uma taxa de 90% de eficácia.

Com o avanço das pesquisas e a crescente demanda por meios de tratamento que minimizem os efeitos adversos e possibilitem qualidade de vida para os animais, os medicamentos à base de cannabis vem sendo uma das grandes apostas farmacológicas. Um destes fármacos que demonstrou possuir grande eficácia em paciente com dor crônica consideradas intratáveis e em pacientes com dor refratária a tratamentos convencionais é o **Mevatyl®**, produzido a partir do extrato bruto da planta e podendo ser administrado através de um spray bucal, combinando os efeitos agonistas dos receptores CB1 e CB2. Já ao se falar do uso predominante do THC como meio terapêutico, o **Dronabinol®** vem se provando eficiente no alívio da dor em pacientes com dores crônicas, além de ser usado para alívio de náuseas provocadas por quimioterápicos em pacientes oncológicos (SOUZA, 2019).

Por ser uma planta com baixa toxicidade, reações adversas mais graves em geral são raras, geralmente associadas à ingestão *in natura* da planta ou a superdosagem. Nos casos de superdosagem, o animal poderá vir a apresentar nistagmo ocular, incoordenação motora, deambulação, hiper ou hipotermia, sialorréia, polidipsia, incontinência urinária e/ou fecal. Já quando ocorre a ingestão da planta, este pode vir a apresentar uma sintomatologia mais aguda, podendo evoluir para óbito caso o quadro não seja controlado (BRUTLAG, 2018). A fim de evitar tais eventos, deve-se sempre começar o tratamento com uma dose baixa, ou seja, a menor dose possível de cinco a dez dias para que o organismo do animal vá se adaptando. Dessa maneira, é de extrema importância o acompanhamento de um médico veterinário capacitado que possa adaptar o tratamento para cada animal, já que a dose ideal é individual para cada um, segundo a resposta do organismo.

2.4. Cannabis e sua relação com os opióides

Considerando os meios de tratamentos convencionais, as classes mais utilizadas no controle de dor crônica são os opióides e os antiinflamatórios não esteróides (AINEs). Entretanto, o uso contínuo de opióides desencadeia inúmeras alterações celulares, responsáveis pelo desenvolvimento da tolerância ao fármaco, dependência e síndrome de abstinência, provocando efeitos adversos potencialmente graves (SAKATA, 2011). Diante de tal cenário, o uso medicinal da planta Cannabis sativa vem sendo o método de tratamento eleito por muitos profissionais devido ao efeito analgésico ocasionado pela relação de seus fitocanabinóides com a transmissão ascendente e descendente da dor, mediada pelo receptor CB1.

Atuando como o profissional responsável pela saúde e bem estar animal, cabe ao médico veterinário prevenir e aliviar as injúrias que acometem os mesmos. Com o crescente número de pesquisas na área, abordagens farmacológicas em que se visa o sinergismo entre os agentes canabinóides com opióides vem sendo um método promissor para a terapia da dor, já que tais substâncias possuem diferentes níveis de interação, como: liberação de endorfina, redução dos fenômenos de tolerância/abstinência de opióides e resgate da analgesia após a criação de tolerância (CAVALCANTI, 2016). Desta forma, há a possibilidade de potencializar o efeito analgésico de ambas, ao mesmo tempo em que se reduz a dose utilizada sem que ocorra prejuízo no efeito terapêutico.

2.5. Cannabis e acupuntura

A acupuntura é uma opção de tratamento alternativo que consiste na estimulação de pontos específicos da pele por meio de agulhas, onde o objetivo terapêutico é regular o fluxo energético responsável por toda fisiológica do organismo, segundo a medicina tradicional chinesa. Em 1995 foi reconhecida pelo Conselho Federal de Medicina no Brasil como uma especialidade médica e em 1997 foi considerada como eficaz no tratamento de certas condições por possuir efeitos terapêuticos (como em casos de dor crônica), pelo National

Institute of Health (NIH), agência governamental de pesquisa biomédica do departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos.

A associação entre cannabis e acupuntura vem sendo estudada nas últimas décadas, visando a promoção de efeitos neurológicos que resultem em efeitos fisiológicos e funcionais, como alívio de dores e neuroproteção. Um estudo de 2012 publicado pelo *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* realizado por Gondim e sua equipe mostrou que, a combinação de eletroacupuntura (EA) e canabinóides possuem efeitos anti inflamatórios e antinociceptivos em modelos animais com artrite. Neste estudo, ratos Wistar machos foram injetados com solução salina ou zymosan na articulação temporomandibular, sendo a EA realizada duas horas após ou uma hora antes da administração. Os animais foram eutanasiados seis horas após o procedimento, sendo a articulação removida para análise histopatológica. A expressão dos genes CB1 e CB2 foi avaliada, notando-se que a EA produziu efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios, e esses efeitos parecem ser mediados por CB1 e CB2.

3. CONCLUSÃO

Os canabinóides têm demonstrado possuir eficácia terapêutica no controle da dor, em especial dores crônicas, contudo, mais estudos ainda são necessários para melhor entendimento da farmacologia do sistema endocanabinóide e sua interação com fármacos já disponíveis no mercado. Para que cada vez mais pacientes possam ter acesso a um tratamento seguro e acessível, é de extrema importância a legalização da planta para que assim possa haver uma regulamentação e controle de qualidade do que se é produzido.

4. REFERÊNCIAS

AMORIM, G.; QUEIROZ, G. Veterinários da capital cada vez mais prescrevem Cannabis para pets. Veja São Paulo, 2021. Disponível em: <https://vejasp.abril.com.br/blog/bichos/veterinarios-dacapital-cada-vez-mais>

-prescrevem-cannabis-para-pets/. Acesso em: 04 de outubro de 2021

BERTOLETE, J. Aspectos históricos e sociais do uso de maconha no Brasil e no mundo. Disponível em: <https://statics-submarino.b2w.io/sherlock/books/firstChapter/2020386676.pdf>

BRIYNE, N. D. et al. Cannabis, Cannabidiol Oils and Tetrahydrocannabinol - What Do Veterinarians Need to Know? *Animals*, v. 11, p. 1-19, 2021.

BRUTLAG, Ahna; HOMMERDING, Holly. Toxicology of marijuana, synthetic cannabinoids, and cannabidiol in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, v. 48, n. 6, p. 1087-1102, 2018.

Bonfa L, Vinagre RC, de Figueiredo NV. Cannabinoids in chronic pain and palliative care. *Rev Bras Anesthesiol*, 2008.

BONINI SA 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: 04 de outubro de 2021.

Carlini, E. A.. A história da maconha no Brasil. *J Bras Psiquiatr*. 2006.

CAVALCANTI, Ismar L.; LESSA, Marcos A.; FIGUEIREDO, Nubia V.. Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160012>

Corrêa, J.; Costa, B.; & Lavor, M. S. (2017). Dor crônica em cães e gatos: Como se desenvolve os principais tratamentos. *Enciclopédia Biosfera*, 14 (25). Recuperado de: <https://conhecer.org.br/ojs/index.php/biosfera/article/view/864>.

CORRÊA, D. L.; SOUZA, B.; et al. Uso De Canabinóides Para O Manejo Da Dor Crônica. *Revista Científica UMC Edição Especial PIBIC*, outubro de 2019.

COSTA, Rafaela. Análise das evidências científicas do uso do cannabidiol em doenças psiquiátricas e neurológicas. 2017. Dissertação (Mestrado) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina.

COSTA, J. L.; MAIA, L.; et al. Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. *Revisões de Literatura. J. bras. psiquiatr*, 2011 - <https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000200006>.

DENK F.; McMAHON SB; TRACEY, I. Vulnerabilidade à dor: uma perspectiva neurológica. *Nat Neurosci.* 2014; 17 : 192-200.

ELLIS, K. L.; CONTINO, E. K. Treatment using cannabidiol in a horse with mechanical allodynia. *Equine Veterinary Education*, 2019.

GONDIM, Delane V.; ARAÚJO, Joana C. Bezerra; CAVALCANTE, André L. Cunha et al. CB1 and CB2 contribute to antinociceptive and anti-inflammatory effects of electroacupuncture on experimental arthritis of the rat temporomandibular joint. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 9 November 2012.

Guangpeng, R.; Zhang; Ying Li; et al.. Large-scale whole-genome resequencing unravels the domestication history of *Cannabis sativa*. *SCIENCE ADVANCES*, 2021. Disponível em: <https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/sciadv.abg2286>.

GRICHNIK, K.P; FERRANTE, F.M. The difference between acute and chronic pain. *Mt Sinai J Med.* v.58, n.3, p.217-220, 1991.

JESUS, Antônio Carlos Justo de; FERNANDES, Luis Rodrigues; ELIAS, Paloma Sampaio; SOUZA, André Ricardo Gomes de. Legalização da maconha para fins Medicinais. *Revista do Curso de Direito da Universidade Braz Cubas*, v. 1, n.1, maio, 2017.

Krebs EE, Gravelly A, Nugent S, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(9):872–882. doi:10.1001/jama.2018.0899.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F. ; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. *Archives of Veterinary Science*, v. 13, n.1, p.1-12, 2008.

KOGAN, L. et al. Canadian dog owners' use and perceptions of cannabis products. *The Canadian Veterinary Journal*, v. 60, p. 749-755, 2019b.

Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician.* 2005 Feb 1;71(3):483-90. Disponível em: <http://www.aafp.org/afp/2005/0201/p483.html>.

Marcos Adriano Lessa; Ismar Lima Cavalcanti; Nubia Verçosa Figueiredo. Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor. 2016.

OLIVEIRA, Kauanna Lamartine; LIMA, Thais Paula: *Cannabis Sativa*: Potencial terapêutico: 2016. 30f. Trabalho de conclusão de curso - Faculdade São Lucas, Porto Velho, 2016.

OTERO, P.E. Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais. [tradução: Mercedes Fernandez Sanabria, Rodrigo Fernandez Diaz, Luciana Ohara Camignotto] – São Caetano do Sul, SP: Interbook, 2005.

RODRIGUEZ, Eric Murillo; PERUMAL, S. R. Pandi; MONTI, Jaime M.. Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders: 1264. Springer; 1st ed. 2021 edição (18 dezembro 2020).

SAKATA, Rioko Kimiko; NASCIMENTO, Diana C. H.. Dependência de opiodes em pacientes com dor crônica. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-00132011000200013>

Scascighini L, Toma V, Dober-Spielmann S, Sprott H. Multidisciplinary treatment for chronic pain: a systematic review of interventions and outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 May;47(5):670-8. Disponível em: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/47/5/670.long>

SIEGFORD, J., COTTEE, S. AND WIDOWSKI, T. Opportunities for Learning about Animal Welfare from Online Courses to Graduate Degrees. *Journal of Veterinary Medical Education*, v.37, n.1, pp.49- 55, 2010.

SILVA, T. H.; SOUSA, Á. A.; .ROQUETTE, M. L.; BALDO, Thaís de Oliveira: A legalização da maconha e os impactos na sociedade brasileira: *Revista Humanidades*, v. 6, n. 2, jul. 2017.

Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology*. 2000 Oct 10;55(7):915-20. Disponível em: <http://www.neurology.org/content/55/7/915.long>.

SOUZA, A. Ap. F.; SILVA, A. F. M.; SILVA, T. F.; OLIVEIRA, C. R.. *Cannabis sativa* - Uso de fitocannabinóides para o tratamento da dor crônica. *Brazilian Journal of Natural Sciences*, 2019.

Spinosa, H. S.; Górnaiak, S. L.; Bernardi, M. M.. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 6º edição. Editora Guanabara Koogan LTDA, 2017..

SWENSON, M.J. & REECE W.O.- Dukes - Fisiologia Dos Animais Domésticos. 12ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2006.