Sistema Endocanabinoide e o uso da *Cannabis* para Dor Neuropática em Animais

Regina Maria. N. A. Blaitt; Bruna R. Guerrero; Larissa F. de Campos; Maria Eduarda Naomi V. Oi

RESUMO

A dor neuropática é caracterizada como dor crônica que gera alterações e lesões no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP). A ativação da via nociceptiva pela dor neuropática causa um desequilíbrio no bem-estar do animal e como consequência os animais apresentam baixa qualidade de vida, além de gerar alto custo no tratamento aos tutores. Medicamentos como anti-inflamatórios e opioides são utilizados visando aliviá-la, mas esses têm se mostrado insuficientes devido as diferentes causas e mecanismos desse tipo de dor. A *Cannabis* é uma planta medicinal que tem apresentado bons resultados como tratamento alternativo na Medicina-Veterinária, pois atua no sistema endocanabioide, responsável pelo controle da dor, melhorando a neuropatia em animais devido aos seus efeitos antinociceptivos. Porém ainda há uma considerável escassez de artigos científicos que abordam o tema, provavelmente por conta de sua criminalização. Dessa forma, o presente trabalho visa compreender o funcionamento do sistema endocanabinoide, e os efeitos terapêuticos da *Cannabis* no tratamento de pacientes com dor neuropática.

Palavras-chave: Planta Medicinal; Canabinoides; Neuralgia; Terapia integrativa.

Endocannabinoide System and the uso of *Cannabis* for Neuropathic Pain in Animals

ABSTRACT

Neuropathic pain is a chronic pain which causes alterations and lesions in the central and peripheral nervous system, activating the nociceptive pathway and occasioning an embalance in the animal's well being, low quality of life and elevated treatment cost. Currently, medications such as anti-inflammatory ones and opioids are used in order to relieve it, but these have been presenting as insufficient due to the different causes and mechanisms of this type of pain. Taking this information into consideration, *Cannabis* is a medicinal plant that has been showing satisfying results in alternative treatments in veterinary medicine. Its therapeutical usage and action of its phytocannabioids, stimulate the endocannabinoid system which is present in each individual and it's in charge of playing a fundamental role in pain management and in its pathophysiology, improving the neuropathy in animals due to its nociceptive inhibiting effects. However there is still a considerable shortage of scientific arcticles that address the topic, probably because of your criminalization. Therefore, this paper has as its main goal to understand the functioning of the endocannabinoid system, and cannabis' therapeutic effects on neuropathic pain patient's treatment.

Keywords: Medicinal Plant, Cannabinoids; Neuralgia; Integrative therapy.

INTRODUÇÃO

A palavra dor derivada do latim *dolore* sendo considerada como uma experiência sensitiva e emocional, ela se torna ainda mais complexa quando se refere aos animais que são incapazes de se comunicar, tornando difícil aos tutores e Médico Veterinários reconhecer e manejar a dor efetivamente (HELLYER, 2007). Como consequência há piora na qualidade de vida do paciente gerando elevado custo de tratamento aos tutores (ORLANDO, 2011). O desafio na Medicina-Veterinária é diagnosticar e realizar uma terapêutica eficiente e direcionada a cada paciente (TRINDADE *et al.*, 2013).

Este desafio se torna maior quando nos referimos à dor neuropática, defina como dor de caráter crônico, causada principalmente por uma consequência de lesão nervosa direta ou doença neurológica (FANTONI e MASTROCINQUE, 2010). Além disso, seu diagnóstico é baseado no auto-relato em pacientes humanos, devido as suas características sintomatológicas, o que torna ainda mais difícil reconhecer essa condição em animais.

Atualmente, a dor neuropática ainda é um desafio na clínica de pequenos animais, já que é uma doença com resultados pouco efetivos ao tratamento, conjunto a isso, seu mecanismo é complexo e demanda mais pesquisas para descobrir fármacos eficazes para sua terapêutica (SOUZA, 2016). Portanto, terapias integrativas como aromaterapia, ozonioterapia, e a utilização de fitoterápicos estão sendo cada vez mais procuradas pelos tutores que buscam um tratamento multimodal e com menos efeitos colaterais (MOORE, 2016).

A utilização da *Cannabis* como fitoterapia já é mencionada há milhares de anos, desde as civilizações antigas. Porém, sua aplicação na Medicina-Veterinária é extremamente recente e pouco estudada (ZAID, 2020). Já é conhecido um sistema endógeno no organismo denominado sistema endocanabinoide, o qual é ativado pelas diferentes espécies de *Cannabis* e exerce distintas alterações fisiológicas importantes (ROSANTE *et al*., 2021).

O sistema endocanabinoide é um complexo e amplo conjunto que correlaciona os endo e fitocanabinoides, que ativam seus receptores, através de neurotransmissores e enzimas, responsáveis por inúmeras ações terapêuticas no organismo (FONSECA *et al.*, 2013). Esse sistema desempenha um papel fundamental no controle da dor e sua fisiopatologia, incluindo a dor neuropática. Contudo, as evidências atuais ainda são insuficientes, necessitando de mais ensaios clínicos para desvendar o mecanismo de interação entre ambos (HALL e CAPELA, 2019).

Dor neuropática

Pode ser definida como uma dor crônica causada por consequência direta de lesão ou disfunção de axônios ou corpos de neurônios resultando na ativação da via nociceptiva (GRUBB *et al.*, 2009). Essa lesão pode causar interrupção na bainha de mielina, tanto em sistema nervoso periférico quanto central (MATHEWS, 2008). Os principais sinais clínicos apresentados por animais com dor são: alteração comportamental, agressividade, resistência à manipulação, alteração na postura corporal, lambeduras excessivas, automutilação, pupilas dilatadas, mudanças na expressão facial e posicionamento das orelhas (ALEIXO *et al.*, 2017).

De acordo com Trindade *et al.* (2013), a dor gera um desequilíbrio no bem-estar dos animais, alterando a homeostase do organismo enfermo. Diversas condições podem fazer com que os animais de companhia adquiram neuralgia, incluindo trauma acidental

e cirúrgico, fraturas pélvicas, amputações (dor fantasma), lesões na medula espinhal, neuropatias diabéticas, hérnia de disco intervertebral, hérnia inguinal, tumores no sistema nervoso central entre outras (COLLOCA *et al*., 2017). Diagnosticar a dor em animais, que são incapazes de falar é algo complexo e na dor neuropática o problema é ainda maior. Identificar sensações como formigamento, queimação e agulhamento, comuns a esse tipo de dor apresenta um elevado nível de dificuldade (SONTAG *et al.*, 2017).

Além disso, ainda não há tratamentos considerados suficientemente eficazes, ao contrário da dor inflamatória, para a qual existem diversos mecanismos terapêuticos. Sendo assim, a neuropatia é considerada um desafio para a classe médica (HALL e CAPELA, 2019). Conforme o Protocolo de Manejo da dor da WSAVA (2020) a dor neuropática necessita de uma grande variedade de medicamentos e procedimentos, e não pode ser tratada com uma só classe de fármacos ou terapia não farmacológica.

É importante ressaltar que a eficácia de um determinado medicamento geralmente, depende da síndrome da dor neuropática. Isso ressalta a necessidade de considerar planos terapêuticos individuais. Por isso o primeiro passo é a identificação e o tratamento da doença subjacente que afeta o sistema somatossensorial (SONTAG *et al.*, 2017). Devido aos mecanismos da dor neuropática serem distintos da dor inflamatória e pouco elucidados na literatura veterinária, são utilizadas drogas como, por exemplo:gabapentina, pregabalina, amantadina, antidepressivos, antiepiléticos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e opioides (MOORE, 2016).

Originalmente, a gabapentina era comercializada como anticonvulsivante, porém com o descobrimento de alguns de seus mecanismos, passou a ser utilizada no tratamento da dor neuropática (SONTAG *et al*., 2017). Embora seja provável que ela tenha eficácia contra a neuropatia com base na literatura humana, ainda não existem muitos estudos controlados na literatura veterinária que apresentem tal eficácia a longo prazo (PLESSAS *et al.*, 2015.) As evidências de seus efeitos analgésicos em animais são baixas, tendo em vista relatos de que não há diferença entre seu uso e o uso de placebos para o manejo da dor (WAGNER *et al*., 2010).

São utilizadas também drogas antidepressivas devido a seus efeitos neuromoduladores e seu mecanismo que exerce efeitos analgésicos, inclusive inibindo a recaptação de serotonina e norepinefrina (ATTAL e BOUHASSIRA, 2015). Já a amantadina muitas vezes é utilizada associada a AINEs, gabapentina e opioides, pois consegue diminuir a sensibilização central e aumentar os efeitos das medicações associadas (LASCELLES *et al*., 2008). O uso de opioides pode contribuir para que o paciente desenvolva uma condição chamada hiperalgesia induzida, caracterizada por um estado elevado da sensação de dor, diminuição em seu limiar e tolerância (KIM *et al*., 2014).

Além das medicações alopáticas, terapias como acupuntura, massagens, ondas de choque, plasma rico em plaquetas, suplementos dietéticos, fitoterapia canábica, e terapia de frio ou calor, também podem ser utilizadas no tratamento da dor neuropática (MOORE, 2016), embora sejam técnicas recentes, tem mostrado bons resultados. Devido à dificuldade diagnóstica e ao tratamento de animais com neuropatia, há um crescente interesse em entender sua fisiopatologia. Assim, será possível determinar a eficácia de determinados medicamentos e alcançar tratamentos definitivos ou mais adequados para cada paciente (FERREIRA *et al*., 2019).

O sistema endocanabinoide

Foi descoberto no final do século XX estando presente em diversas espécies animais, tanto vertebrados quanto invertebrados, composto principalmente pelos receptores canabinoides, moléculas endocanabinoides, enzimas específicas e neurotransmissores, sintetizados conforme a necessidade do organismo (SILVER, 2019). Possui alto grau de complexidade, pelo fato de estar envolvido em inúmeros processos fisiológicos como homeostase (equilíbrio fisiológico do corpo), fisiopatologia da dor e influência em outros sistemas (FONSECA *et al*., 2013).

Segundo Fonseca *et al*. (2013), esse sistema conta com dois principais receptores, receptor endocanabinoide 1 (CB1) e o receptor endocanabinoide 2 (CB2), acoplados a proteína G (classe de proteína de membrana envolvida na transdução de sinais celulares). O CB1 está localizado nos terminais pré-sinápticos e realiza a maioria dos efeitos neurocomportamentais dos canabinoides, ele é ativado principalmente pelo THC (fitocanabinoide), já o CB2 é o principal receptor canabinoide nos órgãos e células imunes, mas também pode se expressar nos neurônios, este é principalmente ativado pelo CBD (fitocanabinoide) (IBRAHIM *et al.*, 2005).

Fisiologicamente serão modulados por agonistas endógenos, os chamados endocanabinoides, sendo de extrema importância para a funcionalidade do sistema. Esses são oriundos do ácido araquidônico, a anandamida e o 2- AG e desenvolvem funções como: plasticidade neurológica, neuroproteção, fisiopatologia da dor, metabolismo celular, padrão de sono, respostas emocionais, inflamação, processos imunológicos e no desenvolvimento de apetite (CURY et al., 2020).

A ativação desse sistema também pode ocorrer através dos canabinoides exógenos ou fitocanabinoides, o CBD e o THC. Como citado anteriormente, essas moléculas são encontradas na flor canábica em concentrações diferentes, variando quanto a espécie de *Cannabis* utilizada. Ambos possuem atividade psicoativa, porém o THC é o fitocanabinoide responsável pela atividade psicotrópica da *Cannabis*, diferente do CBD, que não apresenta esse tipo de manifestação. Além dessa característica, eles também se diferem quanto às suas propriedades. (LU e MACKIE, 2021), o THC possui principalmente ação analgésica, antitumoral e antiemética, o CBD possui importante ação anticonvulsiva e antipsicótica, anti-inflamatória, ansiolítica e controle para distúrbios do sono (HONÓRIO *et al*., 2006).

A Planta *Cannabis*

Pertence à família das Canabináceas, é considerada uma espécie exótica e dióica (fêmea e macho), diferenciada em *Cannabis sativa, C. indica* e *C. ruderalis,* sendo a sativa mais utilizada para fins medicinais, compostas por flor, caule, sementes e raízes (HONÓRIO *et al.*, 2006). Da flor é possível extrair a resina, onde estão contidos os fitocanabinoides e flavonoides, do caule utilizam-se as fibras, as sementes apresentam propriedades terapêuticas que podem ser utilizadas para a produção de cosméticos, mas também são descritas como alimento para inúmeras aves selvagens, e as raízes servem como fonte de alimento para roedores e lebres selvagens e nelas encontram-se os terpenos (LÓPEZ *et al.*, 2014).

Os canabinoides podem ser de origem endógena, nesse caso recebem o nome de endocanabinoides, sendo a anandamida (etanolamina araquidonoil) e o 2- AG (glicerol

2-araquidonoil), seus principais representantes, podem ser exógenos, de origem natural, conhecidos como fitocanabinoides, em maior concentração se apresentam o canabidiol (CBD) e o Δ9-tetrahidrocanabinol (THC), ou de cunho sintético, feitos em laboratório. Possuem a capacidade de modular o sistema endocanabinoide (ANDRE *et al*., 2016).

Os terpenos e flavonoides são moléculas aromáticas as quais geram um cheiro característico à planta. Estes aromas produzem um efeito terapêutico, por isso são utilizados em terapias alternativas, como a aromaterapia. Os terpenos são ligados a receptores olfatórios no organismo, promovendo uma ação neurotransmissora quando em contato com os receptores endógenos (ROCHA *et al*., 2020). Já os flavonoides fornecem sensações gustativas, dado que se ligam em receptores gastroativos, e possuem efeitos anti-inflamatórios, antitumorais e neuroprotetores. (KUMAR e PANDEY, 2013). Na vida livre, é o aroma característico do cânhamo selvagem que atrai os animais selvagens para o seu consumo.

Nos países em que a *Cannabis* é legalizada para a obtenção de um melhor efeito terapêutico, primeiro são escolhidos os fitocanabinoides majoritários (THC e CBD), suas devidas proporções, concentrações, e se serão utilizados óleos isolados (apenas um fitocanabinoide) ou os chamados *full spectrum* (que mantêm o perfil completo da planta) (ZAID *et al*., 2020). Além dos óleos *full spectrum* apresentarem menos efeitos colaterais, esses também proporcionam o efeito entourage (comitiva), que é quando ocorre uma relação sinérgica entre todos os compostos químicos presentes na planta. Por isso, em seguida podem ser escolhidos fitocanabinoides minoritários que também possuem propriedades terapêuticas específicas, e por fim são escolhidos os terpenos e flavonoides (GEWEHR, 2021**)**.

De modo geral, as diferentes espécies de *Cannabis* possuem diversas aplicabilidades, inclusive em distintas patologias. Atualmente, vem sendo cada vez mais escolhida como uma opção terapêutica (VIEIRA *et al.,* 2020), podendo ser utilizada isoladamente ou associada a alopatia convencional, principalmente, pela constatação de diferentes propriedades neurológicas, ansiolíticas, antipsicóticas, anti-inflamatórias, antiepiléticas, anticarcinogênicas e antitumorais. (MECHOULAM *et al*., 2002).

O uso da *Cannabis* para dor neuropática

Como dito anteriormente a *Cannabis* por ser uma planta de caráter medicinal, abrange diversas funções terapêuticas, e sua utilização vêm sendo cada vez mais estudada (LANDA *et al*., 2016). Apesar disso, ainda há uma considerável escassez de estudos publicados nas áreas de Medicina Humana e Veterinária, pois seu uso ainda é criminalizado em diversos países (REPETTI, 2019). Ao utilizar a *Cannabis* como escolha terapêutica, a ação de seus fitocanabinoides (THC e CBD), ativam os receptores do sistema endocanabinoide, que desempenha um papel fundamental no controle da dor e sua fisiopatologia (SILVER, 2019). A partir disso, é possível correlacionar dois conjuntos amplos, distintos e complexos, o sistema endocanabinoide e sua colaboração no tratamento da dor neuropática.

O interesse em perceber a relação entre eles, se dá pelo fato de que este tipo de dor, além de ser uma condição complexa de sensibilidade periférica e central, diminui a qualidade de vida do animal e gera grande custo em seu tratamento (MOORE, 2016). Além de ser considerada uma patologia frequentemente desafiadora ao processo de cura, nota-se uma lacuna na compreensão de seus mecanismos, assim a terapêutica utilizada atualmente para seu tratamento apresenta resultados modestos e nem sempre satisfatórios (GRUBB *et al.,* 2008). Já se sabe que pode ser ocasionada através de lesão neuronal e a

mesma, faz com que as fibras aferentes SNC se tornem hiperexcitáveis e disfuncionais, ativando assim, a via da dor ou nociceptiva. Paralelo a isso, ações antinociceptivas a partir do sistema endocanabinoide foram demonstradas em modelos animais (HALL e CAPELA, 2019).

Os receptores CB1 do sistema endocanabinoide podem ser encontrados no sistema SNP expressos nos gânglios da raiz dorsal (espinal), mais especificamente nos terminais nociceptivo. Ao serem ativados, inibem a liberação de neurotransmissores envolvidos na transmissão da dor. Já ao nível supraespinhal (tálamo) impedem a nocicepção ascendente, portanto, modificam a interpretação subjetiva da dor, modulam a atividade neuronal no sistema límbico, ativam a via inibitória e vetam a liberação do neurotransmissor GABA, reduzindo a atividade neuronal (NADAL *et al*., 2013).

Já os receptores CB2, presentes nas células imunitárias e queratinócitos, colaboram com a liberação de endorfinas, que ao interagirem com receptores opioides inibem a nocicepção. Os CB2 expressos na medula modulam respostas imunes centrais, implicando no desenvolvimento e sensibilização neuronal durante a dor neuropática. Com isso, observa-se que o sistema endocanabinoide expressa um papel importante para a ação analgésica fisiológica (IBRAHIM *et al*., 2005).

Outras pesquisas têm sido feitas em relação à interação entre receptores canabinoides e opioides, por se encontrarem próximos podem ser desenvolvidas estratégias de sinergismos (KATIA, 2015). Em contrapartida, o uso de opioides se mostra pouco eficaz, principalmente quando comparados aos canabinoides, os quais além de apresentarem menos efeitos colaterais, possuem maior quantidade de receptores e não tem risco de causar hiperalgesia induzida (MANZANARES *et al*., 2006).

Por ser considerada uma dor intensa de alta complexidade, na prática, normalmente utilizam-se óleos com maior proporção de THC para os pacientes com essa condição, por conta de seu alto potencial analgésico, tendo em vista que o THC inibe a facilitação de estímulos nociceptivos dependente da atividade na medula espinhal (RUIZ *et al*., 2021).

A terapêutica canábica segue a lógica de peso (mg /kg), porém não é exata como em medicações alopáticas, por isso deve-se levar em considerações outros fatores como temperamento do animal e gravidade do quadro clínico, ou seja, para estipular a melhor dosagem é preconizada a avaliação individual de cada caso. (SALVO *et al.*, 2020). Na maioria dos animais o tratamento se inicia com doses baixas e aumenta gradualmente conforme a evolução do paciente, é importante que o tutor sempre observe o animal após o uso da substância, além de manter acompanhamentos veterinários periódicos, de modo a evitar efeitos adversos. Caso esses efeitos sejam apresentados a dosagem deve ser diminuída (LANDA, *et al*., 2016).

Em virtude dos fatos mencionados, torna-se claro o interesse na correlação no uso da *Cannabis* como opção terapêutica, sua ação no sistema endocanabinoide e demais sistemas para auxiliar no tratamento da dor neuropática. Evidencia-se a importância de cada componente relacionado, como os receptores específicos (CB1 e CB2), neurotransmissores e ação dos fitocanabinoides (CORRÊA *et al*., 2019). Portanto, a partir de mais pesquisas será possível desenvolver protocolos mais seletivos e específicos para o tratamento da neuralgia que as demais terapias atuais.

Legislação Brasileira acerca da *Cannabis* na Medicina Veterinária

Atualmente na legislação brasileira não há regras que permitam ou proíbam o uso da *Cannabis* na Medicina-Veterinária. O que acontece é que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão responsável pelo registro de medicamentos para uso humano no país, incluiu a *Cannabis* sativa como planta medicinal. Já o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) sendo o órgão regularizador de produtos de uso veterinário não elaborou nenhuma normativa relativa ao uso da *Cannabis* em Medicina Veterinária.

Porém, conforme o artigo 7 da Resolução CFMV n.º 1138 de dezembro de 2016 "É assegurado ao médico veterinário o direito de prescrever o tratamento que considere mais indicado, bem como utilizar os recursos e materiais que julgar necessários ao desempenho de suas atividades, podendo se valer da prescrição de produtos fabricados para uso humano, observada a compatibilidade farmacológica, especialmente na ausência de produtos para uso veterinário para espécie em tratamento".

Além disso, existem projetos de lei (PL) para a regulamentação da prescrição de *Cannabis* medicinal para animais como, por exemplo, o PL 399/2015 que permite o cultivo, processamento, pesquisa, armazenagem, transporte, produção, fiscalização, manipulação, comercialização, importação e exportação de produtos à base de *Cannabis*, além de permitir o seu uso medicinal e veterinário, sujeitos a controle, e o mais recente PL 369/2021 que permite o uso veterinário de produtos industrializados derivados da *Cannabis sativa*, que podem ser administrados em animais por seus proprietários ou tutores, desde que haja prescrição do médico veterinário habilitado.

Portanto, já existem médicos veterinários prescritores de *Cannabis* medicinal, esses normalmente se juntam às associações que promovem a importação da extração dos óleos da cannabis para seus pacientes. Sempre deve-se fazer o termo de consentimentos para que o tutor confirme a autorização e a ciência de riscos como: sedação, letargia, taquicardia, ataxia, infertilidade, imunossupressão, hipomotilidade, hipotermia prostração, tremores, salivação, êmese e anorexia (PAMPLONA, 2014), que devem ser informados pelo médico veterinário.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os fatos mencionados, pode-se observar que o trabalho em questão aborda uma junção de fatores complexos, a dor neuropática, o sistema endocanabinoide e o uso da *Cannabis* em animais. Nesse cenário vê-se a dificuldade diagnóstica da dor neuropática, que em humanos é normalmente feita com base no auto-relato, o que não ocorre em animais. Atualmente, os tratamentos recorrentes para essa patologia não apresentam resultados suficientemente satisfatórios, devido às causas subjacentes serem diversas e seus mecanismos pouco elucidados.

Paralelo a isso, a *Cannabis* vem sendo cada vez mais utilizada como terapia alternativa, ou associada ao tratamento alopático em diversas condições, mas principalmente no controle da dor. Porém, ainda existe uma lacuna muito grande em relação a trabalhos científicos e estudos controlados na literatura veterinária. Isso acontece devido a sua criminalização em diversos países, no Brasil há falta de leis que permitam a utilização de seus óleos e derivados em animais.

Diante disso, ainda não é possível fazer recomendações científicas específicas de protocolos de tratamento em animais de estimação, mas com o consentimento dos tutores,

pode-se extrapolar conhecimentos da medicina humana, estudos em modelos animais e relatos de casos. Tendo em vista os mecanismos do sistema endocanabinoide em relação ao controle da nocicepção, podendo correlacionar o uso da *Cannabis* e sua variedade de ações neuroprotetoras e anti-inflamatórias, como potencial proposta terapêutica para dor neuropática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEIXO, G.A.S; *et al*. **Tratamento da dor em pequenos animais: classificação, indicações e vias de administração dos analgésicos (revisão de literatura: parte II).** Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Recife-PE, Brasil, 2017.

ANDRE, C.M.; Hausman,, J.F.; Guerriero, G. Cannabis Sativa: The plant of the Thousand and One Molecules. **Frontiers in Plant Science**, v.7, art.19, 2016.

ATTAL, N.; BOUHASSIRA, D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms?. **International Association for the Study of Pain.** v.156, n.4, p.S104 – S114, 2015.

BRASIL. Lei n.º 1138, de dezembro de 2016. É direito do médico veterinário. Código de ética profissional do médico veterinário. **Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV)**. Seção 1, Brasília, DF, Capítulo III, artigo 7, p. 4. Disponível em: https://www.invitare.com.br/arq/ceua/Arquivo-11-C-digo-de-tica-do-M-dico-Veterin-rio.pdf. Acesso em: 17 de março de 2022.

BRASIL. Projeto de lei 399/2015, 23 de fevereiro de 2015. Altera o art. 2º da Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006. **Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV)**. Disponível em: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra;jsessionid=node0nsumybg55kwxnbburyg7ke3s13842111.node0?codteor=1302175&filename=PL+399/2015. Acesso em: 17 de março de 2022.

BRASIL. Projeto de lei 369/2021, 25 de janeiro de 2021. Dispõe sobre a aplicação de "Cannabis sativa" e seus derivados na medicina veterinária. **Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV)**. Disponível em: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra?codteor=1962461&filename=PL+369/2021. Acesso em: 17 de março de 2022.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 335, de 24 de janeiro de 2020, publicada no **Diário Oficial da União** nº 18, de 27 de janeiro de 2020, Seção 1, pág. 54. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-335-de-24-de-janeiro-de-2020-239866072. Acesso em: 17 de março de 2022.

COLLOCA, L; LUDMAN, T; *et al.* Neuropathic pain. **Nature Reviews Disease Primers** v.3, a.1, 2017.

CORRÊA, D.A.L.; *et al*. Uso de canabinoides para o manejo da dor crônica. **Revista Científica UMC**, 2019.

CURY, R. M.; DA SILVA, E. G.; NASCIMENTO, F. P. O sistema endocanabinoide e o potencial terapêutico da Cannabis como antiespasmódico: uma revisão de literatura. **Rev. Bras. de Iniciação Científica (RBIC)**, Itapetininga - SP, v.7, n.2, p. 148-170, 2020.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor aguda. Anestesia em cães e gatos. **2 ed. São Paulo: Roca**, p. 521-544, 2010.

FERREIRA, M. G. P A. et al. Neuropathic pain and prognosis of a dog submitted to limb amputation after diagnosis of soft tissue sarcoma - case report . **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**., v.71, n.4, p.1116-1120, 2019.

FONSECA, B. M.; et al. O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v.2, n.2, pp.97-104, Porto, 2013.

GEWEHR, J. L. H**. Guia Inicial da Cannabis na Medicina Veterinária**. Pag 8 a 11 e 55 a 74, 2021**.**

GRUBB, T. *et al* . **Chronic Neuropathic Pain in Veterinary Patients.** College of Veterinary Medicine, Veterinary Clinical Sciences. Washington State University, Pullman.WA.USA, 2009.

HALL, J. M.; CAPELA, J. P. O sistema endocanabinóide no controlo da dor neuropática. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, vol. 8, n.2, pp.31-46. Porto, 2019.

HELLYER, P.; RODAN, I.; BRUNT, J.; DOWNING, R.; HAGEDORN, J. E.; ROBERTSON, S. A. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery,** v. 9, p. 466-480, 2007.

HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A.; SILVA, A. B. F. ASPECTOS TERAPÊUTICOS DE COMPOSTOS DA PLANTA Cannabis sativa. **Quim. Nova**, v. 29, N. 2, p. 318-325. São Pualo, 2006.

IBRAHIM, M. M.; et al. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. **PNAS**. Vol. y102. No. 8, 2005.

KATIA, B. Interactions of the opioid and cannabinoid systems in reward: Insights from knockout studies. **Frontiers in Pharmacology**, v.6, a.6, 2015.

KIM, S. H.; STOICEA, N.; SOGHOMONYAN, S.; BERGESE, S. D. Intraoperative use of remifentanil and opioid induced hyperalgesia/acute opioid tolerance: systematic review. **Frontiers in Pharmacology**, v.5, p.108, 2014.

KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. **Scientific World Journal**, 2013.

LASCELLES, B. D; GAYNOR, J. S; SMITH, E. S.; ROE, S. C.; MARCELLIN-LITTLE, D. J.; DAVIDSON, G.; *et al*. Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. **J. Vet Intern Med**, p.53 – 58, 2008.

LANDA L, et al. The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review. Veterinarni Medicina, p. 111–122, 2016.

LÓPEZ, G. E. A.; *et al.* Cannabis sativa L., una planta singular. **Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas**. v.45, n.4, Ciudad de México, 2014.

LU, H. C.; MACKIE, K. Review of the Endocannabinoid System**. Biological Psychiatry:** Cognitive Neuroscience and Neuroimaging. P.607–615, 2021.

MECHOULAM, R.; PARKER, L.; GALLILY, R. Cannabidiol: An Overview of Some Pharmacological Aspects. **Journal of Clinical Pharmacology.** P 11S-19S, 2002.

MANZANARES, J. et al. Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and chronic pain episodes. **Curr Neuropharmacol**, v., p 239-259, 2006.

MATHEWS, K. A. Neuropathic pain in dogs and cats: if only they could tell us if they hurt. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 38, p. 1365-1414, 2008.

MOORE, S. A Managing Neuropathic Pain in Dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v.3, a.12. The Ohio State University, Columbus, OH, USA. 2016.

NADAL, X. et al. Involvement of the opioid and cannabinoid systems in pain Control. New insights from knockout studies. **European Journal of PharmaCology**, v.6, 2013.

PAMPLONA, F. A. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis?. **Revista da Biologia** USP, p 28-35, 2014.

PLESSAS, I. N.; VOLK, H. A.; RUSBRIDGE, C.; VANHAESEBROUCK, A. E.; JEFFERY, N. D. Comparison of gabapentin versus topiramate on clinically affected dogs with chiari-like malformation and syringomyelia. **Veterinary Record**, 2015.

REPETTI, C. S. F.; et al. Perspectives in veterinary medicine on the use of cannabinoids as complementary palliative therapy for pain in cancer patients. **Revista Ciência Rural, Universidade de Marília** (UNIMAR). Marília - SP, 2019.

ROCHA, E. D.; *et al*. **Qualitative terpene profiling of Cannabis varieties cultivated for medical purposes.** Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2020.

RUIZ, C. M.; *et al.* Pharmacokinetic, behavioral, and brain activity effects of Δ^9-tetrahydrocannabinol in adolescent male and female rats. **Neuropsychopharmacology**. V. 46, p. 959-969, 2021.

ROSANTE, M.C. Influência de diferentes protocolos de exercício e da dieta hiperlipídica sobre o sistema endocanabinóide de ratos. **Revista Brasileira Educação Física Esporte**, p 159- 175, São Paulo, 2021.

SALVO, A. D.; CHIARADIA, E.; NANNARONE, S.; ROCCA, G. D. Intra-articular use of analgesic/antinflammatory drugs in dogs and horses. **Research in Veterinary Science.** V. 134, p. 159-170, 2020.

SILVER, R. J. The Endocannabinoid System of Animals. Niwot, **MPDI**, v.9. CO. USA, 2019.

SONTAG, S. C.; et al. Utilização de gabapentina para manejo clínico de dor neuropática em cães – Relato de caso. **Arq. Ciênc. Vet. Zool.** UNIPAR, Umuarama, v.20, n.4, p.221-231, 2017.

SOUZA, A; et al.Dor neuropática em pacientes com HIV/AIDS em uso de terapia antirretroviral. **Clin Biomed Res**, p.156-164, 2016.

TRINDADE, H. I.; BATISTA, M. C. S.; SILVA, L. L. B. **Dor: mecanismos envolvidos na sua transmissão e recursos terapêuticos aplicados à sua inibição. Medicina Veterinária,** v.7, n.4, p.6-18. Recife, 2013.

VAUGHN, D. M.; PAULIONIS, L. J.; KULPA, J. E. Preliminary investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v.7, a.51, 2020.

VIEIRA, L. S.; MARQUES, A. E. F.; DE SOUSA, V.A. O uso de Cannabis sativa para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura. **Scientia Naturalis**, v.2, n.2, p.901-919, 2020.

WAGNER, A. E.; MICH, P. M.; UHRIG, S. R.; HELLYER, P. W. Clinical evaluation of perioperative administration of gabapentin as an adjunct for postoperative analgesia in dogs undergoing amputation of a forelimb, **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.236, i.7, 2010

ZAID, M. H.; *et al*. The molecular mechanisms that underpin the biological benefits of fullspectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain and inflammation. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease**