

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

RAFAELLA ARENDT FRANCO

CARACTERIZAÇÃO DA POSSÍVEL INTERAÇÃO FARMACOLÓGICA DO  
CANABIDIOL E PREGABALINA EM MODELO DE DOR NEUROPÁTICA EM RATAS  
WISTAR

CURITIBA  
2023

RAFAELLA ARENDT FRANCO

CARACTERIZAÇÃO DA POSSÍVEL INTERAÇÃO FARMACOLÓGICA DO  
CANABIDIOL E PREGABALINA EM MODELO DE DOR NEUROPÁTICA EM RATAS  
WISTAR.

Monografia apresentada como requisito parcial à  
obtenção do título de bacharel em Ciências Biológicas,  
Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do  
Paraná.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Joice Maria da Cunha

Coorientador: Msc. Matheus Vinicius Ferreira.

CURITIBA  
2023

Aos meus pais, dedico este trabalho e essa conquista a vocês.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que sempre entenderam a importância da educação, e colocaram a minha em primeiro lugar. A eles que me permitiram sonhar, e por eles estou aqui. Não tenho palavras para expressar o quanto os amo, e o quanto sou grata por tudo.

Aos meus avós, que são minha base, e que fazem eu me sentir sempre muito amada.

À minha família, por todo suporte, e por me apoiarem em tudo. Eu amo nossa família bagunçada e barulhenta, os cafés da tarde e almoços de domingo na casa da vó. Tenho um pouquinho de vocês comigo sempre.

À minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Joice Maria da Cunha, por com sua didática absurda encantar esta aluna de biologia, que se matriculou em uma matéria optativa sem muita pretensão. Obrigada por abrir as portas do lab, e me permitir conhecer o incrível mundo da farmacologia da dor. Você é inspiração.

Ao Matheus, meu colega de laboratório e coorientador, a primeira pessoa que acompanhei durante experimentos, e que sempre esteve disposto a me ajudar. Obrigada por todo auxílio, e por todos os áudios me ajudando interpretar resultados.

A Helo, minha amiga da vida, meu grande ponto de apoio, que me ouviu inúmeras vezes falar sobre esse trabalho, e de todos os desafios encontrados pelo caminho. Obrigada por sempre estar ao meu lado, e acreditar em mim. Saiba que sempre estarei aqui para ti, assim como você está para mim.

Aos “bioamigos”, vocês que deixaram minhas noites (e manhãs, e às vezes tardes) mais leves durante esses anos na graduação. Vocês são grandes presentes em minha vida.

À todos que cruzaram meu caminho nesses últimos 5 anos, e contribuíram de alguma forma para hoje eu estar aqui.

Aos animais utilizados neste estudo.

## RESUMO

A dor neuropática é causada por lesões ou doenças do sistema nervoso somatossensorial, manifestando-se como alodinia, dor espontânea, e hiperalgesia. É uma condição desafiadora de gerenciar clinicamente, sendo os antidepressivos e anticonvulsivantes, como a pregabalina (PGB), os fármacos de primeira linha. No entanto, a falta de resposta ao tratamento e o desenvolvimento de efeitos colaterais importantes são problemas comuns, e isso ressalta a urgente necessidade de desenvolver novas alternativas terapêuticas. O canabidiol (CBD), um fitocanabinoide não psicoativo majoritário da *Cannabis* sp., apresenta evidências que sugerem sua capacidade de aliviar a dor crônica em animais e em humanos, apresentando-se como uma alternativa promissora para o tratamento da mesma. O objetivo principal deste estudo foi caracterizar uma possível interação entre a PGB e o CBD em modelo não clínico de dor neuropática em ratas através da cirurgia de constrição crônica do nervo ciático (CCI). A alodinia mecânica foi avaliada através da redução do limiar mecânico de retirada da pata aferido através do aparato de Von Frey eletrônico. Os animais CCI receberam o tratamento com veículo ou CBD (3 ou 30 mg/kg), um dia após a cirurgia e mantido com injeções diárias por 7 dias. Os animais do grupo SHAM receberam somente o veículo. No sétimo dia foi realizado o teste de Von Frey, e os animais receberam mais uma dose de CBD ou veículo, e 30 minutos após o tratamento receberam veículo ou PGB (30 mg/kg ou 100 mg/kg). O teste de campo aberto foi conduzido no sétimo dia após a cirurgia, uma hora após o tratamento farmacológico, para avaliar a atividade locomotora. Foi observado que o modelo CCI diminuiu o limiar mecânico na pata ipsilateral dos animais, o que foi atenuado pelo tratamento com CBD 30 mg/kg. O tratamento isolado de CBD e PGB, bem como a terapia combinada de CBD e pregabalina mostraram efeito agudo significativo na atenuação da alodinia mecânica, porém o tratamento com PGB 100 isolada mostrou reduzir a atividade locomotora das ratas. Em contrapartida, a combinação de CBD 30 mg/kg com pregabalina 100 mg/kg aumentou o número de cruzamentos de forma significativa quando comparada ao grupo PGB 100 mg/kg, indicando uma possível redução de efeitos adversos. Estes resultados sugerem o potencial terapêutico da combinação CBD mais PGB para reduzir a dor neuropática e mitigar efeitos colaterais da pregabalina.

Palavras-chave: Dor neuropática. Canabidiol. Pregabalina.

## SUMÁRIO

<b>1.INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
1.1 DOR NEUROPÁTICA	7
1.2 PREGABALINA	8
1.3 CANABINOIDES E O SISTEMA ENDOCANABINOIDE	9
1.4 CANABIDIOL	10
1.5 PESQUISA PRÉ-CLÍNICA EM FÊMEAS	11
<b>2.JUSTIFICATIVA</b>	<b>13</b>
<b>3.OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
3.1 OBJETIVO GERAL	14
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
<b>4.HIPÓTESES</b>	<b>14</b>
<b>5.MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>15</b>
5.1 ANIMAIS	15
5.2 DROGAS	15
5.3 INDUÇÃO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA	15
5.4 TESTE DO VON FREY ELETRÔNICO	16
5.5 TESTE DE CAMPO ABERTO	16
5.6 DESENHO EXPERIMENTAL	16
5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	17
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>18</b>
6.1 TRATAMENTO COM CBD ATENUA A ALODINIA MECÂNICA EM RATAS CCI.	18
6.2 TRATAMENTO COM PREGABALINA ATENUA A ALODINIA MECÂNICA EM RATAS CCI.	20
6.3 TRATAMENTO COMBINADO DE CBD E PREGABALINA ATENUA A ALODINIA MECÂNICA EM RATAS CCI.	22
6.4 ALTERAÇÃO NA ATIVIDADE LOCOMOTORA DE RATAS.	24
<b>7. DISCUSSÃO</b>	<b>25</b>
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>28</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>29</b>
<b>DECLARAÇÕES ÉTICAS</b>	<b>34</b>

## 1.INTRODUÇÃO

### 1.1 DOR NEUROPÁTICA

A dor é um mecanismo crucial de alerta do corpo humano e desempenha um papel biológico fundamental como um mecanismo de defesa que preserva a integridade do corpo. Esse fenômeno é bastante complexo, envolvendo aspectos sensoriais, emocionais e comportamentais. A dor é um dos principais motivos que levam os pacientes a procurar cuidados médicos. No entanto, tanto a dor aguda quanto a dor crônica podem causar sofrimento, alterações no humor e incapacidade para realizar tarefas cotidianas, prejudicando consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes (Raouf et al., 2010).

A dor neuropática (DN) é definida pela Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP) como dor causada por lesão ou disfunção do sistema nervoso somatossensorial; e pode ser dividida em dor neuropática central (sistema nervoso somatossensorial central) ou periférica (sistema nervoso somatossensorial periférico) (Murnion, 2018). A dor neuropática tem sua origem associada a alterações adversas nos neurônios responsáveis pela detecção de estímulos nociceptivos e mecanorreceptores de baixa sensibilidade, impactando diretamente o sistema somatossensorial (Baron, 2009). Dentre as principais etiologias associadas ao desenvolvimento de dores de origem neuropática, estão: compressão do nervo (como traumas, síndrome dolorosa complexa regional e neuralgia do trigêmeo), doenças metabólicas (como diabetes), infecções virais (como herpes zoster e síndrome da imunodeficiência adquirida - AIDS), neurotoxicidade decorrente do uso prolongado de drogas (como etanol, vincristina e taxol), doenças autoimunes (como esclerose múltipla), câncer, e em muitos pacientes sua causa pode permanecer desconhecida (Baron, 2006; Bouhassira et al., 2008). Dentre os sintomas que caracterizam a DN estão: dores espontâneas em queimação, pontadas, formigamento, alodinia (dor em resposta a um estímulo não nocivo) e hiperalgesia (aumento da sensibilidade frente a um estímulo nocivo).

Estudos que analisaram a incidência da dor neuropática sugerem que cerca de 8% da população em geral seja afetada por essa condição, abrangendo até 25% dos casos de dor crônica em todo o mundo (Bouhassira, 2019). A DN é uma condição desafiadora de gerenciar clinicamente e pode ser intensa, o que pode levar

a uma condição crônica que tem impacto negativo sobre o bem-estar geral e qualidade de vida dos pacientes, além de ter um alto custo econômico para a sociedade e para os indivíduos (Fornasari, 2017). Portanto, é crucial que tratamentos eficazes sejam usados para controlar a dor neuropática e suas consequências.

Os medicamentos mais comumente prescritos como tratamento de primeira linha incluem antidepressivos tricíclicos (TCA), inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSN), e anticonvulsivantes que agem nos canais de cálcio, como pregabalina e gabapentina (Fornasari, 2017). No entanto, em geral, o uso desses tratamentos raramente resulta em um controle eficaz e seguro da dor neuropática, pois muitos pacientes não respondem aos tratamentos devido à persistência dos sintomas ou efeitos colaterais indesejáveis. Diante desse contexto, há uma necessidade urgente de novos medicamentos para tratar a DN, o que tem sido um desafio para os pesquisadores, já que a DN está geralmente associada a alterações adaptativas, como a neuroplasticidade em vários níveis do sistema nervoso (Maihofner et al., 2010).

## 1.2 PREGABALINA

A pregabalina (PGB) é um medicamento anticonvulsivante aprovado para o manejo de convulsões parciais em adultos, bem como para o alívio de dor neuropática diabética, dor neuropática periférica, neuralgia pós-herpética, fibromialgia e lesões na medula espinhal (FDA, 2004).

A PGB é estruturalmente semelhante ao ácido gama-aminobutírico (GABA), embora não exerça ação direta nos receptores gabaérgicos ou no sistema gabaérgico (Fornasari, 2017). A PGB atua por meio da ligação à subunidade alfa-2/delta-1 dos canais de cálcio dependentes de voltagem presentes em várias regiões do sistema nervoso central (SNC) e da medula espinhal (Fornasari, 2017). Essa interação promove uma mudança conformacional no canal, resultando na diminuição do influxo de cálcio nos terminais nervosos e reduzindo a liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato (Kavoussi, 2006), induzindo, assim, efeitos inibitórios. Essa ação explica as suas propriedades farmacológicas analgésicas, ansiolíticas e anticonvulsivantes.

Em geral, a pregabalina apresenta boa tolerabilidade e está associada a efeitos colaterais transitórios leves a moderados. Contudo, é essencial destacar que a tontura e a sonolência são sintomas frequentemente observados entre os pacientes que fazem uso deste medicamento, sendo efeitos pouco tolerados. Além desses, há também efeitos menos frequentes, como boca seca, edema periférico, visão embaçada, ganho de peso e dificuldade de concentração (Baydia et al., 2011).

Alguns estudos buscaram avaliar a interação entre anticonvulsivantes e canabidiol, e observaram que o CBD aumentou a potência anticonvulsivante da pregabalina (Gaston, 2017; Gilmartin, 2021; Socala, 2019). Considerando que os canabinoides têm demonstrado potencial promissor no tratamento de dores crônicas (Costa et al., 2007), é importante entender a possível interação farmacológica do CBD e da PGB na dor neuropática.

### 1.3 CANABINOIDES E O SISTEMA ENDOCANABINOIDE

Desde tempos remotos, a *Cannabis* foi empregada na medicina. Registros da China antiga, datados entre 1500 e 1200 a.C., documentam seu uso como agente analgésico. O uso medicinal da *Cannabis* ganhou espaço no Ocidente e, a partir do início do século XX, a pesquisa básica resultou na descoberta de canabinoides, seus receptores e do sistema endocanabinoide.

A *Cannabis* possui uma grande diversidade de moléculas, com mais de 60 compostos químicos conhecidos como canabinoides. Os fitocannabinóides mais conhecidos e estudados são o D9 tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). Além desses, outros elementos ativos na planta são os terpenos e os compostos fenólicos, como os flavonoides (Almogi-Hazan, 2020). Esses fitocannabinoides exercem impactos biológicos por meio do sistema endocanabinoide.

O sistema endocanabinoide compreende um complexo sistema de sinalização e modulação, é composto por canabinoides endógenos (especialmente o 2-Araquidonoil-glicerol (2-AG) e a anandamida (AEA)), proteínas alvo como os receptores canabinoides tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2), e enzimas envolvidas na sua produção e degradação (Lu & Mackie, 2021). Os receptores canabinóides, como o CB1, estão presentes nos terminais pré-sinápticos e em neurônios tanto excitatórios quanto inibitórios no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico

(SNP). Já o receptor CB2 é encontrado principalmente na micróglia do SNC, assim como em células do sistema imune periférico (Cristino et al., 2020; Di Marzo & Piscitelli, 2015).

#### 1.4 CANABIDIOL

O canabidiol (CBD) é um dos principais compostos não psicoativos encontrados na planta *Cannabis sativa*, representando até 40% do seu extrato bruto. Além de não causar efeitos psicoativos, o CBD, isoladamente, não interfere na função motora, memória ou temperatura corporal. É amplamente reconhecido por sua capacidade de reduzir náuseas, aliviar dores e estimular o apetite (Vries et al., 2012). Essas propriedades, combinadas com sua tolerabilidade e segurança, têm motivado pesquisas farmacológicas mais aprofundadas sobre o CBD. Evidências sugerem que os canabinoides não psicoativos, como o CBD, podem oferecer alívio para dores crônicas de natureza inflamatória e neuropática em estudos com animais (Coosta et al., 2007; Izzo et al., 2009).

A farmacodinâmica do CBD é difícil de elucidar, pois estudos indicam que sua atividade nos receptores canabinoides é limitada (Britch et al., 2021) e sua ação pode ser independente desses receptores (Mlost et al., 2020). O CBD interage com diversos alvos, incluindo receptores acoplados à proteína G, receptores ionotrópicos, transportadores, enzimas da superfamília do citocromo P450 e fatores nucleares, sendo identificados 76 alvos moleculares diferentes. Dentre as interações com receptores, 75% resultam em inibição da atividade celular (Mlost et al., 2020). Em razão desses múltiplos alvos, a pesquisa pré-clínica tem mostrado que o CBD pode exercer efeito terapêutico em diferentes condições patológicas, dentre elas as dores crônicas (Galaj; XI, 2021; Mlost; Bryk; Starowicz, 2020).

Estudos não clínicos têm demonstrado os efeitos do CBD em diversos tipos de dor. Em trabalhos prévios do nosso grupo, por exemplo, Jesus et al. (2019) demonstrou que o tratamento agudo com CBD aliviou a alodinia mecânica associada a dor neuropática diabética sem afetar a atividade locomotora. Ademais, foi observado que o tratamento sub-crônico com CBD reduziu persistentemente a alodinia mecânica nestes animais, efeito este, revertido por antagonistas de receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT1A. Em outro trabalho do nosso grupo foi avaliado a possível interação do CBD com a morfina em um modelo de lesão crônica

por constrição (CCI) em ratos. Os resultados indicaram que a combinação de CBD e morfina produziu um efeito antinociceptivo mais pronunciado quando comparado ao efeito da morfina quando administrada isoladamente. O CBD reduziu comportamentos relacionados à abstinência de forma mais pronunciada em ratas e reduziu a tolerância à morfina, sugerindo assim, que o CBD pode ser útil para prevenir a dependência de opioides em humanos (Jesus et al., 2022).

Em outro estudo, utilizando modelo de dor neuropática em camundongos, o CBD aliviou a alodinia, apresentou tendência em reduzir a hiperalgesia e demonstrou possivelmente produzir analgesia em dor já estabelecida (Abraham et al., 2019). Em contrapartida, a associação do CBD com medicamentos para o alívio da dor, como os opioides, gera resultados contraditórios. Sepúlveda e sua equipe, por meio do teste da formalina em camundongos, demonstraram a ausência de efeito antinociceptivo quando o CBD foi combinado com a morfina (Sepúlveda et al., 2021). No entanto, um estudo utilizando o modelo de contorções abdominais induzidas por ácido acético revelou um efeito sinérgico antinociceptivo ao associar o CBD com a morfina (Neelakantan et al., 2015).

## 1.5 PESQUISA PRÉ-CLÍNICA EM FÊMEAS

A investigação científica em pesquisas pré-clínicas frequentemente enfrenta um viés de sexo significativo, conforme proposto por Natasha A Karp (Karp, 2019). Esta tendência é marcada pela predominância de modelos em machos, deixando as fêmeas sub-representadas nos estudos. Tal desequilíbrio não reconhece adequadamente as distintas respostas biológicas entre os sexos, resultando em descobertas limitadas e muitas vezes imprecisas. Ao negligenciar a inclusão de fêmeas nos experimentos, os resultados tendem a não refletir as variações de resposta a drogas e terapias, deixando de identificar possíveis diferenças na eficácia dos tratamentos ou efeitos colaterais.

Essa lacuna pode acarretar falhas na compreensão dos efeitos de medicamentos e intervenções, limitando a capacidade de oferecer cuidados de saúde personalizados e eficazes às mulheres. Essa discrepância compromete o desenvolvimento de estratégias terapêuticas adaptadas, prejudicando o avanço de uma medicina equitativa. Assim, é crucial redirecionar os esforços em direção a

abordagens mais abrangentes nos estudos pré-clínicos, visando uma compreensão mais completa dos efeitos dos tratamentos em ambos os sexos, fomentando, dessa forma, uma prática médica mais justa e embasada.

Com relação ao CBD, pesquisas abordaram as diferenças na resposta ao CBD entre os gêneros, indicando que os homens podem ser mais suscetíveis aos impactos no aprendizado e na memória, enquanto as mulheres podem ser mais afetadas na atenção, na tomada de decisões e possivelmente mais vulneráveis aos efeitos adversos da cannabis na saúde mental (Cooper, 2018; Crane, 2012).

## 2.JUSTIFICATIVA

O manejo da dor neuropática é um desafio clínico significativo, uma vez que a eficácia do tratamento é insatisfatória em mais de 50% dos pacientes, além dos efeitos colaterais indesejados que podem ocorrer (Jesus, 2022). A pregabalina é um medicamento de primeira linha frequentemente utilizado para tratar a dor neuropática; no entanto, apesar de ser geralmente bem tolerada, a pregabalina está associada a efeitos adversos, como sonolência e tontura, relatados em 22-29% dos casos. De acordo com estudos pré-clínicos e clínicos, o CBD tem se mostrado um medicamento seguro, eficaz e bem tolerado (Russo et al., 2006), sendo considerado uma estratégia promissora no combate à dor neuropática (Costa et al., 2007). A motivação deste estudo deveu-se à necessidade de novas pesquisas para ampliação do esquema terapêutico da dor neuropática, assim como investigar o potencial do CBD com opção farmacológica alternativa ou adjunta. Com a caracterização da interação entre o CBD e a pregabalina espera-se um efeito analgésico potencializado, e uma menor incidência de efeitos colaterais.

Outro ponto é a ocorrência do uso predominante de animais machos na pesquisa pré-clínica. No trabalho de Karp (2019), foi observado que entre 10 campos de pesquisas biológicas, 80% dos estudos eram realizados apenas em machos. Este fato é um problema quando já se sabe que entre os sexos existe diferença com relação a progressão de doenças, metabolização de drogas, e eficácia nos tratamentos (Anderson, 2005). Assim, se faz de extrema importância a pesquisa em fêmeas, pois o sexo é uma importante variável biológica no pipeline das pesquisas pré-clínicas, aumentando a capacidade translacional dos resultados obtidos.

### **3.OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

O objetivo deste estudo é avaliar a potencial interação farmacológica entre a pregabalina e canabidiol quanto a sua capacidade antinociceptiva em modelo pré-clínico de dor neuropática em ratas da variedade Wistar.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1) Investigar o efeito da administração isolada de CBD sobre a alodinia mecânica associada à constrição crônica do nervo ciático em ratas, utilizando o teste do Von Frey eletrônico;

2) Investigar o efeito da administração isolada de pregabalina sobre a alodinia mecânica associada à constrição crônica do nervo ciático em ratas, utilizando o teste do Von Frey eletrônico;

3) Investigar o efeito da administração combinada de CBD mais pregabalina sobre a alodinia mecânica associada à constrição crônica do nervo ciático em ratas, utilizando o teste do Von Frey eletrônico;

4) Avaliar o efeito do tratamento com CBD sobre parâmetros de atividade locomotora em ratas, utilizando o teste de Campo aberto;

5) Avaliar o efeito do tratamento com pregabalina sobre parâmetros de atividade locomotora em ratas, utilizando o teste de Campo aberto;

6) Avaliar o efeito do tratamento combinado de CBD mais pregabalina sobre parâmetros de atividade locomotora em ratas, utilizando o teste de Campo aberto.

### **4.HIPÓTESES**

A hipótese a ser testada neste estudo é de que o tratamento combinado CBD mais pregabalina seja mais eficaz do que o uso isolado destes compostos, tanto na redução da dor associada quanto na minimização dos efeitos colaterais, com ênfase na sedação.

## 5.MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 ANIMAIS

Os testes foram conduzidos em ratas da variedade Wistar (com 60 dias de idade, pesando de 200-220 g), fornecidas pelo biotério do setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná; sob aprovação do Comitê de Ética em Utilização Animal (CEUA/BIO-UFPR, protocolo 1528). Os animais foram mantidos em laboratório localizado no edifício do Departamento de Farmacologia, sob condições controladas de umidade e temperatura, em ciclos claro/escuro de 12/12h. Todos os esforços foram feitos para minimizar o sofrimento e o número de animais utilizados neste estudo.

### 5.2 DROGAS

O CBD puro (99,6%) foi fornecido pela BSPG-Pharm, localizada em Sandwich Kent, Reino Unido, e diluído em uma solução de Tween 80, etanol e salina (1:3:16) imediatamente antes do uso. A pregabalina, obtida da Pfizer, foi preparada pouco antes do uso como uma concentração de 30 ou 100 mg/ml em uma solução de celulose carboximetil a 0,5% em cloreto de sódio (salina) à 0,9%.

### 5.3 INDUÇÃO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA

A indução da dor neuropática periférica foi feita mediante procedimento cirúrgico de constrição crônica do nervo ciático (CCI) de acordo com os protocolos descritos por Bennet e Xie (1938). Cada animal foi anestesiado com uma solução de cetamina (10 mg/kg) e xilazina (90 mg/kg) por meio de uma injeção intraperitoneal, e tiveram a coxa esquerda tricotomizada, a pele foi limpa e umedecida com solução de iodo. No grupo CCI, o nervo ciático esquerdo foi exposto e quatro ligaduras com fios de seda 4.0 esterilizados, separadas por 1 milímetro de espaço, foram realizadas. Um grupo controle, falso operado ou Sham, foi conduzido em paralelo, em que o nervo ciático foi exposto, mas nenhuma ligadura foi feita. A recuperação da anestesia foi monitorada por um período de 2 horas após a cirurgia e nos dias seguintes antes do início dos testes.

#### 5.4 TESTE DO VON FREY ELETRÔNICO

O limiar de retirada mecânica foi avaliado usando o aparato de von Frey como estímulo evocado de dor para avaliação do desenvolvimento de alodinia mecânica. Os animais foram aclimatados em gaiolas de acrílico (12 × 20 × 17 cm) com piso de grade de arame por 15 minutos. Em seguida, um estímulo de pressão crescente foi aplicado na pata traseira e interrompido quando o animal retira a pata. O limiar mecânico é definido como a pressão necessária para a retirada da pata ipsilateral à cirurgia e será calculado pela média de três medições (Yamamoto, 2009). Esse limiar mecânico foi avaliado antes e em diferentes intervalos de tempo após o procedimento cirúrgico.

#### 5.5 TESTE DE CAMPO ABERTO

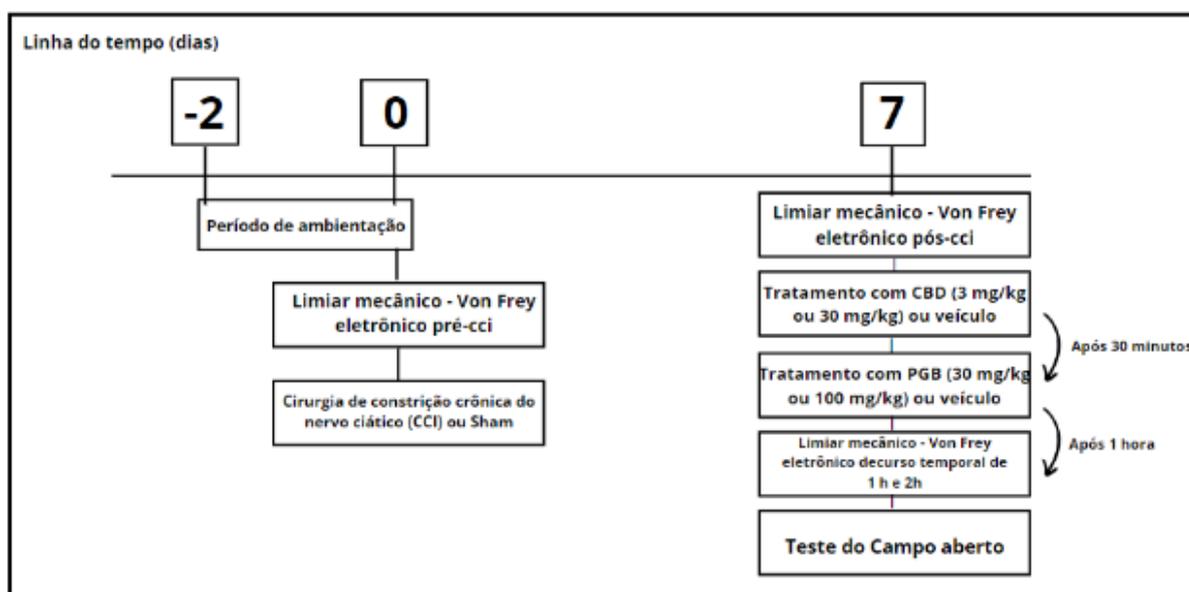
O aparato do campo aberto consiste em uma arena retangular (50×40×63 cm) com o piso dividido por linhas em nove quadrados. Os ratos foram colocados individualmente no centro da arena de campo aberto e uma sessão de 5 minutos para cada rato foi gravada com uma câmera de vídeo. Foi contado manualmente o número de quadrados cruzados. Um quadrado cruzado apenas foi contado quando os animais cruzaram os quadrantes com as quatro patas. O número de quadrados cruzados foi usado como um índice de atividade locomotora. O experimento de aferição de atividade locomotora é importante quando se trata de experimentos que avaliam o potencial antinociceptivo de compostos uma vez que a redução do limiar mecânico de retirada da pata pode estar associada a um comprometimento motor induzido pelos diversos tratamentos.

#### 5.6 DESENHO EXPERIMENTAL

Após 2 dias de ambientação no biotério do laboratório de farmacologia da dor localizado no departamento de Farmacologia, o limiar mecânico basal de retirada da pata foi aferido através do aparato de Von Frey eletrônico. A alodinia mecânica foi induzida pela cirurgia de constrição crônica do nervo ciático. As ratas CCI receberam o tratamento com veículo ou CBD (em duas diferentes doses, por via intraperitoneal), um dia após a cirurgia e mantido com injeções diárias por 7 dias. O grupo de ratas do grupo SHAM receberam somente o veículo. No sétimo dia foi realizado o teste de Von Frey, e os animais receberam mais uma dose de CBD ou

veículo, e 30 minutos após o tratamento receberam veículo ou PGB (em duas diferentes doses, por via intraperitoneal). O potencial antinociceptivo dos tratamentos foi avaliado através da mudança do limiar mecânico, o qual é avaliado por meio do teste de Von Frey, conforme descrito, em momentos diferentes: basal anterior à cirurgia, e 7 dias após a cirurgia, e 1 e 2 horas após o tratamento com veículo ou PGB. O teste de campo-aberto foi conduzido somente uma vez no 7º dia após a cirurgia, uma hora após o tratamento farmacológico com PGB ou veículo.

ESQUEMA 1 - LINHA TEMPORAL DO DESENHO EXPERIMENTAL



## 5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizado ANOVA de uma via e duas vias seguida pelo teste post hoc de Bonferroni para determinar as diferenças entre os grupos experimentais e o teste t de Student quando uma comparação foi feita entre dois grupos experimentais controles (SHAM e CCI-VEI+VEI). O nível de significância adotado foi  $p < 0,05$ . O software utilizado para análise foi o GraphPad Prism versão 10.0.0 para Windows, (GraphPad Software, Boston, Massachusetts EUA).

## 6. RESULTADOS

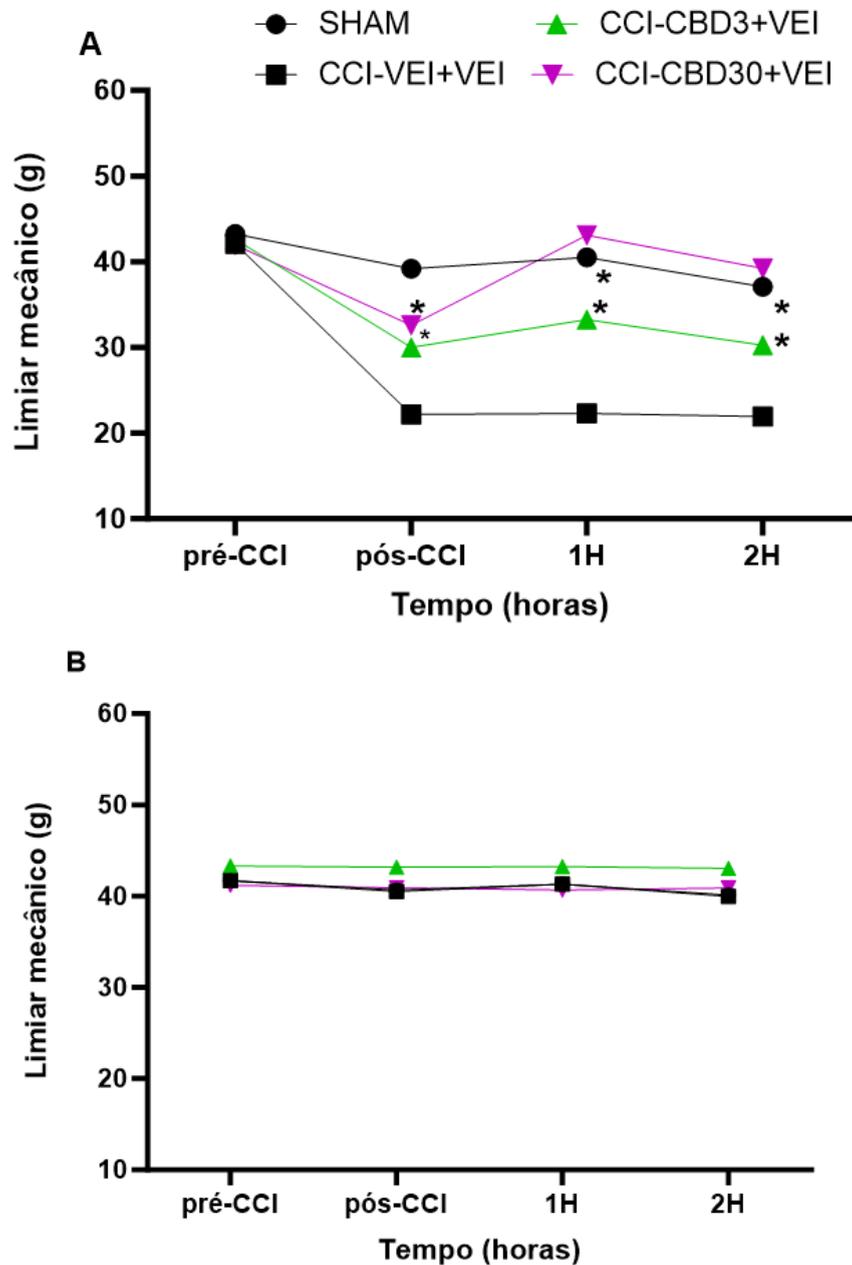
### 6.1 TRATAMENTO COM CBD ATENUA A ALODINIA MECÂNICA EM RATAS CCI.

Como observado na Figura 1A, as ratas submetidos à cirurgia CCI apresentaram uma redução no limiar mecânico na pata ipsilateral 7 dias após a cirurgia de CCI, em comparação com o grupo controle Sham (SHAM + VEI), indicando o desenvolvimento de alodinia mecânica. A análise de variância de duas vias com medidas repetidas revelou um efeito significativo do tratamento [ $F(9, 66) = 29,42$ ;  $p < 0,0001$ ], do tempo [ $(1,118, 120,0) = 184,7$ ;  $p < 0,0001$ ], e de uma interação entre esses fatores [ $F(27, 198) = 28,13$ ;  $p < 0,0001$ ].

O teste de comparações múltiplas de Bonferroni indicou que o tratamento com CBD 30 mg/kg (CBD 30 + VEI) teve um efeito significativo na atenuação da alodinia mecânica na pata ipsilateral dos animais CCI após 7 dias de tratamento pós-cirurgia ( $p = 0,0216$ , Figura 1A). Além disso, o mesmo teste mostrou que o tratamento com CBD 3 mg/kg (CBD 3 + VEI) e CBD 30 mg/kg (CBD 30 + VEI) reduziu significativamente a alodinia mecânica avaliada na pata ipsilateral dos animais CCI, respectivamente, 1 hora ( $p = 0,0143$ ;  $p = 0,0011$ ) e 2 horas após o tratamento ( $p = 0,0441$ ;  $p = 0,0034$ ).

Não foram detectadas alterações no limiar mecânico da pata contralateral de ratos CCI, 7 dias após a cirurgia, quando comparados ao grupo Sham (Figura 1B). O post hoc de Bonferroni mostrou que o tratamento com CBD, em todas as doses, não alterou o limiar mecânico da pata contralateral de ratos CCI ( $p > 0,05$ , Figura 1B)

FIGURA 1 – EFEITO DO CBD SOBRE A ALODINIA MECÂNICA DE RATAS CCI



NOTA: Curva dose resposta do efeito do CBD (3 e 30 mg/kg) sobre a alodinia mecânica de ratas CCI.

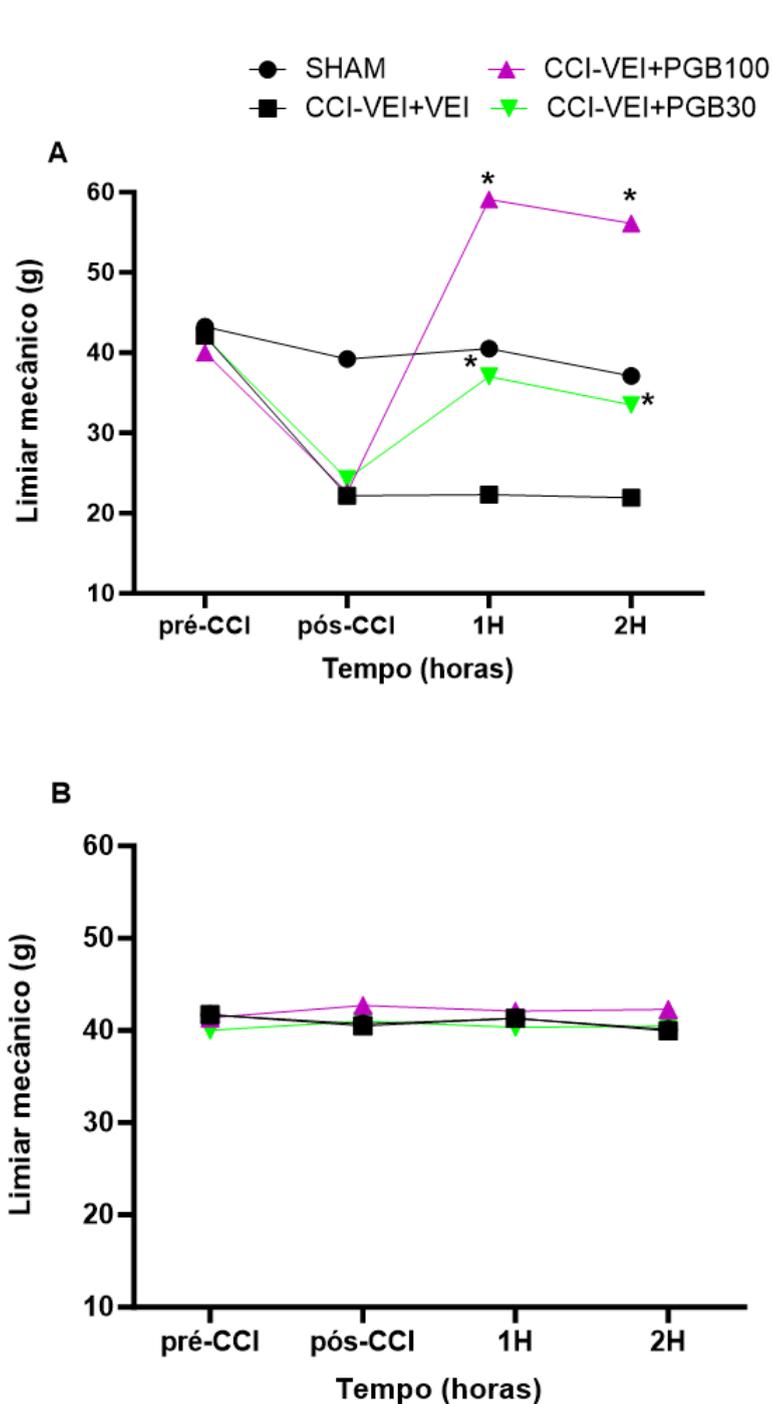
(A) Limiar mecânico da pata ipsilateral de ratos Sham e CCI, pré, pós-CCI e em diferentes tempos após o tratamento com CBD. (B) Limiar mecânico da pata contralateral de ratos Sham e CCI, pré e pós-CCI e em diferentes tempos após o tratamento com CBD. ANOVA de duas vias seguida de post hoc de Bonferroni. \* indica  $p < 0,05$  quando comparado ao grupo CCI + Vei + VEI. FONTE: A autora (2023).

## 6.2 TRATAMENTO COM PREGABALINA ATENUA A ALODINIA MECÂNICA EM RATAS CCI.

Como mostrado na Figura 2A, os dados revelam que os ratos submetidos à cirurgia CCI apresentaram uma redução no limiar mecânico na pata ipsilateral após 7 dias (pós-CCI), quando comparados ao grupo controle Sham (SHAM + VEI), indicando a manifestação de alodinia mecânica. A análise estatística de duas vias com medidas repetidas apontou efeito significativo do tratamento [ $F(9, 66) = 29,42$ ;  $p < 0,0001$ ], do tempo [ $(1,118, 120,0) = 184,7$ ;  $p < 0,0001$ ], e de uma interação entre esses fatores [ $F(27, 198) = 28,13$ ;  $p < 0,0001$ ]. O teste de Bonferroni evidenciou que o tratamento com PGB 30 mg/kg (VEI + PGB 30) ou PGB 100 (VEI + PGB 100) promoveu uma significativa atenuação da alodinia mecânica na pata ipsilateral dos animais CCI, 1 hora ( $p = 0,0011$ ;  $p < 0,0001$ ) e 2 horas após o tratamento ( $p = 0,0226$ ;  $p < 0,0001$ ).

Não houve observação de variações no limiar mecânico da pata contralateral em ratos submetidos à cirurgia CCI, sete dias após o procedimento, em comparação ao grupo Sham (Figura 2B). A análise post hoc de Bonferroni indicou que a administração de PGB, em todas as concentrações testadas, não teve efeito sobre o limiar mecânico da pata contralateral à cirurgia CCI ( $p > 0,05$ , Figura 2B).

FIGURA 2 - EFEITO DA PGB SOBRE A ALODINIA MECÂNICA EM RATAS CCI



NOTA: Curva dose resposta do efeito da PGB (30 e 100 mg/kg) sobre a alodinia mecânica de ratas CCI. (A) Limiar mecânico da pata ipsilateral de ratas Sham e CCI, pré, pós-CCI e em diferentes tempos após o tratamento. (B) Limiar mecânico da pata contralateral de ratas Sham e CCI, pré e pós-CCI e em diferentes tempos após o tratamento. ANOVA de duas vias seguida de post hoc de Bonferroni\* indica  $p < 0,05$  quando comparado ao grupo CCI + Vei. FONTE: A autora (2023).

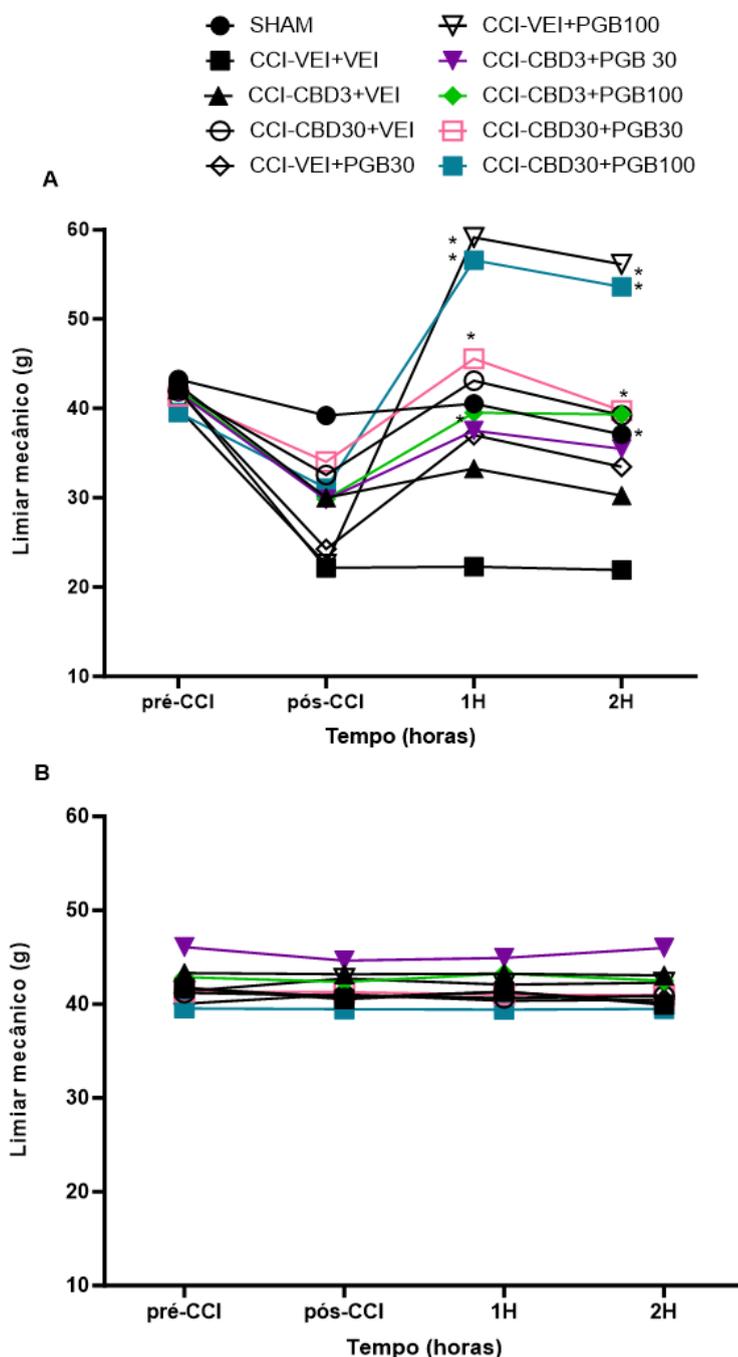
### 6.3 TRATAMENTO COMBINADO DE CBD E PREGABALINA ATENUA A ALODINIA MECÂNICA EM RATAS CCI.

De maneira similar aos resultados anteriores, todos os grupos de ratas submetidos à cirurgia CCI exibiram um limiar mecânico reduzido na pata ipsilateral em comparação com o grupo controle Sham, conforme ilustrado na Figura 3A. Para avaliar o impacto do tratamento combinado de CBD e PGB na alodinia mecânica, os grupos de ratos CCI receberam diferentes intervenções: veículo, CBD 3 mg/kg, CBD 30 mg/kg, PGB 30 mg/kg, PGB 100 mg/kg, a combinação de CBD 3 mg/kg e PGB 30 mg/kg, CBD 3 mg/kg e PGB 100 mg/kg, ou a combinação de CBD 30 mg/kg e PGB 30 mg/kg, além de CBD 30 e PGB 100 mg/kg.

O post hoc de Bonferroni indicou efeitos significativos para o tratamento combinado de CBD3 + PGB 30 ( $p=0,0011$ ) e para a combinação de CBD 3 + PGB 100 ( $p<0,0001$ ), na atenuação da alodinia mecânica. Observou-se também um efeito anti-alodínico significativo na associação entre CBD 30 + PGB 30 ( $p=0,0006$ ), e com CBD 30 + PGB 100 ( $p=0,0002$ ).

Não foram detectadas alterações no limiar mecânico da pata contralateral de ratas CCI, 7 dias após a cirurgia, quando comparados ao grupo Sham (Figura 3B). A análise de Bonferroni indicou que o uso combinado de CBD e PGB, em todas as dosagens, não alterou o limiar de retirada ao estímulo mecânico na pata contralateral das ratas submetidas à cirurgia CCI ( $p>0,05$ , Figura 3B).

FIGURA 3 - EFEITO DO TRATAMENTO COMBINADO DE CBD E PGB SOBRE A ALODINIA MECÂNICA NA PATA IPSILATERAL DE RATOS CCI

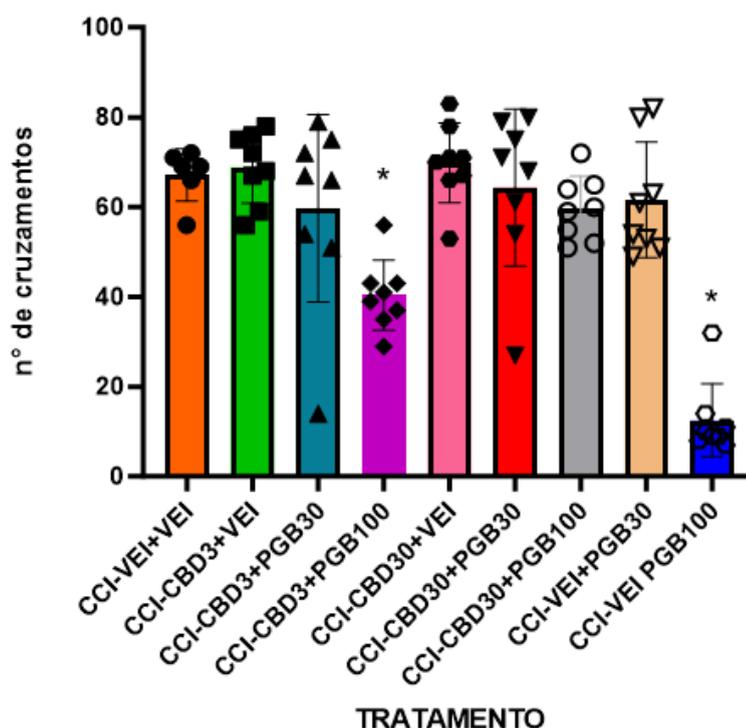


NOTA: Curva do efeito do tratamento combinado de CBD e PGB sobre a alodinia mecânica de ratos CCI. (A) Limiar mecânico da pata ipsilateral de ratos Sham e CCI, pré, pós-CCI e em diferentes tempos após o tratamento. (B) Limiar mecânico da pata contralateral de ratos Sham e CCI, pré e pós-CCI e em diferentes tempos após o tratamento. ANOVA de duas vias seguidas de post hoc de Bonferroni. \* indica  $p < 0,05$  quando comparado ao grupo CCI + Vei + Vei. FONTE: A autora (2023).

#### 6.4 ALTERAÇÃO NA ATIVIDADE LOCOMOTORA DE RATAS.

Os resultados da análise estatística pelo teste t de Student não revelaram diferenças significativas entre os grupos de ratas SHAM e CCI VEI+VEI. No entanto, a análise de variância de uma via indicou um efeito significativo do tratamento nos grupos de ratos CCI [F(9, 66)= 19,28; p<0,0001]. O teste de Bonferroni demonstrou que tanto o tratamento com VEI + PGB 100 (p<0,0001) quanto o CBD3 + PGB 100 (p=0,0031) reduziram o número de cruzamentos na arena de campo aberto em comparação ao grupo tratado com veículo (VEI + VEI).

FIGURA 4 - EFEITO DOS TRATAMENTO SOBRE ATIVIDADE LOCOMOTORA EM TESTE DE CAMPO ABERTO



NOTA: gráfico do efeito do tratamento de CBD, PGB e combinação de CBD e PGB sobre a atividade locomotora dos animais. \* indica p<0,05 quando comparado ao grupo VEI+VEI. FONTE: A autora (2023).

## 7. DISCUSSÃO

Este estudo buscou avaliar a eficácia da terapia combinada de CBD mais PGB para o tratamento da dor neuropática, utilizando o modelo de constrição crônica do nervo ciático (CCI). O modelo de constrição crônica do nervo ciático é amplamente empregado na pesquisa da dor neuropática. Nesse modelo, os animais apresentam sintomas que se assemelham à dor neuropática em humanos, é observado o comportamento de tentar proteger o membro afetado, sugerindo a existência de dor tônica e a sensibilidade aumentada à dor (hiperalgesia e alodinia). Esses sintomas são observados aproximadamente sete dias após a cirurgia e podem persistir por até dois meses após o procedimento (Bennett; Xie, 1988). Nossos achados corroboram estes dados uma vez que observamos que o limiar mecânico do grupo CCI-VEI+VEI diminuiu significativamente em relação ao grupo Sham.

Quando avaliado o efeito do tratamento com CBD isolado (CCI -CBD 30+VEI e CCI-CBD3+VEI), observamos que ambas as doses induziu um efeito agudo sobre a alodinia mecânica, avaliada no teste de Von Frey eletrônico em ratos CCI, 7 dias após a cirurgia, efeito esse que perdurou até 2 horas após o tratamento. Os resultados mostram que o tratamento com CBD 30 isolado, foi eficaz após cirurgia, demonstrando efeito sustentado após os 7 dias de aplicação. O resultado obtido era esperado, em um trabalho recente do nosso grupo, o qual mostrou que o CBD atenua a hiperalgesia mecânica de ratos com diabetes induzido quimicamente por estreptozotocina, neste trabalho o efeito do CBD teve um pico significativo 1 hora após tratamento (Jesus, 2019). Corroborando também com nossos dados, o trabalho de Casey e colaboradores indicou um efeito antinociceptivo do CBD, encontrado 2 horas após tratamento, em um modelo de constrição do nervo ciático em camundongos (Casey, 2017). Os animais tratados com CBD isolado também não apresentaram déficit locomotor, não havendo redução do número de cruzamentos em comparação com o Sham no teste do campo aberto, este fato também foi averiguado no trabalho de Jesus e colaboradores, onde foi percebido o efeito do CBD na atenuação da alodinia mecânica, não afetando o seu comportamento exploratório.

Quando avaliado o efeito do tratamento isolado com PGB, nossos dados corroboram evidências prévias, tanto pré-clínicas quanto clínicas de que a pregabalina apresenta eficácia analgésica em condições de dor neuropática e não neuropática (Field et al., 2006; Kweon et al., 2013; Narita et al., 2012; Cao et al., 2013; Bennette et al., 2013). Nossos dados mostraram que o tratamento com pregabalina isolada produziu um efeito antinociceptivo significativo por até 2 horas após tratamento em ratos CCI, 7 dias após cirurgia. Corroborando com nossos resultados, Can e colaboradores verificaram a eficácia da pregabalina na atenuação da hipersensibilidade mecânica, em um modelo de dor neuropática craniofacial (Can et al., 2013). O tratamento CCI-VEI+PGB100 apresentou um aumento significativo no limiar mecânico dos animais, quando comparamos com os dados pré-CCI e pós-CCI antes da administração da pregabalina, o que pode estar associado a efeitos como sedação e sonolência. Estudos pré-clínicos mostraram que a PGB pode produzir déficit locomotor de forma dose dependente, os quais demonstraram que a PGB na dose de 100 mg/kg induziu um comportamento não deambulador em ratas, o que não foi observado com a dose de 30 mg/kg (Han, 2007). Corroborando a literatura, no nosso estudo, o tratamento com PGB, na dose de 100 mg/kg, reduziu o número de cruzamentos em ratas CCI avaliados no teste de campo aberto. Já a dose de 30 mg/kg não alterou o número de cruzamentos nesse teste, um indicativo de ausência de sedação com essas doses.

O tratamento com pregabalina está relacionado a efeitos adversos, nesse sentido, este estudo buscou investigar o potencial da associação de PGB e CBD, com o objetivo de diminuir doses e atenuar efeitos adversos, sem prejudicar a eficácia analgésica. Foi observado neste trabalho que o uso combinado de PGB e CBD apresentaram efeitos antinociceptivos significativos em ambas combinações testadas (CBD3+PGB100 e CBD30+PGB100). Foi notado que quando comparado o tratamento isolado de CBD com o tratamento associado de CBD+PGB, o limiar mecânico dos animais foi aumentado. É percebido também o aumento do limiar mecânico do tratamento CBD30+PGB30 em comparação ao tratamento isolado com PGB 30.

Muito interessante foi o achado que o tratamento sub-crônico com CBD na dose de 30 mg/kg por 7 dias antes do tratamento com PGB 100 mg/kg, foi capaz de prevenir a redução no número cruzamentos no teste do campo aberto, sugerindo

uma possível interferência no efeito de sedação causado pela PGB. Em um trabalho de Socala e colaboradores, foi buscado avaliar o efeito do canabidiol na ação anticonvulsivante de vários medicamentos antiepilépticos, foi verificado por eles que a pregabalina aumenta o conteúdo cerebral de canabidiol, sem afetar a sua concentração sérica, sugerindo que a PGB aumentou significativamente a captação cerebral de canabidiol (Socala, 2019). Sabendo que a interação farmacodinâmica se evidencia quando um medicamento influencia o efeito de outro sem modificar sua concentração, podendo levar ao aumento ou à diminuição dos efeitos percebidos (Hoffelt e Gross, 2016). E que a interação farmacocinética entre medicamentos surge quando um fármaco afeta a absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação de outro medicamento, resultando na modificação de sua concentração no organismo (Socala, 2019). podemos levantar a questão, embora não tenha sido investigado neste estudo, de que os efeitos observados nesta pesquisa tenham a ver com uma interação farmacodinâmica entre o canabidiol e a pregabalina.

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os resultados deste estudo enfatizam a eficácia da terapia com CBD e PGB, e na terapia associada de CBD + PGB no tratamento da dor neuropática induzida pelo modelo de constrição crônica do nervo ciático (CCI). A combinação desses tratamentos demonstrou um efeito na atenuação da alodinia mecânica, como observado no teste de von Frey eletrônico. Um achado relevante foi observado no tratamento com CBD 30+PGB 100 mg/kg, evidenciando uma interferência no efeito sedativo da pregabalina. Esse resultado é promissor, sugerindo a possibilidade de reduzir o efeito sedativo da pregabalina quando associada ao CBD, sem comprometer sua eficácia analgésica.

Em resumo, este estudo observa o potencial da terapia combinada de CBD e PGB no tratamento da dor neuropática, destacando a possibilidade de reduzir os efeitos adversos da pregabalina por meio da associação com o CBD. Esses resultados fornecem uma base promissora para investigações futuras visando estratégias terapêuticas mais eficazes e com menor incidência de efeitos colaterais para o tratamento da dor neuropática.

## REFERÊNCIAS

Almogi-Hazan, O., & Or, R. (2020). *Cannabis*, the Endocannabinoid System and Immunity-the Journey from the Bedside to the Bench and Back. *International journal of molecular sciences*, 21(12), 4448. <https://doi.org/10.3390/ijms21124448>

Anderson, G. D. (2005). Sex and racial differences in pharmacological response: Where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Journal of Women's Health*, 14, 19-29. <https://doi.org/10.1089/jwh.2005.14.19>

Baidya, D. K., Agarwal, A., Khanna, P., & Arora, M. K. (2011). Pregabalin in acute and chronic pain. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 27(3), 307–314. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.83672>

Bardin, L. et al. Comparison of milnacipran, duloxetine and pregabalin in the formalin pain test and in a model of stress-induced ultrasonic vocalizations in rats. *Neurosci Res*, 2010 Feb;v. 66, n. 2, p. 135-40, 2010.

Baron, R. Neuropathic pain: a clinical perspective. *Handb Exp Pharmacol*. v. n. 194, p. 3-30, 2009  
Ben-Menachem, E. (2004), Pregabalin Pharmacology and Its Relevance to Clinical Practice. *Epilepsia*, 45: 13-18. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.455003.x>

Bennett, G. J., Xie, Y. K. (1988). A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*, 33, 87-107. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90209-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90209-6).

Bouhassira, D., Attal, N., Alchaar, H., Boureau, F., Brochet, B., Bruxelle, J., Cunin, G., Fermanian, J., Ginies, P., Grun-Overdyking, A., Jafari-Schluep, H., Lantéri-Minet, M., Laurent, B., Mick, G., Serrie, A., Valade, D., Vicaut, E., & Worms, G. (2008). Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, 138(3), 469-479. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.07.017>.

Britch, S. C., Babalonis, S., & Walsh, S. L. (2021). Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology*, 238(1), 9–28. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05712-8>

Cao, Y., Wang, H., Chiang, C. Y., Dostrovsky, J. O., & Sessle, B. J. (2013). Pregabalin suppresses nociceptive behavior and central sensitization in a rat trigeminal neuropathic pain model. *The journal of pain*, 14(2), 193–204. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.11.005>

Casey, S. L.; Atwal, N.; Vaughan, C. W. Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. [s.l: s.n.].

Cooper, Z., Craft, R. (2018). Sex-Dependent Effects of Cannabis and Cannabinoids: A Translational Perspective. *Neuropsychopharmacol.* 43, 34–51. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.140>

Costa B., Trovato A. E., Comelli F., Giagnoni G., Colleoni M. (2007). The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.* 556 75–83. [10.1016/j.ejphar.2006.11.006](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.11.006)

Crane, N. A., Schuster, R. M., Fusar-Poli, P., & Gonzalez, R. (2012). Effects of Cannabis on Neurocognitive Functioning: Recent Advances, Neurodevelopmental Influences, and Sex Differences. *Neuropsychology Review*, 22(2), 117-137. <https://doi.org/10.1007/s11065-012-9219-5>

Field, M.J. et al. Identification of the alpha2-delta-1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *Proc Natl Acad Sci*, v. 103, n. 46, p. 17537-42, 2006.

Fornasari D. (2017). Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. *Pain and therapy*, 6(Suppl 1), 25–33. <https://doi.org/10.1007/s40122-017-0091-4>

Gaston, T. E.; Bebin, E. M.; Cutter, G. R.; Liu, Y.; Szaf Larski, J. P. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. UAB CBD Program, 06 agosto 2017.

Genaro, K., Fabris, D., Arantes, A. L. F., Zuardi, A. W., Crippa, J. A. S., & Prado, W. A. (2017). Cannabidiol Is a Potential Therapeutic for the Affective-Motivational Dimension of Incision Pain in Rats. *Frontiers in pharmacology*, 8, 391. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00391>

Gilmartin C. G. S. et al. Interactions of cannabidiol with other antiseizure medications: A narrative review. Version of Record, 15 mar. 2021.

Giménez-Campos, M. S., Pimenta-Fermisson-Ramos, P., Díaz-Cambronero, J. I., Carbonell-Sanchís, R., López-Briz, E., & Ruíz-García, V. (2022). A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and adverse events of gabapentin and pregabalin for sciatica pain. *Atencion primaria*, 54(1).

Han DW, Kweon TD, Lee JS, Lee YW. Efeito antialodínico da pregabalina em modelos de ratos com dor neuropática independente e simpaticamente mantida. *Yonsei Med J*. fevereiro de 2007;48(1):41-47. <https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.1.41>

Humming, Wagner. Estudo dos efeitos da pregabalina em diferentes modelos de dor orofacial. 2014. <https://acervodigital.ufpr.br/xmlui/bitstream/handle/1884/36017/R%20-%20D%20-%20WAGNER%20HUMMIG.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Hoffelt, Charity; GROSS, Tonya. A review of significant pharmacokinetic drug interactions with antidepressants and their management. **Mental Health Clinician**, v. 6, n. 1, p. 35-41, 2016.

IASP. IASP Revises Its Definition of Pain. International Association for the Study of Pain, Washington D.C., 2020. 1.

Jesus, C. H. A. et al. Cannabidiol attenuates mechanical allodynia in streptozotocin-induced diabetic rats via serotonergic system activation through 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Brain Research*, v. 1715, p. 156–164.

Jesus, C. H. A., Ferreira, M. V., Gasparin, A. T., Rosa, E. S., Genaro, K., Crippa, J. A. S., Chichorro, J. G., & Cunha, J. M. D. (2022). Cannabidiol enhances the

antinociceptive effects of morphine and attenuates opioid-induced tolerance in the chronic constriction injury model. *Behavioural brain research*, 435, 114076. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.114076>

Karp, N. A., & Reavey, N. (2019). Sex bias in preclinical research and an exploration of how to change the status quo. *British journal of pharmacology*, 176(21), 4107–4118. <https://doi.org/10.1111/bph.14539>

Kavoussi, R. (2006) Pregabalin: From Molecule to Medicine. *European Neuropsychopharmacology*, 16, S128-S133. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.04.005>

Kweon, T. D. et al. Participation of K(ATP) Channels in the Antinociceptive Effect of Pregabalin in Rat Formalin Test. *Korean J Pain*, v. 24. n. 3, p. 131-136, 2011.

Maihofner, C., Seifert, F., & Markovic, K. (2010). Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies. *European Journal of Neurology*, 17(5), 649-660.

Mathieson, S., Lin, C. C., Underwood, M., & Eldabe, S. (2020). Pregabalin and gabapentin for pain. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1315. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1315>

Mendell, J. R., & Sahenk, Z. (2003). Clinical practice. Painful sensory neuropathy. *The New England journal of medicine*, 348(13), 1243–1255. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp022282>

Mlost, J., Bryk, M., & Starowicz, K. (2020). Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *International journal of molecular sciences*, 21(22), 8870. <https://doi.org/10.3390/ijms21228870>

Onakpoya, I. J., Thomas, E. T., Lee, J. J., Goldacre, B., & Heneghan, C. J. (2019). Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ open*, 9(1), e023600. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023600>

Raouf, R., Quick, K., & Wood, J. N. (2010). Pain as a channelopathy. *Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3745-3752.

Russo E. B., Guy G. W., Robson P. J. (2007). Cannabis, pain and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex cannabis based medicine. *Chem. Biodivers.* 4 1729–1743. 10.1002/cbdv.200790150

Socala, K. et al. Acute effect of cannabidiol on the activity of various novel antiepileptic drugs in the maximal electroshock- and 6 Hz-induced seizures in mice: Pharmacodynamic and pharmacokinetic studies. Publicado em 9 de agosto de 2019.

Sotocina, S. G. et al. The Rat Grimace Scale: A Partially Automated Method for quantifying Pain in the Laboratory Rat via Facial Expressions. *Molecular Pain*, v. 7, p.1744-8069-7–55, 5 ago. 2011.

Yamamoto, H., Shimoshige, Y., Yamaji, T., Murai, N., Aoki, T., & Matsuoka, N. (2009). Pharmacological characterization of standard analgesics on mechanical allodynia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neuropharmacology*, 57, 403-408. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.06.037>.

## DECLARAÇÕES ÉTICAS



Nº 1528

### CERTIFICADO

A Comissão de Ética no Uso de Animais do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná (CEUA/BIO – UFPR), instituída pela Resolução Nº 86/11 do Conselho de Ensino Pesquisa e Extensão (CEPE), de 22 de dezembro de 2011, **CERTIFICA** que os procedimentos utilizando animais no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para fins Científicos e Didáticos (DBCA) estabelecidas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e com as normas internacionais para a experimentação animal.

### STATEMENT

The Ethics Committee for Animal Use from the Biological Sciences Section of the Federal University of Paraná (CEUA/BIO – UFPR), established by the Resolution Nº 86/11 of the Teaching Research and Extension Council (CEPE) on December 22<sup>nd</sup> 2011, **CERTIFIES** that the procedures using animals in the research project specified below are in agreement with the Brazilian Guidelines for Care and Use of Animals for Scientific and Teaching purposes established by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA) and with the international guidelines for animal experimentation.

**PROCESSO/PROCESS:** 23075.008638/2023-15

**APROVADO/APPROVAL:** 13/06/2023 – R.O. 05/2023

**TÍTULO:** Caracterização da possível interação farmacológica do canabidiol e pregabalina em modelo de dor neuropática em ratos.

**TITLE:** Characterization of possible cannabidiol and pregabalin pharmacological interaction in a neuropathic pain model in rats.

**AUTORES/AUTHORS:** Joice Maria da Cunha, Gabriela Yanaze Takamatsu, Vinícius Natthan Villatore, Rafaella Franco.

**DEPARTAMENTO/DEPARTMENT:** Farmacologia.

**Coordenador(a) da CEUA**



Documento assinado eletronicamente por **ANGELA CRISTINA DA FONSECA DE OLIVEIRA, INSTITUCIONAL**, em 15/06/2023, às 08:13, conforme art. 1º, III, "b", da Lei 11.419/2006.



Documento assinado eletronicamente por **JANAINA MENEZES ZANOVELI, PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 15/06/2023, às 10:26, conforme art. 1º, III, "b", da Lei 11.419/2006.



A autenticidade do documento pode ser conferida [aqui](#) informando o código verificador **5665252** e o código CRC **9793517B**.

