



USO DO CANABIDIOL NA NEUROPATIA COMPRESSIVA DO CIÁTICO: ESTUDO EXPERIMENTAL

USE OF CANNABIDIOL IN SCIATIC COMPRESSION NEUROPATHY: EXPERIMENTAL STUDY

USO DEL CANNABIDIOL EN LA NEUROPATÍA COMPRESIVA CIÁTICA: UN ESTUDIO EXPERIMENTAL

Anna Lia Amadio Belli¹, Marcel Vasconcellos²

¹ Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO.

² Docente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO.

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i1.5259>

PUBLICADO: 05/2024

RESUMO

Introdução: A neuropatia periférica compreende um amplo espectro de síndromes caracterizadas por lesões em um ou mais nervos periféricos, podendo estar relacionada a doenças metabólicas, degenerativas, infecciosas e trauma físico. O manejo dos sintomas continua sendo um grande desafio, considerando que em diversas situações, os efeitos adversos dos fármacos superam suas vantagens, impactando na qualidade de vida dos pacientes. **Objetivos:** Avaliar a eficácia do canabidiol na recuperação funcional sensório-motora decorrente do esmagamento do nervo ciático. **Métodos:** Após a aprovação da CEUA, utilizou-se 15 ratos (*Rattus norvegicus*), Wistar, fêmeas, com média de idade de três meses e peso de 250 ± 20 g, procedentes da Instalação de Ciência Animal do UNIFESO. Os animais foram distribuídos em: Grupo Controle (GC, n = 5); sem procedimento cirúrgico; Grupo Trauma (GTR, n = 5); esmagamento do nervo ciático do membro abdominal esquerdo, seguido da síntese cirúrgica; Grupo Canabidiol (GCDB, n = 5); procedimento similar ao anterior, seguido da administração oral de 60 mg/kg/dia de canabidiol por sete dias. Todos os grupos foram submetidos a testes de locomoção, com avaliação do grau de claudicação pelo Escore de Muzzi modificado, e análise histológica do ciático. **Resultados:** Ao compararmos o GCDB com o GTR, a pontuação no escore de claudicação foi significativamente maior (30,43%) nos animais tratados ($p < 0,05$). Os achados histológicos também demonstraram maior precocidade do processo regenerativo no GCDB. **Conclusões:** Os resultados foram promissores, considerando a complexidade fisiopatológica da neuropatia periférica e a necessidade de estudos complementares mais robustos e com maior rigor analítico.

PALAVRAS-CHAVE: Neuropatia ciática. Canabidiol. Ratos Wistar.

ABSTRACT

Introduction: Peripheral neuropathy comprises a wide spectrum of syndromes, characterized by injuries to one or more peripheral nerves, and may be related to metabolic, degenerative, infectious diseases and physical trauma. The management of symptoms remains a major challenge, considering that in many situations, the adverse effects of drugs outweigh their advantages, impacting the quality of life of patients. **Aims:** To evaluate the effectiveness of cannabidiol in sensorimotor functional recovery resulting from crushing the sciatic nerve. **Methods:** After CEUA approval, 15 female Wistar rats (*Rattus norvegicus*), with a mean age of three months and weight of 250 ± 20 g, from the Science Facility were used. Animal from UNIFESO. The animals were divided into: Control Group (CG, n = 5); no surgical procedure; Trauma Group (TGR, n = 5); crushing of the sciatic nerve of the left abdominal limb, followed by surgical synthesis; Cannabidiol Group (CDBG, n = 5); procedure like the previous one, followed by oral administration of 60 mg/kg/day of cannabidiol for seven days. All groups were submitted to locomotion tests, with assessment of the degree of lameness by the modified Muzzi Score, and histological analysis of the sciatic nerve. **Results:** When comparing the GCDB with the GTR, the lameness score was significantly higher (30.43%) in the treated animals ($P < 0.05$). Histological findings

also demonstrated a greater precocity of the regenerative process in GCBD. Conclusions: The results were promising, considering the pathophysiological complexity of peripheral neuropathy and the need for more robust complementary studies with greater analytical rigor.

KEYWORDS: *Sciatic neuropathy. Cannabidiol. Wistar Rats.*

RESUMEN

*Introducción: La neuropatía periférica comprende un amplio espectro de síndromes caracterizados por lesiones en uno o más nervios periféricos, y puede estar relacionada con enfermedades metabólicas, degenerativas, infecciosas y traumatismos físicos. El manejo de los síntomas sigue siendo un gran desafío, considerando que en varias situaciones, los efectos adversos de los medicamentos superan sus ventajas, impactando en la calidad de vida de los pacientes. Objetivos: Evaluar la eficacia del cannabidiol en la recuperación funcional sensoriomotora por aplastamiento del nervio ciático. Métodos: Después de la aprobación de CEUA, se utilizaron 15 ratas Wistar hembras (*Rattus norvegicus*), con una edad promedio de tres meses y un peso de 250 ± 20 g, del Centro de Ciencia Animal de UNIFESO. Los animales se distribuyeron de la siguiente manera: Grupo Control (GC, $n = 5$); sin procedimiento quirúrgico; Grupo de Trauma (GTR, $n = 5$); aplastamiento del nervio ciático de la extremidad abdominal izquierda, seguido de síntesis quirúrgica; grupo cannabidiol (GCDB, $n = 5$); Procedimiento similar al anterior, seguido de la administración oral de 60 mg/kg/día de cannabidiol durante siete días. Todos los grupos fueron sometidos a pruebas de locomoción, con evaluación del grado de claudicación mediante el Muzzi Score modificado, y análisis histológico de ciática. Resultados: Al comparar el GCDB con el GTR, la puntuación de cojera fue significativamente mayor (30,43%) en los animales tratados ($p < 0,05$). Los hallazgos histológicos también demostraron una mayor precocidad del proceso regenerativo en la ECGC. Conclusiones: Los resultados fueron prometedores, considerando la complejidad fisiopatológica de la neuropatía periférica y la necesidad de estudios más robustos y analíticos rigurosos.*

PALABRAS CLAVE: *Neuropatía ciática. Cannabidiol. Ratas Wistar.*

INTRODUÇÃO

A neuropatia periférica compreende um amplo espectro de síndromes caracterizadas por lesões em um ou mais nervos periféricos, podendo estar relacionadas a doenças metabólicas e/ou degenerativas, infecciosas e trauma físico. Dentre as consequências estão distúrbios sensoriais, fraqueza muscular, sintomas vasomotores, atrofia e dor crônica.

O manejo dos sintomas continua sendo um grande obstáculo na área da saúde em função de sua complexa fisiopatologia e falta de sucesso de tratamentos medicamentosos voltados para a analgesia. Em diversas situações, os efeitos adversos dos fármacos superam suas vantagens, impactando na qualidade de vida dos pacientes.^{1,2}

Em 2020, num ensaio clínico randomizado (ECR), com 29 pacientes com neuropatia periférica sintomática, 15 pacientes alocados no Grupo Canabidiol (CBD) com o produto de tratamento contendo 250 mg de CBD, e 14 pacientes foram randomizados para o Grupo Placebo (GP). Após quatro semanas, o GP foi autorizado a passar para o grupo tratado. A Escala de Dor Neuropática (NPS) foi aplicada quinzenalmente para avaliar a mudança média desde a linha de base até o final do período de tratamento. A população do estudo incluiu 62,1% pacientes do sexo masculino e 37,9% do sexo feminino, com média de idade de 68 anos. Houve uma redução estatisticamente significativa na dor intensa, dor aguda, frio e sensações de prurido no Grupo CBD quando comparado ao placebo. Nenhum evento adverso foi relatado no estudo. Os achados demonstram que a aplicação transdérmica de óleo CBD pode alcançar resultados significativos na melhora da dor e outras sensações perturbadoras em

pacientes com neuropatia periférica. O produto de pode fornecer uma alternativa segura e eficaz em comparação com outras terapias atuais no tratamento da neuropatia periférica.³

Na pesquisa experimental, a lesão nervosa por esmagamento é um dos modelos mais utilizados em todo o mundo para o estudo da regeneração dos nervos periféricos, pois apresenta a vantagem de não destruir completamente a estrutura morfológica do nervo, à exemplo do que ocorre na secção e sutura, que introduz variáveis de difícil controle, como a habilidade do cirurgião em realizar o reparo microcirúrgico. A lesão provocada por pinça hemostática é do tipo axonotmesis (produz rompimento dos axônios, porém a bainha neural se mantém intacta).⁴

Considerando os resultados promissores com o uso transdérmico do CBD em *anima nobile*, hipotetiza-se a administração oral do canabidiol no alívio e melhora dos sintomas álgicos e funcionais.

O estudo justifica-se pela necessidade de encontrar alternativas terapêuticas eficazes e seguras para amenizar os sintomas dolorosos associados à neuropatia ciática.

Na literatura pesquisada, não se encontrou um método ou modelo alternativo adequado ao estudo.

REVISÃO DE LITERATURA

Anatomia comparativa do nervo ciático no homem e no rato

A medula espinhal lombar e o nervo ciático têm um plano comum de organização nos mamíferos, como o homem, primatas símios, gato e rato. No rato, o nervo ciático origina-se do nervo espinhal L4-L6 (Figura 1). Devido a essas semelhanças principais delineadas da coluna vertebral de ratos à medula espinhal humana e a boa disponibilidade do rato como animal experimental, seu Sistema Nervoso Periférico (SNP) pode ser considerado um modelo adequado para estudar sua estrutura e a função em humanos.

O nervo ciático do rato e seus ramos tributários são frequentemente usados como sistemas modelo para estudar os mecanismos da regeneração de fibras nervosas, desenvolvimento e morte celular induzida e para estabelecer o desempenho e biocompatibilidade de neuropróteses implantadas.⁵

Lesão nervosa por esmagamento

A lesão nervosa por esmagamento é um dos modelos experimentais mais utilizados em todo o mundo para o estudo da regeneração dos nervos periféricos, pois apresenta a vantagem de não destruir completamente a estrutura morfológica do nervo, à exemplo do que ocorre na secção e sutura, que introduz variáveis de difícil controle, como a habilidade do cirurgião em realizar o reparo microcirúrgico. A lesão causada por pinça hemostática é do tipo axonotmesis (produz rompimento dos axônios, mas a bainha neural se mantém intacta).⁶

Após o esmagamento, as fibras nervosas do rato, regeneram-se em torno do 10º ao 15º dia, sendo que o retorno à normalidade ocorre por volta do segundo mês. O processo de regeneração caracteriza-se pela produção de fibras de menor diâmetro, mas em número maior que o normal.^{6, 7}

Avaliação funcional da regeneração nervosa

No rato, a avaliação é restrita a métodos morfológicos, morfométricos e eletrofisiológicos. Poucos métodos são voltados à avaliação da recuperação funcional, por motivos óbvios, e em menor grau à correlação com os achados dos métodos convencionais como histologia, microscopia eletrônica, eletroneuromiografia (ENMG), os quais, por sua vez, são utilizados isoladamente ou em associação.⁴

OBJETIVOS

Avaliar a eficácia do uso do canabidiol (CBD) na recuperação funcional sensório-motora decorrente do esmagamento do nervo ciático em ratos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Caracterização da amostra

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UNIFESO), sob o n.º 544/23 e encontra-se de acordo com a Lei n.º 11.794, de 8 de outubro de 2008, bem como em conformidade com os princípios adotados internacionalmente, sobre a utilização, manutenção e proteção de animais de laboratório.

Para o desenvolvimento da pesquisa foram utilizados 15 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, Rodentia mammalia – Berkenhaout, 1769), da linhagem Wistar, fêmeas, com média de idade de três meses e peso de 250 ± 20 g, procedentes do criatório convencional de animais heterogênicos da Instalação de Ciência Animal do UNIFESO, Campus Quinta do Paraíso- Teresópolis, RJ.

Os animais foram mantidos em gaiolas, com lotação máxima de 4 animais/gaiola, ciclos de claro-escuro de ± 12 h, controle de temperatura (22 ± 2 °C), umidade ($50 \pm 5\%$), além de cuidados padronizados de higiene. A alimentação (Ração Nuvilab[®]) e água foram fornecidos *ad libitum*. O microambiente dos animais foi enriquecido com tubo para refúgio dos animais e maravalha de *pinus* autoclavada.

Delineamento do estudo

Após a randomização simples os animais foram distribuídos em três grupos:

- I- Grupo Controle (GC, n = 5); sem procedimento cirúrgico;
- II- Grupo Trauma (GTR, n = 5); acesso cirúrgico, esmagamento do nervo ciático do membro abdominal esquerdo (terço cranial), por pinça hemostática, por 1 minuto, seguido de síntese cirúrgica;
- III- Grupo CBD (G CBD, n = 5); acesso cirúrgico, esmagamento do nervo ciático do membro abdominal esquerdo (terço cranial), por pinça hemostática, por 1 minuto, seguido de síntese cirúrgica. Administração oral de 60 mg/kg de canabidiol (*High CBD*), por 7 dias (no bebedouro).

Para assegurar a mesma ingestão diária, os animais foram colocados em gaiolas individuais no período mencionado. Após sete dias, os animais foram submetidos a testes de locomoção em campo aberto (*Open field test*), com avaliação do grau de claudicação, seguida de eutanásia e análise histológica (H&E) do segmento do nervo ciático.

Lote de *cannabis* medicinal

O uso da *cannabis* medicinal se encontra legalizado para fins de pesquisa através da Lei nº 8.872 de 05 de junho de 2020. Ademais, em 08 de junho de 2021, foi aprovada a PL n.º 399/15, que regulariza (exclusivamente para pessoas jurídicas), o cultivo da *cannabis* com fins medicinais, veterinários, científicos e industriais no Brasil.

O lote de canabidiol (CBD) utilizado no estudo (Figura 1), foi cedido pela APEPI (Apoio à Pesquisa e Pacientes de *Cannabis*), CNPJ nº 24.436.817/0001-75, Rio de Janeiro- RJ.

A concentração (mg/ml) de canabidiol nas amostras cedidas ao UNIFESO, foram analisadas pelo Laboratório CiATox da UNICAMP- SP. Os resultados expressos em percentuais. O lote analisado demonstrou possuir 90,4% de canabidiol (Figura 2).

Procedimento operatório

Os animais dos grupos experimentais (trauma e CBD) foram anestesiados mediante a associação de 100 mg/kg de cloridrato de cetamina e 10 mg/kg de cloridrato de xilazina, ambas na mesma seringa, aplicada por via intraperitoneal no quadrante abdominal inferior direito do animal.

Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito e o membro esquerdo tricotomizado. Após os cuidados de assepsia e antissepsia, realizou-se uma incisão próxima ao trocânter maior do fêmur e a fossa poplíteia, ao nível da inserção dos músculos ísquio-tibiais. Para exposição do nervo ciático, os músculos semitendinosos e reto femoral foram divulsionados. Com o uso de uma pinça hemostática Kelly de 16 cm, realizou-se o esmagamento do nervo ciático por 60 segundos, aproximadamente à 10 mm da trifurcação do nervo ciático (Figura 3).

Em seguida, um fio de sutura estéril não-absorvível (8-0) foi fixado na bainha epineural para marcar o local do esmagamento. Seguiu-se a síntese muscular com Vicryl 3-0® e da pele com nylon 2-0 em ponto simples contínuo. Após a cirurgia, os animais permaneceram próximos a uma lâmpada acessa como fonte de calor até retornarem a deambular pela caixa, voltando então ao biotério do laboratório. Após sete dias os animais dos três grupos (incluindo o Grupo Controle), foram submetidos ao teste de Campo aberto (*Open field test*).

Avaliação do grau de claudicação

Todos os animais foram submetidos à análise da marcha, na ausência, um dia após e 7 dias após tratamento da lesão. A avaliação consistiu em colocar o animal no centro de uma caixa (1 m²) e observar sua locomoção por três minutos. A deambulação foi obtida por meio de uma câmera de vídeo, de 13.0 megapixels, com resolução de 4.128 x 3.096 pixels, posicionada a 1 metro de distância acima da pista de caminhada.

Quadro 1. Classificação do grau de claudicação

Grau 1	Claudicação ausente e apoio completo do membro com o animal em estação ou durante atividade física;
Grau 2	Claudicação discreta após exercício ou decúbito prolongado;

Grau 3	Claudicação esporádica ao caminhar ou correr, com alívio do peso sobre o membro operado, inclusive em estação;
Grau 4	Claudicação constante ao caminhar e ausência de apoio do membro ao correr com apoio incompleto em posição ortostática;
Grau 5	Apoio incompleto ou ausente durante atividades físicas ou em estação.

Fonte: Adaptado de Muzzi *et al.*, 2003.⁸

Análise histológica

Após a eutanásia, foram colhidas amostras do nervo ciático em formaldeído a 10% e enviadas para exame histológico (H&E) em laboratório particular.

Análise estatística

Foi utilizado o teste de normalidade Shapiro-Wilk, seguido do teste ANOVA, para comparar a média obtida entre os grupos experimentais. Foi considerado um Intervalo de Confiança (IC) de 95% e nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Tabela 1. Grau de claudicação por grupo experimental

Rato n.º	GC	GTR		GCBD	
		1º dia	7º dia	1º dia	7º dia
1	1,0	4,0	4,0	4,0	3,0
2	1,0	5,0	5,0	4,0	4,0
3	1,0	5,0	5,0	3,0	3,0
4	1,0	4,0	4,0	4,0	3,0
5	1,0	5,0	5,0	4,0	3,0
Média ± DP	1,0	4,6 ± 0,48	4,6 ± 0,48	3,8 ± 0,40	3,2 ± 0,48

GC= Grupo Controle; GTR= Grupo Trauma; GCBD= Grupo Canabidiol. No GC, os animais apresentaram ausência de claudicação e apoio completo do membro com o animal em estação ou durante a locomoção; Já os animais do GTR, não apresentaram diferença quanto ao escore de claudicação entre o 1º e o 7º dia. Os animais obtiveram uma média de $4,6 \pm 0,48$ pontos no Escore de Muzzi, ou seja, claudicação constante ao caminhar e ausência de apoio do membro ao correr com apoio incompleto em posição ortostática. No GCBD, observou-se uma redução do grau de claudicação de 15,79% entre o 1º e o 7º dia do experimento, porém esta diferença foi significativamente maior em relação ao grupo submetido ao trauma, sem tratamento (30,43%). Fonte: Autores.

DISCUSSÃO

A capacidade de regeneração espontânea dos nervos periféricos do rato torna sua escolha como animal de experimentação controversa. No entanto, seu baixo custo e similaridade anatômica com seres humanos favorece estudos morfológicos.

Quanto a escolha do nervo ciático, esta deveu-se ao seu fácil acesso cirúrgico, comprimento de cerca de 2,5 a 3 cm e semelhança aos nervos humanos com diversos fascículos e densa irrigação sanguínea.⁶

Vale lembrar, que o esmagamento do nervo é um modelo experimental comumente utilizado em ratos, no entanto, um método padrão para induzir essa lesão ainda não se encontra definido.

Bridge *et al.*, examinaram seis técnicas de esmagamento frequentemente usadas e caracterizaram a lesão nervosa subsequente. Cinco tipos de esmagamento de nervo usando uma pinça de joalheiro nº 5 e um sexto usando um esmagamento único de 30 segundos com uma pinça hemostática foram estudados no nervo tibial posterior do rato Lewis. A regeneração foi observada por meio de avaliações seriadas da pista de caminhada com 1, 2, 4, 6 e 8 semanas do pós-operatório. Estudos de condução nervosa e exame histológico foram realizados aos 2 dias, em 2 semanas e 8 semanas. A quebra da barreira hematonervosa foi observada em 2 dias e recuperada em 2 semanas. Na 4ª semana, padrões normais de pista de caminhada foram obtidos em todos os grupos. Um padrão de degeneração Walleriana e regeneração axonal foi observado em 2 semanas, com recuperação histológica em todos os grupos em 8 semanas. O esmagamento nervoso, induzido por qualquer um dos seis métodos testados, foi semelhante e forneceu um modelo confiável de axoniotmese.

Vale mencionar que a carga da lesão produzida pelo esmagamento, embora desconhecida pelos autores, pode ser padronizada por meio do uso da compressão de pinça hemostática por 1 minuto no mesmo local anatômico em todos os animais.

Embora os parâmetros eletrofisiológicos e morfológicos sejam úteis, é importante conhecer o grau de recuperação funcional que eles produzem.

Assim, a regeneração nervosa periférica observada em estudos experimentais apresenta aspectos controversos, haja vista que nem sempre é possível estabelecer uma correlação clara entre os resultados obtidos pelas diferentes metodologias empregadas, particularmente aqueles obtidos em estudos diferentes, conduzidos por autores diversos.⁶

É importante destacar que a capacidade de regeneração nervosa é influenciada por diversos fatores, como a gravidade e localização da lesão, o tamanho e o tipo das fibras nervosas afetadas, a idade, o tempo decorrido desde a lesão e outras características individuais. Embora os nervos periféricos tenham a capacidade de se regenerar e, assim, recuperar as funções nervosas que foram perdidas, é importante ressaltar que a recuperação tanto em termos de estrutura quanto de função raramente é completa ou totalmente perfeita.⁶

As substâncias canabinóides utilizadas em pesquisas experimentais nas últimas décadas, têm se mostrado como uma possibilidade para o tratamento de inúmeras patologias que afetam o sistema nervoso, o que nos incentivou a aplicá-las no presente estudo. Os canabinóides são um grupo de mediadores lipídicos com diversas repercussões biológicas e aplicações no Sistema Nervoso Central e Periférico.⁹

Usamos o CBD em nossa pesquisa por dispor de inúmeras ações farmacológicas, por meio da interação com os receptores canabinóides^{10,11} e receptores de serotonina (5-HT1A)¹², além de ser um componente não-psicotrópico do tricoma (resina da planta), encontrado nas flores da *Cannabis sativa*.¹⁰

As propriedades farmacológicas dos canabinóides compreendem o efeito anti-inflamatório¹³, analgésico, efeitos neuroprotetores, antineoplásicos e antioxidantes, relaxamento muscular e imunossupressivos¹⁴, o que pode justificar a melhora observada na claudicação dos ratos do GCBD no sétimo dia.

O SNP, apesar de apresentar uma capacidade regenerativa importante, excepcionalmente retorna à condição de pré-lesão¹⁵, contudo vários estudos têm sido realizados na busca por tratamentos, dentre eles, os inúmeros estudos com canabidiol^{16,17,18,19,20,21}, que se mostraram neuroprotetores do sistema nervoso.

O esmagamento do nervo ciático, lesionou tanto os neurônios como as células da glia²², que iniciam e sustentam a inflamação como uma resposta imunológica do SNC²³, resposta esta que provoca a produção de citocinas pró-inflamatórias, migração de células de defesa, produção de radicais livres e a ativação de células inflamatórias residentes²⁴, capazes de melhorar o grau de claudicação.

Os achados histológicos do presente estudo mostraram feixes de fibras nervosas delicadas e aumento da celularidade, indicativos de processo regenerativo já no 7º dia após o trauma. Vale ressaltar, que a regeneração espontânea ocorre apenas a partir do 10º ao 15º dia.⁶

O achado corrobora com a hipótese de eficácia do canabidiol na precocidade do processo regenerativo neste modelo.

Limitações do estudo

No entanto, como dito, no rato, a avaliação é restrita a métodos morfológicos, morfométricos e eletrofisiológicos. Poucos métodos são voltados à avaliação da recuperação funcional, por motivos óbvios, e em menor grau à correlação com os achados dos métodos convencionais como histologia, microscopia eletrônica, eletroneuromiografia (ENMG), os quais, por sua vez, são utilizados isoladamente ou em associação.⁴

O tamanho amostral reduzido (n = 15), também pode ser considerado um forte limitante, uma vez que os testes estatísticos ficaram fragilizados pela pouca robustez da amostra.

CONCLUSÕES

Os resultados foram promissores, considerando a complexidade fisiopatológica da neuropatia periférica e a necessidade de estudos complementares mais robustos e com maior rigor analítico.

REFERÊNCIAS

1. Machado L dos SR, Assis NML, Rodrigues JLG. Potencial analgésico do canabidiol no tratamento da dor crônica: uma revisão integrativa. *Revista Artigos.Com*. 2022;34:e10352. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/10352>
2. Kraychete DC, Sakata RK. Neuropatia Periférica Dolorosa. *Revista Brasileira de Anestesiologia*; 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/rba/a/SnQgHmxmvPS8XdF3G7BKc3P/?format=pdf&lang=pt>
3. Xu DH, Cullen BD, Tang M, Fang Y. The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020;21(5):390-402. doi: 10.2174/1389201020666191202111534.
4. Bridge PM, Ball DJ, Mackinnon SE, Nakao Y, Brandt K, Hunter DA, Hertl C. Nerve crush injuries--a model for axonotmesis. *Exp Neurol*. 1994 Jun;127(2):284-90. doi: 10.1006/exnr.1994.1104.
5. Mackinnon SE, Hudson AR, Hunter DA. Histologic assessment of nerve regeneration in the rat. *Plast Reconstr Surg*. 1985 Mar;75(3):384-8. doi: 10.1097/00006534-198503000-00014.
6. Mendonça AC. Estudo da regeneração do nervo ciático em ratos submetidos à estimulação elétrica após lesão por esmagamento. [Dissertação de Mestrado]. Escola de Engenharia de São Carlos.

- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Instituto de Química de São Carlos. Bioengenharia. Universidade de São Paulo (USP). 2000. 68p.
7. Dahlin LB. Aspects on pathophysiology of nerve entrapments and nerve compression injuries. *Neurosurg Clin N Am*. 1991 Jan;2(1):21-9. PMID: 1668263.
 8. Muzzi LAP, Rezende CMF, Muzzi RAL, Borges NF. Ruptura do Ligamento cruzado cranial em cães: fisiopatologia e diagnóstico. *Clin Vet*. 2003;46(1):32-42.
 9. Fernández-Ruiz J, Moro MA, Martínez-Orgado J. Cannabinoids in Neurodegenerative Disorders and Stroke/Brain Trauma: From Preclinical Models to Clinical Applications. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct;12(4):793-806. doi: 10.1007/s13311-015-0381-7.
 10. Scuderi C, Filippis DD, Iuvone T, Blasio A, Steardo A, Esposito G. Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. *Phytother Res*. 2009 May;23(5):597-602. doi: 10.1002/ptr.2625.
 11. Giacoppo S, Soundara Rajan T, Galuppo M, Pollastro F, Grassi G, Bramanti P, Mazzon E. Purified Cannabidiol, the main non-psychoactive component of *Cannabis sativa*, alone, counteracts neuronal apoptosis in experimental multiple sclerosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Dec;19(24):4906-19. PMID: 26744883.
 12. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1a} receptors. *Neurochem Res*. 2005 Aug;30(8):1037-43. doi: 10.1007/s11064-005-6978-1.
 13. Mecha M, Feliú A, Iñigo PM, Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Guaza C. Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: a role for A_{2A} receptors. *Neurobiol Dis*. 2013 Nov; 59:141-50. doi: 10.1016/j.nbd.2013.06.016.
 14. Pertwee RG. Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;(168):1-51. doi: 10.1007/3-540-26573-2_1.
 15. Richner M, Ulrichsen M, Elmegaard SL, Dieu R, Pallesen LT, Vaegter CB. Peripheral nerve injury modulates neurotrophin signaling in the peripheral and central nervous system. *Mol Neurobiol*. 2014 Dec;50(3):945-70. doi: 10.1007/s12035-014-8706-9.
 16. Mori MA, Meyer E, Soares LM, Milani H, Guimarães FS, de Oliveira RMW. Cannabidiol reduces neuroinflammation and promotes neuroplasticity and functional recovery after brain ischemia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017 Apr 3;75:94-105. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.11.005.
 17. Ceprián M, Jiménez-Sánchez L, Vargas C, Barata L, Hind W, Martínez-Orgado J. Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery in a neonatal rat model of arterial ischemic stroke. *Neuropharmacology*. 2017 Apr;116:151-159. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.12.017.
 18. Harvey BS, Ohlsson KS, Mååg JL, Musgrave IF, Smid SD. "Contrasting protective effects of cannabinoids against oxidative stress and amyloid-beta evoked neurotoxicity in vitro." *Neurotoxicology*;33(1):138-46. doi: 10.1016/j.neuro.2011.12.015.
 19. Pazos MR, Cinquina V, Gómez A, Layunta R, Santos M, Fernández-Ruiz J, Martínez-Orgado J. Cannabidiol administration after hypoxia-ischemia to newborn rats reduces long-term brain injury and restores neurobehavioral function. *Neuropharmacology*. 2012 Oct;63(5):776-83. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.05.034.
 20. Schiavon AP, Soares LM, Bonato JM, Milani H, Guimarães FS, Weffort de Oliveira RM. Protective effects of cannabidiol against hippocampal cell death and cognitive impairment induced by bilateral common carotid artery occlusion in mice. *Neurotox Res*. 2014 Nov;26(4):307-16. doi: 10.1007/s12640-014-9457-0.
 21. Campos AC, Brant F, Miranda AS, Machado FS, Teixeira AL. Cannabidiol increases survival and promotes rescue of cognitive function in a murine model of cerebral malaria. *Neuroscience*. 2015 Mar 19;289:166-80. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.12.051.
 22. Faulkner JR, Herrmann JE, Woo MJ, Tansey KE, Doan NB, Sofroniew MV. Reactive astrocytes protect tissue and preserve function after spinal cord injury. *J Neurosci*. 2004 Mar 3;24(9):2143-55. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3547-03.2004.
 23. Lacroix S, Hamilton LK, Vaugeois A, Beaudoin S, Breault-Dugas C, Pineau I, Lévesque SA, Grégoire CA, Fernandes KJ. Central canal ependymal cells proliferate extensively in response to

traumatic spinal cord injury but not demyelinating lesions. PLoS One. 2014 Jan 27;9(1):e85916. doi: 10.1371/journal.pone.0085916.

24. Adhikary S, Li H, Heller J, Skarica M, Zhang M, Ganea D, Tuma RF. Modulation of inflammatory responses by a cannabinoid-2-selective agonist after spinal cord injury. J Neurotrauma. 2011 Dec;28(12):2417-27. doi: 10.1089/neu.2011.1853.