

## EFEITO DO ESTRESSE NA INFÂNCIA SOBRE COMPORTAMENTOS TIPO DEPRESSIVO E O SISTEMA PURINÉRGICO E VIDA ADULTA - POTENCIAL TERAPÊUTICO DO ÓLEO DE *CANNABIS SATIVA* DE ESPECTRO COMPLETO

JESIEL DE MEDEIROS<sup>1,2\*</sup>, BRUNNA VARELA DA SILVA<sup>2,3</sup>, MAIQUELI EDUARDA DAMA MINGOTI<sup>3,4</sup>, ANDRÉ LUIZ VON DENTZ<sup>2,4</sup>, PAULA DALLAGNOL<sup>2,3</sup>, MARIELI NATASHA SCARPARO RABER<sup>2,7</sup>, YGHOR AUGUSTO DA ROCHA RICARDO<sup>2,6</sup>, PEDRO PAVAN<sup>2,6</sup>, CAMILA FERREIRA PUNTEL<sup>2,6</sup>, ZULEIDE MARIA IGNÁCIO<sup>2,7</sup>

### 1 Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma das condições psiquiátricas mais comuns em todo o mundo. Aproximadamente 5% da população adulta sofre de depressão (WHO, 2023). Eventos traumáticos na infância elevam exponencialmente o risco de desenvolver transtornos de humor na vida adulta (MÉNARD, HODES E RUSSO, 2016). Rush et al., (2006) aponta, que aproximadamente 30% dos pacientes não apresentam remissão dos sintomas, com os antidepressivos validados no mercado. Com isso, a investigação de fármacos ou fitofármacos com maior eficiência é de suma importância, como por exemplo o óleo de espectro completo de *Cannabis sativa* (Óleo EC *C. sativa*), que vem sendo investigado como um potencial terapêutico no TDM (SCHERMA et al., 2020). Sinalizadores do sistema purinérgico são extravasados para o meio extracelular em fenômenos de estresse celular (Zimmermann, 2021). Os produtos das quebras de ligações do ATP são a adenosina difosfato (ADP), a adenosina monofosfato (AMP) e a adenosina (CARDOSO et al., 2021).

### 2 Objetivos

Este estudo teve como objetivo avaliar o comportamento e o sistema purinérgico em ratos adultos submetidos à Privação Maternal (PM) nos primeiros dias de vida e Isolamento

<sup>1</sup> Graduando em Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó, Jesielsico@gmail.com

<sup>2</sup> Grupo de Pesquisa: Neurociência Translacional, Clínica e Epidemiológica - NeuroTCE

<sup>3</sup> Mestranda em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó

<sup>4</sup> Graduando em Farmácia, Universidade Comunitária da Região de Chapecó

<sup>5</sup> Graduando em Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó

<sup>6</sup> Graduando em Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó

<sup>7</sup> Doutora em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó, **Orientador(a)**.

**Título do Projeto:** Efeito do Estresse na Infância sobre Comportamentos Tipo Depressivos e Ansiosos na Vida Adulta - Potencial Estratégia Terapêutica do Óleo de *Cannabis sativa* de Espectro Completo

Social (IS) na vida adulta jovem e tratados com Óleo EC *C sativa*.

### 3 Metodologia

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA), UFFS, SC, Brasil, sob o protocolo no 2911170423. Os animais foram divididos em quatro grupos (N=10 para cada grupo): Controle + veículo (controle sem estresse); PM + IS + veículo (controle negativo); PM + IS + Escitalopram (controle positivo) 10 mg/kg; PM + IS + Óleo EC *C sativa* 1 mg/kg; Os animais foram submetidos à PM por 10 dias após o nascimento e IS do dia 50 ao dia 94 de idade. Foram submetidos ao tratamento por 14 dias, do dia 80 ao 94. Nos três últimos dias de tratamento os animais foram submetidos ao teste de campo aberto para avaliar a atividade locomotora e ao teste de nado forçado para avaliar o comportamento tipo depressivo. No dia 94, após os testes, os ratos foram eutanasiados e seu sangue foi coletado para análises laboratoriais. Para a análise estatística do comportamento, foi usado o teste de normalidade Shapiro-Wilk, seguido de ANOVA one-way com múltiplas comparações e teste post-hoc de Tukey. Para o sistema purinérgico foi utilizada a ANOVA one-way com múltiplas comparações e teste Holm-Sidak. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos. As médias dos grupos são apresentadas em gráficos de barras e os resultados são expressos como média  $\pm$  desvio padrão da média ( $M \pm DPM$ ).

### 4 Resultados e Discussão

Os efeitos da PM e IS e dos tratamentos com escitalopram e Óleo EC *C sativa* sobre os parâmetros avaliados no teste de nado forçado são ilustrados na figura 1. Os protocolos de PM e IS induziram comportamentos do tipo depressivo, escitalopram e o Óleo EC *C sativa* reduziram significativamente os comportamentos do tipo depressivo. Provavelmente, isso ocorre devido ao envolvimento direto com receptores serotoninérgicos 5HT<sub>1A</sub>, facilitando a neurotransmissão mediada por esse receptor, como discutido pelo estudo feito por Zanelati et al. (2009), com camundongos suíços, comparando grupos que receberam CBD 30mg/kg e imipramina, nos testes de natação forçada.

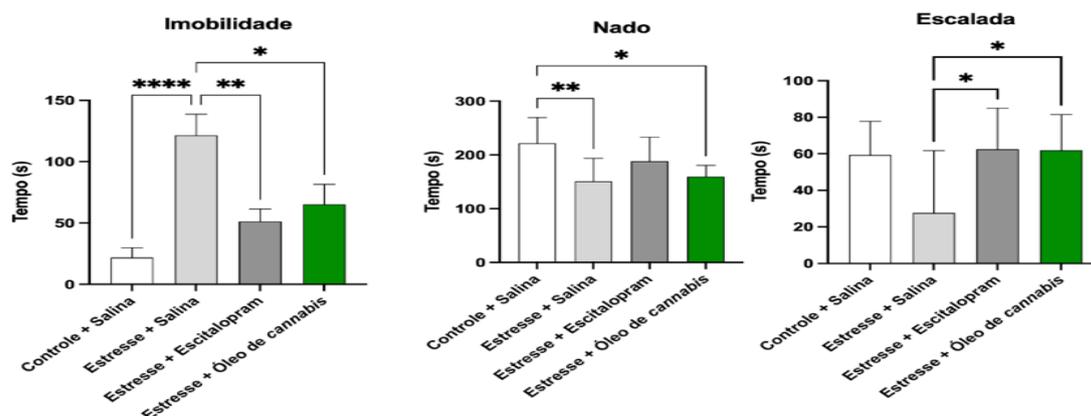


Fig 1 - Efeitos do estresse de PM + IS e dos tratamentos com Óleo EC *C. sativa* (1 mg/kg), e escitalopram (10 mg/kg) sobre a os parâmetros de mobilidade no teste de natação forçada em machos. Os dados são apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média, e significância estatística foi definida para valores de  $p$  de \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  e \*\*\*\* $p < 0,0001$ .

No teste de campo aberto, tanto os protocolos de PM e IS, quanto os tratamentos com escitalopram e Óleo EC *C. sativa* não induziram mudanças significativas na atividade locomotora e exploratória avaliada pelo número de cruzamentos e levantamentos.

Com relação ao ATP extracelular em plasma, os resultados estão representados na fig. 2. Não houve diferença significativa entre os grupos. O ATP extracelular é uma molécula relacionada aos Padrões Moleculares Associada a Danos (DAMPs), que segundo Di Virgilio, Sarti e Coutinho-Silva (2020) são moléculas endógenas liberadas em ambientes de interstício como sinalizadores de inflamação. No entanto, nos gráficos da fig. 3, que representam hidrólises de ATP, ADP e AMP, é possível perceber um aumento nas atividades das CD39 e CD73, que, segundo Cauwels et al (2014), o aumento na hidrólise desses nucleotídeo e nucleosídeos, parece estar intimamente ligado ao efeito anti-inflamatório, principalmente reduzindo o recrutamento de interleucina pró-inflamatória beta 1 (IL-1 $\beta$ ). Outrossim, é de que o metabólito final dessas degradações de purinas, é a adenosina, que tem reconhecido efeito anti-inflamatório (ANTONIOLI et al., 2013). Para Beurel, Toups e Nemeroff (2020) os processos inflamatórios são vistos por muitos autores, como parte importante e constituinte da fisiopatologia da depressão, portanto, tratar ou curar a depressão passa por terapêuticas com potencial anti-inflamatório.

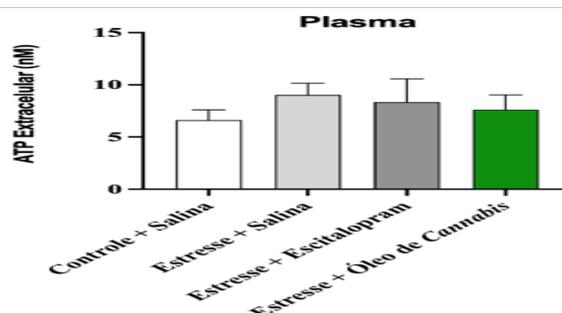


Fig 2 - Efeitos do estresse e dos tratamentos com Óleo EC *C. sativa* (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) nos níveis de ATP extracelular em plasma de ratos Wistar.

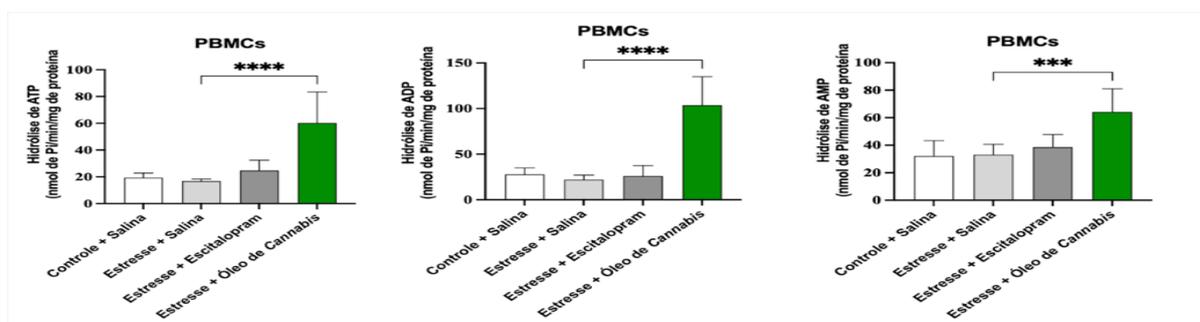


Fig 3 - Hidrólise de ATP, ADP e AMP em células do sangue periférico (PBMCs) de ratos Wistar submetidos a estresse e tratados com Óleo EC *C. sativa* (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg). A atividade da E-NTPDase1 foi medida pela hidrólise de ATP e ADP, enquanto a hidrólise de AMP mediada por 5'-NT. Os dados são apresentados como média  $\pm$  SEM. Análise estatística:

## 5 Conclusão

Nosso estudo demonstrou que o Óleo EC *C. sativa* tem um potencial efeito antidepressivo em ratos Wistar submetidos a estresse por PM e IS, atribuído à sinergia entre THC e CBD. A análise da hidrólise de ATP, ADP e AMP em PBMCs indicou que o óleo estimula a atividade das ectonucleotidases CD39 e CD73, regulando o ambiente inflamatório, contribuindo para reversão de comportamentos tipo depressivos. Esses achados reforçam o potencial do Óleo EC *C. sativa*, como alternativa no tratamento de sintomas depressivos, destacando a importância da sinergia entre THC e CBD na modulação dos sistemas purinérgico e endocanabinoide, atuando como um fármaco protetor de inflamação. Futuros estudos devem investigar esses efeitos em diferentes modelos e contextos biológicos.

### Referências Bibliográficas

ABELAIRA, H. M.; REUS, G. Z.; QUEVEDO, J. Animal models as tools to study the pathophysiology of depression. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 35, n. suppl 2, p. S112–S120, 2013.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5**. 5. ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.

ANTONIOLI, L. et al. CD39 and CD73 in immunity and inflammation. **Trends in Molecular Medicine**, v. 19, n. 6, p. 355–367, 1 jun. 2013.

BEUREL, E.; TOUPS, M.; NEMEROFF, C. B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. **Neuron**, v. 107, n. 2, jun. 2020.

CAUWELS, A. et al. Extracellular ATP drives systemic inflammation, tissue damage and mortality. **Cell Death & Disease**, v. 5, n. 3, p. e1102–e1102, mar. 2014.

DI VIRGILIO, F.; SARTI, A. C.; COUTINHO-SILVA, R. Purinergic signaling, DAMPs, and inflammation. **American Journal of Physiology-cell Physiology**, v. 318, n. 5, p. C832–C835, 1 maio 2020.

MÉNARD, C.; HODES, G. E.; RUSSO, S. J. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. **Neuroscience**, v. 321, p. 138–162, maio 2016.

SCHERMA, M. et al. Cannabinoids and their therapeutic applications in mental disorders. **Cannabinoids**, v. 22, n. 3, p. 271–279, set. 2020.

RUSH, A. J. et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR\*D Report. **American Journal of Psychiatry**, v. 163, n. 11, p. 1905–1917, nov. 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depressive disorder (depression)**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>>.

ZANELATI, T. et al. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT<sub>1A</sub> receptors. **British Journal of Pharmacology**, v. 159, n. 1, p. 122–128, 4 dez. 2009.

**Palavras-chave:** Depressão; *Cannabis sativa*; Sinalização Purinérgica; Privação Materna; Isolamento Social.

**Nº de Registro no sistema Prisma:** PES 2023 - 0483

**Financiamento:** CNPq