

## POTENCIAL TERAPÊUTICO ANTIDEPRESSIVO E CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA PRÉ-CLÍNICA DE ÓLEO DE *CANNABIS SATIVA* DE ESPECTRO COMPLETO.

NICOLY GLEMBOTZKY<sup>1,2</sup>, BRUNNA VARELA DA SILVA<sup>2,3</sup>, MAIQUELI EDUARDA DAMA MINGOTI<sup>2,3</sup>, KELLI MARIA KREUZ<sup>1,2</sup>, MARINA KIPPER<sup>1,2</sup>, LAYSA ANACLETO SCHUH<sup>1,2</sup>, JESIEL DE MEDEIROS<sup>2,4</sup>, PAULA DALLAGNOL<sup>2,5</sup>, AMANDA GOLLO BERTOLLO<sup>2,6</sup>, ZULEIDE MARIA IGNÁCIO<sup>2,7</sup>.

### 1 Introdução

O estresse oxidativo tem se consolidado como um importante mecanismo envolvido na fisiopatologia do Transtorno Depressivo Maior (TDM), sendo caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante do organismo. Esse processo leva à oxidação de macromoléculas celulares, como lipídios, proteínas e DNA, resultando em danos estruturais e funcionais ao tecido nervoso.

Entre os principais marcadores desse processo, destacam-se a mieloperoxidase (MPO) e as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). A MPO, uma enzima pró-inflamatória liberada por neutrófilos ativados, contribui para a geração de espécies reativas altamente tóxicas e está diretamente associada à neuroinflamação. Já os níveis aumentados de TBARS indicam um aumento na peroxidação lipídica, sinalizando dano às membranas celulares, especialmente em células do sistema nervoso central (Grolli et al 2023).

Estudos mostram que pacientes com TDM frequentemente apresentam alterações significativas nesses marcadores, refletindo um aumento do estresse oxidativo sistêmico e cerebral, o que pode estar relacionado tanto à gravidade dos sintomas quanto à resistência aos tratamentos convencionais.

Nesse contexto, o óleo de *Cannabis sativa* de espectro completo surge como uma

---

<sup>1</sup> Graduanda em Enfermagem, UFFS, *Campus* Chapecó ([nicolyglembotzky@gmail.com](mailto:nicolyglembotzky@gmail.com))

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

<sup>3</sup> Enfermeira, Mestranda em Ciências Biomédicas, UFFS, *Campus* Chapecó

<sup>4</sup> Graduando em Medicina, UFFS, *Campus* Chapecó

<sup>5</sup> Enfermeira, Mestre em Ciências Biomédicas, UFFS, *Campus* Chapecó

<sup>6</sup> Enfermeira, mestre em Ciências Biomédicas (UFFS), estudante de doutorado em neurociências (UFSC)

<sup>7</sup> Doutora em Ciências da Saúde, UFFS, *Campus* Chapecó, **Orientadora.**

alternativa terapêutica promissora. Rico em canabinoides como o CBD e outros compostos bioativos com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras, esse fitoterápico tem mostrado potencial na modulação de vias envolvidas no estresse oxidativo. Estudos pré-clínicos e clínicos sugerem que a utilização do óleo de *Cannabis* pode reduzir os níveis de MPO e TBARS, contribuindo para a restauração do equilíbrio redox e a redução da neuroinflamação. Além disso, sua ação multifatorial pode representar uma alternativa viável especialmente para pacientes com TDM resistente ao tratamento, oferecendo uma abordagem mais ampla e integrada ao manejo da doença (Morcuende et al., 2022).

## 2 Objetivo

Avaliar o efeito do estresse por privação maternal (PM) nos primeiros dias de vida e isolamento social (IS) na vida adulta jovem, bem como do tratamento crônico com óleo de *Cannabis sativa* de espectro completo, na avaliação do teste de nado forçado e sobre os níveis dos marcadores de estresse oxidativo, MPO e TBARS, no plasma de ratos adultos machos.

## 3 Metodologia

Este estudo experimental, de natureza quantitativa, foi realizado com ratos Wistar machos mantidos em condições controladas de temperatura ( $23\pm 1^\circ\text{C}$ ), ciclo claro/escuro de 12 horas, alimentação e água *ad libitum*. Os animais foram submetidos ao protocolo de PM nos primeiros dias de vida e, posteriormente, ao IS na fase adulta jovem, com o objetivo de induzir comportamentos tipo depressivos. Após a exposição aos estressores, os animais receberam tratamento com óleo de *Cannabis sativa* de espectro completo ou escitalopram, de acordo com a distribuição experimental dos grupos (Vuralli et al., 2019)

Para avaliar o efeito dos tratamentos sobre o comportamento tipo depressivo, os animais foram submetidos ao teste de nado forçado (TNF) nos dias 13 e 14 de tratamento. Neste teste, os ratos foram colocados individualmente em um cilindro de água do qual não podiam escapar. O tempo de imobilidade, um indicador de desespero comportamental, foi avaliado. A redução do tempo de imobilidade foi interpretada como um efeito tipo antidepressivo dos tratamentos.

Ao término do teste comportamental, os animais foram eutanasiados e coletadas amostras de plasma para análise bioquímica. Os parâmetros de estresse oxidativo, incluindo a quantificação TBARS e da atividade da enzima MPO, foram avaliados por métodos espectrofotométricos validados (Choi et al., 2012). Os dados obtidos foram submetidos à

análise estatística utilizando o software GraphPad Prism 9.0, por meio da análise de variância (ANOVA) one-way, seguida dos testes *post-hoc* apropriados. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de  $p < 0,05$  (Fontelles et al., 2009).

#### 4 Resultados e Discussão

A análise do teste de natação forçada revelou que o estresse combinado de privação materna e isolamento social (PM + IS) aumentou significativamente o tempo de imobilidade e diminuiu o tempo de nado e escalada em ratos. Esses efeitos, que indicam um comportamento tipo depressivo, foram revertidos tanto pelo tratamento com óleo de *Cannabis sativa* de espectro completo quanto pelo escitalopram. O óleo de *C. sativa* foi particularmente eficaz, revertendo o aumento do tempo de imobilidade e restaurando o tempo de escalada. Esses resultados sugerem que o óleo de *C. sativa* promove efeito tipo antidepressivo (Figura 1).

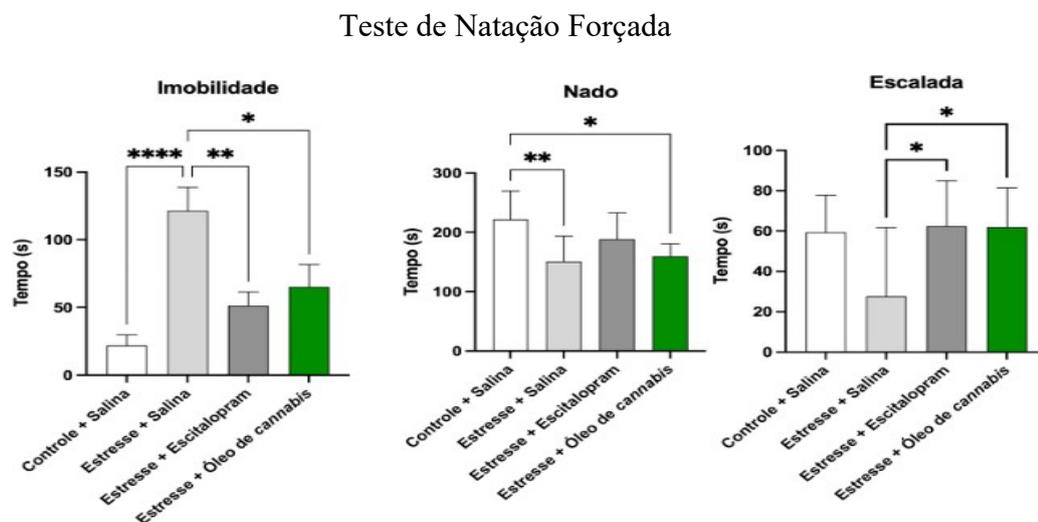


Figura 1 - O estresse combinado de privação materna e isolamento social (PM + IS) afeta a mobilidade de ratos machos em um teste de natação forçada. O tratamento com óleo de *Cannabis sativa* (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) reduziram o efeito do estresse. Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média, com a significância estatística indicada por  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  e  $p < 0,0001$ .

A combinação do estresse por PM e IS elevou significativamente a atividade da MPO no plasma dos animais (Figura 2). A análise estatística indicou que o grupo submetido ao estresse e tratado com solução salina apresentou aumento considerável da atividade da MPO, sugerindo uma maior resposta oxidativa e inflamatória induzida pelo estresse. O tratamento com óleo de *Cannabis sativa* de espectro completo (1 mg/kg) reduziu de forma significativa a elevação nos níveis de MPO, sugerindo um potencial efeito antioxidante e antiinflamatório do óleo.

### Atividade da MPO

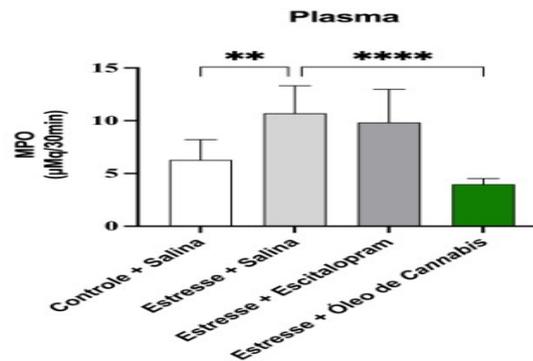


Figura 02 - Atividade da MPO no plasma. Efeitos do estresse de PM + IS e dos tratamentos com óleo de *Cannabis sativa* de espectro completo (1 mg/kg), e escitalopram (10 mg/kg) na atividade da mieloperoxidase (MPO). Os dados são apresentados como média ± erro padrão da média, e significância estatística foi definida para valores de  $p$  de \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  e \*\*\*\* $p < 0,0001$ .

A avaliação dos níveis plasmáticos de TBARS também revelou variações importantes entre os grupos experimentais (Figura 3). A análise evidenciou diferenças estatisticamente significativas, com destaque para a redução dos níveis de TBARS no grupo tratado com óleo de *Cannabis sativa*. Este achado sugere que o óleo de espectro completo exerce efeito protetor, capaz de minimizar o dano oxidativo através da peroxidação lipídica, causado pelo estresse combinado de PM e IS.

### Atividade de TBARS

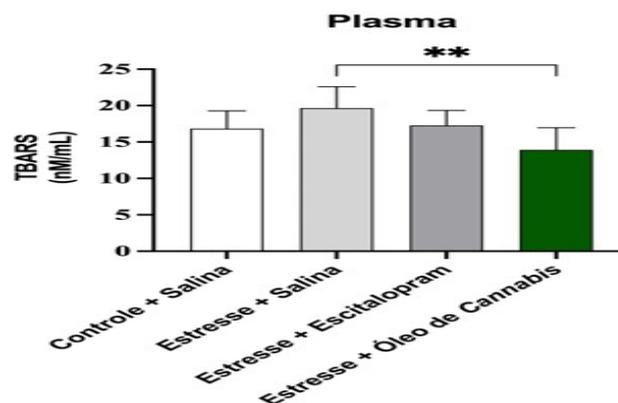


Figura 03 - Atividade de TBARS no plasma. Efeitos do estresse de PM + IS e dos tratamentos com óleo de *Cannabis sativa* de espectro completo (1 mg/kg), e escitalopram (10 mg/kg) sobre os níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) no plasma. Os dados são apresentados como média ± erro padrão da média, e significância estatística foi definida para valores de  $p$  de \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  e \*\*\*\* $p < 0,0001$ .

## 5 Conclusão

O estresse precoce por privação maternal e isolamento social induziu comportamentos tipo depressivos e elevou os níveis de MPO e TBARS, indicando aumento do estresse oxidativo associado a comportamentos depressivos. O tratamento com óleo de *Cannabis sativa* de espectro completo reduziu significativamente esses marcadores (MPO e TBARS) e os comportamentos tipo depressivos, demonstrando seu potencial antioxidante e um potencial terapêutico para transtornos tipo depressivos desencadeados pelo estresse crônico na infância e na fase jovem da vida.

### Referências Bibliográficas

- FONTELLES, M. J. et al. Metodologia da pesquisa científica: diretrizes para a elaboração de um protocolo de pesquisa. **Rev. para. med.**, 2009.
- GROLLI, R. E. et al. Quetiapine effect on depressive-like behaviors, oxidative balance, and inflammation in serum of rats submitted to chronic stress. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 396, n. 7, p. 1423–1433, 1 jul. 2023.
- MORCUENDE, A. et al. Immunomodulatory Role of CB2 Receptors in Emotional and Cognitive Disorders. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, 15 abr. 2022.
- VURALLI, D. et al. Behavioral and cognitive animal models in headache research. **The Journal of Headache and Pain**, v. 20, n. 1, p. 11, 31 jan. 2019.
- CHOI, Anna L.; SUN, Guifan; ZHANG, Ying; et al. Developmental Fluoride Neurotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 10, p. 1362–1368, 2012. Disponível em: . Acesso em: 20 jul. 2024.

**Grande área do conhecimento:** Ciências da Saúde

**Palavras-chave:** Transtorno Depressivo Maior, *Cannabis sativa*, Estresse Oxidativo.

**Nº de Registro no sistema Prisma:** PES-2024-0537

**Financiamento:** Universidade Federal da Fronteira Sul.