

EFEITO DO ÓLEO DE *CANNABIS SATIVA* DE ESPECTRO COMPLETO SOBRE COMPORTAMENTOS TIPO DEPRESSIVOS E NO SISTEMA ENDOCANABINOIDE DE ANIMAIS SUBMETIDOS A ESTRESSE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

MARINA KIPPER ¹, MAIQUELI EDUARDA DAMA MINGOTI ², KELLI MARIA KREUZ ³, NICOLY GLEMBOTZKY ⁴, CRISTIANE GALVÃO LAZZARETTI ⁵, MARIA FRANCIELY PAZ ARAÚJO ALBUQUERQUE ⁶, CAMILA FERREIRA PUNTEL ⁷, CHAIANE LUNELLI SARETTO ⁸, BRUNNA VARELA DA SILVA ⁹, ZULEIDE MARIA IGNÁCIO ¹⁰

1 Introdução

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição psiquiátrica que afeta a qualidade de vida. O estresse na infância, como a privação maternal (PM) (Ignácio et al., 2017) e o isolamento social (IS) (Djordjevic et al., 2012), são fatores que podem precipitar o TDM. O estresse precoce está associado a uma maior gravidade dos sintomas e a uma menor resposta a antidepressivos (Williams et al., 2016).

O sistema endocanabinóide inclui receptores como o CB1 e CB2 (Scherma et al., 2019). A ativação do receptor CB1 por canabinóides pode estimular a neurogênese hipocampal (Jin et al., 2004). O receptor CB1 é expresso principalmente no sistema nervoso central, já o receptor CB2 é expresso em células mononucleares do sangue periférico. A ativação do receptor CB1 promove efeitos neuroprotetores, reduzindo a neuroinflamação. (Morcuende et al., 2022).

O canabidiol (CBD), composto ativo da espécie *Cannabis sativa*, interage com diversos

¹ Graduanda do curso de enfermagem da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *Campus Chapecó*, grupo de Pesquisa Neurociência Translacional, Clínica e Epidemiológica - NeuroTCE, marina.kipper@estudante.uffs.edu.br

² Enfermeira e mestranda em Ciências Biomédicas, UFFS, *campus Chapecó*.

³ Graduanda de Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*.

⁴ Graduanda de Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*.

⁵ Graduanda de Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*.

⁶ Psicóloga e mestranda em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*.

⁷ Graduanda de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*.

⁸ Graduanda de Farmácia, Universidade Comunitária da Região de Chapecó.

⁹ Biomédica e mestre em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*.

¹⁰ Doutora em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*, **Orientadora**

alvos biológicos, e seus efeitos terapêuticos são atribuídos a múltiplos mecanismos moleculares. Além de atuar como um agonista fraco dos receptores endocanabinóides, ele se liga a uma variedade de outros receptores, incluindo aqueles acoplados à proteína G, canais iônicos e receptores nucleares (Howlett et al., 2002; Kano et al., 2009).

Estudar os efeitos do canabidiol e do sistema endocanabinóide no TDM amplia o conhecimento sobre alternativas terapêuticas. O trabalho visa subsidiar futuros estudos pré-clínicos e clínicos sobre estratégias mais efetivas de tratamento para o transtorno.

2 Objetivo

Investigar o potencial terapêutico do óleo de espectro completo da espécie *Cannabis sativa* e do composto ativo CBD em comportamentos tipo depressivos e alterações no sistema endocanabinóide de ratos Wistar submetidos a estresse de privação materna na infância e isolamento social na adolescência.

3 Metodologia

O estudo foi realizado com animais provenientes do Biotério Setorial da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Chapecó - BIOCHUFFS, mediante aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA), protocolo nº 5042181124. Na pesquisa foram usadas 55 ratas Wistar, divididas em cinco grupos de 11 animais. Os grupos experimentais incluem: Controle sem estresse, tratado com veículo (C+CT); PM + IS, tratado com veículo (E+CT); PM + IS, tratado com escitalopram (E+ESC) (10 mg/kg); PM + IS, tratado com óleo de canabidiol isolado (E+CBD) (30 mg/kg); PM + IS, tratado com óleo de *Cannabis sativa* de espectro completo (E+FS) (1 mg/kg). Os animais foram submetidos a um protocolo de PM até o 10º dia de vida e permaneceram com as mães até o desmame no 21º dia. Aos 50 dias, teve início um período de isolamento social (IS) de 30 dias. Em seguida, os animais receberam um tratamento crônico de 14 dias por gavagem e ao final dos tratamentos foram submetidos a testes comportamentais para avaliar a atividade motora exploratória (campo aberto) e comportamentos tipo depressivos (natação forçada). Ao término dos testes, os animais foram eutanasiados por decapitação. A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Para comparações entre grupos, foi aplicada a análise de variância one-way

(ANOVA), seguida do teste post-hoc de Tukey para análises múltiplas, adotando um nível de significância de $p < 0,05$. Os dados são expressos como média \pm erro padrão da média (EPM), e os níveis de significância são representados como * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$. Todas as análises foram realizadas no software PRISMA 9.0.0.

4 Resultados Preliminares e Discussão

No teste de campo aberto com as fêmeas (Figura 1), a análise estatística (ANOVA) não mostrou diferenças significativas entre o grupo controle e os grupos que passaram por estresse PM e IS, junto aos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo full spectrum (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg). Estes resultados indicam que, tanto o estresse, quanto os tratamentos, não desencadeiam depressão ou excitabilidade neural e, portanto, não exercem efeito na atividade locomotora dos animais, o que poderia prejudicar a mobilidade no teste de natação forçada.

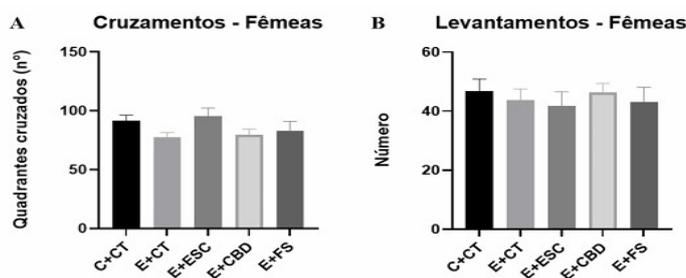


Figura 1: Atividade locomotora nas ratas fêmeas sobre efeitos do estresse induzido por PM e IS e dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (E+CBD) (30 mg/kg), óleo espectro completo (E+FS) (1 mg/kg) e escitalopram (E+ESC) (10 mg/kg), avaliadas quanto à atividade motora exploratória de ratas. C+CT \rightarrow Sem estresse + veículo; E+CT \rightarrow Estresse + veículo.

No teste de nado forçado (Figura 2), a análise de variância (ANOVA) apontou uma interação significativa entre os grupos. O teste post-hoc de Tukey evidenciou que a PM e o IS aumentaram significativamente o tempo de imobilidade em comparação ao grupo controle. Por outro lado, os tratamentos com escitalopram, óleo de canabidiol isolado e óleo de espectro completo reduziram de forma significativa o tempo de imobilidade em relação ao grupo estressado tratado com veículo, aproximando-se dos valores observados no grupo controle. Estes resultados sugerem que o estresse no início da vida induz comportamentos tipo depressivos nos animais e que os tratamentos com os óleos a base canabidiol e de espectro completo exercem efeito tipo antidepressivo, sendo, portanto, potenciais estratégias para o

tratamento da depressão.

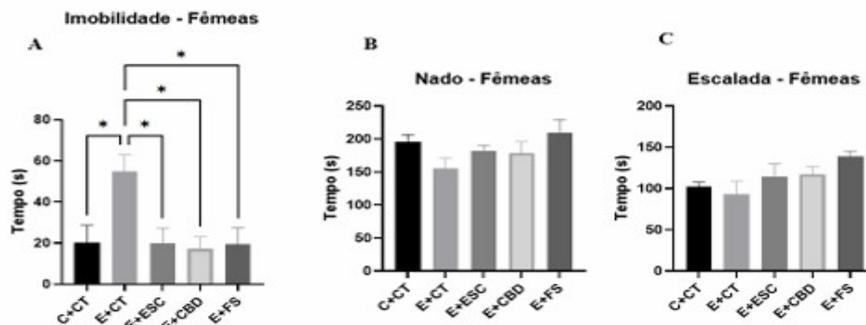


Figura 2 – Efeito do estresse induzido por privação maternal (PM) e isolamento social (IS) e dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (E+CBD) (30 mg/kg), óleo espectro completo (E+FS) (1 mg/kg) e escitalopram (E+ESC) (10 mg/kg) nos parâmetros de mobilidade e imobilidade de ratas. C+CT → Sem estresse + veículo; E+CT → Estresse + veículo.

Análises preliminares do sistema endocanabinoide sugerem que o estresse de PM e IS alterou a expressão gênica de receptores CB1. Os tratamentos com óleo de *Cannabis sativa* e CBD isolado parecem modular a expressão. Entretanto, ainda faltam análises moleculares complementares e estatísticas para demonstrar os resultados.

5 Conclusão

Os resultados demonstram que o estresse na infância e adolescência, induzido por PM e IS, aumenta os comportamentos semelhantes ao Transtorno Depressivo Maior (TDM) em ratas. O tratamento com óleo de *Cannabis sativa* de espectro completo foi eficaz em reduzir esse quadro, indicando um potencial efeito antidepressivo. Em ratas fêmeas, tanto o canabidiol (CBD) isolado quanto o óleo de espectro completo foram eficazes em reduzir o tempo de imobilidade, sugerindo uma potencial estratégia para tratamento da depressão.

Referências Bibliográficas

BINDER, M.; SCHARFMAN, H. E. Brain-derived neurotrophic factor. Growth factors, [s. l.], v. 229, p. 27–71, 2004.

IGNÁCIO, Zuleide M. et al. Quetiapine treatment reverses depressive-like behavior and reduces DNA methyltransferase activity induced by maternal deprivation. *Behavioural Brain Research*, [s. l.], v. 320, p. 225–232, 2017.

HOWLETT, A.C. et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacological Reviews*, [s. l.], v. 54, n. 2, p. 161–202, 2002.

JIN, Kunlin et al. Defective Adult Neurogenesis in CB1 Cannabinoid Receptor Knockout Mice. *Molecular Pharmacology*, [s. l.], v. 66, n. 2, p. 204–208, 2004.

KANO, Masanobu et al. Endocannabinoid-Mediated Control of Synaptic Transmission. *Physiological Reviews*, [s. l.], v. 89, n. 1, p. 309–380, 2009.

MORCUENDE, Alvaro et al. Immunomodulatory Role of CB2 Receptors in Emotional and Cognitive Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, [s. l.], v. 13, p. 866052, 2022.

NIXON, K.; CREWS, F. T. Temporospatial changes in proliferation and neurogenesis in the adult rat dentate gyrus in response to ethanol exposure. *Journal of Neurochemistry*, [s. l.], v. 83, p. 1087–1095, 2002.

SCHERMA, Maria et al. Brain activity of anandamide: a rewarding bliss?. *Acta Pharmacologica Sinica*, [s. l.], v. 40, n. 3, p. 309–323, 2019.

WILLIAMS, L M et al. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. *Translational Psychiatry*, [s. l.], v. 6, n. 5, p. e799e799, 2016.

Palavras-chave: Depressão, Estresse no Início da Vida, Ansiedade, Cannabis sativa, Canabidiol.

Nº de Registro no sistema Prisma: PES-2024-0543

Financiamento

