

CANABIDIOL PREVINE ALTERAÇÕES MOLECULARES PROVOCADAS PELA ANFETAMINA EM RECEPTORES DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE DE RATOS

Carolina Fouchy Schons, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa,
Campus Uruguaiana

Vinícia Garzella Metz, docente, Universidade Federal de Santa Maria

Marilise Escobar Burger, docente, Universidade Federal de Santa Maria

Camila Simonetti Pase, docente, Universidade Federal do Pampa

e-mail primeiro autor: carolinaschons.aluno@unipampa.edu.br

A adição às drogas é um grave problema de saúde pública caracterizado pelo abuso de substâncias, apesar dos efeitos danosos que elas podem causar. Dentre as substâncias de abuso, estão as drogas psicoestimulantes, como as anfetaminas (ANF). Seu consumo está associado a alterações neurológicas do sistema de recompensa, causando dependência e recaídas, para as quais não existem tratamentos até o presente momento. Embora o sistema dopaminérgico seja considerado o sistema mais importante envolvido nos processos de recompensa do cérebro há décadas, evidências recentes sugerem que o sistema endocanabinoide também tem um papel fundamental na sinalização de eventos de recompensa. O canabidiol (CBD) é um constituinte fitocanabinóide da planta *Cannabis sativa* desprovido de efeitos viciantes. O CBD possui múltiplos mecanismos de ação, atuando em vários receptores e sistemas, incluindo o sistema endocanabinoide, serotoninérgicos e opioide. Nesse sentido, o CBD vem sendo muito estudado como potencial tratamento de transtornos neuropsiquiátricos e pode apresentar-se como uma estratégia terapêutica para a adição às drogas. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos do tratamento com CBD sobre parâmetros comportamentais e moleculares na recaída à ANF induzida por estresse. Para isso, utilizou-se ratos Wistar machos. Os animais (n = 24, 120-150g, PND40) foram divididos em dois grupos experimentais: veículo (que recebeu solução 0.9 % NaCl, i.p., n=12) e ANF (que recebeu ANF 4 mg/kg, i.p., n = 12) e foram submetidos ao protocolo de preferência condicionada de lugar (CPP) por 8 dias. Depois disso, verificou-se a preferência por ANF e cada grupo foi dividido novamente para receber CBD (10 mg/kg, i.p.) ou controle (salina 2% e polissorbato 80, i.p.) por 5 dias, formando quatro grupos (n = 6): i) veículo/controle; ii) veículo/CBD; iii) ANF/controle; iv) ANF/CBD. Vinte e quatro horas depois de acabar o tratamento com CBD, os ratos foram submetidos ao protocolo de estresse induzido por nado forçado e re-expostos ao paradigma do CPP para análise da recaída pela ANF. A seguir, os ratos foram submetidos ao teste do campo aberto (CA) e labirinto em cruz elevada (LCE) para análise comportamental. No dia seguinte, os ratos foram anestesiados (isoflurano) e eutanasiados por decapitação para retirada das estruturas cerebrais do córtex pré-frontal (CPF) e estriado ventral (EV) para realização da análise molecular do receptor do sistema endocanabinoide CB1, através da técnica de *western blot*. Os resultados do CPP

antes do tratamento com CBD foram analisados pelo *teste-t de Student*. ANOVA de medidas repetidas foi realizada para a análise do período de extinção e teste de recaída seguida do teste de Newman–Keuls. Para as demais análises, foi realizada ANOVA de duas vias seguida do teste de Newman–Keuls. Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos para todas as comparações realizadas. Todos os protocolos foram aprovados pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM-8850121118). A partir das análises dos resultados, verificou-se que os animais condicionados com a ANF permaneceram mais tempo no compartimento da droga no teste do CPP (73%), quando comparados com o grupo veículo (50%) ($P < 0,05$), demonstrando maior preferência condicionada de lugar. O tratamento com CBD, por sua vez, preveniu a recaída à ANF induzida pelo estresse (51%) ($P < 0,05$). No que diz respeito à atividade locomotora, não houve diferença significativa entre os grupos no CA, mas no LBE o CBD reduziu parâmetros de ansiedade, importante fator relacionado à recaída às drogas. Também, verificou-se que a ANF *per se* diminuiu os níveis dos receptores CB1 (82%) e nos animais expostos à ANF, o tratamento com CBD foi capaz de restaurar os níveis desses receptores (105%) ($P < 0,05$). Em resumo, nossos resultados fornecem evidências consistentes que indicam o potencial do CBD na prevenção à recaída à ANF. Além disso, a ausência de potencial de abuso combinado com sua boa tolerabilidade destaca o CBD como um candidato promissor para ser usado como farmacoterapia em transtornos por uso de drogas psicoestimulantes.

Agradecimentos: FAPERGS.

Palavras-chave: Adição; Preferência Condicionada de Lugar; Psicoestimulantes