



SCREENING FARMACOLÓGICO DAS PROPRIEDADES ANSIOLÍTICA E ANTICONVULSIVANTE DE *Trema micranta* (L) Blume

Joanna Sievers¹, Martina Harle¹, Heloisa I. Eisendecker¹, Ana Caroline do Santos¹, Graziella M. Guimarães¹, Valdir Cechinel Filho¹, Deivisson Wolf Rodrigues¹, Márcia Maria de Souza^{1*}.

¹ Universidade do Vale do Itajaí (Univali), Brasil.

*msouza@univali.br

INTRODUÇÃO

As plantas medicinais, em conjunto com seus metabólitos secundários, permitem vislumbrar a possibilidade de formulação de tratamentos eficazes e economicamente acessíveis, porém carecem de estudos científicos que validem suas propriedades (1). A *Cannabis sativa*, pelas características conceituais da ANVISA é uma planta medicinal e, os primeiros registros sobre o uso da *Cannabis* com fins medicinais são atribuídos ao imperador ShenNeng da China, para o tratamento da gota, reumatismo, malária (2). Entretanto, por volta de 1924, começou a difundir-se, não apenas no Brasil, mas em âmbito mundial, a tese de que o consumo da *Cannabis* era um mal. Com isso, o seu uso medicinal foi fortemente suprimido, deixando pacientes e cientistas longe da planta durante muito tempo (3). Atualmente, o uso da planta continua sendo ilegal, porém já se encontram no Brasil vários medicamentos à base de fitocanabinoides sendo o CBD a molécula mais estudada dentre os mais de cem produtos produzidos pela planta (4). Os fitocanabinoides, como o CBD, oriundos do metabolismo secundário da espécie *C. sativa* apresenta várias propriedades farmacológicas, inclusive as desordens neuropsiquiátricas como a ansiedade (5), depressão (5, 6). Entretanto, o estigma relacionado a *Cannabis* faz com que muitos profissionais da área da saúde, associem ao CBD as mesmas propriedades psicoativas do tetrahydrocannabinol (THC), principalmente a adição (7), deixando o uso do CBD como uma das últimas alternativas, quando o tratamento farmacológico não surte êxito. A descoberta da molécula em plantas que não a *Cannabis*, poderia então, tornar o CBD um fármaco de uso confiável. Recentemente pesquisadores da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (8) identificaram a substância nos frutos e flores, de *Trema micratha* (L) Blume fazendo com que essa espécie nativa brasileira, possa ampliar o uso do CBD para fins medicinais sem barreiras legais e, até mesmo, preconceituosas. Entretanto, a literatura a respeito da planta é bastante controversa e escassa e estudos farmacológicos investigando as propriedades da planta se fazem necessários.

OBJETIVOS

Recentemente, em nossos laboratórios, foi verificado que a DL50 estimada para o extrato metanólico das folhas da planta (parte mais utilizada na medicina popular) é superior a 2000 mg e, em protocolos de dose única (2g) e doses repetidas (100mg, 300mg e 1000mg) não foram encontrados sinais de toxicidade relevantes, não havendo mortalidade dos animais submetidos aos tratamentos. Diante do exposto, no presente estudo, pretende-se avaliar os efeitos farmacológicos do extrato metanólico da planta, obtidos das folhas em ensaios pré-clínicos para depressão e ansiedade, estabelecendo um paralelo com as atividades farmacológicas já apregoadas a *Cannabis sativa*.



METODOLOGIA

Para os ensaios farmacológicos, foram utilizados camundongos adultos machos e fêmeas (25g a 30g) obtidos do Biotério Central da Univali, os quais foram tratados com o extrato metanólico de *T. micrantha* (EMTM) nas doses de 30mg, 100mg e 300 mg/Kg administrados por via oral 1h antes dos ensaios farmacológicos. Grupos tratados com solução salina e 2% de DMSO, Diazepam 0.75mg/Kg e Fenobarbital (40mg/Kg) foram utilizados como controles negativos e positivos, respectivamente, dos ensaios de ansiedade e convulsão. Primeiramente os animais foram submetidos ao teste do Open field (campo aberto) por seis minutos para avaliação dos efeitos dos tratamentos com o EMTM sobre a sua *performance* motora (9), através do número de cruzamentos e de atividade exploratória. Para avaliação de parâmetros de ansiedade, foi utilizado o teste da caixa – claro-escuro (6min) –, sendo cronometrada a latência de saída do lado escuro para o claro, bem como a frequência do tempo de permanência nesse lado (10). E, para os ensaios de convulsão, os animais foram submetidos ao teste da convulsão induzida pelo pentilenotetrazol (PTZ/ 80mg/kg, i.p.), sendo observados os efeitos dos tratamentos sobre o número e tipo de crises convulsivas, bem como sobre a latência para as crises e o número de óbitos por um período de uma hora (11). Todos os protocolos experimentais foram submetidos ao CEUA /Univali, sendo aprovados com o parecer 15/24 CEUA/Univali.

RESULTADOS OBTIDOS

Os resultados obtidos demonstraram que comparado ao grupo controle, o EMTM não promoveu alterações da *performance* motora dos animais (machos e fêmeas) no teste do Open field, não comprometendo os resultados dos demais testes comportamentais. No teste de ansiedade, comparado com o grupo controle, o efeito ansiolítico foi observado em machos já com a dose de 100mg/kg e em fêmeas com a dose de 300mg/kg. No teste de convulsão induzida por PTZ, em fêmeas, os tratamentos com as doses de 100mg e 300 mg/Kg, produziram aumento para o aparecimento das crises convulsivas, redução do número e crises, bem como redução do número de óbitos. Em machos, as doses de 100mg e 300mg/kg promoveram redução dos parâmetros de convulsão, porém sem significância estatística.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora sendo parciais e preliminares, os resultados, em conjunto, sugerem que as propriedades farmacológicas ansiolítica e anticonvulsivante presentes na *C. sativa*, também são encontradas em *Trema micrantha* (L) Blume, propiciando a essa canabaceaea o potencial farmacológico como ansiolítico e anticonvulsivante, porém outros estudos são requeridos para determinar que fitoconstituintes são responsáveis por esses e outros efeitos farmacológicos da planta.

REFERÊNCIAS

1. Lago LMS, Moura MEP. Vinte e dois anos de pesquisa sobre plantas medicinais: uma análise cienciométrica. Rev Tecnia. [Internet]. 2018;3(1):1-15. Available from: <https://periodicos.ifg.edu.br/tecnica/article/view/907>.



2. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues in Clinical Neurosci.* [Internet]. 2020;22(3):223-8. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq.
3. Spezzia S. O emprego da Cannabis medicinal no enfrentamento à doenças. *Rev Ciênc Méd.* [Internet]. 2022;31:e5398. doi: 10.24220/2318-0897v31e2022a5398.
4. Grosso AF. Cannabis: de planta condenada pelo preconceito a uma das grandes opções terapêuticas do século. *J Hum Growth Dev.* [Internet]. 2020;30(1):94-7. doi: 10.7322/jhgd.v30.9977.
5. Patricio F, Morales-Andrade AA, Patricio-Martínez A, Limón ID. Cannabidiol as a therapeutic target: evidence of its neuroprotective and neuromodulatory function in Parkinson's disease. *Front Pharmacol.* [Internet]. 2020;11:595635. doi: 10.3389/fphar.2020.595635.
6. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in anxiety and sleep: a large case series. *Perm J.* [Internet]. 2019;23(1):18-41. doi: 10.7812/TPP/18-041.
7. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: a potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. *Biomolecules* [Internet]. 2020;10(11):1575. doi: 10.3390/biom10111575.
8. Teixeira SP, Nascimento IC, Grejo MP, Leite VG, Machado SR. The putative cannabinoid-secreting trichome of *Trema micrantha* (L.) Blume (Cannabaceae). *Protoplasma* [Internet]. 2024;261:463-75. doi: 10.1007/s00709-023-01907-w.
9. Cazarin CA, Dalmagro AP, Gonçalves AE, Boeing T, Silva LMD, Corrêa R, et al. Usnic acid enantiomers restore cognitive deficits and neurochemical alterations induced by A β 1–42 in mice. *Behav Brain Res.* [Internet]. 2021;397:112945. doi: 10.1016/j.bbr.2020.112945.
10. Bonomini TJ, Holzmann I, Thiesen LC, Fratoni E, Muller AFF, Lucinda-Silva RM, et al. Neuropharmacological and acute toxicological evaluation of ethanolic extract of *Allamanda cathartica* L. flowers and plumieride. *Regul Toxicol Pharmacol.* [Internet] 2017;91:9-19. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.10.005.
11. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernández-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* [Internet]. 2014;55(6):791-802. doi: 10.1111/epi.1263.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao prof Dr. Luiz Funez, pela coleta, identificação e classificação botânica de *Trema micrantha* (L.) Blume.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho tem o suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Universidade do Vale do Itajaí (Univali).