



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS  
BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

**DAIANE MARIA QUEIROZ DO CARMO**

**EFEITOS DO TRATAMENTO CRÔNICO COM EXTRATO DE *Cannabis sativa*  
RICO EM CANABIDIOL (CBD) SOBRE A FUNÇÃO VASCULAR EM MODELO  
MURINO DE ATEROSCLEROSE**

**JOÃO PESSOA**

**2026**

DAIANE MARIA QUEIROZ DO CARMO

**EFEITOS DO TRATAMENTO CRÔNICO COM EXTRATO DE *Cannabis sativa*  
RICO EM CANABIDIOL (CBD) SOBRE A FUNÇÃO VASCULAR EM MODELO  
MURINO DE ATEROSCLEROSE**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Universidade Federal da  
Paraíba, como requisito parcial para a  
obtenção do título de Bacharel/a em  
Biomedicina.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Josiane de Campos Cruz

**Co-orientadora:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Camille de Moura Balarini

**JOÃO PESSOA**

**2026**

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

C287e Carmo, Daiane Maria Queiroz do.

Efeitos do tratamento crônico com extrato de cannabis sativa rico em canabidiol (CBD) sobre a função vascular em modelo murino de aterosclerose / Daiane Maria Queiroz do Carmo. - João Pessoa, 2026.  
65 f. : il.

Orientação : Josiane de Campos Cruz, Coorientação :  
Camille de Moura Balarini.  
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Aterosclerose. 2. Canabidiol. 3. Reatividade vascular. 4. Disfunção endotelial. 5. Óxido nítrico. 6. apoE-/. I. Cruz, Josiane de Campos. II. Balarini, Camille de Moura. III. Título.

UFPB/CCS

CDU 616.13-004.6

**DAIANE MARIA QUEIROZ DO CARMO**

**EFEITOS DO TRATAMENTO CRÔNICO DE EXTRATO DE *Cannabis sativa* RICO EM  
CANABIDIOL (CBD) SOBRE A FUNÇÃO VASCULAR E O PERFIL LIPÍDICO EM  
MODELO MURINO DE ATEROSCLEROSE**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado a Universidade Federal da  
Paraíba como requisito parcial para  
obtenção do título de Bacharel/a em  
Biomedicina.

**DATA DE APROVAÇÃO (18/03/26)**

**BANCA EXAMINADORA**

**PROFESSORA DOUTORA JOSIANE DE CAMPOS CRUZ**

Josiane C. Cruz  
(Orientadora – UFPB)

**PROFESSORA DOUTORA CAMILLE DE MOURA BALARINI**

Camille Balarini  
(Coorientadora – UFPB)

**PROFESSORA DOUTORA MARIA DO SOCORRO DE FRANÇA FALCÃO**

Maria do Socorro de França Falcão  
(Examinadora – UFPB)

**PROFESSORA MESTRE EMMILY FERREIRA DE FARIAS CARDOSO**

Emmily Ferreira de Farias Cardoso  
(Examinadora – UFPB)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a mim mesma pela vontade de desenvolver um trabalho que realmente pudesse contribuir para a comunidade acadêmica e, de alguma forma, impactar os estudos sobre o tema. Ao longo desse caminho, enfrentei momentos de frustração, próprios do processo de pesquisa, mas que foram importantes para meu crescimento pessoal e acadêmico.

Agradeço à minha família, especialmente aos meus pais, Conceição e Daniel, e ao meu companheiro, Levi, pelo apoio constante durante toda essa trajetória. Em muitos momentos, estiveram presentes de forma muito prática, me levando até a universidade nos fins de semana para a realização das gavagens e até ajudando na limpeza das caixas dos animais. Esse apoio foi fundamental para que eu conseguisse seguir em frente com o trabalho.

Agradeço aos três pilares do desenvolvimento deste trabalho — Emmily, Clenia e Giovanna — não apenas pela ajuda na execução dos experimentos, mas também pelo apoio moral e pelo incentivo para continuar acreditando no que eu estava fazendo.

Agradeço à equipe do LACANHP, em especial a Rodrigo, Carol e Luiza, que desde o início estiveram envolvidos com o projeto e com sua execução, contribuindo diretamente para a realização das gavagens dos animais.

Agradeço aos meus amigos que percorreram a graduação junto comigo, principalmente Giovanna, Letícia e Lacerda, que tenho certeza que me fizeram evoluir como profissional, mas também como pessoa.

Agradeço à equipe do Laboratório de Farmacologia Cardiovascular, por ceder o equipamento de banho de órgãos e permitir que os experimentos de reatividade vascular continuassem. Essa colaboração foi essencial para a realização do trabalho, assim como o acolhimento recebido ao longo desse processo.

Agradeço à banca examinadora do meu Trabalho de Conclusão de Curso, formada pelas professoras Maria do Socorro e Emmily Cardoso, pelas contribuições feitas ao trabalho, que com certeza marcaram o encerramento da minha graduação.

Agradeço à minha orientadora, professora Josiane de Campos Cruz, pelo acompanhamento ao longo de dois anos da minha graduação, durante a iniciação científica. Sua orientação foi fundamental para melhorar minha escrita científica e para meu amadurecimento profissional.

Agradeço também à minha coorientadora, professora Camille Balarini, que esteve presente na minha formação desde a disciplina de Pesquisa Aplicada à Biomedicina e, agora, na coorientação deste TCC. Sua ajuda foi muito importante na formulação dos resultados e nas reflexões sobre eles.

Agradeço ao CNPq pelo financiamento e à Universidade Federal da Paraíba (UFPB) por proporcionar um espaço de aprendizado tão importante para minha formação acadêmica.

Por fim, agradeço a todos que estiveram presentes na minha defesa e a todos que contribuíram, de forma direta ou indireta, para a realização deste trabalho. Sou muito grata!

## RESUMO

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica associada à disfunção endotelial, ao estresse oxidativo e alterações no perfil lipídico, sendo uma das principais causas de morbimortalidade cardiovascular. O canabidiol (CBD), fitocanabinoide derivado da *Cannabis sativa*, apresenta propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, sendo investigado como potencial agente terapêutico em doenças cardiovasculares. O presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do tratamento crônico com extrato de *Cannabis sativa* rico em CBD sobre a função vascular e o perfil bioquímico em modelo murino de aterosclerose (camundongos apoE<sup>-/-</sup>).

Os animais foram divididos em três grupos: C57BL/6 controle, apoE<sup>-/-</sup> tratado com veículo (azeite de oliva) e apoE<sup>-/-</sup> tratado com CBD (30 mg/kg, por gavagem, durante 14 dias). Foram avaliados o perfil lipídico plasmático (colesterol total, HDL e não-HDL) e a reatividade vascular em anéis de artéria aorta com e sem endotélio funcional, por meio de curvas concentração-resposta à fenilefrina (FEN), acetilcolina (ACh) e nitroprussiato de sódio (NPS).

Os resultados demonstraram que os animais apoE<sup>-/-</sup> apresentaram hipercolesterolemia significativa em comparação ao grupo controle (746,1 ± 64,27 vs. 86,61 ± 7,20), sem modificação após o tratamento com CBD (764,6 ± 50,80 vs. 746,1 ± 64,27). Na reatividade vascular, observou-se redução da vasoconstrição à FEN no grupo apoE<sup>-/-</sup> não tratado (40,30 ± 4,93 vs. 70,97 ± 7,56), com aumento dessa resposta após o uso de CBD (66,8 ± 5,92 vs. 40,30 ± 4,93). A vasodilatação dependente do endotélio (ACh) não diferiu entre controle e apoE<sup>-/-</sup>, nem tão pouco com no tratamento com o CBD. Já a resposta ao NPS, vasodilatador endotélio-independente, não apresentou diferenças entre os grupos.

Conclui-se que o tratamento com CBD, nas condições avaliadas, não alterou o perfil lipídico, mas modulou a reatividade vascular, especialmente a resposta contrátil. Os achados sugerem influência do veículo utilizado e reforçam a necessidade de estudos adicionais para esclarecer os mecanismos envolvidos.

**Palavras-chave:** Aterosclerose; Canabidiol; Reatividade vascular; Disfunção endotelial; Óxido nítrico; apoE<sup>-/-</sup>.

## ABSTRACT

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease associated with endothelial dysfunction, oxidative stress, and alterations in the lipid profile, and it is one of the leading causes of cardiovascular morbidity and mortality. Cannabidiol (CBD), a phytocannabinoid derived from *Cannabis sativa*, exhibits anti-inflammatory and antioxidant properties and has been investigated as a potential therapeutic agent in cardiovascular diseases. The present study aimed to evaluate the effects of chronic treatment with a *Cannabis sativa* extract rich in CBD on vascular function and biochemical profile in a murine model of atherosclerosis (apoE<sup>-/-</sup> mice).

The animals were divided into three groups: C57BL/6 control, apoE<sup>-/-</sup> treated with vehicle (olive oil), and apoE<sup>-/-</sup> treated with CBD (30 mg/kg, by gavage, for 14 days). Plasma lipid profile (total cholesterol, HDL, and non-HDL) and vascular reactivity were assessed in aortic artery rings with and without functional endothelium through concentration–response curves to phenylephrine (PHE), acetylcholine (ACh), and sodium nitroprusside (SNP).

The results demonstrated that apoE<sup>-/-</sup> animals exhibited significant hypercholesterolemia compared to the control group (746,1 ± 64,27 vs. 86,61 ± 7,20), with no modification after CBD treatment (764,6 ± 50,80 vs. 746,1 ± 64,27). Regarding vascular reactivity, the untreated apoE<sup>-/-</sup> group showed reduced vasoconstriction to PHE (40,30 ± 4,93 vs. 70,97 ± 7,56), with an increase in this response following CBD administration (66,8 ± 5,92 vs. 40,30 ± 4,93). Endothelium-dependent vasodilation (ACh) did not differ between control and apoE<sup>-/-</sup> groups, nor was it altered by CBD treatment. Similarly, the response to SNP, an endothelium-independent vasodilator, did not differ among the groups.

It can be concluded that CBD treatment, under the conditions evaluated, did not alter the lipid profile but modulated vascular reactivity, particularly the contractile response. These findings suggest a possible influence of the vehicle used and reinforce the need for additional studies to clarify the underlying mechanisms.

**Keywords:** Atherosclerosis; Cannabidiol; Vascular reactivity; Endothelial dysfunction; Nitric oxide; apoE<sup>-/-</sup>.

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1** - Camadas dos vasos sanguíneos5

**Figura 2** - Esquema do mecanismo de ação do NO9

**Figura 3** - Iniciação e progressão da aterosclerose12

**Figura 4** - Progressão das lesões ateroscleróticas13

**Figura 5** - Ilustração da hipótese do projeto.18

**Figura 6** - Ilustração da reatividade vascular22

**Figura 7** - Curva concentração-resposta da FEN e NPS em anel de artéria aorta sem endotélio24

**Figura 8** - Esquema do delineamento experimental20

## LISTA DE GRÁFICOS

**Gráfico 1** - Gráfico 1 – Representação do perfil lipídico para os parâmetros de colesterol total, não-HDL e HDL nos grupos C57 (controle); APOE<sub>A</sub> e APOE<sub>CBD</sub>.25

**Gráfico 2** - Efeito do CBD (30 mg/Kg) ou veículo (30 mg/Kg) sobre a vasoconstrição de artéria aorta com endotélio funcional isolada de camundongos (C57 ou apoE<sup>-/-</sup>), em resposta à fenilefrina (FEN, 100 pM – 20 μM).27

**Gráfico 3** - Efeito do CBD (30 mg/Kg) ou veículo (30 mg/Kg) sobre a vasoconstrição de artéria aorta sem endotélio funcional isolada de camundongos (C57 ou apoE<sup>-/-</sup>), em resposta à fenilefrina (FEN, 100 pM – 20 μM).29

**Gráfico 4** - Efeito do CBD (30 mg/Kg) ou veículo (30 mg/Kg) sobre a vasorelaxamento de artéria aorta com endotélio funcional isolada de camundongos (C57 ou apoE<sup>-/-</sup>), em resposta à ACh (ACh, 100 pM – 20 μM).32

**Gráfico 5** - Efeito do CBD (30 mg/Kg) ou veículo (30 mg/Kg) sobre a vasorelaxamento de artéria aorta sem endotélio funcional isolada de camundongos (C57 ou apoE<sup>-/-</sup>), em resposta ao NPS (NPS, 100 pM – 20 μM).34

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Valores de média das concentrações de colesterol total, colesterol HDL e colesterol não-HDL (mg/dL) para os três grupos experimentais (C57 <sub>A</sub> , APOE <sub>A</sub> e APOE <sub>CBD</sub> ).....	26
<b>Tabela 2</b> - Valores de eficácia (Emáx) e potência (pEC50) para fenilefrina (FEN, 100 pM – 20 μM) em anéis de artéria aorta com endotélio isolado de camundongos (C57 ou apoE <sup>-/-</sup> ).....	28
<b>Tabela 3</b> - Valores de eficácia (Emáx) e potência (pEC50) para fenilefrina (FEN, 100 pM – 20 μM) em anéis de artéria aorta sem endotélio isolado de camundongos (C57 ou apoE <sup>-/-</sup> ).....	30
<b>Tabela 4</b> - Valores de eficácia (Emáx) e potência (pEC50) para acetilcolina (ACh, 100 pM – 20 μM) em anéis de artéria aorta com endotélio isolado de camundongos (C57 ou apoE <sup>-/-</sup> ).....	33
<b>Tabela 5</b> - Valores de eficácia (Emáx) e potência (pEC50) para nitroprussiato de sódio (NPS, 100 pM – 20 μM) em anéis de artéria aorta sem endotélio isolado de camundongos (C57 ou apoE <sup>-/-</sup> ).....	35

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	2
2.1 Doenças cardiovasculares e aterosclerose .....	2
2.2 Função Vascular e Doença Cardiovascular Aterosclerótica .....	3
2.3 Óxido nítrico e relação com aterosclerose.....	8
2.5 Estresse oxidativo e Aterosclerose .....	14
2.6 Modelo experimental de camundongos apoE-/- .....	14
2.7 <i>Cannabis sativa</i> e sistema endocanabinoide .....	15
2.8 Canabidiol (CBD) e aterosclerose .....	17
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	18
3.1 Geral .....	18
3.2 Específicos .....	19
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	19
4.1 Delineamento experimental .....	19
4.2 Local e animais.....	20
4.3 Tratamento com extrato de <i>Cannabis</i> rico em Canabidiol (CBD) .....	21
4.4 Reatividade Vascular .....	21
4.5 Perfil bioquímico .....	24
4.6 Análise estatística.....	25
<b>5 RESULTADOS</b> .....	25
5.1 Perfil lipídico .....	25
5.2 Resposta vasoconstritora em anéis de artéria aorta com e sem endotélio funcional.....	27
5.2.1 ..... Reatividade vascular provocada por fenilefrina (FEN) em anéis de artéria aorta com endotélio funcional .....	27
5.2.2..... Reatividade vascular provocada por fenilefrina (FEN) em anéis de artéria aorta sem endotélio funcional .....	29

5.3 Resposta vasodilatadora em anéis de artéria aorta de camundongos com e sem endotélio funcional.....	31
5.3.1..... Reatividade vascular provocada por acetilcolina (ACh) em anéis de artéria aorta de camundongos com endotélio funcional.....	31
5.3.2. Reatividade vascular provocada por nitroprussiato de sódio (NPS) em anéis de artéria aorta sem endotélio funcional .....	34
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>36</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	<b>43</b>
<b>8 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>44</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade cardiovascular, e está diretamente associada à hipertensão arterial, que, por sua vez, impacta significativamente na reatividade vascular (Knowles et al., 2000; Flôr et al., 2024). Alterações nesses parâmetros contribuem para a progressão da doença, aumentando o risco de eventos cardiovasculares graves (Knowles et al., 2000). Em paralelo, o fitocanabinóide canabidiol (CBD) derivado da planta *Cannabis*, tem se destacado por suas propriedades anti-inflamatórias e anti-hipertensivas, tornando-se um potencial candidato para novas abordagens terapêuticas (Kicman; Toczek, 2020; Stasiłowicz et al., 2021). O avanço nas descobertas sobre os mecanismos moleculares da planta *Cannabis* incentivou pesquisas sobre seu potencial medicinal para o tratamento de doenças crônicas, incluindo a hipertensão e o diabetes (Dias, 2001; Weiss et al., 2006; Rajesh et al., 2007; Wheal et al., 2017; Kicman; Toczek, 2020; Flôr et al., 2024).

O nosso laboratório tem se dedicado ao estudo dos efeitos terapêuticos do tratamento com CBD em animais com doenças cardiometabólicas. Recentemente, observamos que o tratamento crônico de ratos com hipertensão renovascular (modelo 2Rins-1Clipe) com CBD (20 mg/kg) por gavagem intragástrica promoveu redução da pressão arterial, acompanhada por diminuição da vasoconstrição e aumento do vasorelaxamento dependente e independente de endotélio. Além disso, observamos diminuição do estresse oxidativo na artéria mesentérica dos ratos hipertensos (Flôr et al., 2024).

Nesse contexto, destacam-se também estudos com a administração da *Cannabis* para doenças crônicas, como a aterosclerose (Guo et al., 2024). Estudos *in vitro* demonstram que o CBD inibe a captação de LDL oxidado por macrófagos, reduzindo a formação de células espumosas (Musetti et al., 2024; He et al., 2024). Além disso, regula o metabolismo lipídico e diminui os mediadores pró-inflamatórios, enquanto aumenta a IL-10 (He et al., 2024). Em modelos *in vivo*, camundongos apoE<sup>-/-</sup> tratados com CBD isolado (40 mg/kg) por 16 semanas apresentaram melhora significativa no perfil lipídico (menor colesterol total (CT),

triglicerídeos (TG), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C); mais lipoproteína de alta densidade (HDL-C)). Também houve redução dos danos endoteliais e menor formação de células espumosas (He et al., 2024). Esses efeitos estão associados à ativação do receptor ativado por proliferadores de peroxissomas do tipo gama (PPAR $\gamma$ ) e ao aumento da expressão de transportadores de colesterol (ABCA1 e ABCG1), favorecendo o transporte reverso do colesterol e a proteção vascular (O'Sullivan, 2016; He et al., 2024).

Ainda são escassos os estudos que avaliam de forma detalhada os efeitos do CBD sobre parâmetros cardiovasculares e a reatividade vascular em condições ateroscleróticas, bem como sua interação com o estresse oxidativo nesse contexto. Em particular, não há dados suficientes sobre a reatividade vascular *ex vivo* e as vias envolvidas na modulação do estresse oxidativo pelo CBD em modelos de aterosclerose. Dessa forma, são necessários estudos pré-clínicos adicionais que investiguem esses mecanismos de forma sistemática e aprofundada, visando compreender melhor o papel do CBD na prevenção e/ou tratamento da aterosclerose.

Neste contexto, o nosso estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do tratamento crônico com extrato de *Cannabis sativa* rico em CBD em camundongos apoE<sup>-/-</sup> com aterosclerose, analisando a função vascular por meio da reatividade de anéis aórticos isolados e o perfil bioquímico plasmático (colesterol total, HDL e colesterol não-HDL).

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Doenças cardiovasculares e aterosclerose**

As doenças cardiovasculares (DCV) representam uma ampla classe de condições que comprometem a função do coração e dos vasos sanguíneos, conforme destacado pela Organização Mundial do Coração (World Heart Federation (WHF), 2014). Dentre as DCVs, encontram-se diversas condições cardiopatológicas, como doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica (Organização Pan-Americana da Saúde, 2017). Globalmente, as DCVs são responsáveis por uma em cada três mortes, sendo mais de 75% dessas

mortes em países de baixa e média renda (Organização Mundial da Saúde, 2023). No Brasil, essas doenças representam 21% dos óbitos em 2021, totalizando 382 mil mortes, gerando um custo anual de R\$ 1 bilhão para o Sistema Único de Saúde (SUS) (Oliveira et al., 2022). As DCVs resultam de uma interação entre fatores genéticos, comportamentais, ambientais, como o diagnóstico de hipertensão arterial, dieta inadequada, obesidade, sedentarismo e consumo de álcool e cigarros (WHF, 2014). A predisposição genética ainda é influenciada por etnia, sexo e idade (OMS, 2023).

Uma das complicações das DCVs que destacamos é a aterosclerose, uma doença crônica e progressiva, de natureza fibroproliferativa e imuno-inflamatória, que afeta artérias de médio e grande calibre devido ao fluxo turbilhonado intenso nessas regiões (Ross, 1999; Lusic, 2000; Falk, 2006; Kotlyarov, 2022). Esta doença se caracteriza pelo acúmulo de lipídios em suas paredes, e se associa à lesão ou disfunção das células endoteliais presentes na parede dos vasos, um fenômeno influenciado por diversos fatores de risco, como dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes mellitus (Lusic, 2000; Ignarro et al., 1987; Falk, 2006).

Diante desse cenário, as consequências a longo prazo da aterosclerose permanecem como as principais responsáveis pela mortalidade em países de baixa e média renda (OPAS, 2017). Diversas abordagens terapêuticas têm sido desenvolvidas para reduzir e retardar a progressão da doença. Dentre elas, destacam-se as estatinas (agentes hipolipemiantes que exercem os seus efeitos através da inibição da HMG-CoA redutase, enzima fundamental na síntese do colesterol) como terapia primária, que, embora eficazes, ainda enfrentam desafios relacionados a efeitos adversos, custos elevados e baixa adesão por parte dos pacientes (Faludi et al., 2017).

## **2.2 Função Vascular e Doença Cardiovascular Aterosclerótica**

A função vascular é o conjunto de mecanismos que permite a entrega de sangue para os tecidos, em quantidade, velocidade e pressão adequadas para cada um deles, assegurando a disponibilidade de oxigênio e nutrientes, e a remoção de metabólitos. Além disso, garante a distribuição de hormônios e células imunes,

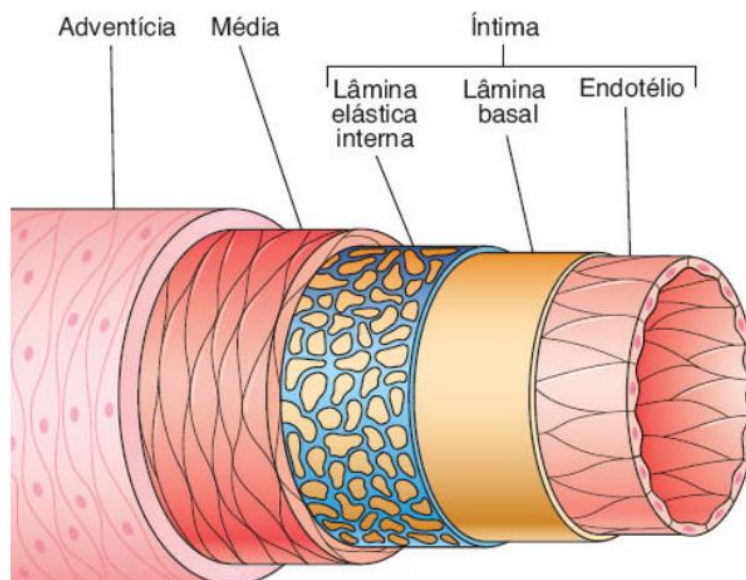
além de participar do controle térmico e da regulação da pressão arterial (Stenmark et al., 2013; Van Thiel et al., 2015; Betts et al., 2022).

O bom funcionamento vascular resulta da interação coordenada entre três camadas: túnica adventícia, média e íntima. A camada adventícia é a camada mais externa e abriga pequenos vasos e nervos, que dão suporte nutricional e têm função de mecanossensibilidade, por detectar mudança de tensão vascular (Van Thiel et al., 2015; Silverthorn, 2017; Aires, 2018; Betts et al., 2022).

Já a camada média é composta por células musculares lisas (CMLV), e atua como a musculatura da parede vascular, regulando o diâmetro luminal pelos movimentos de contração e relaxamento, que por sua vez, controla a resistência periférica, e conseqüentemente, a pressão arterial (Van Thiel et al., 2015; Silverthorn, 2017; Aires, 2018; Betts et al., 2022).

A terceira camada é a íntima, localizada na face interna do vaso, sendo formada por tecido conjuntivo, uma membrana elástica interna, e uma única fileira de células endoteliais dispostas longitudinalmente, o que forma o endotélio e está em contato direto com o sangue circulante (Figura 1) (Van Thiel et al., 2015; Silverthorn, 2017; Aires, 2018; Betts et al., 2022).

**Figura 1** - Camadas dos vasos sanguíneos



**Figura 1** - Esquema da parede de um vaso sanguíneo, evidenciando suas três camadas: túnica adventícia, túnica média (músculo liso e fibras elásticas) e túnica íntima, composta por endotélio, lâmina basal e lâmina elástica interna. Fonte: Junqueira, 2018.

O endotélio é responsável por sintetizar substâncias vasoativas com efeitos opostos: pró- ou anticoagulantes, trombóticos ou antitrombóticos, proliferativos ou antiproliferativos; além de fatores que regulam o tônus contrátil e dilatador da parede arterial (Cahill; Redmond, 2016). Entre os fatores contráteis, destacam-se os prostanoídes, como o tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) e a prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) a endotelina 1 (ET-1) e a angiotensina II (ANG II), que por sua vez atuam sobre o músculo liso vascular (MLV) promovendo sua contração (Hamberg; Svensson; Samuelsson, 1975; Lerman et al., 1990; Boegehold; Drenjancevic; Lombard, 2016).

Em várias pesquisas que estudam a contração do músculo liso vascular, emprega-se um agonista seletivo dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, a fenilefrina (FEN). Amplamente utilizada na avaliação da função contrátil do músculo liso vascular, sua ação promove vasoconstrição direta, permitindo investigar de forma específica a integridade da via  $\alpha_1$ -adrenérgica e a modulação exercida pelo endotélio (Lee et al., 2001; Balarini et al., 2013; Gimbrone; García-Cardena, 2016; Libby et al., 2019). Esta via inicia-se pela ativação do receptor, localizado na membrana plasmática das células do músculo liso vascular, especialmente em

artérias e arteríolas. Trata-se de um receptor pertencente à família dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs), classificado farmacologicamente como receptor adrenérgico do subtipo  $\alpha_1$ , funcionalmente, acoplado à proteína Gq (Aires, 2018; Rang, Dale, 2013; Silverthorn, 2017). Sua ativação ocorre quando catecolaminas, como noradrenalina ou adrenalina, ou agonistas seletivos, como a fenilefrina, se ligam ao receptor. Essa ligação promove uma mudança conformacional na estrutura do receptor, permitindo a ativação da proteína Gq. Em seguida, a subunidade  $\alpha$  ativa a enzima fosfolipase C (PLC), que cliva o fosfolípido de membrana (fosfatidilinositol 4,5-bifosfato - PIP2) em dois segundos mensageiros: inositol trifosfato (IP3) e diacilglicerol (DAG). O IP3 difunde-se até o retículo sarcoplasmático e estimula a liberação de cálcio para o citosol, elevando a concentração intracelular de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ). O cálcio liga-se à calmodulina, formando um complexo que ativa a quinase da cadeia leve da miosina (MLCK), responsável por fosforilar a miosina e permitir a interação actina–miosina. Paralelamente, o DAG ativa a proteína quinase C (PKC), contribuindo para a manutenção da contração. Como consequência dessa cascata de sinalização, ocorre contração do músculo liso vascular, o que resulta em vasoconstrição. Esse processo aumenta o tônus vascular, e pode contribuir para o aumento da pressão arterial (Aires, 2018; Rang, Dale, 2013; Silverthorn, 2017).

Em relação à vasodilatação, alguns exemplos de fatores dilatadores produzidos pelas células endoteliais (CE) são: o óxido nítrico (NO), a prostaciclina ou prostaglandina I2 (PGI2), e os fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio (FHDE), identificados como os ácidos epoxieicosatrienóicos (EETs), que atuam sobre o MLV, diminuindo seu tônus e mediando o aumento do fluxo sanguíneo local. (Dusting; Moncada; Vane, 1977; Furchgott; Zawadzki, 1980; Campbell et al., 1996).

Em diversas pesquisas que avaliam a função endotelial e a capacidade vasodilatadora dos vasos sanguíneos, utiliza-se a acetilcolina (ACh) como agonista dos receptores muscarínicos, especialmente do subtipo M3, localizados na membrana das células endoteliais. Amplamente empregada na investigação da integridade do endotélio, sua ação depende da presença de células endoteliais

funcionais, nas quais promove ativação da via M3 (Fransen et al., 2008; Vesterdal et al., 2009; Leal et al., 2018; Cardoso, 2024). A vasodilatação induzida pela ACh inicia-se com a ligação da ACh aos receptores muscarínicos M3. Esses receptores são acoplados à proteína Gq e, após sua ativação, estimulam a fosfolipase C, que promove a clivagem do PIP2 em IP3 e DAG. O IP3 aumenta a concentração intracelular de  $Ca^{2+}$  no endotélio, permitindo a formação do complexo  $Ca^{2+}$ -calmodulina e a consequente ativação do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), o que leva à ativação da via do óxido nítrico, e a vasodilatação (Aires, 2018; Rang, Dale, 2013; Silverthorn, 2017).

O NPS é outro vasodilatador comum em pesquisas, se difere da ACh por ser endotélio-independente, atuando diretamente sobre o músculo liso vascular por meio da liberação de óxido nítrico exógeno e ativação da via NO–guanilato ciclase–GMPc, permitindo a avaliação específica da integridade funcional da musculatura lisa (Furchgott; Zawadzki, 1980; Ignarro et al., 1987; Moncada; Higgs, 1993).

A liberação coordenada desses mediadores depende diretamente de estímulos hemodinâmicos, sobretudo da tensão de cisalhamento. Essa tensão consiste na força paralela exercida pelo fluxo sanguíneo sobre a superfície luminal do endotélio, atuando como um sinal mecânico crucial para ajustar a função vascular descrita anteriormente (Malek; Alper; Izumo, 1999; Chiu; Chien, 2011; Jebari-Benslaiman et al., 2022).

Valores elevados e estáveis de tensão de cisalhamento, típicos do fluxo laminar em artérias saudáveis, estimulam a produção de NO e outros fatores vasodilatadores, reduzem a expressão de moléculas pró-inflamatórias e contribuem para a manutenção de um tônus arterial adequado (Chiu; Chien, 2011; Jebari-Benslaiman et al., 2022). Por outro lado, padrões baixos ou oscilatórios de cisalhamento podem favorecer alterações na permeabilidade e no remodelamento da parede arterial, condições associadas ao comprometimento da função endotelial e ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, como a aterosclerose (Malek; Alper; Izumo, 1999; Chiu; Chien, 2011).

Desse modo, a manutenção dos níveis homeostáticos de todos esses fatores é de grande importância, uma vez que alterações prolongadas de tais níveis

qualificam um importante quadro patológico para o processo aterogênico; a disfunção endotelial (Seals; Jablonski; Donato, 2011; Jebari-Benslaiman et al., 2022).

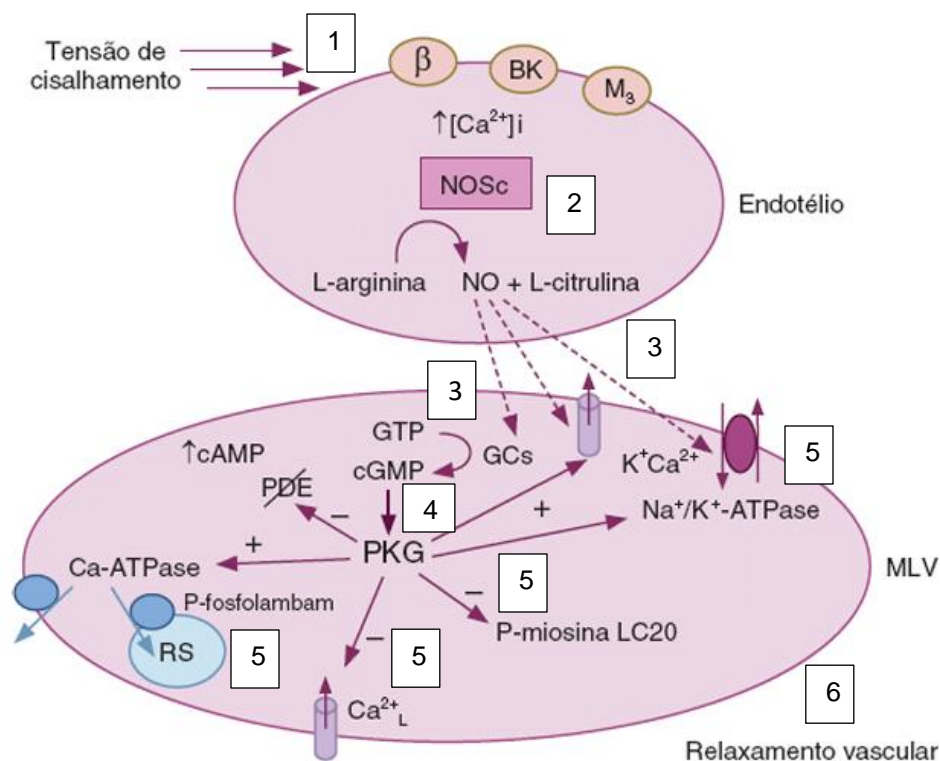
### **2.3 Óxido nítrico e relação com aterosclerose**

O óxido nítrico (NO) é um gás lipossolúvel sintetizado no endotélio pela isoforma constitutiva da enzima sintase de óxido nítrico endotelial (eNOS) (Moncada; Higgs, 1993b). A ativação da eNOS ocorre por meio de estímulos que elevam a concentração intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ , como a tensão de cisalhamento gerada pelo fluxo sanguíneo (Garcia; Stein, 2006; Chiu; Chien, 2011). Como principal agente relaxante do músculo liso vascular, o NO regula o tônus vascular local. Sua adequada produção e biodisponibilidade são essenciais para a manutenção da função endotelial (Moncada; Higgs, 1993; Garcia; Stein, 2006).

Para a síntese de NO, a eNOS realiza sua função através da conversão do aminoácido L-arginina em L-citrulina, liberando durante a reação uma molécula de NO (Moncada; Higgs, 2006). Por ser lipossolúvel, o NO então se difunde para a MLV onde se liga e ativa a enzima guanilato ciclase solúvel (GCs). Por sua vez, a GCs converte o trifosfato de guanosina (GTP) em monofosfato cíclico de guanosina (GMPc). Com o aumento da biodisponibilidade intracelular do GMPc, ocorre o aumento na atividade da proteína cinase dependente de GMPc (PKG), que fosforila alvos específicos (Furchgott; Zawadzki, 1980; Ignarro et al., 1987; Garcia; Stein, 2006; Aires, 2018).

Os efeitos da ativação desta cascata incluem a abertura de canais para  $\text{K}^+$ , inativação temporária dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$ , ativação da  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase da membrana plasmática (PMCA), ativação da  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase do retículo sarco/endoplasmático (SERCA), ativação de enzimas que levam ao desacoplamento de proteínas contráteis, além de diversos outros eventos que culminam na diminuição da concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular nas CMLV, resultando então em seu relaxamento (Figura 2) (Moncada; Higgs, 2006; Fellner; Arendshorst, 2010).

**Figura 2** - Esquema do mecanismo de ação do NO



**Figura 2** – Esquema do mecanismo endotelial de produção de óxido nítrico (NO) e sua ação na célula de músculo liso vascular. **1-** Nas células endoteliais, a tensão de cisalhamento ativa receptores ( $\beta$ , BK e  $M_3$ ), promove aumento do cálcio intracelular ( $\uparrow [Ca^{2+}]_i$ ). **2-** O aumento de  $Ca^{2+}$  ativa a NOS constitutiva (NOSc), que converte L-arginina em óxido nítrico (NO) e L-citrulina. **3-** O NO se difunde do endotélio para o músculo liso vascular. No músculo liso vascular (MLV). O NO ativa a guanilato ciclase solúvel (GCs), que converte GTP em cGMP, aumentando os níveis de cGMP. **4-** Esse, por sua vez, ativa a PKG (proteína quinase G), que é responsável por promover **5** - abertura de canais de  $K^+$ , causando hiperpolarização; redução da entrada de  $Ca^{2+}$ ; ativação da  $Ca^{2+}$ -ATPase (via fosfolambam/RS), aumentando o sequestro de  $Ca^{2+}$ / estímulo da  $Na^+/K^+$ -ATPase; fosforilação da cadeia leve da miosina (LC20), reduzindo a contração. **6** - Resultado final é a diminuição do  $Ca^{2+}$  intracelular e da interação actina-miosina, provocando o relaxamento vascular, levando à vasodilatação. (PDE – fosfodiesterase - degrada o cGMP, regulando o sinal). Fonte: Adaptado de Aires, p.824, 2018.

Como o NO é uma molécula sinalizadora de grande importância para a homeostasia do sistema cardiovascular, sua desregulação acarreta distúrbios fisiológicos que podem evoluir para quadros patológicos. Por ser uma molécula altamente reativa, interage facilmente com outras espécies reativas de oxigênio (ROS) produzidas pelo metabolismo celular, como o ânion superóxido ( $O_2^-$ ) e o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ). Essas reações, em especial a combinação com

superóxido, formam peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ), molécula com capacidade vasodilatadora muito inferior à do NO, diminuindo assim sua biodisponibilidade local (Mittal et al., 2014). A escassez de NO favorece agregação plaquetária, adesão de monócitos ao endotélio e proliferação de células musculares lisas, processos normalmente controlados pelo próprio NO, e cruciais na progressão da aterogênese (Förstermann; Xia; Li, 2017).

Nos estudos de Knowles et al., 2000, a relação entre a biodisponibilidade do NO e a aterosclerose foi detalhadamente explorada em camundongos duplo *knockout* para as enzimas eNOS (óxido nítrico sintase endotelial) e apoE<sup>-/-</sup>. Os pesquisadores observaram que a ausência de eNOS promoveu o agravamento da aterosclerose, sugerindo que o óxido nítrico (NO) desempenha um papel protetor crucial tanto na regulação da pressão arterial quanto na prevenção do desenvolvimento de placas ateroscleróticas. O comprometimento da via do NO resultou não apenas em disfunção endotelial, mas também em inflamação vascular.

Diante disso, ressalta-se o papel vasoprotetor do NO e como o desbalanço na sua síntese pode predispor à disfunção endotelial, um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose (Ross, 1999; Lusis, 2000; Libby; Ridker; Maseri, 2002).

## **2.4 Patogênese da Aterosclerose**

A aterogênese tem início quando regiões arteriais submetidas a fluxo sanguíneo turbilhonar, como bifurcações e curvaturas, apresentam tensão de cisalhamento baixa e oscilatória na parede vascular. Essa condição hemodinâmica provoca microlesões endoteliais que, somadas ao aumento de colesterol na corrente sanguínea, comprometem a barreira vascular (Gimbrone; García-Cardena, 2016; Jebari-Benslaiman et al., 2022).

O acúmulo de colesterol na corrente sanguínea se dá por fatores genéticos, mas principalmente por fatores ambientais, tais como dieta hiperlipídica, sedentarismo, fumo, agentes infecciosos. Esses fatores podem afetar os níveis plasmáticos lipoproteicos, causando redução do HDL (*high density lipoprotein* ou lipoproteína de alta densidade) e aumento do LDL (*low density lipoprotein* ou lipoproteína de

baixa densidade), como também aumento da pressão arterial que direta ou indiretamente afetam a camada endotelial (Gowdak, 2020).

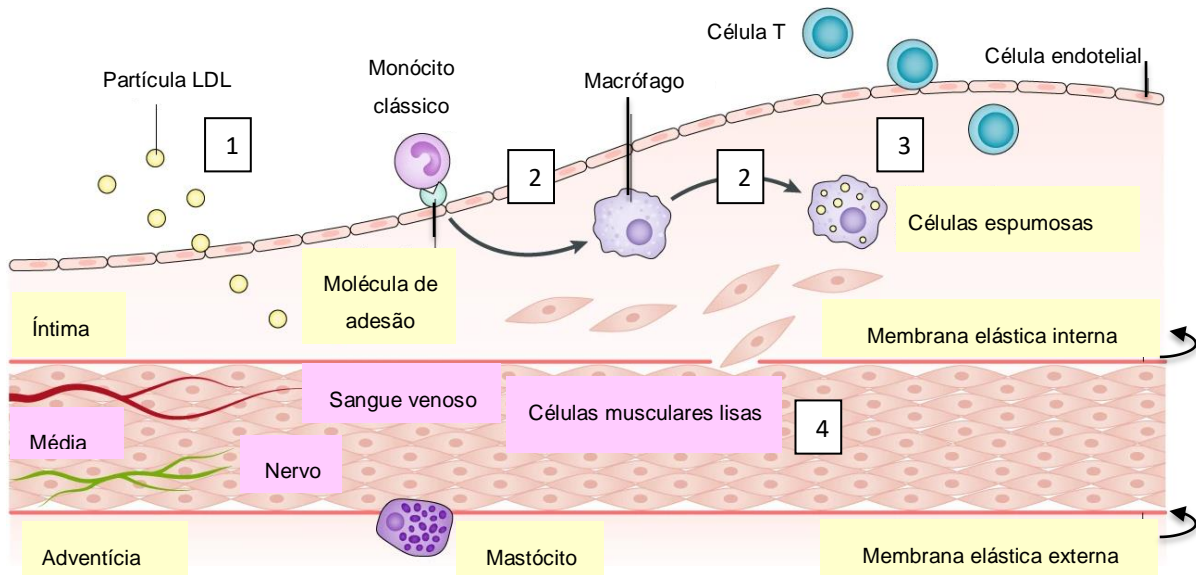
Assim, ocorre a penetração do LDL no espaço subendotelial, devido à elementos da matriz que interagem com a ApoB, apolipoproteína que carrega o LDL pelo plasma (Lusis, 2000; Allahverdian et al., 2014; Gimbrone; García-Cardeña, 2016; Barrett, 2020). O LDL oxidado nas células endoteliais induz a expressão de moléculas como E-selectina, P-selectina, molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1) e molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), que facilitam a adesão e a migração de monócitos do sangue para a camada íntima (Figura 3) (Maiolino et al., 2013; Yu et al., 2013). Estes monócitos se diferenciam em macrófagos que capturam avidamente as LDL oxidadas através de receptores como CD36 e LOX-1 (Sheedy et al., 2013). As CMLVs, por sua vez, contribuem para esse processo principalmente através da secreção de proteoglicanos que retêm lipoproteínas na íntima, e, após sofrerem mudança fenotípica para um estado sintético em resposta a estímulos aterogênicos, também podem expressar receptores *scavenger* e acumular lipídeos, originando células espumosas de origem não-macrofágica (Xiang; Blanchard; Francis, 2022; Zhao et al., 2025).

O acúmulo de lipídios nos macrófagos e nas CMLV gera células espumosas, formando a lesão inicial da aterosclerose. Com a progressão da lesão, surge uma placa crescente, com região necrótica central, estabilizada por uma capa fibrosa composta por CMLV e pela matriz extracelular (MEC) (Figura 4). As CMLVs perdem a função contrátil, proliferam e secretam MEC em resposta a fatores de crescimento, como fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF) e fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (Libby; Ridker; Maseri, 2002; Gisterå; Hansson, 2017). Como resultado, ocorre a formação de placas ateromatosas (ou ateromas), que levam ao estreitamento e endurecimento das artérias (Santos et al., 2021).

A inflamação está presente em todas as fases da aterosclerose, desde a disfunção endotelial até a ruptura da placa. Lipoproteínas modificadas ativam a imunidade inata, induzindo citocinas pró-inflamatórias (interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6; fator de necrose tumoral TNF- $\alpha$ ) e quimiocinas (MCP-1); recrutando células

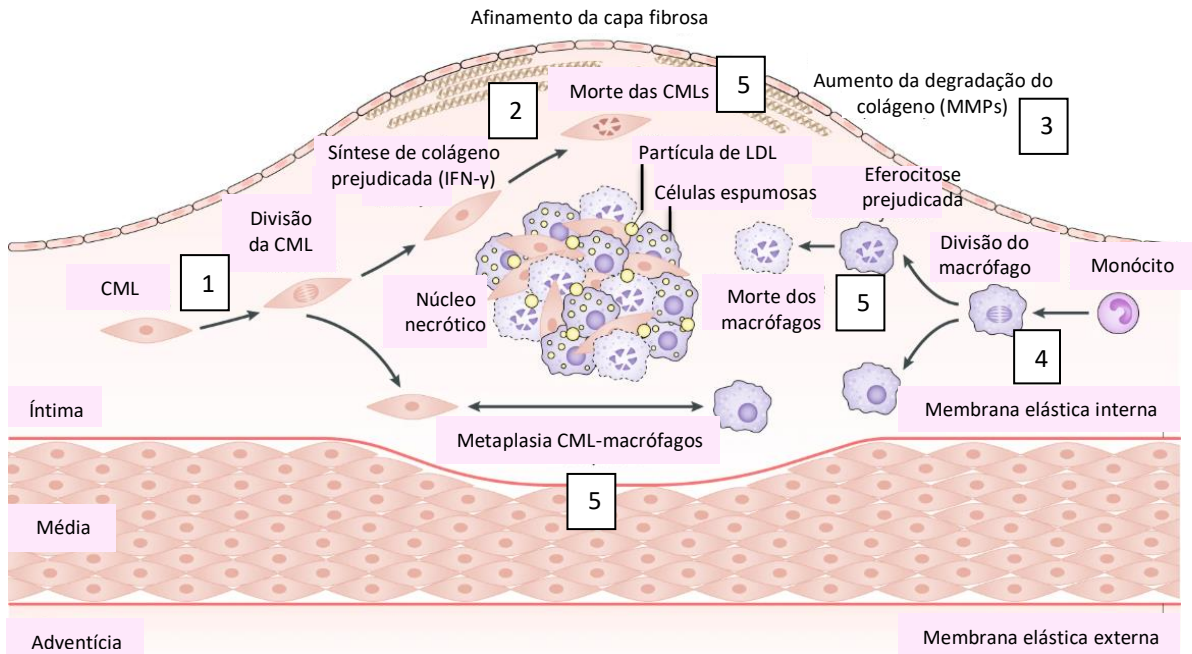
imunológicas, como monócitos, macrófagos, linfócitos T e B, que influenciam a progressão ou resolução da lesão (Libby; Ridker; Maseri, 2002; Gisterà; Hansson, 2017).

**Figura 3 - Iniciação e progressão da aterosclerose**



**Figura 3 - 1** - A aterosclerose começa com o acúmulo de partículas de LDL na camada íntima da parede arterial, onde sofrem oxidação e se tornam pró-inflamatórias; 2 - Monócitos aderem ao endotélio ativado e migram para a camada íntima vascular, onde se diferenciam em macrófagos e fagocitam LDL oxidado, formando células espumosas; 3 - Linfócitos T infiltram para a camada íntima, modulando a inflamação e interagindo com macrófagos e células endoteliais; 4 - Células musculares lisas da camada média migram para a camada íntima em resposta a mediadores inflamatórios e fatores de crescimento, contribuindo para a formação e crescimento da placa de ateroma. Fonte: Adaptado de Libby et al., 2019.

**Figura 4 - Progressão das lesões ateroscleróticas**



**Figura 4:** 1 - Durante a progressão da placa aterosclerótica, células musculares lisas (CMLs) produzem componentes da matriz extracelular, como colágeno e elastina, promovendo o espessamento da camada íntima; 2 - Entretanto, a citocina IFN $\gamma$  (interferon gama) liberado pelas células T pode reduzir a síntese de colágeno pelas CMLs, comprometendo a estabilidade da capa fibrosa que recobre o núcleo necrótico; 3 - Macrófagos ativados produzem metaloproteínases da matriz (MMPs), degradando o colágeno e enfraquecendo ainda mais a capa fibrosa, tornando a placa mais suscetível à ruptura; 4 - CMLs e macrófagos podem se dividir e sofrer metaplasia, alterando sua função na lesão em evolução; 5 - A morte celular de CMLs e macrófagos, associada a um problema na fagocitose de células apoptóticas, leva ao acúmulo de detritos celulares e lipídicos, formando o núcleo necrótico do ateroma, aumentando o risco de complicações trombóticas. Fonte: Adaptado de Libby et al., 2019.

Este processo pode obstruir ou bloquear o fluxo sanguíneo, comprometendo órgãos vitais como o coração e o cérebro, podendo induzir ao infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, ataques isquêmicos transitórios, aneurismas, e, em um estágio mais agravado pode levar à morte súbita (Gottlieb; Bonardi; Moriguchi, 2005; Faludi et al., 2017; Riccioni; Sblendorio, 2012; Libby et al., 2019).

## 2.5 Estresse oxidativo e aterosclerose

O estresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de EROS (espécies reativas de oxigênio) e a capacidade dos sistemas antioxidantes endógenos em neutralizá-las (Schulz; Gori; Münzel, 2011; Dubois-deruy et al., 2020). As principais fontes de ROS incluem as NADPH oxidases (NOX1, NOX2, NOX4 e NOX5), mitocôndrias disfuncionais e a enzima eNOS desacoplada. Nesses contextos, essas estruturas passam a produzir elevadas quantidades de superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e peroxinitrito ( $ONOO^-$ ), contribuindo para danos oxidativos a lipídios, proteínas e DNA (Roe; Ren, 2012).

Na aterosclerose, o estresse oxidativo se expressa nas regiões arteriais submetidas a fluxo turbulento, como a aorta, justamente por meio da oxidação do LDL que entra no espaço subendotelial. Quando o LDL entra no espaço subendotelial, por perda da integridade vascular, perde a proteção de substâncias antioxidantes presentes no plasma como carotenoides, alfa-tocoferol, ascorbato, dentre outros; e inicia a interação com as EROS (Jebari-Benslaiman et al., 2022). O LDL altamente oxidado não é mais reconhecido pelos receptores LDL (LDLR), porém, torna-se reconhecível pelos receptores *scavengers* presentes nos macrófagos (Moore; Freeman, 2006). O resultado dessa interação é uma molécula de LDL oxidada, que estimula as reações imunológicas ao recrutar células, caracterizando, assim, o evento gatilho do processo inflamatório aterogênico (Lusis, 2000; Chen et al., 2022).

## 2.6 Modelo experimental de camundongos apoE<sup>-/-</sup>

Utilizamos em nosso estudo camundongos machos (*Mus musculus*) hipercolesterolêmicos nocautes para a apolipoproteína E (linhagem apoE<sup>-/-</sup>), modelo amplamente utilizado para o estudo da aterosclerose experimental, uma vez que apresenta elevação significativa do colesterol plasmático total e desenvolvimento espontâneo de lesões ateroscleróticas, mesmo sob dieta padrão (Ilyas et al., 2022). Esses animais são geneticamente modificados para não produzirem a apolipoproteína E (apoE), uma proteína fundamental no metabolismo

lipídico (Li et al., 2018; Ilyas et al., 2022).

A apoE atua como ligante essencial para o reconhecimento, pelo fígado, de lipoproteínas ricas em triglicerídeos remanescentes, ao se fixar à superfície dessas partículas e ser reconhecida pelos receptores LDLR e LRP1, promovendo sua endocitose e depuração plasmática. Como essa proteína é essencial para o *clearance* dessas lipoproteínas, sua deficiência leva ao acúmulo de remanescentes de VLDL e de quilomícrons na circulação, resultando em hipercolesterolemia severa (Pendse et al., 2009; Ilyas et al., 2022).

Isso favorece a formação da placa aterosclerótica, que se desenvolvem na aorta, nas artérias coronárias e nas artérias pulmonares (Pendse et al., 2009). A progressão dessas placas é sensível à dieta rica em gordura, o que acelera o processo, levando a lesões de maior tamanho (Li et al., 2018).

## **2.7 *Cannabis sativa* e sistema endocanabinoide**

A planta *Cannabis* tem sido usada historicamente para tratar diversas doenças crônicas, com as pesquisas científicas intensificadas a partir da década de 1960, a partir do isolamento de um dos seus componentes: o  $\Delta^9$ -THC, conhecido por seus efeitos psicoativos (Carlini, 2006; Hofmann; Frazier, 2013; Crocq, 2020). Esse avanço levou à descoberta de outros fitocanabinoides, como o canabidiol (CBD), que possui baixo potencial psicoativo e diversas propriedades terapêuticas, incluindo efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes (Kicman; Toczek, 2020; Stasiłowicz et al., 2021). O estudo desses compostos ajudou a identificar posteriormente o sistema endocanabinóide (SEC), essencial para a regulação de diversos processos fisiológicos.

O SEC consiste em uma rede de sinalização bioquímica retrógrada, na qual os ligantes endógenos são liberados pelo terminal pós-sináptico e se ligam a receptores localizados no terminal pré-sináptico. Presente em quase todo o corpo, essa interação desempenha um papel crucial na regulação e liberação de neurotransmissores, elucidando como as substâncias presentes na planta *Cannabis* modulam diversas funções fisiológicas, como a ingestão de alimentos, dor e estresse (Fonseca et al., 2013; Rang, 2013; Di Marzo; Piscitelli, 2015). O

sistema é composto por três elementos principais: os endocanabinoides; os receptores canabinoides; e as enzimas biossintéticas e de degradação (Fonseca et al., 2013; Rang, 2013; Di Marzo; Piscitelli, 2015).

Os endocanabinoides são ligantes endógenos, como a N-araquidonoiletanolamina (anandamida ou AEA) e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG), que apresentam semelhanças com os fitocanabinoides. Eles são biossintetizados a partir de fosfolipídios de membrana, como a fosfatidiletanolamina (PE) e o fosfatidilinositol (PI), atuando como sinalizadores autócrinos ou parácrinos (Bellocchio et al., 2008; Volkow; Hampson; Baler, 2017).

Os efeitos dos canabinoides no organismo são mediados principalmente pelos receptores canabinoides, como os tipos 1 e 2 (CB1R e CB2R), ambos pertencentes à família de receptores acoplados à proteína G. Além deles, outros receptores, como TRPV1, GPR119, GPR55, GPR18, GPR92 e PPAR $\gamma$ , também participam das funções moduladoras do sistema endocanabinoide (SEC) (Fonseca et al., 2013; Di Marzo; Piscitelli, 2015; Pacher; Kogan; Mechoulam, 2025).

O CB1R é amplamente expresso no sistema nervoso central (SNC), em regiões relacionadas a regiões de controle cardiovascular e metabólico, como o núcleo do trato solitário (NTS) e o núcleo paraventricular (PVN), respectivamente (Atalay; Jarocka-karpowicz; Skrzydlewskas, 2020). Também está presente em membranas de células cardíacas, hepáticas e pancreáticas, em adipócitos e em tecidos do sistema reprodutor. Já o CB2R é encontrado predominantemente no sistema nervoso periférico (SNP), em linfócitos e em órgãos associados ao sistema imunológico, como a medula óssea, o timo e o baço (Atalay; Jarocka-karpowicz; Skrzydlewskas, 2020). Enquanto o CB1R tem papel relevante no metabolismo e em distúrbios metabólicos, como obesidade, diabetes e aterosclerose, o CB2R, presente em menor concentração no SNC, está associado principalmente à modulação das respostas imunes (Jourdan; Godlewski; Kunos, 2016).

Por fim, a síntese e degradação dos endocanabinoides são reguladas por enzimas específicas. Entre as biossintéticas, destacam-se a N-acetil fosfatidiletanolamina fosfolipase C (NAPE-PLC), envolvida na síntese da anandamida, e a diacilglicerol lipase (DAGL), responsável pela produção do 2-AG.

Já entre as enzimas de degradação, incluem-se a amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) e a monoacilglicerol lipase (MAGL) (Volkow; Hampson; Baler, 2017).

## 2.8 Canabidiol (CBD) e aterosclerose

O avanço nas descobertas sobre os mecanismos moleculares da planta *Cannabis* incentivou pesquisas sobre seu potencial medicinal para doenças crônicas, incluindo a hipertensão e o diabetes (Dias, 2001; Weiss et al., 2006; Rajesh et al., 2010; Wheal et al., 2017; Kicman; Toczek, 2020; Flôr et al., 2024). Nesse contexto, destacam-se também estudos com a administração da *Cannabis* para doenças crônicas, como a aterosclerose (Guo et al., 2024).

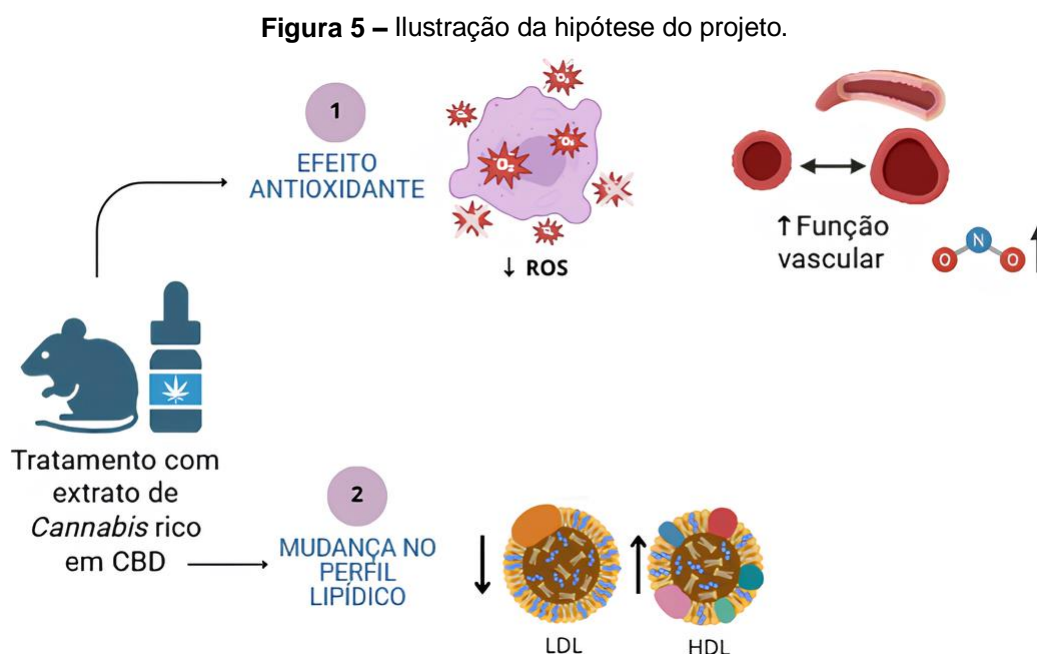
Estudos *in vitro* mostram que alguns extratos da *Cannabis sativa* e fitocanabinoides isolados, como o CBD (0.1–4  $\mu\text{M}$ ), inibem a endocitose de LDL oxidado por macrófagos de murinos, o que reduz a transformação desses macrófagos em células espumosas, características da aterosclerose (Musetti et al., 2024).

Estudo *in vivo* mostra que o tratamento por 16 semanas com CBD isolado (40 mg/kg) na dieta para camundongos apoE<sup>-/-</sup> com dieta hiperlipídica resultou em uma diminuição do colesterol total (CT), triglicerídeos (TG) e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), enquanto um aumento no colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) (He et al., 2024). Essa melhora no perfil lipídico foi associada à ativação do receptor PPAR $\gamma$ , responsável pela regulação e homeostase do metabolismo lipídico. A ativação do receptor aumenta a expressão de ABCA1 e ABCG1, transportadores de colesterol que favorecem a formação de HDL, promovendo o transporte reverso do colesterol e reduzindo a formação de células espumosas e placas ateroscleróticas (O'Sullivan, 2016; He et al., 2024).

Em experimentos *in vivo*, camundongos apoE<sup>-/-</sup> receberam CBD de pureza 99,9% pela dieta, na dose de 40 mg/kg/dia, durante 16 semanas, o que também diminuiu os danos endoteliais provocados pela aterosclerose (*ex vivo*) (He et al., 2024). Já nos ensaios *in vitro*, macrófagos murinos (RAW264.7) e humanos (THP-1) foram expostos a CBD (2, 5 e 10  $\mu\text{M}$ ) por 24 h, na presença de LDL oxidado, resultando na regulação da homeostase do colesterol e do metabolismo lipídico,

com redução da formação de células espumosas, além de modulação do perfil inflamatório, diminuindo citocinas pró-inflamatórias (NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18) e aumentando a expressão da citocina anti-inflamatória IL-10 (He et al., 2024).

Nesse contexto, a hipótese deste estudo é que o tratamento de camundongos apoE<sup>-/-</sup> com extrato da cannabis rico em CBD contribua para a melhora da função endotelial e do perfil lipídico, por meio da diminuição dos níveis de LDL e VLDL plasmáticos, promovendo a redução da deposição lipídica nas paredes vasculares (Figura 5).



**Figura 5** - Ilustração da hipótese do projeto. O tratamento crônico com o extrato da *Cannabis sativa* rica em canabidiol (CBD) em camundongos com aterosclerose (apoE) promoveria: (1) **Efeito antioxidante** (diminui ROS; aumenta NO; melhora a reatividade vascular); (2) **Efeito no perfil lipídico** (menos LDL e VLDL, mais HDL, menos células espumosas). Fonte: Autor utilizando programa *Biorender*, 2025.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Geral

Analisar os efeitos do tratamento crônico com extrato da *Cannabis sativa* rico em CBD em modelo murino de aterosclerose (camundongos apoE<sup>-/-</sup>).

### 3.2 Específicos

Avaliar os efeitos do tratamento crônico com extrato da *Cannabis* rico em CBD, por gavagem intragástrica em camundongos ateroscleróticos (geneticamente modificados) apoE<sup>-/-</sup> sobre os seguintes parâmetros:

- Função vascular por meio de estudo da reatividade vascular em anéis de artéria aorta isoladas;
- Perfil bioquímico plasmático (colesterol total, HDL enzimático e colesterol não-HDL) com kits comerciais colorimétricos.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Delineamento experimental

Os animais foram divididos em três grupos experimentais:

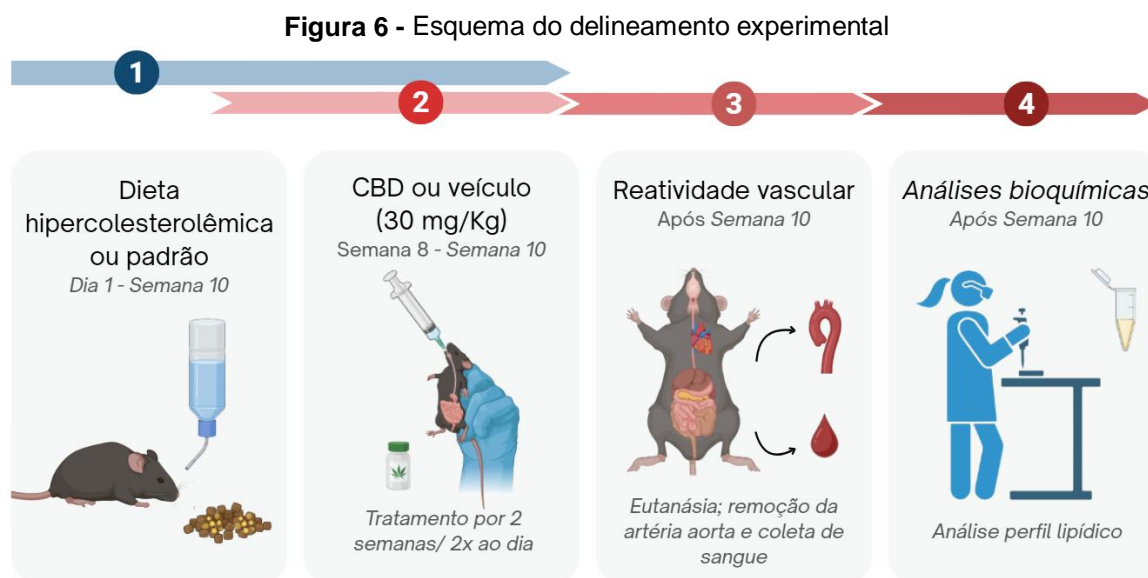
**Grupo 1 (C57A):** camundongos MACHOS controle (WT) com dieta padrão que receberam veículo;

**Grupo 2 (APOE<sub>A</sub>):** camundongos MACHOS apoE<sup>-/-</sup> com dieta aterogênica que receberam veículo azeite;

**Grupo 3 (APOE<sub>CBD</sub>):** camundongos MACHOS apoE<sup>-/-</sup> com dieta aterogênica que receberam tratamento com CBD;

A partir de 8 semanas de vida os animais iniciaram a dieta com ração padrão (WT) ou aterogênica (apoE<sup>-/-</sup>) durante 10 semanas, sem restrição. Ao completarem 8 semanas de dieta, foi iniciado o tratamento oral com veículo (azeite de oliva extra virgem) ou extrato rico em canabidiol, durante duas semanas, 2x/dia via gavagem na dose de 30mg/kg. O óleo de CBD foi diluído em azeite de oliva extra virgem de modo que o volume a ser administrado não ultrapasse 300 microlitros (ou 0,3 mL). Ao final das 10 semanas de dieta, sendo as últimas duas de tratamento, os animais foram eutanasiados com uma sobredose de anestésico (225mg/kg de cetamina; 30mg/Kg de xilazina) de acordo com o recomendado pela Resolução Normativa N° 37/2018 CONCEA/MCTI (Brasil, 2018). Uma vez constatada a ausência de reflexos, foi realizada uma toracotomia para coleta de sangue para análises

bioquímicas e exérese da artéria aorta para reatividade vascular.



**Figura 6 - (1) Dieta hipercolesterolêmica ou padrão:** os camundongos iniciaram a dieta hipercolesterolêmica ou padrão com 8 semanas de idade. Essa dieta se estendeu por 10 semanas, incluindo as semanas de tratamento com CBD ou com veículo. **(2) Tratamento com CBD ou veículo (30 mg/kg):** Na 8ª semana de dieta, iniciou-se o tratamento por gavagem intragástrica. O veículo foi azeite, e utilizado pelos grupos 1 e 2, na mesma dose de 30 mg/kg. O fim do tratamento coincidiu com o da dieta dos animais, na 10ª semana. **(3) Reatividade vascular:** ao fim da 10ª semana da dieta, realizamos a eutanásia do animal com uma sobredose de anestésico, e ocorre a retirada do sangue para perfil bioquímico e retirada da artéria aorta para reatividade vascular. **(4) Perfil bioquímico:** após a eutanásia, realizamos os experimentos de perfil bioquímico. Fonte: Autoral, baseado no programa *Biorender*, 2025.

## 4.2 Local e animais

Nesta pesquisa, foram utilizados camundongos machos (*Mus musculus*) hipercolesterolêmicos nocautes para a apolipoproteína E (linhagem apoE<sup>-/-</sup>) (n = 14) (Plump et al., 1992), com 8 semanas de idade e seus respectivos controles *wild type* (WT, C57BL/6) (n = 12), pesando entre 20g e 30g, provenientes do Biotério do Laboratório de Controle Neural da Circulação e Hipertensão Arterial - LACONCHA da UFPB. Foram utilizados animais isogênicos, provenientes de cruzamentos *inbred*, mantidos em estante com circulação e exaustão de ar, em gaiolas com no máximo 5 animais, sob controle de temperatura (21±1°C) e luminosidade (ciclo

claro/escuro de 12/12 horas). Os animais tiveram livre acesso à água (garrafas de polietileno com bicos de aço inoxidável posicionadas na parte superior da gaiola) e à ração. Os animais apoE<sup>-/-</sup> receberam ração hipercolesterolêmica (Rhoster, São Paulo, Brasil), com 40% de calorias em forma de gordura e 1,5% de colesterol, e os animais WT receberam ração padrão para roedores. A criação, o manuseio e todos os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com as orientações e a aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPB (CEUA nº 8063011125).

### **4.3 Tratamento com extrato de *Cannabis* rico em Canabidiol (CBD)**

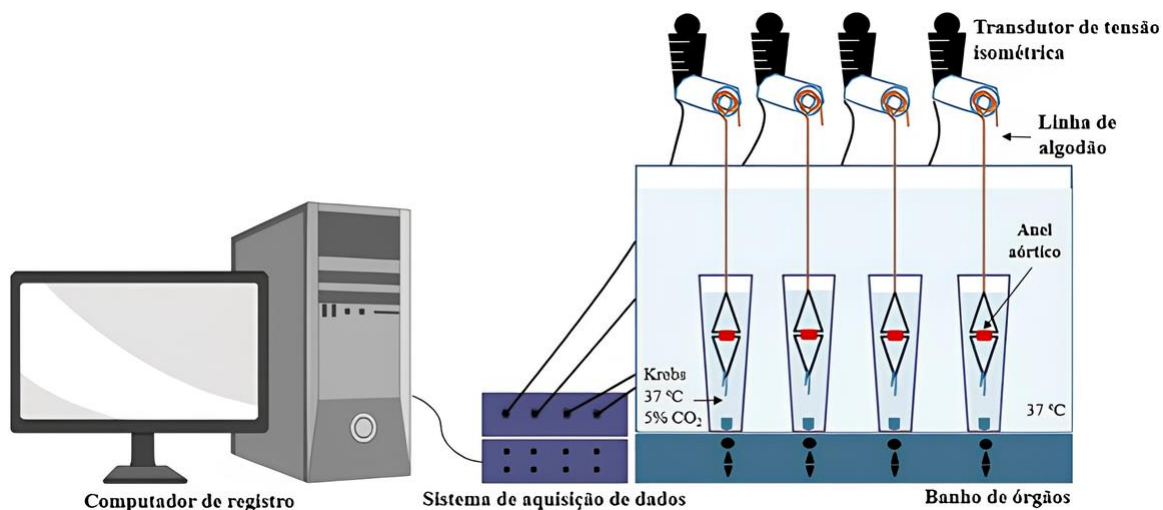
O extrato da *Cannabis sativa* rico em canabidiol (EC<sub>(CBD)</sub>) foi fornecido pela Associação “Apoio à Pesquisa e Pacientes com uso de Cannabis Medicinal” (APEPI/ Rio de Janeiro RJ). O composto se apresenta em forma de óleo, de coloração amarelada e de boa solubilidade em meios apolares. Ele foi administrado para os animais experimentais do grupo APOE<sub>CBD</sub>, na dose ajustada de 30 mg/Kg, sendo baseado em estudos anteriores (Resstel et al., 2009; Souza, 2022; Flôr et al., 2024) ao qual foi administrado por gavagem de 12 em 12 horas por um período de 14 dias (Flôr et al., 2024). Para os grupos C57<sub>A</sub> e APOE<sub>A</sub>, foi administrado o veículo (Azeite de oliva) também na dose de 30 mg/kg, admitindo que o EC<sub>(CBD)</sub> (APEPI/Rio de Janeiro, RJ) possui azeite de oliva como diluente.

### **4.4 Reatividade Vascular**

Após as duas semanas de tratamento com CBD ou veículo (30 mg/Kg), os camundongos foram eutanasiados por meio da administração de anestésico em doses letais (225mg/Kg de cetamina; 30mg/Kg de xilazina), foi feita uma toracotomia para obtenção da artéria aorta, que foi transferida para uma placa de Petri contendo solução nutritiva de Krebs (em mM: 115 NaCl; 4,7 KCl; 1,2 MgSO<sub>4</sub>; 1,2 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; 25 NaHCO<sub>3</sub>; 11,1 glucose; 2,5 CaCl<sub>2</sub>), gaseificado com 95% de O<sub>2</sub> e 5% de CO<sub>2</sub>, pH de 7,4 e 37°C, e então o vaso foi dissecado para retirar o máximo possível de tecido adiposo perivascular e após isso foi seccionado em anéis com comprimento de aproximadamente 3mm. Em seguida, os anéis foram inseridos em

hastes de aço inoxidável em formato de triângulo atravessando o lúmen do vaso. As hastes com os anéis aórticos foram colocadas em cubas contendo 10 ml da solução de Krebs e da mistura carbogênica, mantidas à 37°C no banho-maria. As hastes foram fixadas na extremidade inferior e, na extremidade superior, foram conectadas a um transdutor de força (76-0032 series, Panlab,S.L., Harvard Apparatus Spain). O transdutor foi conectado a um computador por meio do sistema de aquisição de dados Lab Chart - PowerLab (software versão 8, ADInstruments, Massachusetts, EUA) (Figura 7).

**Figura 7 - Ilustração da reatividade vascular**



**Figura 7** – À direita: ilustração do sistema computadorizado de registro dos dados. Esquerda: Ilustração do sistema de banho de órgãos. As hastes de aço inoxidável são colocadas no lúmen de anéis da artéria aorta, e à medida que a artéria contrai ou relaxa, por meio de substâncias adicionadas, a tensão da linha de algodão aumenta ou diminui. Essa tensão é captada por um transdutor de tensão, ligado ao computador, que exibe, em tempo real, os gráficos dessa oscilação. Com os dados de tensão, tanto de contração quanto de relaxamento, é possível construir uma curva concentração-resposta para FEN (vasoconstritor) e ACh ou NPS (vasodilatadores). Fonte: Fernandes-Costa, 2024.

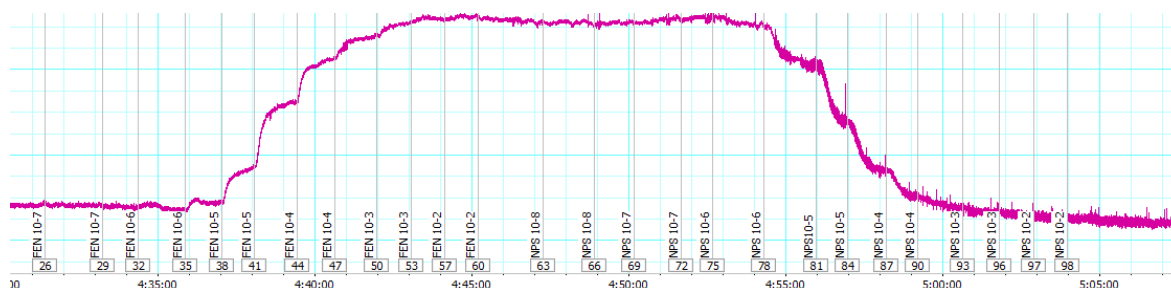
A primeira etapa, denominada estabilização, consistiu na lavagem dos anéis a cada 15 minutos por 60 minutos, mantendo-os sob uma tensão basal de 0,5 g. Na

segunda etapa, chamada teste de viabilidade, avaliou-se a capacidade contrátil dos anéis em resposta à adição de KCl (125 mM), um agente despolarizante que promove a entrada de íons de cálcio no músculo liso vascular, desencadeando a contração (McLaughlin et al., 2023). Para isso, foram adicionados 420 µL de KCl (125 mM) para uma pré-sensibilização de 15 minutos. Após os 15 minutos, os anéis foram lavados quatro vezes com solução de Krebs, aguardando-se o retorno à tensão basal e, em seguida, mais 15 minutos. Em seguida, aplicaram-se novamente 420 µL de KCl (125 mM) por 30 minutos, momento em que a contração deveria chegar, pelo menos, ao dobro da tensão basal. Posteriormente, cada cuba foi lavada três vezes com solução de Krebs, aguardando-se o retorno à tensão basal e o tempo adicional de 30 minutos. Em seguida, adicionamos 10 µL de fenilefrina (10 µM), um agonista  $\alpha_1$ -adrenérgico que atua sobre receptores  $\alpha_1$  presentes no músculo liso vascular, promovendo vasoconstrição (McLaughlin et al., 2023). A viabilidade do tecido foi confirmada pela contração induzida pela fenilefrina, sendo considerado viável o anel aórtico cuja contração fosse superior a 50% da contração máxima induzida pelo KCl.

A terceira etapa correspondeu ao teste de endotélio, realizado para avaliar a integridade endotelial. Após a contração induzida pela fenilefrina, aguardou-se a formação de um platô por aproximadamente 2 minutos; em seguida, adicionaram-se 5µL de acetilcolina (10 µM) — substância que estimula a liberação de óxido nítrico (NO) pelo endotélio vascular, promovendo vasodilatação (McLaughlin et al., 2023). O grau de relaxamento obtido após a adição de acetilcolina foi utilizado como parâmetro para avaliar a funcionalidade do endotélio: valores superiores a 50% indicaram endotélio funcional, enquanto valores inferiores a 50% indicaram disfunção ou ausência de endotélio (Balarini et al., 2013). Após a verificação da presença ou ausência de endotélio, as cubas foram lavadas com solução de Krebs, aguardando-se o retorno à tensão basal e a estabilização por 30 minutos. A quarta etapa consistiu na construção das curvas cumulativas de concentração-resposta. Foram construídas curvas de contração com fenilefrina ( $10^{-10}$  a  $3 \times 10^{-5}$  M) em anéis com e sem endotélio funcional. Para a avaliação do relaxamento, foram obtidas curvas concentração-resposta à acetilcolina ( $10^{-10}$  a  $3 \times 10^{-5}$  M) em anéis com

endotélio funcional. Nos anéis sem endotélio funcional, o relaxamento foi avaliado por meio de curvas ao nitroprussiato de sódio ( $10^{-12}$  a  $3 \times 10^{-5}$  M), um doador de óxido nítrico (NO). Em ambos os casos, os anéis foram previamente contraídos com fenilefrina ( $10 \mu\text{M}$ ). O intervalo entre a aplicação das concentrações e dos volumes demorou por volta de 2 minutos. A figura 8 apresenta as variações de tensão, correspondentes às curvas concentração-resposta criadas no trabalho.

**Figura 8** - Curva concentração-resposta da FEN e NPS em anel de artéria aorta sem endotélio



**Figura 8** – Curva concentração-resposta da FEN e NPS. Volumes e concentrações crescentes de FEN e NPS foram colocadas em cubas com anéis de artéria aorta, nas quais produziram efeitos de contração (aumento da tensão) e relaxamento (diminuição da tensão), o que produziu o efeito de curva. Fonte: Autoral baseada no Software *LabChart 8*, 2025.

#### 4.5 Perfil bioquímico

Na análise do perfil bioquímico, foram determinadas as concentrações plasmáticas de colesterol total, de HDL e de colesterol não-HDL. Após a eutanásia, foram retirados os pulmões, o que gerou um grande fluxo de sangue para a cavidade torácica. Esse sangue foi coletado com uma ponteira contendo heparina, e centrifugado por 10 minutos, 5000 rpm, na temperatura de  $25^{\circ}\text{C}$ . Em seguida, foi retirado o sobrenadante (soro) e armazenado no congelador em temperatura de  $-4^{\circ}\text{C}$ . Para a medida das concentrações do colesterol total e HDL, foram utilizados kits comerciais colorimétricos (Bioclin®, Quibasa, Brasil), de acordo com as orientações do fabricante na bula e conforme previamente padronizado (Carvalho, 2021). As leituras foram feitas em espectrofotômetro de placa (Biotek Synergy HTX) posteriormente tabuladas e calculadas as concentrações a partir da solução padrão contida no kit. Os valores de colesterol não-HDL foram obtidos pela subtração dos valores do colesterol total e do HDL.

## 4.6 Análise estatística

Para as análises, foi utilizado o software *Graph Pad Prism 8.0®*, e os resultados foram representados como média  $\pm$  erro padrão da média. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk, e a grande maioria dos parâmetros seguiu distribuição normal, sendo analisados por ANOVA One-Way seguida do pós-teste de Tukey. A única exceção foi o parâmetro EC50 da fenilefrina (FEN) no vaso sem endotélio funcional, que não seguiu distribuição normal e foi analisado pelo teste de Kruskal-Wallis. Em todos os casos, as diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

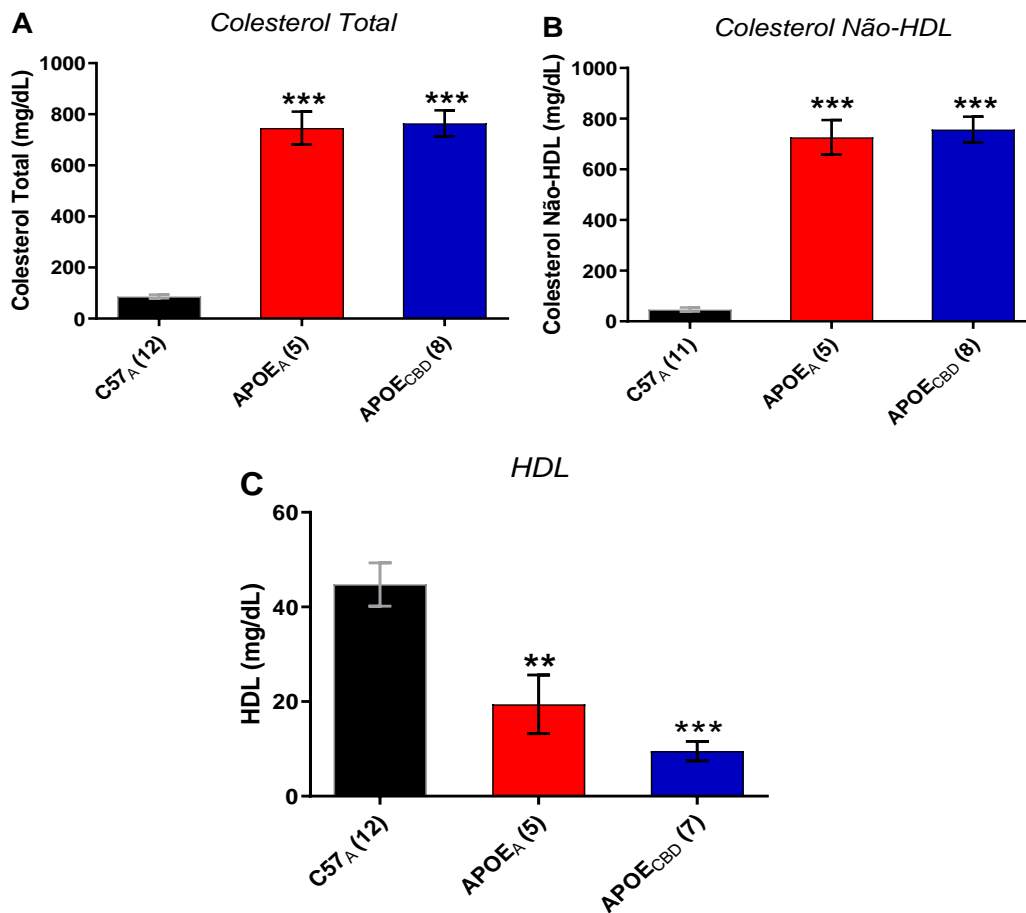
### 5.1 Perfil lipídico

O gráfico 1 abaixo mostra as concentrações de colesterol total (painel A); de colesterol não-HDL (painel B) e de colesterol HDL (HDL) (painel C) para os três grupos experimentais (C57<sub>A</sub>, APOE<sub>A</sub> e APOE<sub>CBD</sub>). Já a tabela 1 apresenta os valores de média  $\pm$  erro padrão da média (EPM) para os mesmos parâmetros citados acima, referentes aos mesmos três grupos experimentais.

Observou-se que os grupos APOE<sub>A</sub> e APOE<sub>CBD</sub> apresentaram aumento significativo dos parâmetros de colesterol total e não-HDL, em relação ao grupo controle (C57<sub>A</sub>). Contudo, o tratamento com o CBD não provocou diferença significativa dos parâmetros de colesterol total e não-HDL, em relação ao grupo não tratado (APOE<sub>A</sub>) (Gráfico 1, Tabela 1).

Em relação ao colesterol HDL, os grupos APOE<sub>A</sub> e APOE<sub>CBD</sub> apresentaram redução significativa, em relação ao grupo controle (C57<sub>A</sub>). Porém, o tratamento com o CBD não provocou diferença significativa no parâmetro de colesterol HDL em relação ao grupo não tratado (APOE<sub>A</sub>) (Gráfico 1, Tabela 1).

**Gráfico 1** - Representação do perfil lipídico para os parâmetros de colesterol total, não-HDL e HDL nos grupos C57<sub>A</sub> (controle); APOE<sub>A</sub> e APOE<sub>CBD</sub>.



**Gráfico 1:** Valores representados como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM) (\*\*  $p < 0,01$  vs. C57<sub>A</sub>); (\*\*\*)  $p < 0,001$  vs. C57<sub>A</sub>). Análise utilizada - One-way ANOVA, seguida do pós-teste de Tukey. Fonte: Autoral utilizando o Software *Graph Pad Prism 8.0.*, 2026.

**Tabela 1 -** Valores médios das concentrações de colesterol total, colesterol HDL e colesterol não-HDL (mg/dL) para os três grupos experimentais (C57<sub>A</sub>, APOE<sub>A</sub> e APOE<sub>CBD</sub>).

	<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	<b>HDL (mg/dL)</b>	<b>Não-HDL (mg/dL)</b>	<b>n</b>
<i>C57<sub>A</sub></i>	86,61 ± 7,20	44,75 ± 4,57	46,47 ± 7,90	11-12
<i>APOE<sub>A</sub></i>	746,1 ± 64,27 ***	19,43 ± 6,19 **	726,7 ± 68,06 ***	5
<i>APOE<sub>CBD</sub></i>	764,6 ± 50,80 ***	9,54 ± 2,05 ***	756,9 ± 50,99 ***	7-8

**Tabela 1:** Valores representados como média ± erro padrão da média (EPM) (\*\* p < 0,01 vs. *C57<sub>A</sub>*); (\*\*\*) p < 0,001 vs. *C57<sub>A</sub>*). Análise utilizada - One-way ANOVA, seguida do pós-teste de Tukey. Fonte: Autoral utilizando o Software *Graph Pad Prism 8.0.*, 2026.

## 5.2 Resposta vasoconstritora em anéis de artéria aorta com e sem endotélio funcional

### 5.2.1 Reatividade vascular provocada por fenilefrina (FEN) em anéis de artéria aorta com endotélio funcional

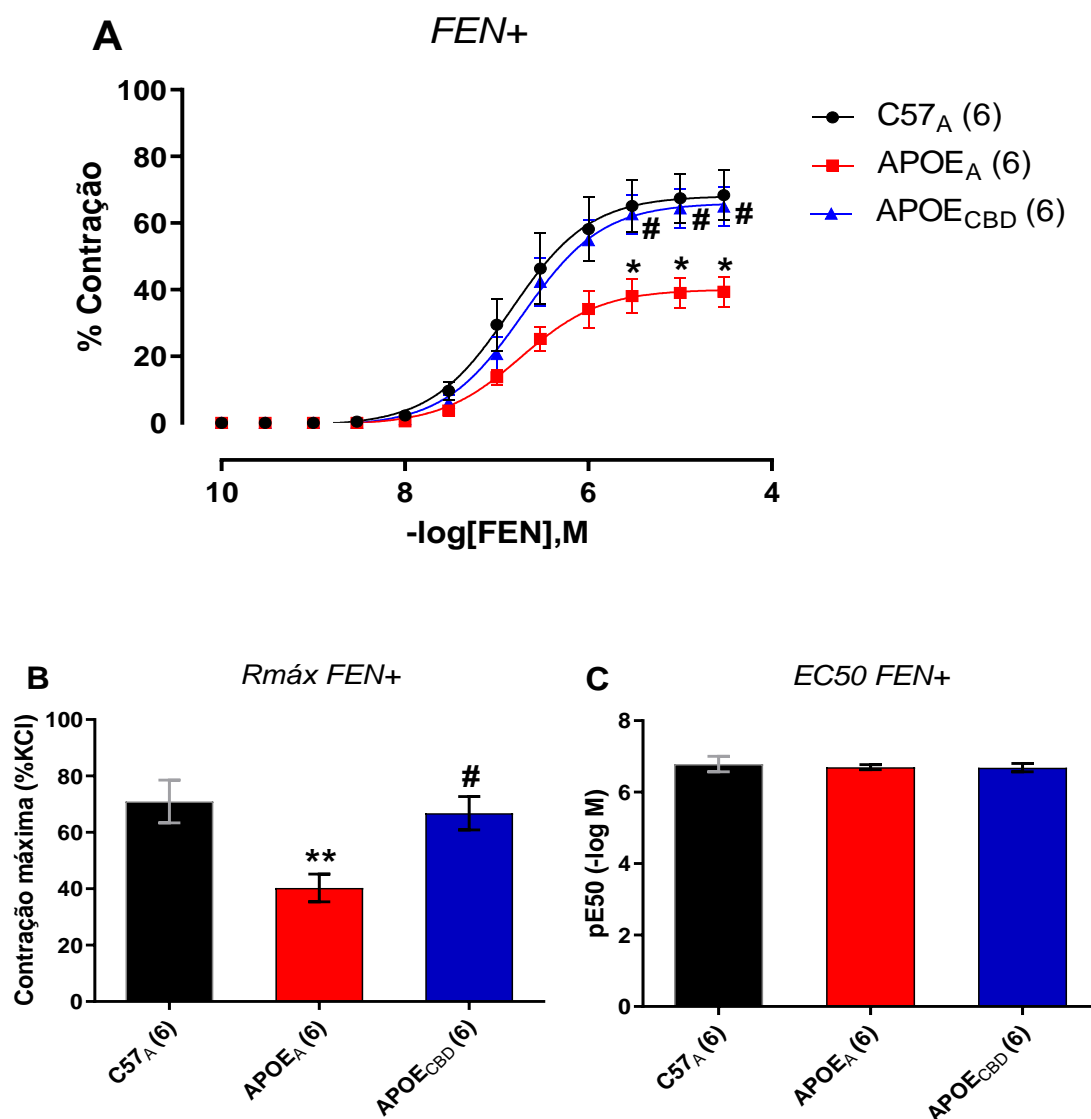
O gráfico 2 mostra a curva concentração-resposta à FEN (100 pM – 20 µM) (painel A), a resposta contrátil máxima (R<sub>máx</sub>) (painel B) e a potência (pEC<sub>50</sub>) (painel C) em anéis de artéria aorta com endotélio funcional isolado de camundongos. A tabela 2 apresenta os valores numéricos de R<sub>máx</sub> e pEC<sub>50</sub> para cada grupo.

Verificou-se que a FEN induziu contrações dependentes da concentração em todos os três grupos experimentais. Nas três últimas doses avaliadas, entretanto, o grupo não tratado (*APOE<sub>A</sub>*) apresentou uma redução significativa da contração em comparação ao controle (*C57<sub>A</sub>*). Por outro lado, os animais tratados com CBD (*APOE<sub>CBD</sub>*) exibiram aumento da resposta nessas mesmas concentrações em relação ao grupo *APOE<sub>A</sub>*.

Em relação à contração máxima (R<sub>máx</sub>) induzida pela FEN, o comportamento seguiu a tendência observada na curva concentração-resposta: o grupo *APOE<sub>A</sub>* apresentou menor R<sub>máx</sub> do que o controle *C57<sub>A</sub>*, enquanto o grupo *APOE<sub>CBD</sub>* exibiu aumento da R<sub>máx</sub> em relação ao grupo *APOE<sub>A</sub>*. Quanto ao pEC<sub>50</sub>, não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Tabela 2).

**Gráfico 2** - Efeito do CBD (30 mg/Kg) ou veículo (30 mg/Kg) sobre a vasoconstrição de artéria

aorta com endotélio funcional isolada de camundongos (C57 ou apoE<sup>-/-</sup>), em resposta à fenilefrina (FEN, 100 pM – 20 μM).



**Gráfico 2:** **A:** curva de concentração-resposta à FEN. Análise utilizada - Two-way ANOVA, seguida do pós-teste de Tukey. **B:** efeito da contração máxima em resposta à FEN (*Rmáx*). **C:** potência (*pEC50*) para FEN. (\*  $p < 0,05$  vs. C57<sub>A</sub>; \*\*  $p < 0,01$  vs. C57<sub>A</sub>; #  $p < 0,05$  vs. APOE<sub>A</sub>). Análise utilizada - One-way ANOVA, seguida do pós-teste de Tukey. Fonte: Autoral utilizando o Software *Graph Pad Prism 8.0.*, 2026.

**Tabela 2** - Valores de eficácia (*Emáx*) e potência (*pEC50*) para fenilefrina (FEN, 100 pM – 20 μM)

em anéis de artéria aorta com endotélio isolado de camundongos (C57 ou apoE<sup>-/-</sup>).

<b>Fenilefrina (E+)</b>			
	<b>R<sub>máx</sub> (%)</b>	<b>pEC<sub>50</sub> (-log M)</b>	<b>n</b>
C57 <sub>A</sub>	70,97 ± 7,56	6,79 ± 0,21	6
APOE <sub>A</sub>	40,30 ± 4,93 **	6,7 ± 0,07	6
APOE <sub>CBD</sub>	66,8 ± 5,92 #	6,7 ± 0,12	6

**Tabela 2:** Valores são apresentados como média ± EPM. (\* p < 0,05 vs. C57<sub>A</sub>; \*\* p < 0,01 vs. C57<sub>A</sub>; # p < 0,05 vs. APOE<sub>A</sub>). Análise utilizada - One-way ANOVA, seguida do pós-teste de Tukey. Fonte: Autoral utilizando o Software *Graph Pad Prism 8.0.*, 2026.

### 5.2.2 Reatividade vascular provocada por fenilefrina (FEN) em anéis de artéria aorta sem endotélio funcional

O Gráfico 3 apresenta a curva concentração–resposta à FEN (100 pM – 20 µM) (painel A), a contração máxima (painel B) e o pEC<sub>50</sub> (painel C) em anéis de aorta sem endotélio funcional. A tabela 3 mostra os valores numéricos de R<sub>máx</sub> e pEC<sub>50</sub> para cada grupo.

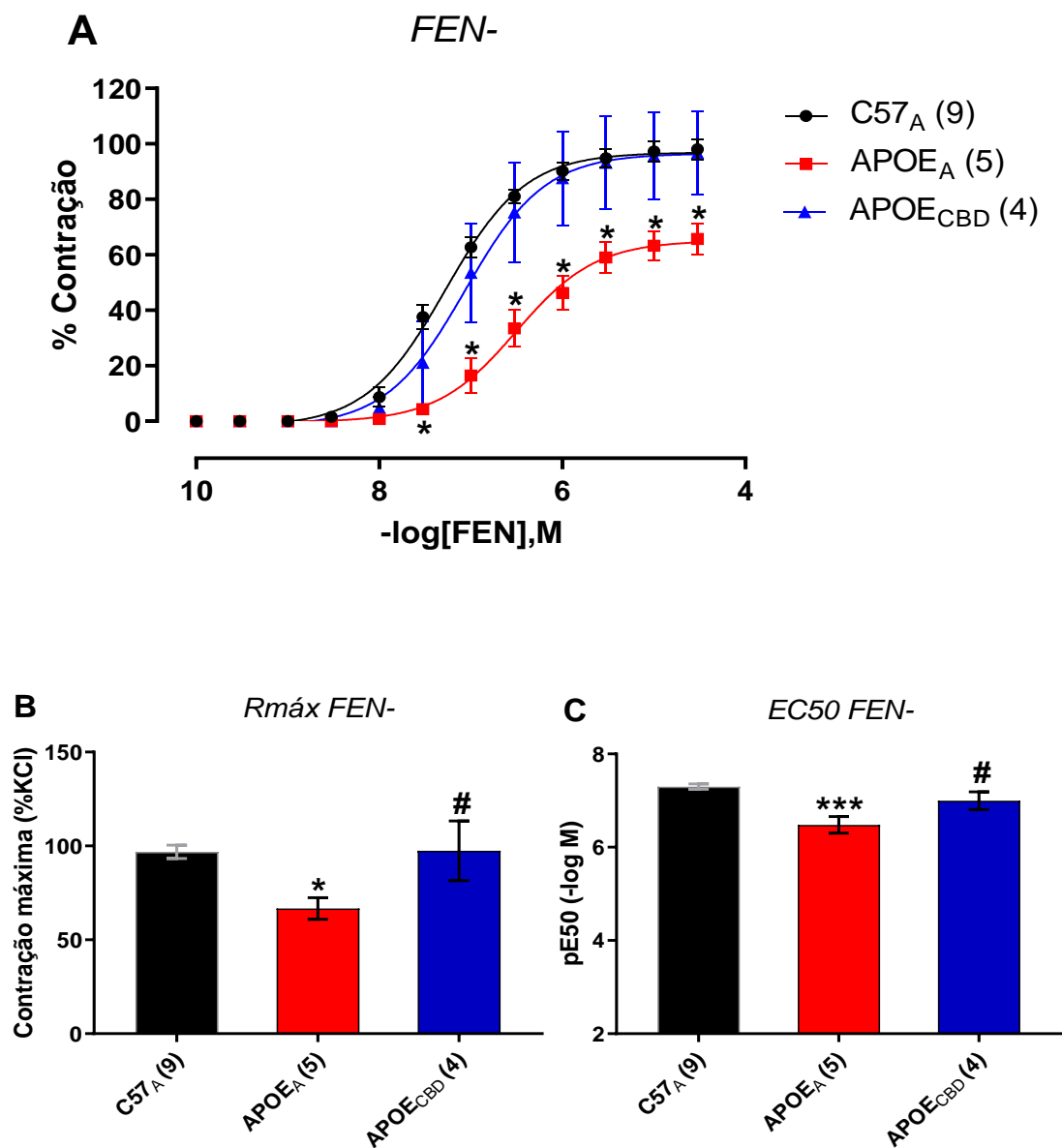
Foi verificado que a FEN provocou aumentos graduais da contração nos três grupos. A partir da sexta concentração, porém, o grupo não tratado (APOE<sub>A</sub>) exibiu redução significativa da reatividade em comparação ao controle (C57<sub>A</sub>). Já o tratamento com CBD (APOE<sub>CBD</sub>), quando analisado dose a dose, alterou a resposta em relação ao APOE<sub>A</sub> (Gráfico 3, painel A).

Ao observar os parâmetros da curva concentração-resposta, confirmou-se a menor reatividade do grupo APOE<sub>A</sub> frente ao controle, bem como o aumento da resposta após a administração de CBD, conforme indicado pelo R<sub>máx</sub> (Gráfico 4, Painel B; Tabela 4).

Quanto ao pEC<sub>50</sub>, houve redução significativa da potência no grupo não tratado em relação ao controle, enquanto o grupo tratado com CBD apresentou aumento expressivo em comparação ao APOE<sub>A</sub> (Gráfico 4, Painel C; Tabela 3).

**Gráfico 3** - Efeito do CBD (30 mg/Kg) ou veículo (30 mg/Kg) sobre a vasoconstrição de artéria

aorta sem endotélio funcional isolada de camundongos (C57 ou apoE<sup>-/-</sup>), em resposta à fenilefrina (FEN, 100 pM – 20 μM).



**Gráfico 3:** **A:** curva concentração-resposta à FEN. Análise utilizada - Two-way ANOVA, seguida do pós-teste de Tukey. **B:** efeito da contração máxima em resposta à FEN ( $R_{máx}$ ). **C:** potência ( $pEC_{50}$ ) para FEN. (\*  $p < 0,05$  vs. C57<sub>A</sub>; \*\*\*  $p < 0,001$  vs. C57<sub>A</sub>; #  $p < 0,05$  vs. APOE<sub>A</sub>). Análise utilizada - One-way ANOVA, seguida do pós-teste de Tukey. Fonte: Autoral utilizando o Software Graph Pad Prism 8.0., 2026.

**Tabela 3** - Valores de eficácia ( $E_{máx}$ ) e potência ( $pEC_{50}$ ) para fenilefrina (FEN, 100 pM – 20

$\mu\text{M}$ ) em anéis de artéria aorta sem endotélio isolado de camundongos (C57 ou apoE<sup>-/-</sup>).

<b>Fenilefrina (E-)</b>			
	<b>R<sub>máx</sub> (%)</b>	<b>pEC50 (-log M)</b>	<b>n</b>
C57 <sub>A</sub>	96,83 ± 3,55	7,30 ± 0,06	9
APOE <sub>A</sub>	66,70 ± 5,75 *	6,48 ± 0,18 ***	5
APOE <sub>CBD</sub>	97,43 ± 15,83 #	7,00 ± 0,19 #	4

**Tabela 3:** Valores são apresentados como média ± EPM. (\* p < 0,05 vs. C57<sub>A</sub>; \*\*\* p < 0,001 vs. C57<sub>A</sub>; # p < 0,05 vs. APOE<sub>A</sub>). Análise utilizada - One-way ANOVA, seguida do pós-teste de Tukey. Fonte: Autoral utilizando o Software *Graph Pad Prism 8.0.*, 2026.

### 5.3 Resposta vasodilatadora em anéis de artéria aorta de camundongos com e sem endotélio funcional

#### 5.3.1 Reatividade vascular provocada por acetilcolina (ACh) em anéis de artéria aorta de camundongos com endotélio funcional

O Gráfico 4 mostra a curva concentração-resposta à ACh (100 pM – 20  $\mu\text{M}$ ) (painel A), a resposta máxima de relaxamento (R<sub>máx</sub>) (painel B) e a potência (pEC50) (painel C) em anéis de artéria aorta com endotélio funcional isolada de camundongos. A tabela 4 mostra os valores numéricos de R<sub>máx</sub> e pEC50 para cada grupo.

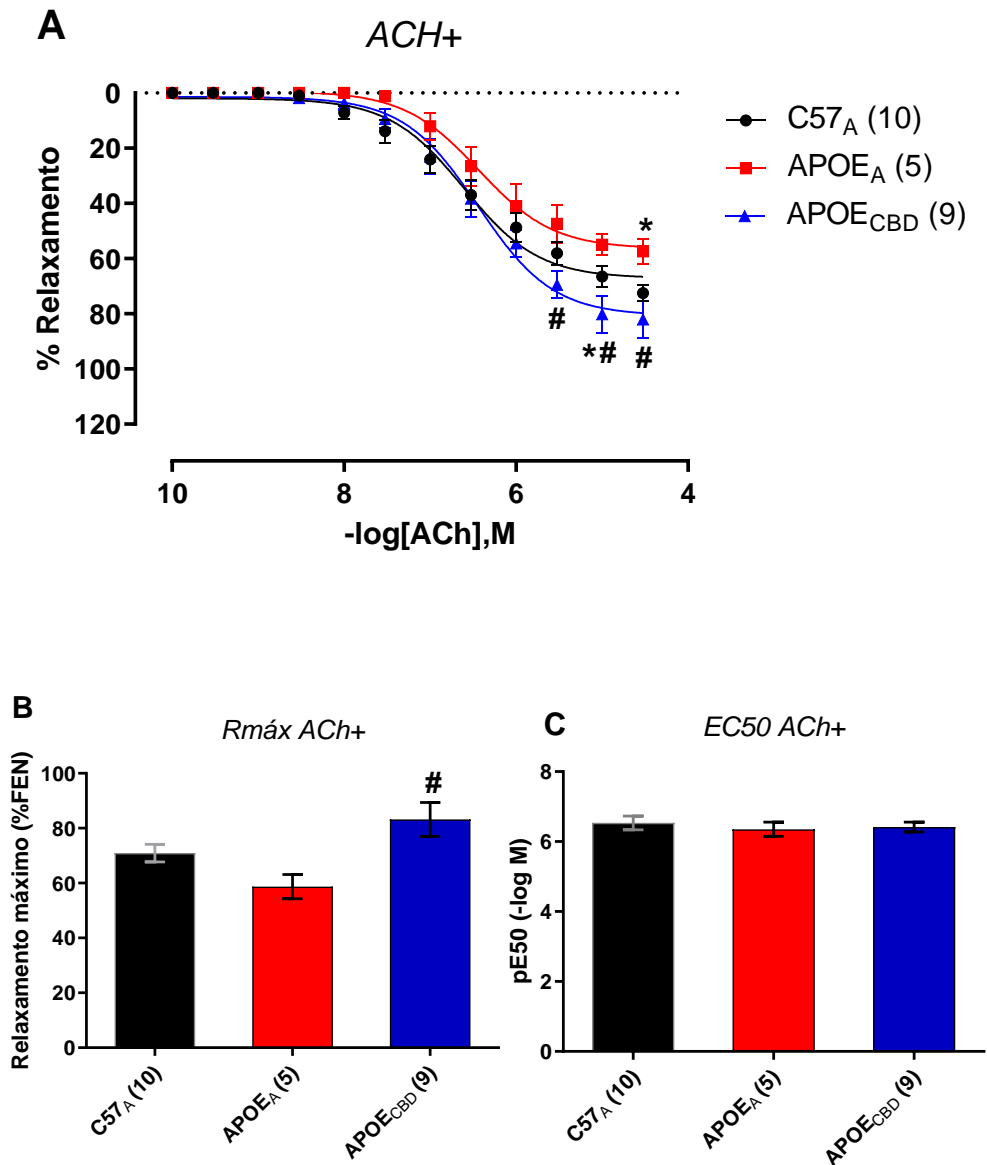
Observou-se que a ACh (100 pM – 20  $\mu\text{M}$ ) promoveu relaxamentos proporcionais ao aumento das concentrações nos três grupos estudados. Apenas na dose final o grupo não tratado (APOE<sub>A</sub>) apresentou relaxamento significativamente maior em comparação ao controle (C57<sub>A</sub>). Já os animais que receberam CBD (APOE<sub>CBD</sub>) demonstraram elevação da resposta nas três últimas concentrações em relação ao grupo APOE<sub>A</sub>. Ainda assim, ao analisar a curva completa de concentração-resposta, não houve diferença estatística entre os grupos.

Em relação ao relaxamento máximo induzido por ACh, observa-se a

ausência de diferença entre o grupo não tratado (APOE<sub>A</sub>) e o grupo controle (C57<sub>A</sub>). Entretanto, ao comparar o grupo tratado com CBD ao não tratado, foi verificado aumento significativo do relaxamento. Por fim, no gráfico 4 painel C e na mesma tabela, referentes ao pEC50, não foram identificadas variações relevantes entre os grupos avaliados.

**Gráfico 4** - Efeito do CBD (30 mg/Kg) ou veículo (30 mg/Kg) sobre a vasorelaxamento de artéria aorta com endotélio funcional isolada de camundongos (C57 ou apoE<sup>-/-</sup>), em resposta à ACh

(ACh, 100 pM – 20 μM).



**Gráfico 4:** **A:** curva concentração-resposta à ACh. Análise utilizada - Two-way ANOVA, seguida do pós-teste de Tukey. **B:** efeito do relaxamento máximo em resposta à ACh (*Rmáx*). **C:** potência (*pEC50*) para ACh. (# *p* < 0,05 vs. APOE<sub>A</sub>). Análise utilizada - One-way ANOVA, seguida do pós-teste de Tukey. Fonte: Autoral utilizando o Software *Graph Pad Prism 8.0.*, 2026.

**Tabela 4** - Valores de eficácia (*Emáx*) e potência (*pEC50*) para acetilcolina (ACh, 100 pM – 20 μM) em anéis de artéria aorta com endotélio isolado de camundongos (C57 ou apoE<sup>-/-</sup>).

	<b>Acetilcolina (E+)</b>		
	<b>Rmáx (%)</b>	<b>pEC50 (-log M)</b>	<b>n</b>
C57 <sub>A</sub>	70,93 ± 3,20	6,53 ± 0,20	10
APOE <sub>A</sub>	58,70 ± 4,40	6,35 ± 0,20	5
APOE <sub>CBD</sub>	83,22 ± 6,17 #	6,41 ± 0,14	9

**Tabela 4:** Valores são apresentados como média ± EPM. (# p < 0,05 vs. APOE<sub>A</sub>). Análise utilizada - One-way ANOVA, seguida do pós-teste de Tukey. Fonte: Autoral utilizando o Software *Graph Pad Prism 8.0.*, 2026.

### 5.3.2 Reatividade vascular provocada por nitroprussiato de sódio (NPS) em anéis de artéria aorta sem endotélio funcional

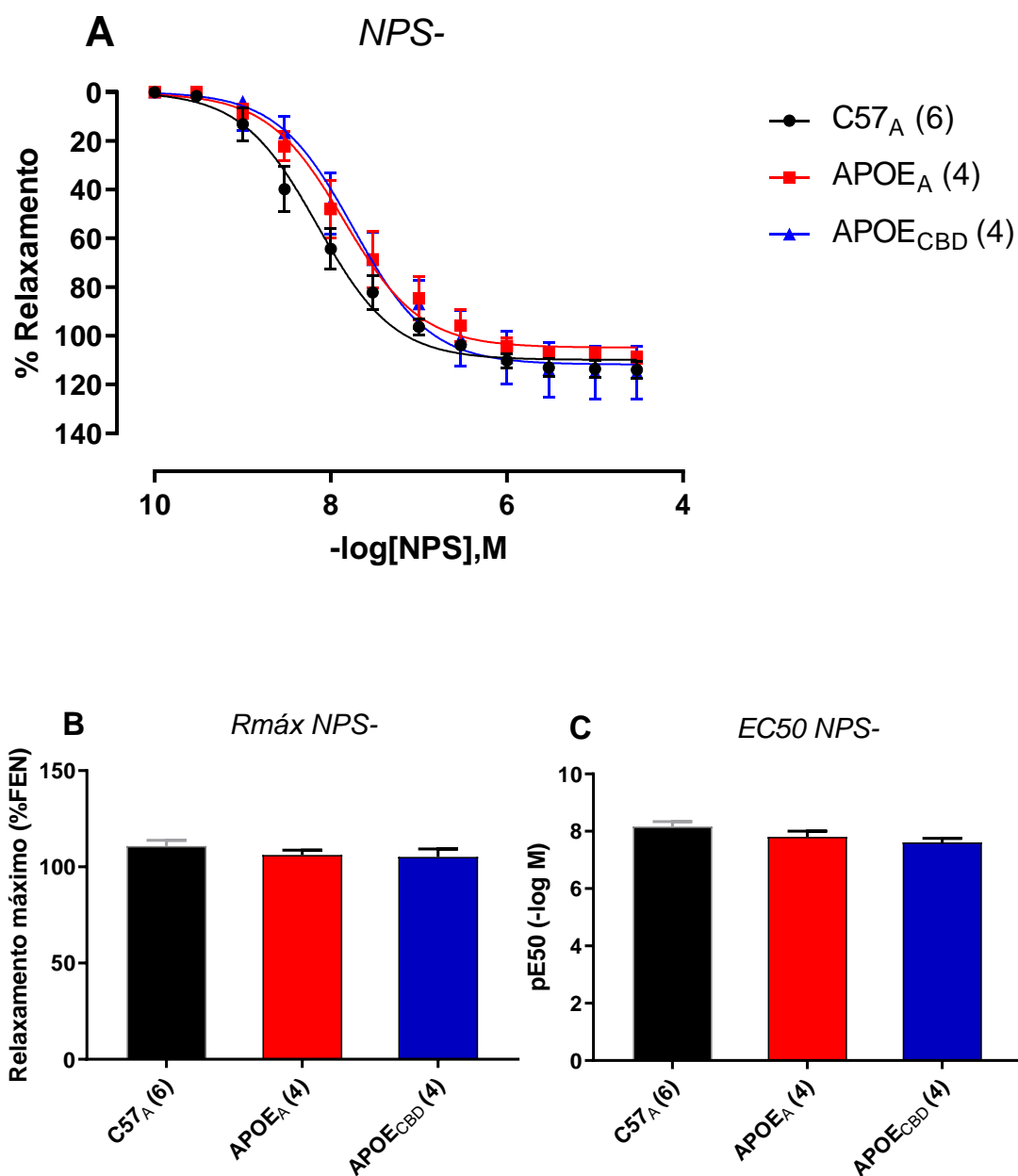
O Gráfico 5 apresenta a curva concentração–resposta ao NPS (painel A), o relaxamento máximo (Rmáx) (painel B) e o pEC50 (painel C) em anéis de aorta sem endotélio funcional. A tabela 5 mostra os valores numéricos de Rmáx e pEC50 para cada grupo.

O NPS (10 pM – 20 μM) promoveu relaxamentos dependentes da concentração em todos os grupos. Para análise da curva concentração-resposta, não houve diferença significativa entre o grupo não tratado (APOE<sub>A</sub>) e o controle (C57<sub>A</sub>), assim como o tratamento com CBD (APOE<sub>CBD</sub>) não modificou a resposta em comparação ao grupo APOE<sub>A</sub>. A análise da curva completa confirma a ausência de alterações induzidas pela NPS.

Da mesma forma, os valores de relaxamento máximo (Tabela 5) e de pEC50 (Tabela 5) também não diferiram entre os grupos experimentais.

**Gráfico 5** - Efeito do CBD (30 mg/Kg) ou veículo (30 mg/Kg) sobre a vasorelaxamento de artéria

aorta sem endotélio funcional isolada de camundongos (C57 ou apoE<sup>-/-</sup>), em resposta ao NPS (NPS, 100 pM – 20 μM).



**Gráfico 5:** **A:** curva concentração-resposta à FEN. Análise utilizada - Two-way ANOVA, seguida do pós-teste de Tukey. **B:** efeito do relaxamento máximo em resposta ao NPS (*Rmáx*). **C:** potência (*pEC50*) para NPS. Análise utilizada - One-way ANOVA, seguida do pós-teste de Tukey. Fonte: Autoral utilizando o Software *Graph Pad Prism 8.0.*, 2026.

**Tabela 5** - Valores de eficácia (*Emáx*) e potência (*pEC50*) para nitroprussiato de sódio (NPS), 35

100 pM – 20 µM) em anéis de artéria aorta sem endotélio isolado de camundongos (C57 ou apoE<sup>-/-</sup>).

	<b>Nitroprussiato de sódio (E-)</b>		
	<b>R<sub>máx</sub> (%)</b>	<b>pEC50 (-log M)</b>	<b>n</b>
C57 <sub>A</sub>	110,8 ± 3,07	8,16 ± 0,17	6
APOE <sub>A</sub>	106,2 ± 2,53	7,80 ± 0,20	4
APOE <sub>CBD</sub>	105,2 ± 4,12	7,61 ± 0,13	4

**Tabela 5:** Valores são apresentados como média ± EPM. Análise utilizada - One-way ANOVA, seguida do pós-teste de Tukey. Fonte: Autoral utilizando o Software *Graph Pad Prism 8.0.*, 2026.

## 6 DISCUSSÃO

Nossos resultados mostraram um aumento marcante do colesterol total e do não-HDL, acompanhado de uma queda expressiva no HDL, quando comparados ao grupo controle C57BL/6 (C57<sub>A</sub>). Esse comportamento extremo do metabolismo lipídico é característico da ausência de apolipoproteína E, e também, já foi amplamente descrito na literatura (Lusis, 2000; Balarini et al., 2013; Leite, 2019; Golfaroush; Yellon; Davidson, 2020; Chan et al., 2016). Como a apoE é essencial para o *clearance* de lipoproteínas ricas em colesterol, sua deficiência leva naturalmente à hipercolesterolemia e à formação progressiva de placas ateroscleróticas (Pendse et al., 2009; Ilyas et al., 2022).

Ainda, o tratamento com extrato da *Cannabis* rico em CBD (30 mg/kg/ 2x ao dia/ 14 dias) não modificou os parâmetros lipídicos quando comparado ao grupo apoE<sup>-/-</sup> tratado com azeite (APOE<sub>A</sub>). Esse achado contrasta parcialmente com estudos anteriores, como os de He et al., 2024, que observaram redução de CT e LDL-C e aumento de HDL após 16 semanas de tratamento com CBD isolado (40 mg/kg/dia) por meio da dieta. A divergência pode ser explicada por fatores como o tempo de tratamento menor no presente estudo, o tipo de CBD utilizado (extrato vs. CBD isolado), bem como o nível da hipercolesterolemia.

O tempo de tratamento com CBD utilizado neste trabalho foi de apenas 14 dias, uma vez que trabalhos anteriores do nosso laboratório observaram redução da pressão arterial em ratos hipertensos tratados com o mesmo óleo da *Cannabis* (Flôr

et al., 2024). No entanto, outros estudos observaram melhora do perfil lipídico de animais com aterosclerose pelo tratamento com o CBD por 8 ou 16 semanas, período necessário para que ocorra modulação do metabolismo lipídico e ativação de vias como PPAR $\gamma$  e transportadores de colesterol (He et al., 2024).

Além disso, devemos considerar que o presente estudo utilizou um extrato de *Cannabis* rico em CBD (33,33 mg/mL), enquanto os trabalhos referenciados empregaram CBD purificado, o que pode alterar a biodisponibilidade e a farmacocinética do composto (Di Marzo; Piscitelli, 2015; Pacher; Kogan; Mechoulam, 2020).

Por fim, nossos animais apoE<sup>-/-</sup> apresentaram hipercolesterolemia severa, com valores extremamente elevados de colesterol total e não-HDL, condição que dificulta a reversão metabólica em curto prazo, mesmo diante de intervenções farmacológicas potencialmente benéficas (Zhang et al., 1992).

A ausência de efeito do CBD sobre o perfil lipídico não invalida seu potencial hipocolesterolêmico, mas sugere que o tempo de tratamento de 14 dias, na dose de 30 mg/Kg não foi suficiente para modular parâmetros metabólicos em um quadro tão agressivo de dislipidemia.

Em relação a vasomotricidade, os nossos resultados mostram que o grupo apoE<sup>-/-</sup> não tratado apresentou redução significativa da vasoconstrição à fenilefrina (FEN) em anéis de artéria aorta com endotélio funcional em comparação ao grupo C57BL/6, quanto ao parâmetro de resposta máxima à FEN (R<sub>máx</sub>). Já para os valores de potência (pEC<sub>50</sub>), não houve diferença entre os grupos APOE<sub>A</sub> e C57<sub>A</sub>. Para anéis sem endotélio, houve redução tanto para R<sub>máx</sub> quanto para o pEC<sub>50</sub> no grupo APOE<sub>A</sub> e C57<sub>A</sub>.

A FEN foi empregada no estudo por ser um agonista seletivo dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, amplamente utilizada na avaliação da função contrátil do músculo liso vascular. Sua ação promove vasoconstrição direta, permitindo investigar de forma específica a integridade da via  $\alpha_1$ -adrenérgica e a modulação exercida pelo endotélio (Aires, 2018; Rang, Dale, 2013; Silverthorn, 2017). Em modelos de aterosclerose, como o apoE<sup>-/-</sup>, a resposta à fenilefrina é particularmente relevante, uma vez que alterações na sinalização contrátil e na biodisponibilidade de óxido

nítrico podem modificar a reatividade vascular. Dessa forma, o uso da fenilefrina permite uma análise consistente da capacidade contrátil e da sensibilidade do vaso em diferentes condições experimentais (Balarini et al., 2013; Gimbrone; García-Cardena, 2016; Libby et al., 2019).

Estudos anteriores que mostraram que o ambiente de disfunção endotelial e aumento da reatividade vasoconstritora induzida por FEN são característica do processo aterosclerótico, marcado pela redução da biodisponibilidade de NO (Fransen et al., 2008; Vesterdal et al., 2009; Leal et al., 2018; Cardoso, 2024). Nesse contexto, pensando em motivos pelos quais a vasoconstrição foi diminuída no grupo de aterosclerose não tratado, consideramos que pode ter havido uma influência da escolha do azeite de oliva extra virgem como veículo. Esse tipo de azeite possui atividades antioxidantes comprovadas, que não decorrem apenas de um único componente, mas de uma sinergia entre seu perfil de ácidos graxos e seus compostos fenólicos (Estruch et al., 2013; Martínez-Beamonte et al., 2024).

Estudos mostram que camundongos machos e fêmeas apoE<sup>-/-</sup> submetidos por 12 semanas a uma dieta sólida rica em azeite de oliva extra virgem (tipo Western purificada, isocalórica, 20% de gordura, 0,15% de colesterol) apresentaram redução significativa na formação de placas ateroscleróticas, quando comparados aos grupos que receberam dieta rica em gordura saturada. Além disso, a pesquisa também mostra que houve uma melhora do perfil imunológico com a dieta rica em azeite de oliva (Martínez-Beamonte et al., 2024). Ademais, estudos demonstram que o azeite de oliva extra virgem exerce efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e antiaterogênicos importantes no contexto da aterosclerose, atuando diretamente sobre a parede vascular (Martínez-Beamonte et al., 2024; Morvaridzadeh et al., 2025). Segundo os autores, esses efeitos são mediados principalmente pela ação conjunta do ácido oleico e dos polifenóis do azeite, como hidroxitirosol e oleuropeína, que reduzem de forma direta a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL), um evento central no início e na progressão da placa aterosclerótica. O ácido oleico diminui a susceptibilidade da LDL à oxidação ao modificar sua composição lipídica, enquanto os polifenóis atuam como antioxidantes potentes, neutralizando espécies reativas de oxigênio e protegendo

a LDL do dano oxidativo. Além disso, esses compostos reduzem o estresse oxidativo e a inflamação vascular, preservam a biodisponibilidade de óxido nítrico e diminuem a expressão de moléculas de adesão endotelial, limitando o recrutamento de células inflamatórias para a íntima arterial (Estruch et al., 2013; Martínez-Beamonte et al., 2024; Morvaridzadeh et al., 2025).

Esses achados sustentam que o azeite exerce efeitos biológicos diretos sobre o ambiente vascular, diminuindo as espécies reativas de oxigênio (EROS), o que reduz a inflamação, aumentando a biodisponibilidade de óxido nítrico, o que diminuiria a vasoconstrição na vigência de disfunção endotelial. Assim, no presente estudo, a menor vasoconstrição à fenilefrina observada no grupo apoE<sup>-/-</sup> tratado com azeite pode ser explicada, ao menos em parte, pela ação vascular protetora do próprio veículo, evidenciando que o azeite não é um veículo inerte, mas um possível modulador da reatividade vascular.

Não há evidências de que o azeite extra virgem atue diretamente sobre a vasoconstrição induzida pela fenilefrina na artéria aorta de camundongos, especialmente em modelos de aterosclerose. Entretanto, em modelo experimental *ex vivo*, utilizando artérias mesentéricas isoladas de ratos normotensos, foi demonstrado que fenóis extraídos do azeite extra virgem, aplicados de forma aguda, promovem vasodilatação dependente da dose mesmo após pré-contração com fenilefrina, por mecanismos endotelio-independentes mediados pela ativação de canais potássio de grande condutância (BKCa) na musculatura lisa vascular (D'agostino et al., 2021). -.

Ainda assim, o azeite de oliva extra virgem foi adotado como veículo para o extrato de *Cannabis sativa* rico em CBD por ser o diluente utilizado na diluição do extrato de *Cannabis*, como destacado na metodologia. Dessa forma, sua utilização no presente estudo buscou aproximar o modelo experimental da formulação efetivamente utilizada pelos pacientes de *Cannabis* medicinal, sobretudo os pacientes da Abrace/PB e Apepi/RJ.

Na sequência, observamos que o tratamento com CBD (30 mg/kg) aumentou a reatividade contrátil à fenilefrina (FEN) em animais apoE<sup>-/-</sup>, como evidenciado pelo aumento de R<sub>máx</sub> no grupo APOE<sub>CBD</sub> em relação ao APOE<sub>A</sub>, tanto nos anéis com,

quanto nos sem endotélio funcional. Para os anéis sem endotélio funcional, observou-se também um aumento da pEC50. Isso diverge com a atuação já relatada do CBD para outras doenças cardiometabólicas e cardiovasculares (Dias, 2001; Weiss et al., 2006; Rajesh et al., 2007; Wheal et al., 2017; Kicman; Toczek, 2020; Flôr et al., 2024).

Contudo, é importante entender que o efeito do CBD pode ser dependente da dose e do tempo de exposição, além de também diferir entre modelos experimentais, como por exemplo a espécie e o tipo de vaso estudados. Pesquisas prévias já mostraram que o CBD pode exercer efeitos cardiovasculares bifásicos ou dependentes da dose, a depender da concentração utilizada (Baranowska-Kuczko et al., 2020; Stanley et al., 2015; Wheal et al., 2017; Pacher; Kogan; Mechoulam, 2025; Kicman; Toczek, 2020). Assim, é possível que a dose utilizada no presente estudo tenha desencadeado um efeito pró-contrátil, sugerindo que o CBD esteja modulando outras vias específicas relacionadas ao aumento da contratilidade vascular, como a modulação de canais iônicos de cálcio, como o TRPV2, o que, por sua vez, influencia o tônus vascular. É importante também considerarmos que, embora nosso extrato apresente concentração preponderante de canabidiol, há outros canabinóides, bem como flavonoides e terpenos.

O canal não-seletivo TRPV2 (*Transient Receptor Potential Vanilloid 2*) é um canal iônico que é responsável pela condução de vários íons, dentre eles o  $Ca^{+2}$  (Gochman et al., 2023; Earley; Brayden, 2015). Processos como o próprio encurtamento do vaso e o diacilglicerol (DAG), segundos mensageiros gerados pela própria ativação dos receptores  $\alpha 1$  pela FEN, geram estiramento da membrana e mudanças no citoesqueleto, o que pode ativar o TRPV2 (Earley; Brayden, 2015). Foi observado anteriormente que o CBD faz uma sensibilização desse receptor TRPV2, aumentando o tempo de abertura do canal, o que aumentou a potência do agonista 2-APB para a aorta de camundongos (Gochman et al., 2023). De modo similar, consideramos que em nosso estudo pode ter ocorrido uma maior sensibilização dos canais TRPV2, promovida pelo CBD, e posteriormente, a maior entrada de  $Ca^{+2}$  por esses canais, potencializando a vasoconstrição induzida pela FEN, já que ela é responsável por ativar receptor  $\alpha 1$ , que ativa uma via que

aumenta o  $\text{Ca}^{2+}$  sarcoplasmático, o que gera a contração da musculatura lisa vascular (Gochman et al., 2023).

Somado a isso, estudos demonstram que os canais TRPV2 mudam de sítio em resposta ao aumento do óxido nítrico (NO) (Perálvarez-Marín et al., 2024). Os autores observaram translocação do TRPV2 do citosol para a membrana das células musculares lisas, aumentando a contribuição funcional do canal para o tônus vascular (Perálvarez-Marín et al., 2024). Considerando que o CBD tem efeito anti-oxidante, potencializando a biodisponibilidade do NO (Stanley et al., 2015; Wheal et al., 2017; Atalay; Jarocka-karpowicz; Skrzydlewskas, 2020), esses efeitos somados podem justificar o padrão de contração no grupo  $\text{APOE}_{\text{CBD}}$ , comparado ao  $\text{APOE}_{\text{A}}$ .

Embora a aterosclerose esteja classicamente associada à disfunção endotelial e à redução da vasodilatação dependente do óxido nítrico, no presente estudo, a resposta vasodilatadora à acetilcolina foi semelhante entre os grupos  $\text{APOE}_{\text{A}}$  e  $\text{C57}_{\text{A}}$ , tanto para a resposta máxima ( $R_{\text{máx}}$ ) quanto para a potência ( $p\text{EC}_{50}$ ). Esse achado contrasta com evidências prévias que descrevem prejuízo da vasodilatação induzida por ACh em modelos  $\text{apoE}^{-/}$  (Fransen et al., 2008; Vesterdal et al., 2009; Leal et al., 2018; Cardoso, 2024).

No entanto, sob o ponto de vista dos resultados obtidos quanto à reatividade vasoconstritora à fenilefrina, é plausível que o uso do azeite de oliva extra virgem como veículo tenha contribuído para a preservação da função endotelial no grupo  $\text{APOE}_{\text{A}}$ . Conforme discutido anteriormente, os compostos fenólicos e o perfil lipídico do azeite exercem efeitos antioxidantes e vasomoduladores relevantes, que podem ser capazes de reduzir o estresse oxidativo vascular e atenuar processos inflamatórios associados à aterosclerose (Estruch et al., 2013; D'agostino et al., 2021; Martínez-Beamonte et al., 2024; Morvaridzadeh et al., 2025). Nesse contexto, a redução das espécies reativas de oxigênio pode ter favorecido a manutenção da biodisponibilidade de óxido nítrico, elemento central para a vasodilatação dependente do endotélio induzida pela acetilcolina. Assim, mesmo em um ambiente aterosclerótico, a ação protetora do azeite pode ter limitado a disfunção endotelial, resultando em respostas vasodilatadoras comparáveis às observadas no grupo

C57<sub>A</sub>. Portanto, a ausência de diferença na reatividade à ACh entre os grupos APOE<sub>A</sub> e C57<sub>A</sub> não contradiz necessariamente a literatura, mas reforça a hipótese de que o azeite de oliva extra virgem não atua como um veículo inerte, podendo modular a função vascular e preservar a resposta endotelial em condições de aterosclerose.

Observamos que o tratamento com CBD (30 mg/kg) induziu aumento significativo do relaxamento, no valor de R<sub>máx</sub> em relação ao grupo APOE<sub>A</sub>, sem diferença significativa nos valores de pEC<sub>50</sub>. Por mais que tenha havido no R<sub>máx</sub> na comparação dos grupos APOE<sub>CBD</sub> e APOE<sub>A</sub>, essa diferença é atribuída apenas as três últimas concentrações, não refletindo na curva completa de concentração–resposta, que mostrou que não houve diferença estatística entre os grupos. Ressalta-se ainda que o grupo APOE<sub>A</sub> não diferiu do C57<sub>A</sub>, que representa o padrão de comparação, sugerindo que a diferença isolada em R<sub>máx</sub> não reflete uma alteração funcional relevante da resposta vasodilatadora.

Nesse sentido, consideramos que o tratamento com CBD (30 mg/kg/ 2x ao dia/ 14 dias) não promoveu alterações significativas na vasodilatação em resposta à ACh, o que diverge com a atuação já relatada do CBD para outras doenças cardiometabólicas e cardiovasculares, bem como o nosso estudo sobre os efeitos do CBD na hipertensão renovascular (2R1C) (Dias, 2001; Weiss et al., 2006; Rajesh et al., 2007; Wheal et al., 2017; Kicman; Toczek, 2020; Flôr et al., 2024).

Ainda que o CBD apresente propriedades cardiovasculares amplamente descritas na literatura, seus efeitos parecem depender de múltiplos fatores experimentais, incluindo a dose, o tempo de exposição e o modelo avaliado, como a espécie e o tipo de vaso estudados. Evidências prévias indicam que o CBD pode exercer respostas bifásicas ou dependentes da concentração, o que reforça a complexidade de sua atuação no sistema vascular (Stanley et al., 2015; Wheal et al., 2017; Baranowska-Kuczko et al., 2020; Pacher; Kogan; Mechoulam, 2020; Kicman; Toczek, 2020). Nesse contexto, a ausência de efeito do CBD sobre a vasodilatação induzida por acetilcolina no presente estudo não invalida seu potencial vasodilatador, mas sugere que o protocolo empregado — 14 dias de tratamento na dose de 30 mg/kg — pode não ter sido suficiente para promover

alterações funcionais detectáveis em um cenário de dislipidemia avançada.

Os resultados do presente estudo demonstram que não houve diferenças significativas entre o grupo apoE<sup>-/-</sup> não tratado (APOE<sub>A</sub>) e o grupo controle (C57<sub>A</sub>), tanto na análise da curva concentração–resposta quanto nos valores de relaxamento máximo (R<sub>máx</sub>) e pEC<sub>50</sub>, da mesma forma, o tratamento com CBD (30 mg/kg) não alterou a resposta à NPS em comparação ao grupo APOE<sub>A</sub>, em nenhum dos parâmetros analisados.

O NPS é um vasodilatador endotélio-independente que atua diretamente sobre o músculo liso vascular por meio da liberação de óxido nítrico exógeno e ativação da via NO–guanilato ciclase–GMPc, permitindo a avaliação específica da integridade funcional da musculatura lisa. Assim, a manutenção da resposta ao NPS entre os grupos sugere que, apesar das alterações morfológicas características da aterosclerose, como remodelamento vascular e espessamento da parede arterial, a via de relaxamento dependente do músculo liso permanece preservada. A ausência de efeito do CBD nesse contexto reforça a evidência de que seus efeitos vasculares estão predominantemente associados à modulação da função endotelial, incluindo a melhora da biodisponibilidade de óxido nítrico e a redução do estresse oxidativo e da inflamação (Wheal et al., 2017; Baranowska-Kuczko et al., 2020; Flôr et al., 2024). Assim, na ausência de endotélio funcional, o CBD perde seu principal sítio de ação, o que explica a inexistência de alterações na vasodilatação induzida por NPS. Esses achados corroboram com o tratamento com CBD (20 mg/kg) para a hipertensão renovascular (2R1C) que não mostrou resultado em relação à vasodilatação de artérias mesentéricas de ratos sem endotélio funcional (Flôr et al., 2024).

## **7 CONCLUSÃO**

Diante dos resultados obtidos, este estudo deve ser interpretado como uma investigação inicial sobre os efeitos do extrato de *Cannabis sativa* rico em canabidiol na reatividade vascular. É importante destacar a complexidade inerente aos estudos com extratos vegetais, uma vez que, mesmo em concentrações reduzidas, outros compostos bioativos presentes na formulação podem exercer

efeitos cardiovasculares e, potencialmente, interagir com o CBD. Além disso, variáveis como a dose, o tempo de administração e a via de tratamento constituem fatores determinantes da resposta biológica observada.

Outro aspecto relevante refere-se ao veículo utilizado. Considerando que o azeite de oliva contém compostos com propriedades vasomodulatórias, seus efeitos sobre a vasomotricidade devem ser cuidadosamente controlados e analisados em investigações futuras.

Assim, os achados reforçam a necessidade de estudos adicionais que avaliem, de forma sistemática, o impacto do tipo de veículo, da dose, da duração do tratamento e da composição fitoquímica do extrato empregado, a fim de elucidar, de maneira mais abrangente e mecanisticamente fundamentada, os efeitos do CBD e de seus co-componentes na modulação da função vascular em condições de aterosclerose.

## 8 REFERÊNCIAS

AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia 5° ed.** [S.l.]: Guanabara Koogan, 2018.

ALLAHVERDIAN, Sima *et al.* Contribution of intimal smooth muscle cells to cholesterol accumulation and macrophage-like cells in human atherosclerosis. **Circulation**, v. 129, n. 15, p. 1551–1559, 2014.

ATALAY, Sinemyiz; JAROCKA-KARPOWICZ, Iwona; SKRZYDLEWSKAS, Elzbieta. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. **Antioxidants**, v. 9, n. 1, 1 jan. 2020.

BALARINI, Camille M. *et al.* Sildenafil restores endothelial function in the apolipoprotein E knockout mouse. **Journal of Translational Medicine**, v. 11, n. 1, 5 jan. 2013.

BARANOWSKA-KUCZKO, Marta *et al.* Vasodilatory effects of cannabidiol in human pulmonary and rat small mesenteric arteries: Modification by hypertension and the potential pharmacological opportunities. **Journal of Hypertension**, v. 38, n. 5, p. 896–911, 1 maio 2020.

BARRETT, Tessa J. Macrophages in Atherosclerosis Regression. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 40, n. 1, p. 20–33, 1 jan. 2020.

- BELLOCCHIO, L. *et al.* **The endocannabinoid system and energy metabolism.** *Journal of Neuroendocrinology*, jun. 2008.
- BETTS, J. Gordon *et al.* 20.1 Structure and Function of Blood Vessels. *In: Anatomy & Physiology 2e.* Houston, TX: OpenStax, 2022.
- BOEGEHOLD, Matthew A.; DRENJANCEVIC, Ines; LOMBARD, Julian H. Salt, angiotensin II, superoxide, and endothelial function. **Comprehensive Physiology**, v. 6, n. 1, p. 215–254, 1 jan. 2016.
- CAHILL, Paul A.; REDMOND, Eileen M. **Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health.** *Atherosclerosis* Elsevier Ireland Ltd, , 1 maio 2016.
- CAMPBELL, William B. *et al.* Identification of Epoxyeicosatrienoic Acids as Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factors. **Circulation Research**, v. 78, n. 3, p. 415–423, 1996.
- CARDOSO, Emmily Ferreira de Farias. **AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO VASCULAR EM MODELO MURINO DE ATEROSCLEROSE TRATADO COM LIFEPRO, UMA FORMULAÇÃO NUTRACÊUTICA COMPOSTA POR CEPAS DE *Limosilactobacillus fermentum* E POLIFENÓIS.** João Pessoa: [S.n.].
- CARLINI, Elisaldo Araújo. A história da maconha no Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, p. 314–317, 2006.
- CARVALHO, Lucas Rannier Ribeiro Antonino. **Efeitos do consumo de nitrato inorgânico (NaNO<sub>3</sub>) sobre a longevidade e envelhecimento de ratos Wistar.** [S.l.: S.n.].
- CHAN, Yee Kwan *et al.* Probiotic mixture VSL#3 reduce high fat diet induced vascular inflammation and atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice. **AMB Express**, v. 6, n. 1, 1 dez. 2016.
- CHEN, Jiaquan *et al.* Interleukin 6-regulated macrophage polarization controls atherosclerosis-associated vascular intimal hyperplasia. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 27 jul. 2022.
- CHIU, Jeng-Jiann; CHIEN, Shu. Effects of Disturbed Flow on Vascular Endothelium: Pathophysiological Basis and Clinical Perspectives. **American Physiological Society**, 2011.
- CROCQ, Marc Antoine. History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 223–228, 1 set. 2020.
- D'AGOSTINO, Rossana *et al.* Extra virgin olive oil phenols vasodilate rat

mesenteric resistance artery via phospholipase c (Plc)-calcium microdomains-potassium channels (bkca) signals. **Biomolecules**, v. 11, n. 2, p. 1–12, 1 fev. 2021.

DI MARZO, Vincenzo; PISCITELLI, Fabiana. **The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. Neurotherapeutics** Springer New York LLC, , 1 out. 2015.

DIAS, Alexandre Simões. **AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO E DO FLUXO SANGÜÍNEO NA ARTÉRIA MESENTÉRICA DE RATOS DIABÉTICOS POR INDUÇÃO DE ESTREPTOZOTOCINA.** Porto Alegre: [S.n.].

DUBOIS-DERUY, Emilie *et al.* Oxidative stress in cardiovascular diseases. **Antioxidants**, v. 9, n. 9, p. 1–15, 1 set. 2020.

DUSTING, Gregory J.; MONCADA, Salvador; VANE, John R. PROSTAGLANDINS PROSTACYCLIN (PGX) IS THE ENDOGENOUS METABOLITE RESPONSIBLE FOR RELAXATION OF CORONARY ARTERIES INDUCED BY ARACHIDONIC ACID. v. 13, n. 1, 1977.

EARLEY, Scott; BRAYDEN, Joseph E. TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CHANNELS IN THE VASCULATURE. **Physiol Rev**, v. 95, p. 645–690, 2015.

ESTRUCH, Ramón, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. **The New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 14, p. 28, abr. 2013.

FALK, Erling. **Pathogenesis of Atherosclerosis. Journal of the American College of Cardiology**, 18 abr. 2006.

FALUDI, AA *et al.* Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA**, 2017.

FELLNER, Susan K.; ARENDSHORST, William J. Complex interactions of NO/cGMP/PKG systems on Ca<sup>2+</sup> signaling in afferent arteriolar vascular smooth muscle. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 298, p. 144–151, 2010.

FLÔR, Atalia Ferreira Lima *et al.* Chronic cannabidiol treatment induces cardiovascular improvement in renovascular hypertensive rats. **Journal of Hypertension**, 1 jan. 2024.

FONSECA, B. M. *et al.* **O Sistema Endocanabinóide-uma perspectiva terapêutica The Endocannabinoid system-a therapeutic perspective** Acta Farmacêutica Portuguesa. [S.l.: S.n.].

FÖRSTERMANN, Ulrich; XIA, Ning; LI, Huige. **Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis.** *Circulation Research*Lippincott Williams and Wilkins, , 17 fev. 2017.

FRANSEN, Paul *et al.* Endothelial function in aorta segments of apolipoprotein E-deficient mice before development of atherosclerotic lesions. **Pflugers Archiv European Journal of Physiology**, v. 455, n. 5, p. 811–818, fev. 2008.

FURCHGOTT, Robert F.; ZAWADZKI, John V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, n. 5789, p. 373–376, 1980.

GARCIA, Xiomara; STEIN, Fernando. **Nitric Oxide. Seminars in Pediatric Infectious Diseases**, abr. 2006.

GIMBRONE, Michael A.; GARCÍA-CARDEÑA, Guillermo. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. **Circulation Research**, v. 118, n. 4, p. 620–636, 19 fev. 2016.

GISTERÅ, Anton; HANSSON, Göran K. **The immunology of atherosclerosis.** *Nature Reviews Nephrology*Nature Publishing Group, , 1 jun. 2017.

GOCHMAN, Aaron *et al.* Cannabidiol sensitizes TRPV2 channels to activation by 2-APB. **eLife**, v. 12, 18 maio 2023.

GOLFOROUSH, Pelin; YELLON, Derek M.; DAVIDSON, Sean M. **Mouse models of atherosclerosis and their suitability for the study of myocardial infarction.** *Basic Research in Cardiology*Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 dez. 2020.

GOTTLIEB, Maria G. V; BONARDI, Gislaine; MORIGUCHI, Emílio H. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. **Scientia Medica**, v. 15, n. 3, 2005.

GOWDAK, Luis Henrique Wolff. **Atherosclerosis, inflammation, and genetics – and you thought it was just LDL-cholesterol.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*Arquivos Brasileiros de Cardiologia, , 1 fev. 2020.

GUO, Yanan *et al.* **Dissecting the role of cannabinoids in vascular health and disease.** *Journal of Cellular Physiology*John Wiley and Sons Inc, , 1 nov. 2024.

HAMBERG, Mats; SVENSSON, Jan; SAMUELSSON, Bengt. **Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides.** [*S.l.: S.n.*].

HE, Mengxue *et al.* Cannabidiol (CBD) Inhibits Foam Cell Formation via Regulating Cholesterol Homeostasis and Lipid Metabolism. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 68, n. 15, 1 ago. 2024.

HOFMANN, MacKenzie E.; FRAZIER, Charles J. **Marijuana, endocannabinoids, and epilepsy: Potential and challenges for improved therapeutic intervention.** *Experimental Neurology*, jun. 2013.

IGNARRO, Louis J. *et al.* **Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide (endothelium-dependent relaxation/vascular smooth muscle/cyclic GMP).** [S.l.: S.n.].

ILYAS, Iqra *et al.* **Mouse models of atherosclerosis in translational research.** *Trends in Pharmacological Sciences* Elsevier Ltd, , 1 nov. 2022.

JEBARI-BENSLAIMAN, Shifa *et al.* **Pathophysiology of Atherosclerosis.** *International Journal of Molecular Sciences* MDPI, , 1 mar. 2022.

JOURDAN, T.; GODLEWSKI, G.; KUNOS, G. **Endocannabinoid regulation of  $\beta$ -cell functions: implications for glycaemic control and diabetes.** *Diabetes, Obesity and Metabolism* Blackwell Publishing Ltd, , 2016.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. **Histologia básica: texto e atlas 13. ed.** [S.l.: S.n.].

KICMAN, Aleksandra; TOCZEK, Marek. **The effects of cannabidiol, a non-intoxicating compound of cannabis, on the cardiovascular system in health and disease.** *International Journal of Molecular Sciences* MDPI AG, , 2020.

KNOWLES, Joshua W. *et al.* Enhanced atherosclerosis and kidney dysfunction in eNOS(-/-)ApoE(-/-) mice are ameliorated by enalapril treatment. **Journal of Clinical Investigation**, v. 105, n. 4, p. 451–458, 2000.

KOTLYAROV, Stanislav. **Genetic and Epigenetic Regulation of Lipoxygenase Pathways and Reverse Cholesterol Transport in Atherogenesis.** *Genes* MDPI, , 1 ago. 2022.

LEAL, Marcos A. S. *et al.* Sildenafil (Viagra®) Prevents Cox-1/ TXA2 Pathway-Mediated Vascular Hypercontractility in ApoE -/- Mice. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 44, n. 5, p. 1796–1809, 1 jan. 2018.

LEITE, ERICKA GARCIA. **AVALIAÇÃO DOS EFEITOS INDUZIDO PELO 2-NITRATO-1,3-DIBUTOXIPROPANO (NDBP) NA FUNÇÃO VASCULAR EM MODELO DE ATEROSCLEROSE.** João Pessoa: [S.n.].

LERMAN, Amir *et al.* **Endothelin: A New Cardiovascular Regulatory Peptide.** *Mayo Clinic Proceedings*, 1990.

LI, Shanshan *et al.* Quercetin protects against ox-LDL-induced injury via regulation of ABCA1, LXR- $\alpha$  and PCSK9 in RAW264.7 macrophages. **Molecular Medicine Reports**, v. 18, n. 1, p. 799–806, 1 jul. 2018.

LIBBY, Peter *et al.* Atherosclerosis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 5, n. 1, 1 dez. 2019.

LIBBY, Peter; RIDKER, Paul M.; MASERI, Attilio. Inflammation and atherosclerosis. **Circulation**, v. 105, n. 9, p. 1135–1143, 5 mar. 2002.

LUSIS, Aldons J. Atherosclerosis. **NATURE**, v. 407, p. 233–241, 2000.

MAIOLINO, Giuseppe *et al.* **The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: The myths and the facts.** *Mediators of Inflammation*, 2013.

MALEK, Adel M.; ALPER, Seth L.; IZUMO, Seigo. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. **Journal of the American Medical Association**, v. 282, n. 21, p. 2035–2042, 1 dez. 1999.

MARTÍNEZ-BEAMONTE, Roberto *et al.* Effect of virgin olive oil as spreadable preparation on atherosclerosis compared to dairy butter in Apoe-deficient mice. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 80, n. 3, p. 671–683, 1 ago. 2024.

MCLAUGHLIN, Dylan K. *et al.* Comparison of arterial storage conditions for delayed arterial ring testing. **JVS-Vascular Science**, v. 4, 1 jan. 2023.

MITTAL, Manish *et al.* **Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury.** *Antioxidants and Redox Signaling*, 1 mar. 2014.

MONCADA, S.; HIGGS, A. The L-arginine-nitric oxide pathway. **The New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 27, p. 2002–2012, 30 dez. 1993a.

MONCADA, S.; HIGGS, Annie. The L-arginine-nitric oxide pathway. **The New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 27, p. 2002–2010, 1993b.

MONCADA, S.; HIGGS, E. A. **The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology.** *British Journal of Pharmacology*, jan. 2006.

MOORE, Kathryn J.; FREEMAN, Mason W. **Scavenger receptors in**

**atherosclerosis: Beyond lipid uptake. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, ago. 2006.

MORVARIDZADEH, Mojgan *et al.* **Polyphenol-Microbiota Interactions in Atherosclerosis: The Role of Hydroxytyrosol and Tyrosol in Modulating Inflammation and Oxidative Stress.** *Nutrients* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 dez. 2025.

MUSETTI, Bruno *et al.* Cannabis sativa extracts inhibit LDL oxidation and the formation of foam cells in vitro, acting as potential multi-step inhibitors of atherosclerosis development. **PLoS ONE**, v. 19, n. 12 December, 1 dez. 2024.

OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes de *et al.* Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 118, n. 1, p. 115, 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Doenças cardiovasculares (Cardiovascular diseases)**. , 2023. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))>

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Doenças cardiovasculares**. , 2017. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>>

O'SULLIVAN, Saoirse Elizabeth. **An update on PPAR activation by cannabinoids.** *British Journal of Pharmacology* John Wiley and Sons Inc., , 1 jun. 2016.

PACHER, Pal; KOGAN, Natalya M.; MECHOULAM, Raphael. Beyond THC and Endocannabinoids. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.** 2020, v. 16, p. 637–59, 2020.

PENDSE, Avani A. *et al.* **Apolipoprotein E knock-out and knock-in mice: Atherosclerosis, metabolic syndrome, and beyond.** *Journal of Lipid Research*, abr. 2009.

PERÁLVAREZ-MARÍN, Alex *et al.* Evidence for the involvement of TRPV2 channels in the modulation of vascular tone in the mouse aorta. **Life Sciences**, v. 336, 1 jan. 2024.

RAJESH, Mohanraj *et al.* CB 2-receptor stimulation attenuates TNF-induced human endothelial cell activation, transendothelial migration of monocytes, and monocyte-endothelial adhesion. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 293, p. 2210–2218, 2007.

RAJESH, Mohanraj *et al.* Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 56, n. 25, p. 2115–2125, 14 dez. 2010.

RANG, H. P; Ritter J. M, Flower, R. J; Henderson G. **Rang & Dale: Farmacologia**. 8º edição ed. [S.l.: S.n.].

RESSTEL, Leonardo B. M. *et al.* 5-HT 1A receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. **British Journal of Pharmacology**, v. 156, n. 1, p. 181–188, jan. 2009.

RICCIONI, Graziano; SBLENDORIO, Valeriana. **Atherosclerosis: From biology to pharmacological treatment**. **Journal of Geriatric Cardiology**, 2012.

ROE, Nathan D.; REN, Jun. Nitric oxide synthase uncoupling: A therapeutic target in cardiovascular diseases. **Vascular Pharmacology**, v. 57, n. 5–6, p. 168–172, nov. 2012.

ROSS, Russel. ATHEROSCLEROSIS AN INFLAMMATORY DISEASE. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 4, p. 115–126, 1999.

SANTOS, Vanessa Prado dos *et al.* **Arteriosclerosis, atherosclerosis, arteriolosclerosis, and monckeberg medial calcific sclerosis: What is the difference?** **Jornal Vascular Brasileiro** Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular, , 2021.

SCHULZ, Eberhard; GORI, Tommaso; MÜNDEL, Thomas. **Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension**. **Hypertension Research**, jun. 2011.

SEALS, Douglas R.; JABLONSKI, Kristen L.; DONATO, Anthony J. **Aging and vascular endothelial function in humans**. **Clinical Science**, maio 2011.

SHEEDY, Frederick J. *et al.* CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation. **Nature Immunology**, v. 14, n. 8, p. 812–820, ago. 2013.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**. 7ª edição ed. São Paulo: ARTMED EDITORA, 2017.

SOUZA, RAYANE MARIA PESSOA. **EFEITOS DO TRATAMENTO CRÔNICO**

**COM EXTRATO DE CANNABIS RICO EM CANABIDIOL NA MODULAÇÃO CARDIOVASCULAR DE RATOS COM. [S.l.: S.n.].**

STANLEY, Christopher P. *et al.* Cannabidiol causes endothelium-dependent vasorelaxation of human mesenteric arteries via CB1 activation. **Cardiovascular Research**, v. 107, n. 4, p. 568–578, 1 set. 2015.

STASIŁOWICZ, Anna *et al.* **Cannabis sativa L. As a natural drug meeting the criteria of a multitarget approach to treatment.** **International Journal of Molecular Sciences** MDPI AG, , 2 jan. 2021.

STENMARK, Kurt R. *et al.* **The adventitia: Essential regulator of vascular wall structure and function.** **Annual Review of Physiology**, 10 fev. 2013.

VAN THIEL, Bibi S. *et al.* **Structure and cell biology of the vessel wall.** Rotterdam: [S.n.]. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/1765/104869>>.

VESTERDAL, Lise K. *et al.* Modest vasomotor dysfunction induced by low doses of C60 fullerenes in apolipoprotein E knockout mice with different degree of atherosclerosis. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 6, 25 fev. 2009.

VOLKOW, Nora D.; HAMPSON, Aidan J.; BALER, Ruben D. **Don't Worry, Be Happy: Endocannabinoids and Cannabis at the Intersection of Stress and Reward.** **Annual Review of Pharmacology and Toxicology** Annual Reviews Inc., , 6 jan. 2017.

WEISS, L. *et al.* Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. **Autoimmunity**, v. 39, n. 2, p. 143–151, mar. 2006.

WHEAL, Amanda J. *et al.* In Vivo cannabidiol treatment improves endothelium-dependent vasorelaxation in mesenteric arteries of Zucker diabetic fatty rats. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, n. MAY, 18 maio 2017.

WORLD HEART FEDERATION (WHF). **Cardiovascular disease risk factors.** [S.l.: S.n.]. Disponível em: <[https://hedu-africa.org/uploads/files/World\\_Heart\\_Federation\\_-\\_Cardiovascular\\_disease\\_risk\\_factors.pdf](https://hedu-africa.org/uploads/files/World_Heart_Federation_-_Cardiovascular_disease_risk_factors.pdf)>. Acesso em: 3 jul. 2025.

XIANG, Pinhao; BLANCHARD, Valentin; FRANCIS, Gordon A. **Smooth Muscle Cell—Macrophage Interactions Leading to Foam Cell Formation in Atherosclerosis: Location, Location, Location.** **Frontiers in Physiology** Frontiers Media S.A., , 20 jun. 2022.

YU, Xiao Hua *et al.* **Foam cells in atherosclerosis.** **Clinica Chimica Acta**, 23 set. 2013.

ZHANG, Sunny H. *et al.* Spontaneous Hypercholesterolemia and Arterial Lesions in Mice Lacking Apolipoprotein E. **Science**, v. 258, 16 out. 1992.

ZHAO, Lingna *et al.* **Vascular Smooth Muscle Cells: A Therapeutic Target in Atherosclerosis. Reviews in Cardiovascular Medicine**IMR Press Limited, , 1 jun. 2025.



## CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "EFEITOS DO TRATAMENTO CRÔNICO COM EXTRATO DE CANNABIS RICO EM CANABIDIOL SOBRE A FUNÇÃO VASCULAR E ESTRESSE OXIDATIVO EM MODELO MURINO DE ATEROSCLEROSE", protocolada sob o CEUA nº 8063011125 (ID 002577), sob a responsabilidade de **Sandra Rodrigues Mascarenhas** e equipe; Ana Luiza de Melo Silva; Ana Carolina Santos Barboza; Daiane Maria Queiroz do Carmo - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal da Paraíba (CEUA/UFPB) na reunião de 15/12/2025.

We certify that the proposal "Effects of chronic treatment with cannabidiol-rich cannabis extract on vascular function and oxidative stress in a murine model of atherosclerosis.", utilizing 24 Knockout mice (24 males), 12 Isogenics mice (12 males), protocol number CEUA 8063011125 (ID 002577), under the responsibility of **Sandra Rodrigues Mascarenhas and team; Ana Luiza de Melo Silva; Ana Carolina Santos Barboza; Daiane Maria Queiroz do Carmo** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Paraíba (CEUA/UFPB) in the meeting of 12/15/2025.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **12/2025** a **08/2026** Área: **Ciências Biológicas**

Origem: **Biotério do LACONCHA - CBIOTEC**

Espécie: **Camundongos Knockout**

sexo: **Machos**

idade: **8 a 10 semanas**

Quantidade: **24**

Linhagem: **ApoE knockout**

Peso: **20 a 30 g**

Origem: **Biotério do LACONCHA - CBIOTEC**

Espécie: **Camundongos isogênicos**

sexo: **Machos**

idade: **8 a 10 semanas**

Quantidade: **12**

Linhagem: **C57BL6**

Peso: **20 a 30 g**

João Pessoa, 15 de dezembro de 2025

Profa. Dra. Juliana Késsia Barbosa Soares Moreira  
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal da Paraíba

Profa. Dra. Gláucia Veríssimo Faheina Martins  
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal da Paraíba

