

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CHAPECÓ
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

MAIQUELI EDUARDA DAMA MINGOTI

**EFEITOS DO ESTRESSE DE PRIVAÇÃO MATERNAL E ISOLAMENTO SOCIAL
EM COMPORTAMENTOS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS: POTENCIAL
TERAPÊUTICO DOS ÓLEOS DE *Cannabis sativa* EM MODELOS ANIMAIS**

CHAPECÓ

2026

MAIQUELI EDUARDA DAMA MINGOTI

**EFEITOS DO ESTRESSE DE PRIVAÇÃO MATERNAL E ISOLAMENTO SOCIAL
EM COMPORTAMENTOS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS: POTENCIAL
TERAPÊUTICO DOS ÓLEOS DE *Cannabis sativa* EM MODELOS ANIMAIS**

Dissertação apresentada para o Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Zuleide Maria Ignácio

CHAPECÓ

2026

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Mingoti, Maiqueli Eduarda Dama

EFEITOS DO ESTRESSE DE PRIVAÇÃO MATERNAL E ISOLAMENTO SOCIAL EM COMPORTAMENTOS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS: POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS ÓLEOS DE Cannabis sativa EM MODELOS ANIMAIS / Maiqueli Eduarda Dama Mingoti. -- 2026.

112 f.

Orientadora: Dra Zuleide Maria Ignácio

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Fronteira Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas, Chapecó, SC, 2026.

1. Depressão. 2. Estresse no Início da Vida. 3. Ansiedade. 4. Cannabis sativa. 5. Canabidiol. I. Ignácio, Zuleide Maria, orient. II. Universidade Federal da Fronteira Sul. III. Título.

MAIQUELI EDUARDA DAMA MINGOTI

**EFEITOS DO ESTRESSE DE PRIVAÇÃO MATERNAL E ISOLAMENTO SOCIAL
EM COMPORTAMENTOS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS: POTENCIAL
TERAPÊUTICO DOS ÓLEOS DE *Cannabis sativa* EM MODELOS ANIMAIS**

Dissertação apresentada para o Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 11/02/2026.

BANCA EXAMINADORA



Prof.^a Dr.^a Zuleide Maria Ignácio – UFFS

Orientadora



Prof.^a Dr.^a Margarete Dulce Bagatini – UFFS

Avaliadora



Prof.^a Dr.^a Lilian Caroline Bohnen – UNOCHAPECÓ

Avaliadora

Dedico este trabalho acadêmico aos animais
que integraram esta pesquisa, em respeito à
sua existência e à relevância de sua
contribuição silenciosa que sustenta o avanço
do conhecimento científico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à CAPES pelo apoio financeiro que possibilitou o desenvolvimento desta pesquisa. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Agradeço à Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas (PPGCB), pela oportunidade de formação acadêmica em uma instituição pública, gratuita e de excelência, e por toda a infraestrutura disponibilizada.

Agradeço à minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Zuleide Maria Ignácio, pela orientação sábia e afetiva, pela paciência e pela confiança depositada no desenvolvimento deste projeto e em mim. Sou imensamente grata por ter sido acolhida em suas pesquisas desde as aulas de fisiologia, momento que redefiniu minha trajetória ao me introduzir à pesquisa experimental. Essa jornada compartilhada foi o pilar para a minha formação e para a pessoa que me tornei.

Agradeço aos colegas e amigos do laboratório, pelo auxílio imprescindível nos protocolos experimentais, pelos sorrisos e pelos sábados compartilhados. Em especial, agradeço à Brunna Varela, pelo encontro de almas e pela compreensão mútua que tanto me fortaleceu, à Paula Dallagnol, a pessoa mais doce e afetiva que tive o prazer de conhecer, e à Amanda Bertollo, pela prontidão e suporte constante em minhas dúvidas.

Agradeço aos meus pais, Zélia Dama e Egidio Mingoti, pelo amor incondicional e por serem o meu porto seguro. Obrigada por compreenderem as minhas ausências durante estes anos. Vocês são o motivo de todas as minhas conquistas.

Agradeço ao meu companheiro, Ander, por ser meu lar. Agradeço por sempre estar lá quando precisei, com seu amor e carinho, obrigada por sempre me acolher em seus braços e secar minhas lágrimas. Agradeço por todo o tempo que você dedicou e pelo peso que sustentou para tornar as coisas mais leves para mim. Estarei com você, Ander.

Agradeço aos meus amigos, Ricardo Menegat e Gabrieli Schwantes, por serem eles. Por sermos, eles e eu, tão fragmentados e, ainda assim, termos nos montado e remontado juntos ao longo de todos estes anos.

Agradeço, por fim, a todos que cruzaram meu caminho, pois sou feita de cada encontro e de cada história compartilhada. Obrigada!

Olhem de novo para o ponto. É ali. É a nossa casa. Somos nós. Nesse ponto, todos aqueles que amamos, que conhecemos, de quem já ouvimos falar, todos os seres humanos que já existiram, vivem ou viveram as suas vidas. Toda a nossa mistura de alegria e sofrimento, todas as inúmeras religiões, ideologias e doutrinas econômicas, todos os caçadores e saqueadores, heróis e covardes, criadores e destruidores de civilizações, reis e camponeses, jovens casais apaixonados, pais e mães, todas as crianças, todos os inventores e exploradores, professores de moral, políticos corruptos, “superastros”, “líderes supremos”, todos os santos e pecadores da história da nossa espécie, ali – num grão de poeira suspenso num raio de sol (Sagan, 1994, p. 10)

RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM) é um distúrbio de etiologia multifatorial, no qual eventos traumáticos na infância e estresse crônico desempenham papéis centrais na desregulação da neuroplasticidade. A resistência aos tratamentos antidepressivos convencionais que possuem início de ação lento e eficácia limitada em uma parcela significativa dos pacientes, tem impulsionado a busca por novas terapias, incluindo o uso de compostos derivados da *Cannabis sativa*. Este estudo investigou os efeitos do tratamento crônico com óleos de *Cannabis sativa* de espectro completo e de canabidiol isolado sobre comportamentos tipo depressivo e ansioso, bem como a concentração proteica hipocampal de receptores canabinóides tipo 1 (CB1R) e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em um modelo de duplo estresse: privação maternal (PM) e o isolamento social (IS). Foram utilizados 110 ratos Wistar (55 machos e 55 fêmeas). Os animais foram submetidos a PM nos primeiros dias de vida (1º ao 10º) e IS na fase jovem da vida (em torno do 50º ao 80º). Os animais foram divididos em cinco grupos: Controle (C+CT) + Veículo; Estresse + Veículo (E+CT); Estresse + Escitalopram (E+ESC; 10 mg/kg); Estresse + Óleo de espectro completo (*full spectrum*) (E+FS; 1 mg/kg); e Estresse + CBD Isolado (E+CBD; 30 mg/kg). Os tratamentos foram administrados por via oral (VO) durante 14 dias. Comportamentos tipo depressivo e ansioso foram avaliados por meio do teste de natação forçada e labirinto em cruz elevada, respectivamente. Os resultados indicam que a PM e o IS induzem comportamentos depressivos e ansiosos em ratos. O CBD isolado (30 mg/kg) reduziu significativamente esses efeitos em machos, enquanto em fêmeas, tanto o CBD isolado (30 mg/kg) quanto o óleo *full spectrum* foram eficazes. As análises bioquímicas no hipocampo demonstraram que, nos machos, o protocolo de PM e IS reduziu significativamente os níveis de BDNF e CB1R. Enquanto nenhum dos tratamentos foi eficaz em restaurar as concentrações de BDNF, o tratamento com CBD isolado e o óleo *full spectrum* foram capazes de restabelecer os níveis de CB1R aos níveis do grupo controle. Em contraste, nas fêmeas, o estresse não alterou os níveis basais de BDNF ou CB1R. Entretanto, as intervenções com o CBD isolado (30 mg/kg) e o *full spectrum* (1 mg/kg) promoveram uma modulação descendente dos níveis de BDNF no hipocampo feminino, enquanto o óleo *full spectrum* (1 mg/kg) induziu uma regulação positiva do receptor CB1.

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

ABSTRACT

Major Depressive Disorder (MDD) is a multifactorial disorder in which childhood traumatic events and chronic stress play central roles in the dysregulation of neuroplasticity. The resistance to conventional antidepressant treatments, which exhibit slow onset of action and limited efficacy in a significant portion of patients, has driven the search for new therapies, including the use of compounds derived from *Cannabis sativa*. This study investigated the effects of chronic treatment with full-spectrum and isolated cannabidiol (CBD) *Cannabis sativa* oils on depressive- and anxiety-like behaviors, as well as the hippocampal protein expression of cannabinoid type 1 receptors (CB1R) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in a dual-stress model: maternal deprivation (MD) and social isolation (SI). A total of 110 Wistar rats (55 males and 55 females) were used. Animals were subjected to MD during the first days of life (PND 1–10) and SI during adolescence (approximately PND 50–80). The animals were divided into five groups: Control (C+CT); Stress + Vehicle (E+CT); Stress + Escitalopram (E+ESC; 10 mg/kg); Stress + Full Spectrum Oil (E+FS; 1 mg/kg); and Stress + Isolated CBD (E+CBD; 30 mg/kg). Treatments were administered orally for 14 days. Depressive- and anxiety-like behaviors were assessed through forced swimming and elevated plus maze tests, respectively. The results indicate that MD and SI induce depressive and anxious behaviors in rats. Isolated CBD (30 mg/kg) reversed these effects in males, while in females, both isolated CBD (30 mg/kg) and full-spectrum oil (1 mg/kg) were effective. Biochemical analyses of the hippocampus showed that, in males, the MD and SI protocol significantly reduced BDNF and CB1R levels. While none of the treatments were effective in restoring BDNF concentrations, treatment with isolated CBD and full-spectrum oil restored CB1R levels to control values. In contrast, in females, stress did not alter baseline BDNF or CB1R levels. However, interventions with isolated CBD (30 mg/kg) and full-spectrum oil (1 mg/kg) promoted a downregulation of BDNF levels in the female hippocampus, while full-spectrum oil (1 mg/kg) induced an upregulation of the CB1 receptor.

Keywords: Depression, Early Life Stress, Anxiety, *Cannabis sativa*, Cannabidiol.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 – Mecanismos de interação CBD/Endocanabinoides/BDNF-TrkB	28
Figura 02 – Desenho experimental	31
Figura 03 – Atividade locomotora dos ratos machos no campo aberto	41
Figura 04 – Atividade locomotora das ratas fêmeas no campo aberto	42
Figura 05 – Teste de nado forçado nos ratos machos	43
Figura 06 – Teste de nado forçado nas ratas fêmeas	44
Figura 07 – Teste de labirinto em cruz elevado em ratos machos	48
Figura 08 – Comportamentos etológicos no labirinto em cruz elevado em ratos machos	50
Figura 09 – Teste de labirinto em cruz elevado em ratas fêmeas	54
Figura 10 – Comportamentos etológicos no labirinto em cruz elevado em ratas fêmeas	56
Figura 11 – Níveis de BDNF (pg/mg) no hipocampo de ratos machos	58
Figura 12 – Níveis de BDNF (pg/mg) no hipocampo de ratas fêmeas	59
Figura 13 – Níveis do receptor CB1 (pg/mg) no hipocampo de ratos machos	61
Figura 14 – Níveis do receptor CB1 (pg/mg) no hipocampo de ratas fêmeas	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG	2-Araquidonoilglicerol
5-HT	Serotonina
5-HT1A	Subtipo do Receptor de Serotonina
5HT1AR	Receptor de Serotonina Tipo 1A
AEA	Anandamida
AM251	Antagonista do Receptor CB1
AMPA	Ácido Alfa-Amino-3-Hidroxi-5-Metil-4-Isoxazolpropiónico
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
C	Grupo Controle
CB1	Receptor Canabinoide Tipo 1
CB1R	Receptor Canabinoide Tipo 1 (CB1)
CB2	Receptor Canabinoide Tipo 2
CB2R	Receptor Canabinoide Tipo 2 (CB2)
CBD	Canabidiol
CT	Controle (veículo)
DA	Dopamina
DRT	Depressão Resistente ao Tratamento
E	Grupo Estresse
EPM	Erro Padrão da Média
ESC	Escitalopram
FAAH	Amida Hidrolase de Ácido Graxo
FS	Óleo <i>Full Spectrum</i>
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GPCRs	Receptores Acoplados à Proteína G
HPA	Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IL-1 β	Interleucina 1 Beta
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IMAO	Inibidores da Monoamina Oxidase
IS	Isolamento Social
ISRSs	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
LCE	Labirinto em Cruz Elevado
mTOR	Alvo da Rapamicina em Mamíferos

MAO	Monoamina Oxidase
MAPK	Proteína Quinase Ativada por Mitógeno
ERK	Quinase Regulada por Sinal Extracelular
NA	Noradrenalina
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
OBX	Bulbectomia Olfatória
PBMCs	Células Mononucleares do Sangue Periférico
PI3K	Fosfatidilinositol 3-Quinase
PM	Privação Maternal
PPAR	Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma
PPAR γ	Subtipo Gama dos Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma
p	Valor de Significância Estatística
SAP	Stretched-attend postures
SERT	Transportador de Serotonina
SNC	Sistema Nervoso Central
SEC	Sistema Endocanabinoide
SPST	Teste Simulado de Falar em Público
SPT	Teste de Preferência por Sacarose
TDM	Transtorno Depressivo Maior
THC	Tetraidrocanabinol
TNF	Teste de Nado Forçado
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TRPV	Receptores de Potencial Transitório Vaniloides
TrkB	Receptor Tirosina Quinase B
VO	Via Oral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3 REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1 ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS DO TDM	17
3.2 COMPOSIÇÃO E APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DA CANNABIS SATIVA	20
3.3 FARMACOCINÉTICA DA CANNABIS SATIVA	22
3.3.1 ABSORÇÃO	22
3.3.2 DISTRIBUIÇÃO	24
3.3.3 METABOLISMO	24
3.3.4 ELIMINAÇÃO	25
3.4 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E SUA INTERAÇÃO COM A CANNABIS SATIVA	26
3.5 MODULAÇÃO DA SINALIZAÇÃO BDNF-TRKB PELO CANABIDIOL	29
4 METODOLOGIA	33
4.1 MODELOS ANIMAIS	33
4.1.1 Grupos Experimentais	36
4.2 SEPARAÇÃO MATERNAL E ISOLAMENTO SOCIAL	36
4.3 TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS	37
4.3.1 Escitalopram	37
4.3.2 Óleo de Cannabis sativa de espectro completo e Canabidiol isolado	38
4.4 TESTES COMPORTAMENTAIS	40
4.4.1 Teste de Campo Aberto (Open-Field Test)	41
4.4.2 Teste de Labirinto em Cruz Elevado (Elevated Plus-Maze Test)	41
4.4.3 Teste de Natação Forçada (Forced Swim Test)	43
4.5 EUTANÁSIA E COLETA DE AMOSTRAS	43
4.6 ANÁLISES BIOQUÍMICAS	44
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
5 RESULTADOS	45
5.1 TESTE DE CAMPO ABERTO - MACHOS	45
5.2 TESTE DE CAMPO ABERTO - FÊMEAS	46
5.3 TESTE DE NADO FORÇADO - MACHOS	47
5.4 TESTE DE NADO FORÇADO - FÊMEAS	48
5.5 TESTE DE LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO - MACHOS	49
5.6 TESTE DE LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO - FÊMEAS	55
5.7 QUANTIFICAÇÃO DE BDNF NO HIPOCAMPO - MACHOS	61
5.8 QUANTIFICAÇÃO DE BDNF NO HIPOCAMPO - FÊMEAS	62
5.9 QUANTIFICAÇÃO DA PROTEÍNA CB1R NO HIPOCAMPO - MACHOS	63

5.10 QUANTIFICAÇÃO DA PROTEÍNA CB1R NO HIPOCAMPO - FÊMEAS	65
6 DISCUSSÃO	67
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	82
8 REFERÊNCIAS	84
ANEXO A - CARTA DE APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO CEUA	110
ANEXO B – CERTIFICADO DE ANÁLISE EXTRATO RICO EM CBD	111
ANEXO C – CERTIFICADO DE ANÁLISE EXTRATO RICO EM THC	112

1 INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM), comumente conhecido como depressão, é uma condição psiquiátrica caracterizada por alterações na regulação do afeto, humor e emoções, frequentemente associadas à anedonia, incapacidade de sentir prazer ou interesse por atividades anteriormente recompensadoras (WHO, 2025). Além disso, o TDM é a principal causa de mortes por suicídio, contribuindo para aproximadamente 727.000 óbitos anuais, sendo a terceira principal causa de morte entre jovens de 15 a 29 anos (WHO, 2025).

A exposição a adversidades e estresse durante os primeiros anos de vida é um fator crucial no desenvolvimento e na gravidade do TDM, além de estar associada à resistência aos tratamentos (Sabawoon *et al.*, 2022; Tunnard *et al.*, 2014). Essa resistência, denominada depressão resistente ao tratamento (DRT), é caracterizada pela persistência dos sintomas depressivos mesmo após diversas tentativas terapêuticas, configurando um quadro clínico de maior complexidade e gravidade (De Carlo; Calati; Serretti, 2016).

O estresse no início da vida, como a privação maternal (PM), está associado ao aumento da gravidade do TDM e à redução da eficácia dos tratamentos antidepressivos, tanto em humanos (Williams *et al.*, 2016) quanto em modelos animais que replicam essa condição (Zhang, Y. *et al.*, 2015). Além disso, em roedores submetidos ao isolamento social (IS), observam-se alterações comportamentais e fisiológicas semelhantes aos sintomas humanos, como declínio cognitivo e agravamento de sintomas depressivos e ansiosos (Shukla *et al.*, 2020; Stanisavljević *et al.*, 2020; Taheri Zadeh *et al.*, 2021). Pacientes com TDM frequentemente apresentam comorbidades psiquiátricas que podem comprometer a eficácia dos tratamentos antidepressivos convencionais, como transtornos de ansiedade (De Carlo; Calati; Serretti, 2016).

A ansiedade, por sua vez, é uma resposta adaptativa ao estresse agudo, desencadeada em situações que ameaçam a integridade do indivíduo, sendo, portanto, considerada uma emoção natural (Shin; Liberzon, 2010). No entanto, quando a ansiedade se manifesta de forma desproporcional em intensidade ou duração, ou quando ocorre na ausência de riscos reais, ela se torna uma resposta mal-adaptativa, podendo evoluir para transtornos neuropsiquiátricos (Shin; Liberzon, 2010). Transtornos de ansiedade são caracterizados por medo excessivo e comportamentos de evitação, muitas vezes desencadeados por estímulos específicos, mesmo na ausência de perigo real (Bekker; Van Mens-Verhulst, 2007; Shin; Liberzon, 2010).

Além dos sintomas emocionais, tanto a depressão quanto os transtornos de ansiedade estão frequentemente associados a comprometimentos cognitivos (Bierman *et al.*, 2005; Gualtieri; Morgan, 2008). Embora níveis leves de ansiedade possam estar relacionados a um melhor desempenho cognitivo, sintomas graves de ansiedade e depressão estão negativamente correlacionados com o funcionamento cognitivo, afetando a memória, a atenção e a capacidade de tomada de decisões (Bierman *et al.*, 2005; Gualtieri; Morgan, 2008). O hipocampo, uma estrutura cerebral essencial, desempenha um papel fundamental na consolidação da memória e na organização temporal, além de estar diretamente envolvido no reconhecimento de objetos (Gonzalez *et al.*, 2019; Hammond, 2004).

O hipocampo também é uma região cerebral que concentra altos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma neurotrofina essencial para processos como a diferenciação, maturação e sobrevivência de neurônios, além de promover a neurogênese e regular a plasticidade neuronal (Binder; Scharfman, 2004). A neuroplasticidade, definida como a capacidade do sistema nervoso de se adaptar funcionalmente a estímulos ambientais, é fundamental para processos como aprendizagem, memória, recuperação de lesões e desenvolvimento neural (Mateos-Aparicio; Rodríguez-Moreno, 2019).

A administração crônica de drogas como opiáceos, álcool, nicotina e cocaína está associada à redução da neurogênese hipocampal em ratos adultos (Abrous *et al.*, 2002; Nixon; Crews, 2002; Xu; Loh; Law, 2016; Yamaguchi *et al.*, 2004), sugerindo que esse processo pode influenciar a iniciação, manutenção e tratamento da dependência química (Eisch; Mandyam, 2004; Xu; Loh; Law, 2016). Estudos indicam que a neurogênese hipocampal é significativamente menor em camundongos sem o receptor CB1 (Jin *et al.*, 2004), o que sugere que a ativação deste receptor por canabinóides endógenos, vegetais ou sintéticos pode estimular a neurogênese. No entanto, há evidências de que os canabinóides endógenos também podem inibir esse processo (Rueda *et al.*, 2002). Essa aparente contradição pode ser explicada pela diferença na ativação do receptor CB1: canabinóides exógenos atuam como agonistas completos, enquanto os endógenos funcionam como agonistas parciais (Mannekote Thippaiah; Iyengar; Vinod, 2021).

O receptor CB1 integra o sistema endocanabinóide (SEC), que inclui receptores (CB1 e CB2), ligantes endógenos e enzimas responsáveis por sua síntese e degradação (Zou; Kumar, 2018). A identificação do SEC foi possível graças à descoberta e caracterização de compostos da *cannabis*, como o delta-9-tetrahidrocanabinol (Δ 9-THC) (Gaoni; Mechoulam, 1971) e o canabidiol (CBD) (Adams; Hunt; Clark, 1940; Mechoulam; Shvo, 1963). Os canabinóides atuam principalmente pela ligação aos receptores CB1 e CB2 ou pela

modulação de vias de sinalização do SEC, que regula funções como dor, resposta imunológica, apetite, metabolismo, humor e estresse (Zou; Kumar, 2018). Evidências sugerem que os canabinoides presentes no óleo de *Cannabis* podem modular o SEC, influenciando a regulação do humor e das emoções (Marco, 2011).

O CBD interage com diversos alvos biológicos, e seus efeitos terapêuticos são atribuídos a múltiplos mecanismos moleculares. Além de atuar como um agonista fraco dos receptores endocanabinóides, ele se liga a uma variedade de outros receptores, incluindo aqueles acoplados à proteína G, canais iônicos e receptores nucleares (Howlett *et al.*, 2002; Kano *et al.*, 2009). Essa versatilidade de interações ressalta a complexidade do CBD e sua ampla aplicação terapêutica. Estudos têm investigado seu potencial em diversas áreas, destacando-se suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antipsicóticas, ansiolíticas e antidepressivas (Elsaid; Kloiber; Le Foll, 2019; Singh *et al.*, 2023). Essas características tornam o CBD um composto promissor para o tratamento de diversas condições médicas.

Embora pesquisas sobre a combinação de THC e CBD para sintomas depressivos sejam limitadas (Cuttler; Spradlin; McLaughlin, 2018), os efeitos positivos do CBD isolado, especialmente via intraperitoneal, são bem documentados (Guimarães *et al.*, 1990; Linge *et al.*, 2016; Melas *et al.*, 2021; Réus *et al.*, 2011; Sales *et al.*, 2018, 2019; Zanelati *et al.*, 2010). Por outro lado, os efeitos comportamentais do tratamento com CBD apresentam resultados contraditórios na ansiedade. Alguns estudos relatam que o CBD pode induzir efeitos semelhantes aos de substâncias ansiogênicas em roedores (ElBatsh *et al.*, 2012; Schleicher *et al.*, 2019), enquanto outros demonstram tendências ansiolíticas (Blessing *et al.*, 2015; Huffstetler *et al.*, 2023; Zieba *et al.*, 2019). Essa divergência nos achados sugere que os efeitos do CBD podem variar conforme fatores como dose, modelo experimental ou contexto de uso, destacando a necessidade de investigações mais aprofundadas para esclarecer esses mecanismos.

Nesse contexto, o presente estudo buscou investigar se o tratamento crônico com óleos de canabidiol isolado (30 mg/kg) e de espectro completo (1 mg/kg) da *Cannabis sativa* pode reverter alterações comportamentais induzidas por privação materna e isolamento social em ratos machos e fêmeas, além de avaliar a concentração de receptores hipocâmpais envolvidos nesse processo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito do estresse de privação maternal (PM) e do isolamento social (IS) e o potencial terapêutico do tratamento crônico com óleos de canabidiol isolado e de espectro completo da *Cannabis sativa*, administrados via oral, sobre alterações biológicas no hipocampo e comportamentos tipo depressivos e ansiosos, em ratos adultos machos e fêmeas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar comportamentos depressivos, por meio dos parâmetros de mobilidade e imobilidade no teste de natação forçada, e comportamentos ansiosos, com base no número de entradas e no tempo de permanência nos braços abertos do labirinto em cruz elevado, em ratos adultos machos e fêmeas submetidos a estresse de PM nos primeiros dias de vida e IS na fase jovem da vida adulta;
- Avaliar o efeito do tratamento crônico com óleos de canabidiol isolado e de espectro completo da *Cannabis sativa* (VO) nos comportamentos depressivos e ansiosos em ratos adultos machos e fêmeas submetidos a estresse de PM nos primeiros dias de vida e IS na fase jovem da vida adulta;
- Avaliar o efeito do estresse de PM e IS e do tratamento crônico com óleos de canabidiol isolado e de espectro completo da *Cannabis sativa* (VO) na concentração proteica hipocampal de receptores cannabinoídes tipo 1 (CB1R) e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) de ratos machos e fêmeas submetidos a estresse de PM e IS.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS DO TDM

Considerada uma das principais causas de incapacitação global, o TDM afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, gerando impactos significativos na qualidade de vida e no funcionamento psicossocial (Evans-Lacko *et al.*, 2018; Solek *et al.*, 2019; Woody *et al.*, 2017). Além disso, o TDM figura entre os transtornos mentais mais prevalentes, destacando-se como um dos maiores desafios para a saúde pública contemporânea (Larsen *et al.*, 2010).

Dentre os fatores psicossociais associados ao TDM, o estresse durante a infância destaca-se como um elemento crucial na ativação de genótipos que predisõem ao desenvolvimento do transtorno (Ignácio *et al.*, 2014). Esse estresse precoce não apenas intensifica a gravidade da depressão, mas também diminui a eficácia dos tratamentos antidepressivos, tanto em humanos (Williams *et al.*, 2016) quanto em modelos animais de separação materna (Zhang, Y. *et al.*, 2015). Em roedores submetidos à PM nos primeiros dias de vida, observa-se um aumento nos níveis de ansiedade, avaliados pelo labirinto em cruz elevado (LCE), bem como comportamentos depressivos em testes como o de anedonia e o de natação forçada (Ignácio *et al.*, 2017; Réus *et al.*, 2015). Esse modelo de privação materna é particularmente relevante por reproduzir situações extremas, como violência, abandono e negligência na infância, sendo considerado um dos estressores mais impactantes no desenvolvimento (Ignácio *et al.*, 2017).

O isolamento social (IS) em roedores é um modelo experimental que apresenta paralelos com situações psicossociais vivenciadas por humanos, desencadeando comportamentos depressivos e ansiosos, além de alterações em funções biológicas associadas ao TDM, incluindo prejuízos à plasticidade neuronal em regiões límbicas do cérebro (Djordjevic *et al.*, 2010, 2012). Em um estudo com ratos Wistar submetidos a IS por 50 dias, iniciado no 21º dia de vida, foram observados comportamentos ansiosos e mudanças nos níveis de neurotransmissores e hormônios relacionados à ansiedade, demonstrando a influência do IS na modulação de vias neuroquímicas e neuroendócrinas (Dimonte *et al.*, 2023). A combinação do IS na juventude com a PM na infância parece ampliar o risco de comportamentos depressivos e aumentar a reatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (Vargas *et al.*, 2016).

Apesar dos avanços científicos, a fisiopatologia do TDM ainda não foi completamente elucidada. Embora não haja um consenso definitivo, diversas hipóteses têm sido propostas para explicar os mecanismos envolvidos nessa condição. A hipótese de que as citocinas desempenham um papel na depressão foi inicialmente proposta por Smith na "teoria dos macrófagos da depressão" e posteriormente desenvolvida por Maes na década de 1990. De acordo com essa teoria, a ativação dos macrófagos desencadeia a produção de citocinas pró-inflamatórias, que, ao atingirem o cérebro, podem contribuir para o surgimento de sintomas depressivos, indicando uma interação entre os sistemas imunológico e nervoso na origem da depressão (Maes, 2011; Smith, 1991).

Dentre as citocinas pró-inflamatórias mais investigadas estão a interleucina-1 beta (IL-1 β), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), todas fortemente associadas ao TDM. Pacientes com depressão frequentemente apresentam concentrações elevadas dessas citocinas, que exercem funções multifacetadas no desenvolvimento e na manutenção do transtorno (Miller; Maletic; Raison, 2009). A IL-6, em particular, atua como mediadora na comunicação entre o sistema imunológico e o sistema nervoso central, influenciando diretamente os mecanismos neurobiológicos da depressão. Por outro lado, a IL-10, uma citocina com propriedades anti-inflamatórias, regula a resposta imunológica, e sua redução em pacientes depressivos pode agravar os processos inflamatórios e intensificar a gravidade dos sintomas (Dantzer *et al.*, 2008).

Os primeiros estudos realizados em pacientes com TDM identificaram reduções nos níveis das monoaminas serotonina (5-HT), dopamina (DA) e noradrenalina (NA) no cérebro, o que deu origem à chamada "hipótese monoaminérgica" (Berton; Nestler, 2006; Hirschfeld, 2000). Essa hipótese impulsionou o desenvolvimento de diversas classes de antidepressivos que atuam principalmente no sistema monoaminérgico (Berton; Nestler, 2006; Hirschfeld, 2000). Os inibidores da monoamina oxidase (IMAO) foram os primeiros fármacos a demonstrar atividade antidepressiva ao aumentar a disponibilidade de monoaminas na fenda sináptica, ao impedir sua degradação pelas enzimas monoamina oxidase (MAO) (Tsugiyama *et al.*, 2023). Contudo, o uso desses medicamentos foi limitado devido aos efeitos colaterais e à toxicidade observada (Hillhouse; Porter, 2015; Shulman; Herrmann; Walker, 2013).

A hipótese monoaminérgica da depressão, embora parcialmente fundamentada na eficácia de medicamentos que modulam a serotonina, não obteve suporte consistente nos estudos realizados até o momento (Moncrieff *et al.*, 2023). Ainda assim, o tratamento farmacológico do TDM é amplamente baseado em medicamentos que modulam a neurotransmissão monoaminérgica, com foco principal na serotonina (5-hidroxitriptamina,

5-HT) (Williams; Stein; Ipser, 2018). Embora esses fármacos tenham demonstrado eficácia, cerca de 40-45% dos pacientes com depressão não apresentam resposta satisfatória ou apenas uma resposta parcial aos tratamentos convencionais baseados em monoaminas (Cipriani *et al.*, 2018; Corey-Lisle *et al.*, 2004).

Além disso, mesmo entre os pacientes que respondem ao tratamento, pode ser necessário um período de 2 a 6 semanas de administração contínua para que se observe uma melhora significativa nos sintomas depressivos (Cipriani *et al.*, 2018; Richards, 2011). A cetamina, um anestésico dissociativo, destaca-se como o único medicamento com eficácia comprovada para a DRT e com início rápido de efeito antidepressivo. No entanto, seu uso está associado a efeitos colaterais psiquiátricos e maior risco de abuso (Cook; Halaris, 2022; Wilkinson; Sanacora, 2022). Embora o mecanismo exato de ação da cetamina ainda não seja completamente compreendido, ele motivou a busca por novos antidepressivos de ação rápida e efeitos mais bem tolerados, com uma abordagem multimodal (Hashimoto; Manto, 2021; Zanos; Gould, 2018).

Três inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), incluindo fluoxetina, sertralina e escitalopram, induzem uma melhora moderada, de aproximadamente 5% a 10%, nas pontuações padronizadas de depressão em adolescentes com transtorno depressivo moderado a grave, sem aumentar significativamente o risco de ideação ou comportamento suicida (DeLucia; Kelsberg; Safranek, 2016). O mecanismo primário de ação desses fármacos consiste na inibição do transportador de serotonina (SERT), resultando no aumento da disponibilidade de 5-HT na fenda sináptica (Chu; Wadhwa, 2025). No entanto, a eficácia terapêutica dos ISRSs não se restringe exclusivamente à inibição do SERT (Edinoff *et al.*, 2021).

Evidências indicam que os ISRSs modulam a expressão do BDNF. Estudos demonstram que a administração prolongada de fluoxetina eleva a expressão de BDNF no hipocampo de ratos submetidos a modelos experimentais de depressão (Varea *et al.*, 2012). De maneira similar, sertralina e escitalopram também aumentam os níveis de BDNF, contribuindo para a melhora dos sintomas depressivos (Zhang *et al.*, 2022). Achados clínicos corroboram esses dados, indicando que a neurogênese é um mecanismo essencial para a restauração das funções cognitivas e emocionais em indivíduos com TDM (Hayley; Litteljohn, 2013).

Além disso, os ISRSs influenciam a sinaptogênese, promovendo a formação de novas conexões sinápticas e modulando fatores de crescimento neuronal, como o BDNF (Hayley; Litteljohn, 2013). Esse mecanismo é fundamental para a plasticidade neuronal, a manutenção

da sobrevivência celular e a reversão da atrofia hipocampal, uma característica neurobiológica central no TDM (Hayley; Litteljohn, 2013).

Estudos neurobiológicos indicam uma relação estreita entre a depressão e alterações na neuroplasticidade, particularmente a atrofia neuronal e a redução dos ramos dendríticos em áreas cerebrais essenciais, como o córtex pré-frontal e o hipocampo (Abdallah *et al.*, 2015; Duman *et al.*, 2016). Um modelo teórico propõe que o estresse crônico reduz a disponibilidade de fatores neuroprotetores, como o BDNF, comprometendo a plasticidade neuronal e acelerando a degeneração neuronal (Abdallah *et al.*, 2015; Duman *et al.*, 2016). Esse processo resulta na diminuição dos contatos sinápticos e na redução do volume cerebral (Abdallah *et al.*, 2015; Duman *et al.*, 2016).

Esses achados destacam a necessidade de compreender os mecanismos neurobiológicos subjacentes à depressão para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e direcionadas. A interação entre o BDNF, seu receptor TrkB e os antidepressivos constitui um campo relevante na neurofarmacologia. Diversas classes de antidepressivos, incluindo os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) citados anteriormente, demonstraram capacidade de aumentar os níveis de BDNF. Esse efeito ocorre por meio da ativação do receptor TrkB, desencadeando vias intracelulares de sinalização, como MAPK/ERK e PI3K, que desempenham um papel fundamental na plasticidade cerebral e na manutenção da sobrevivência neuronal sob condições de estresse (Zhang, Ji-chun *et al.*, 2015).

3.2 COMPOSIÇÃO E APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DA *CANNABIS SATIVA*

O gênero *Cannabis*, pertencente à família Cannabaceae e originária da Ásia, compreende, predominantemente, as espécies *Cannabis sativa* e *Cannabis indica* (Andre; Hausman; Guerriero, 2016; ElSohly; Slade, 2005; Page; Nagel, 2006). Trata-se de uma planta anual e dioica, cujos indivíduos femininos apresentam maior acúmulo de compostos bioativos, sintetizados nos tricomas glandulares (Andre; Hausman; Guerriero, 2016; ElSohly; Slade, 2005; Page; Nagel, 2006). A resina secretada por essas estruturas, denominada haxixe, contém uma ampla variedade de metabólitos, incluindo mais de 400 substâncias químicas, entre as quais se destacam cerca de 100 compostos terpeno-fenólicos (Andre; Hausman; Guerriero, 2016; Koltai; Poulin; Namdar, 2019). Desses, aproximadamente 61 são classificados como canabinóides, organizados em dez subclasses conforme sua estrutura e

propriedades químicas (Brenneisen, 2007; ElSohly; Slade, 2005; Fishedick *et al.*, 2010; Radwan *et al.*, 2009).

Os canabinóides, inicialmente descritos na *Cannabis*, são agrupados em três categorias principais: endocanabinoides, sintetizados endogenamente por organismos vertebrados; fitocanabinoides, de origem vegetal; e canabinoides sintéticos, produzidos em laboratório (Araújo; Almeida; Araújo, 2023; Hassan *et al.*, 2023). Dentre os fitocanabinoides, destacam-se o canabidiol (CBD) e o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), sendo o THC o principal componente psicotrópico, enquanto o CBD é o mais estudado por seus efeitos não psicomimético (Blebea *et al.*, 2024; Mechoulam *et al.*, 2007).

O THC, principal responsável pelos efeitos psicomimético da planta (Mechoulam *et al.*, 2007), interage com os receptores CB1, amplamente distribuídos no sistema nervoso central, modulando processos neurofisiológicos complexos (Araújo; Almeida; Araújo, 2023). Em doses elevadas, o THC induz um conjunto de efeitos conhecidos como tétrede canabinoide, caracterizados por analgesia, hipotermia, sedação e catalepsia (Wang *et al.*, 2020). Por outro lado, os endocanabinoides, como a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), apresentam atividade semelhante ao THC, desempenhando um papel fundamental na regulação da neurotransmissão (Zou; Kumar, 2018). Esses lipídios bioativos atuam por meio de sinalização retrógrada, modulando a plasticidade sináptica tanto em sinapses excitatórias quanto inibitórias, o que influencia diretamente funções neurais e comportamentais ao longo do tempo (Castillo *et al.*, 2012; More; Choi, 2015).

O CBD, diferente do THC, não é psicomimético (Mechoulam *et al.*, 2007) e tem a capacidade de atenuar alguns efeitos comportamentais do THC, como a catalepsia em roedores (Formukong; Evans; Evans, 1988) e os efeitos psicomiméticos e ansiogênicos em humanos (Zuardi *et al.*, 1982). Estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram que o CBD possui atividade antipsicótica e ansiolítica (Guimarães *et al.*, 1990; Resstel *et al.*, 2006; Zuardi *et al.*, 1982, 2006), além de reduzir as consequências comportamentais induzidas pelo estresse (Resstel *et al.*, 2009). Esses achados sugerem que o CBD pode ser útil no tratamento de transtornos psiquiátricos associados a disfunções nos mecanismos de enfrentamento do estresse, como o TDM.

O mecanismo de ação do CBD ainda não está completamente elucidado. Sabe-se que ele tem baixa afinidade pelos receptores canabinoides CB1 e CB2 (Martinez Naya *et al.*, 2023), mas atua inibindo a recaptação da anandamida (Bisogno *et al.*, 2001) e bloqueando a enzima amida hidrolase de ácido graxo (FAAH \rightarrow da expressão em inglês: fatty acid amide hydrolase) (Watanabe *et al.*, 1998), o que aumenta os níveis desse endocanabinoide. Além

disso, estudos indicam que o CBD pode atuar como agonista dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} (Russo *et al.*, 2005), cuja ativação está associada aos efeitos terapêuticos de antidepressivos. Vários efeitos comportamentais do CBD, como sua ação ansiolítica e antiestresse, são bloqueados por antagonistas desses receptores, sugerindo um papel importante da via 5-HT_{1A} em sua farmacologia (Campos; Guimarães, 2008; Hayakawa *et al.*, 2007; Resstel *et al.*, 2009).

Embora a ativação dos receptores 5-HT_{1A} seja amplamente relacionada aos efeitos antidepressivos de medicamentos convencionais (Savitz; Lucki; Drevets, 2009), ainda não há estudos que investiguem diretamente a ligação entre essa via e o potencial antidepressivo do CBD.

3.3 FARMACOCINÉTICA DA *CANNABIS SATIVA*

Os parâmetros farmacocinéticos e a resposta terapêutica aos canabinoides variam em função da via de administração e pelo tipo de formulação utilizada (Johansson, E. *et al.*, 1989; Solowij *et al.*, 2014; Toennes *et al.*, 2008).

3.3.1 ABSORÇÃO

Embora a via oral seja a mais utilizada em ensaios clínicos controlados (Ahmed *et al.*, 2015; Rock; Parker, 2021), o CBD apresenta uma biodisponibilidade sistêmica restrita, estimada em cerca de 6%. Essa limitação é decorrente do caráter altamente lipofílico da molécula e do intenso metabolismo de primeira passagem hepática (Ahmed *et al.*, 2015; Rock; Parker, 2021).

O perfil farmacocinético dos canabinoides por via inalatória assemelha-se ao observado na administração intravenosa, caracterizando-se por uma absorção sistêmica acelerada e alcance rápido do pico plasmático (Huestis, 2005). Tanto o THC quanto o CBD atingem picos plasmáticos precoces, geralmente entre 3 e 10 minutos após a exposição, apresentando concentrações máximas significativamente superiores às da via oral (Grotenhermen, 2003; Huestis, 2005; Newmeyer *et al.*, 2016; Ohlsson *et al.*, 1986). A variabilidade na biodisponibilidade do THC, que oscila entre 10% e 35%, é justificada por fatores individuais da técnica inalatória, como a profundidade da inspiração e o tempo de pausa respiratória, além das especificações do dispositivo utilizado (Grotenhermen, 2003; Martin *et al.*, 2018; Solowij *et al.*, 2014). Para o CBD, a biodisponibilidade média reportada é de 31% (Grotenhermen, 2003). O uso de vaporizadores é uma alternativa clinicamente

relevante ao fumo, pois evita a exposição a subprodutos tóxicos da combustão sem comprometer a eficiência da absorção (Gieringer; St. Laurent; Goodrich, 2004; Newmeyer et al., 2016).

As vias inalatória e oromucosal reduzem o impacto do metabolismo de primeira passagem hepática, uma barreira central na absorção dos canabinóides (Martinez Naya *et al.*, 2023). Em contrapartida, a ingestão oral enfrenta limitações severas pela alta lipofilicidade dos compostos e pelo metabolismo inicial no fígado, resultando em uma biodisponibilidade de apenas 6%, como anteriormente citado (Ahmed *et al.*, 2015; Rock; Parker, 2021). O intervalo para atingir a concentração máxima por essa via é de aproximadamente duas horas, o que direciona o uso oral para tratamentos que exigem alívio sintomático prolongado (Dinis-Oliveira, 2016; Grotenhermen, 2003; Huestis, 2005).

A absorção do CBD exibe uma variabilidade considerável, sendo fortemente influenciada pelo estado nutricional, a ingestão concomitante de gorduras amplia significativamente a entrada do composto na circulação, o que aumenta tanto a quantidade total da substância disponível no organismo quanto os níveis mais altos atingidos no sangue (Abbotts *et al.*, 2022; Britch; Babalonis; Walsh, 2021; Knaub *et al.*, 2019). Diferenças biológicas relacionadas ao sexo também são determinantes, visto que mulheres apresentam maior absorção sistêmica que homens, possivelmente devido a variações hormonais, no volume de distribuição ou no percentual de gordura corporal (Knaub *et al.*, 2019; Nadulski *et al.*, 2005; Sultan *et al.*, 2017).

Considerando o delineamento desta pesquisa, a via oral assume papel central devido à sua relevância clínica em protocolos de tratamento prolongado. Embora apresente uma biodisponibilidade reduzida, essa via é caracterizada por um perfil de liberação mais estável e duradouro quando comparada à inalação (Agurell *et al.*, 1981; Gaston; Friedman, 2017). A absorção gastrointestinal é fortemente condicionada pela alta lipofilicidade dos canabinóides, que sofrem um extenso metabolismo de primeira passagem no fígado antes de atingirem a circulação sistêmica (Eichler *et al.*, 2012).

Conforme discutido, a absorção sistêmica pode ser otimizada mediante a administração conjunta com veículos lipídicos ou dietas ricas em gordura, o que eleva a biodisponibilidade para a faixa de 16% a 20% (Alves *et al.*, 2020). Nesse sentido, a escolha da via oral para esta investigação fundamenta-se na busca por um efeito terapêutico prolongado, o que mimetiza o padrão de uso clínico crônico e viabiliza uma avaliação rigorosa das alterações bioquímicas persistentes no hipocampo (Grotenhermen, 2003).

3.3.2 DISTRIBUIÇÃO

A distribuição dos canabinóides é caracterizada por uma transição ágil do compartimento vascular para os tecidos, impulsionada por sua natureza altamente lipofílica (Bardhi *et al.*, 2022; Lucas; Galettis; Schneider, 2018). Inicialmente, esses compostos concentram-se em órgãos com elevada vascularização, como pulmões, coração, cérebro e fígado (Bardhi *et al.*, 2022; Dinis-Oliveira, 2016; Gaston; Friedman, 2017; Hunt; Jones, 1980; Lucas; Galettis; Schneider, 2018), atingindo posteriormente o equilíbrio em tecidos menos vascularizados (Bardhi *et al.*, 2022; Hunt; Jones, 1980). Esse processo resulta em um decréscimo rápido das concentrações plasmáticas logo após a administração (Bardhi *et al.*, 2022; Lucas; Galettis; Schneider, 2018).

O tecido adiposo atua como um importante sítio de sequestro e acúmulo, especialmente em casos de uso crônico (Bardhi *et al.*, 2022; Devinsky *et al.*, 2014; Huestis, 2007; Lucas; Galettis; Schneider, 2018). A liberação gradual desses depósitos e a consequente redistribuição sistêmica (Huestis, 2007), que pode ser intensificada por mudanças na composição corporal, como a perda de peso (Gunasekaran *et al.*, 2009), permitem que a atividade farmacológica persista por diversas semanas após a interrupção do uso (Gaston; Friedman, 2017; Martin *et al.*, 2018; Rosenberg *et al.*, 2015; Zhornitsky; Potvin, 2012). Além disso, a permeabilidade das barreiras entre o sangue e os tecidos pode ser influenciada pelo estado de saúde do indivíduo e pela sua composição corporal (Lucas *et al.*, 2018).

No ambiente plasmático, os canabinóides apresentam uma taxa de ligação proteica superior a 95%, ocorrendo principalmente com as lipoproteínas (Bardhi *et al.*, 2022). Assim, apenas uma fração de 1% a 5% da concentração total permanece livre para exercer efeitos farmacológicos (Bardhi *et al.*, 2022).

3.3.3 METABOLISMO

O metabolismo dos canabinóides ocorre majoritariamente no fígado, mediado pelas enzimas do complexo citocromo P450 (CYP450) (Smith; Gruber, 2022). No caso do THC, o processo é conduzido principalmente pelas isoformas CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Seus principais metabólitos são o 11-hidróxi-THC (11-OH-THC), que retém atividade psicoativa (Lemberger; Crabtree; Rowe, 1972), e o 11-carbóxi-THC (11-COOH-THC), o qual passa por um processo de glicuronidação (Schwope *et al.*, 2011) antes de ser excretado pelas fezes e urina (Eichler *et al.*, 2012; Gaston; Friedman, 2017). Além da via hepática, a biotransformação também ocorre em tecidos extra-hepáticos que expressam enzimas

CYP450, como o cérebro e o intestino delgado (Huestis, 2007). Devido à sua natureza lipofílica, o THC é capaz de atravessar a barreira placentária (Huestis, 2005) e ser detectado no leite materno (Perez-Reyes; Wall, 1982).

De forma semelhante, o CBD é metabolizado no fígado, com destaque para a atuação das isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4, além do envolvimento das CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6 (Lucas; Galettis; Schneider, 2018). O principal produto desse metabolismo é o 7-hidróxi-canabidiol (7-OH-CBD), cuja exposição plasmática é aproximadamente 38% inferior à do composto original (Lucas; Galettis; Schneider, 2018). Após a hidroxilação inicial, o CBD passa por etapas adicionais de metabolização hepática, sendo eliminado majoritariamente pelas fezes e, em menor proporção, pela urina (Gaston; Friedman, 2017; Lucas; Galettis; Schneider, 2018).

3.3.4 ELIMINAÇÃO

A meia-vida de eliminação do THC é caracterizada por uma flutuação considerável em seus parâmetros (Grotenhermen, 2003). Por meio de modelos de farmacocinética populacional, identifica-se um declínio inicial rápido de cerca de 6 minutos, sucedido por uma fase terminal extensa, estimada em 22 horas (Heuberger *et al.*, 2015). Esse estágio final é condicionado pela interação dinâmica entre a corrente sanguínea e os estoques lipídicos do organismo (Lucas *et al.*, 2018).

Em indivíduos com uso frequente, a eliminação torna-se ainda mais demorada, resultado da lenta redistribuição do composto a partir de tecidos profundos, como o adiposo (Johansson, Eva *et al.*, 1989; Toennes *et al.*, 2008). Esse mecanismo justifica por que níveis de THC superiores a 1 µg/l permanecem detectáveis no sangue por mais de 24 horas após a última exposição (Johansson, E. *et al.*, 1989; Skopp; Potsch, 2008; Toennes *et al.*, 2008).

O CBD também apresenta uma persistência sistêmica prolongada em sua fase terminal (Taylor *et al.*, 2018). Em ensaios com voluntários saudáveis sob regime de duas doses diárias por uma semana, a meia-vida plasmática registrada variou entre 56 e 61 horas (Taylor *et al.*, 2018). O tempo de eliminação é modulado pela via de administração, sendo que a média é de 24 ± 6 horas após infusão intravenosa e de 31 ± 4 horas após o uso inalatório (Ohlsson *et al.*, 1986). Sob condições de administração oral repetida diariamente, esse período pode se estender de 2 a 5 dias (Consroe *et al.*, 1991). No que tange à via de saída, o CBD é expelido primordialmente pelas fezes em seu estado inalterado (Bardhi *et al.*, 2022). A rota urinária

atua de forma complementar, eliminando tanto a molécula original quanto seus metabólitos conjugados com ácido glicurônico (Bardhi *et al.*, 2022).

3.4 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E SUA INTERAÇÃO COM A *CANNABIS SATIVA*

O sistema endocanabinóide (SEC), composto pelos receptores CB1 e CB2, endocanabinóides e enzimas responsáveis por sua síntese e degradação, desempenha um papel central na regulação do humor e na resposta ao estresse (Adamczyk; Papp, 2016; Garani; Watts; Mizrahi, 2021; Muzik *et al.*, 2024; Scherma *et al.*, 2019). Dentre os ligantes endógenos mais estudados estão a anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG), que influenciam diversos processos fisiológicos e neuroquímicos (Joshi; Onaivi, 2019). Esses endocanabinóides atuam na manutenção da homeostase e na adaptação a estímulos ambientais, interagindo com os receptores CB1 e CB2 para modular a liberação de neurotransmissores e a atividade neuronal (Scherma *et al.*, 2019). Além disso, o SEC inclui outros receptores com sítios de ligação intracelular, como os canais iônicos vanilóides, conhecidos como receptores de potencial transitório (TRPV → da expressão em inglês: Transient receptor potential vanilloid), e fatores de transcrição, como os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma nuclear (PPAR → da expressão em inglês: peroxisome proliferator-activated receptor) (Muller; Morales; Reggio, 2019; O’Sullivan, 2016).

Os receptores CB2 (CB2R), em particular, são expressos em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs → da expressão em inglês: peripheral blood mononuclear cells), como monócitos, linfócitos T e B. Evidências pré-clínicas e clínicas sugerem que a ativação desses receptores pode inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β , e estimular a liberação de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, desempenhando um papel crucial na modulação da resposta inflamatória em condições patológicas (Hill *et al.*, 2009). Em pacientes com TDM, observam-se alterações na expressão e na função dos receptores CB2, que estão principalmente localizados em células do sistema imunológico (Maes *et al.*, 2023). A ativação desses receptores tem demonstrado efeitos neuroprotetores, reduzindo a neuroinflamação e o estresse oxidativo, processos intimamente ligados à fisiopatologia do TDM. Dessa forma, a modulação dos receptores CB2 representa uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento da depressão (Morcuende *et al.*, 2022).

Por outro lado, o receptor CB1 (CB1R) é um dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs) mais abundantes no sistema nervoso central (SNC), estando presente em altas

concentrações em regiões como o neocórtex, hipocampo, gânglios da base, cerebelo e tronco cerebral (Chye *et al.*, 2019; Kendall; Yudowski, 2017). Além disso, ele também é encontrado em terminais nervosos periféricos e em áreas extra neurais, como testículos, olhos, endotélio vascular e baço (Kendall; Yudowski, 2017). Sua localização é predominantemente pré-sináptica e axonal, o que confina sua ação aos locais de transmissão sináptica (Kano *et al.*, 2009; Robbe *et al.*, 2001) . Em comparação, o receptor CB2 é expresso em níveis muito mais baixos no SNC (Cabral *et al.*, 2008).

O CB1R desempenha um papel crucial na modulação de funções como controle motor, cognição, respostas emocionais, comportamento motivado e homeostase (Muzik *et al.*, 2024). Ele interage com endocanabinoides, como a AEA e o 2-AG, que são sintetizados a partir de precursores lipídicos e atuam como mensageiros retrógrados em sinapses GABAérgicas e glutamatérgicas (Basavarajappa, 2007; Chen *et al.*, 2016). Esses compostos regulam a transmissão sináptica e interagem com outros neurotransmissores, como a dopamina (DA) (Adamczyk; Papp, 2016). A AEA, em particular, é considerada um neurotransmissor sensível ao estresse, enquanto o 2-AG tem uma atividade mais tônica no cérebro adulto (Morena *et al.*, 2016). A degradação desses endocanabinoides é mediada por enzimas como a FAAH (amida hidrolase de ácidos graxos), cuja inibição pelo CBD aumenta os níveis de AEA, potencializando seus efeitos terapêuticos (Zou; Kumar, 2018).

Disfunções no SEC estão associadas a diversos transtornos psiquiátricos, incluindo o TDM (Garani; Watts; Mizrahi, 2021). A sinalização endocanabinóide é amplamente distribuída em circuitos córtico límbicos relacionados à resposta ao estresse, e sua desregulação pode levar a sintomas de TDM e outros problemas patológicos (Yarar, 2020). Por exemplo, a AEA tem efeitos neuroprotetores e ajuda a restaurar níveis alterados de serotonina (5-HT) no hipocampo e noradrenalina (NA) no córtex pré-frontal, além de modular marcadores de estresse oxidativo (Leschik; Lutz; Gentile, 2021; Yarar, 2020). O CBD, ao inibir a FAAH e aumentar a disponibilidade de AEA, contribui para a reversão de sintomas depressivos e ansiosos (García-Gutiérrez *et al.*, 2020).

Além disso, o CBD interage com outros sistemas, como os receptores 5-HT_{1A}, que estão envolvidos na regulação do humor e na liberação do BDNF (Melas *et al.*, 2021; Schouten *et al.*, 2024). O BDNF é essencial para a plasticidade sináptica, promovendo o crescimento, a maturação e a manutenção das células nervosas (Bathina; Das, 2015). Níveis reduzidos de BDNF estão associados ao TDM, e o CBD demonstra capacidade de normalizar esses níveis, contribuindo para melhorias nos sintomas depressivos (Correia; Cardoso; Vale, 2023).

Mudanças na expressão e na atividade dos receptores CB1 foram identificadas em áreas cerebrais relacionadas ao processamento emocional, como o córtex pré-frontal e o hipocampo (Poleszak *et al.*, 2018). A ativação dos receptores CB1 pode regular a liberação desses neurotransmissores e influenciar a plasticidade sináptica, contribuindo para a melhora do humor e a redução dos sintomas depressivos (Sales *et al.*, 2018). Como discutido acima, o sistema endocanabinoide, especialmente por meio do receptor CB1, desempenha um papel fundamental na regulação de funções cerebrais e comportamentais, e sua modulação por compostos como o CBD oferece perspectivas promissoras para o tratamento de transtornos psiquiátricos, como a depressão e ansiedade.

Os fitocanabinoides, como THC e CBD, interagem de maneiras distintas com o SEC (Blebea *et al.*, 2024). O THC atua principalmente como agonista parcial dos receptores CB1, influenciando a neurotransmissão e modulando funções como humor, percepção sensorial e cognição (Stella, 2023; Vučković *et al.*, 2018). Já o CBD, que possui baixa afinidade pelos receptores CB1 e CB2 (Martinez Naya *et al.*, 2023), exerce seus efeitos por meio de mecanismos indiretos, como a modulação da atividade desses receptores, a inibição da recaptação de anandamida e a ativação de receptores não canabinóides, como os receptores de serotonina 5-HT_{1A} (Russo *et al.*, 2005) e os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ) (Campos *et al.*, 2016; De Gregorio *et al.*, 2019). Essas interações conferem ao CBD propriedades ansiolíticas, anti-inflamatórias e neuroprotetoras, sem os efeitos psicotomimético associados ao THC (Lowe *et al.*, 2019; Peng *et al.*, 2022; Zou; Kumar, 2018).

Embora os estudos sobre a combinação de THC e CBD no tratamento de sintomas depressivos ainda sejam limitados (Cuttler; Spradlin; McLaughlin, 2018), pesquisas com esses compostos isolados, especialmente o CBD, têm mostrado resultados promissores (Crippa *et al.*, 2005). Estudos pré-clínicos sugerem que o THC e outros canabinóides apresentam efeitos antidepressivos em modelos animais, como o teste de natação forçada, onde reduzem significativamente o tempo de imobilidade, indicando um possível impacto positivo no humor (El-Alfy *et al.*, 2010).

Embora os mecanismos biológicos responsáveis pelos efeitos antidepressivos dos compostos ativos da *Cannabis sativa* ainda não estejam completamente esclarecidos, evidências sugerem que o CBD pode atuar como agonista parcial do receptor 5-HT_{1A}, contribuindo para seus benefícios terapêuticos (Wieckiewicz *et al.*, 2022; Zanelati *et al.*, 2010). Além disso, o CBD exibe propriedades neuroprotetoras por meio de diversos mecanismos, como a regulação do equilíbrio oxidativo, a redução de citocinas inflamatórias e

a modulação da ativação microglial. Outro mecanismo importante é a ativação do receptor PPAR γ , que inibe a expressão de genes pró-inflamatórios e promove a proteção neuronal (Campos *et al.*, 2016).

Em modelos animais, o efeito antidepressivo do CBD foi associado ao aumento da expressão do BDNF no córtex pré-frontal e no hipocampo, envolvendo a via de sinalização BDNF/TrkB/mTOR, o que favorece a plasticidade neuronal e a neuroproteção (Sales *et al.*, 2019). Estudos também indicam que a combinação de CBD com THC pode potencializar os efeitos neuroprotetores (Campos *et al.*, 2016).

Tanto o canabidiol isolado quanto o óleo de espectro completo têm demonstrado potencial em estudos pré-clínicos e clínicos iniciais. O óleo de espectro completo, em particular, apresenta vantagens devido ao efeito sinérgico entre seus diversos compostos, que modulam múltiplas vias neuroquímicas e neurobiológicas. Esse sinergismo não apenas amplia a eficácia terapêutica, mas também pode complementar outras intervenções, oferecendo uma abordagem mais integrada e eficaz para o tratamento do TDM resistente (Ferber *et al.*, 2020; Russo *et al.*, 2005).

3.5 MODULAÇÃO DA SINALIZAÇÃO BDNF-TRKB PELO CANABIDIOL

Os fatores neurotróficos, entre os quais se destaca o BDNF, foram inicialmente caracterizados por sua capacidade de promover a sobrevivência e o crescimento neuronal (Barde; Edgar; Thoenen, 1982; Levi-Montalcini; Hamburger, 1953). Posteriormente, evidenciou-se que o BDNF desempenha um papel crítico em múltiplos processos neurais, destacando-se a ativação do sistema BDNF-TrkB como um mecanismo essencial para os efeitos comportamentais de todos os antidepressivos conhecidos (Casarotto *et al.*, 2021; Castrén; Antila, 2017; Monteggia *et al.*, 2004; Saarelainen *et al.*, 2003).

O BDNF exerce suas funções principalmente por meio da interação com o receptor TrkB, uma tirosina quinase transmembrana que, após a ligação ao BDNF, sofre autofosforilação nos resíduos Y706/Y707 de seu domínio intracelular (Minichiello, 2009). Adicionalmente, outros resíduos de tirosina, como Y515 e Y816, também são fosforilados, permitindo o recrutamento de proteínas sinalizadoras específicas (Reichardt, 2006). A fosforilação de Y515 ativa duas vias de sinalização centrais: RAS/MEK/ERK e PI3K/AKT/mTOR, enquanto a fosforilação de Y816 inicia a cascata PLC γ /Ca²⁺ (Minichiello,

2009). Cada uma dessas vias regula processos distintos que contribuem para a modulação da plasticidade neuronal (Minichiello, 2009).

O sistema BDNF-TrkB desempenha um papel fundamental na neurogênese, na sobrevivência e na maturação de neurônios recém-formados (Barnabé-Heider; Miller, 2003; Chan *et al.*, 2008; Lee; Duan; Mattson, 2002; Sairanen *et al.*, 2005), além de modular processos como a dendritogênese (Bolton; Pittman; Lo, 2000; Vicario-Abejón *et al.*, 1998) e a sinaptogênese (Genoud *et al.*, 2004; Martínez *et al.*, 1998). Além de estimular a formação de novas conexões sinápticas, a sinalização BDNF-TrkB contribui para a estabilização das sinapses já existentes, facilitando o recrutamento de vesículas sinápticas no terminal pré-sináptico e a inserção de receptores ionóforos glutamatérgicos AMPA (do inglês "α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato) na membrana pós-sináptica (Itami *et al.*, 2003; Vicario-Abejón *et al.*, 2002). Estudos demonstram que a plasticidade sináptica mediada por esse sistema é um mecanismo central subjacente aos efeitos terapêuticos dos antidepressivos (Casarotto *et al.*, 2021; Castrén; Antila, 2017).

Em consonância com a ideia de que a sinalização BDNF-TrkB é crucial para o efeito de antidepressivos em geral, esse sistema também parece estar envolvido em efeitos antidepressivos induzidos por CBD. Evidências mostram que a administração de CBD (10 mg/kg, ip) eleva rapidamente os níveis de BDNF no córtex pré-frontal (PFC) e no hipocampo. No entanto, a inibição da atividade de TrkB, seja por administração intracerebroventricular ou intra-hipocampal de K252a (0,05 nmol), bloqueia esses efeitos antidepressivos no teste de natação forçada (FST) (Sales *et al.*, 2019; Sartim *et al.*, 2018a). A influência do CBD sobre a sinalização de TrkB, contudo, depende de fatores como dose, duração do tratamento (Mottarlini *et al.*, 2022), exposição prévia ao estresse e a região cerebral analisada, o que pode explicar as discrepâncias observadas na literatura (Réus *et al.*, 2011; Zanelati *et al.*, 2010). Enquanto os efeitos do CBD no hipocampo após tratamento agudo são inconsistentes (Mottarlini *et al.*, 2022; Sales *et al.*, 2019; Sartim *et al.*, 2018a), no córtex pré frontal, as evidências apontam para uma resposta mais consistente e robusta (Mottarlini *et al.*, 2022; Sales *et al.*, 2019).

Os mecanismos pelos quais o CBD potencializa a sinalização BDNF-TrkB ainda não foram completamente elucidados, mas podem envolver a modulação do sistema serotoninérgico. A interação entre 5-HT e BDNF foi explorada em estudos que empregaram depleção de serotonina, revelando efeitos variados, incluindo facilitação, inibição ou ausência de impacto nos níveis de BDNF em modelos animais tratados com antidepressivos (Foltran *et al.*, 2019; Jin *et al.*, 2017; Kronenberg *et al.*, 2018; Näslund *et al.*, 2020; Saadati *et al.*, 2021;

Zhou *et al.*, 2014). Contudo, a maioria desses estudos utilizou métodos inespecíficos, como inibidores da triptofano hidroxilase, incluindo p-CPA (para-clorofenilalanina), ou a restrição dietética de triptofano para reduzir a síntese de 5-HT. Tais abordagens podem introduzir vieses experimentais, uma vez que a inibição da triptofano hidroxilase compromete também a produção de melatonina (Franklin *et al.*, 2015; Zimmermann, R. *et al.*, 1993; Zimmermann, R. C. *et al.*, 1993), enquanto a depleção dietética de triptofano interfere na síntese de outras proteínas essenciais.

A administração de BDNF em culturas celulares estimula a arborização dendrítica em neurônios serotoninérgicos, enquanto a serotonina modula a expressão do mRNA de BDNF em culturas neuronais do núcleo da rafe (Homberg *et al.*, 2014). Evidências indicam que os ISRS elevam os níveis de BDNF e TrkB em resposta ao uso prolongado, mas não em administrações agudas (Kraus *et al.*, 2017). Em contrapartida, o CBD parece aumentar a concentração de BDNF principalmente após exposição aguda, variando conforme a região cerebral analisada (Mottarlini *et al.*, 2022). Essas diferenças sugerem distintos mecanismos de ação entre os ISRS e o CBD na modulação da sinalização serotoninérgica e na regulação da neuroplasticidade.

Dado que o CBD atua sobre múltiplos alvos moleculares, é possível que efeitos sinérgicos contribuam para sua ação antidepressiva (Li *et al.*, 2020). Por exemplo, o CBD inibe os receptores 5-HT_{3A}, presentes em 97,5% dos interneurônios GABAérgicos no núcleo dorsal da rafe (NDR) de ratos (Li *et al.*, 2020). Essa inibição leva à despolarização dos neurônios serotoninérgicos no NDR, resultando em maior liberação de serotonina em áreas corticais e subcorticais, como o córtex pré-frontal medial (mPFC) e o hipocampo (Abame *et al.*, 2021; Linge *et al.*, 2016; Zhou *et al.*, 2014). A serotonina liberada atua sobre receptores pós-sinápticos, incluindo 5-HT_{1A}, modulando a plasticidade sináptica e o processamento neural no prosencéfalo (Aguiar *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2014).

Entretanto, esse mecanismo não parece ser indispensável para os efeitos antidepressivos do CBD, pois a administração bilateral direta da substância no córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC) de ratos Wistar (10, 30, 45 e 60 nmol) induziu efeitos comportamentais semelhantes aos dos antidepressivos no teste de natação forçada (Sartim; Guimarães; Joca, 2016). Assim, essa via pode ser apenas uma das várias envolvidas nos efeitos terapêuticos do CBD. Evidências apontam para uma interação bidirecional entre os receptores 5-HT_{1A} e a via de sinalização BDNF/TrkB (Pehrson *et al.*, 2022, p. 20).

Além disso, o BDNF pode modular a liberação de serotonina e outros neurotransmissores (Goggi *et al.*, 2002), de modo que o aumento na sinalização de BDNF

potencialmente eleva os níveis de serotonina e a ativação de 5-HT_{1A}. Conforme discutido, a disponibilidade adequada de serotonina, 5-HT_{1A} pós-sináptico e TrkB parece ser um requisito fundamental para que o CBD exerça sua atividade antidepressiva (Linge *et al.*, 2016; Sales *et al.*, 2018, 2019).

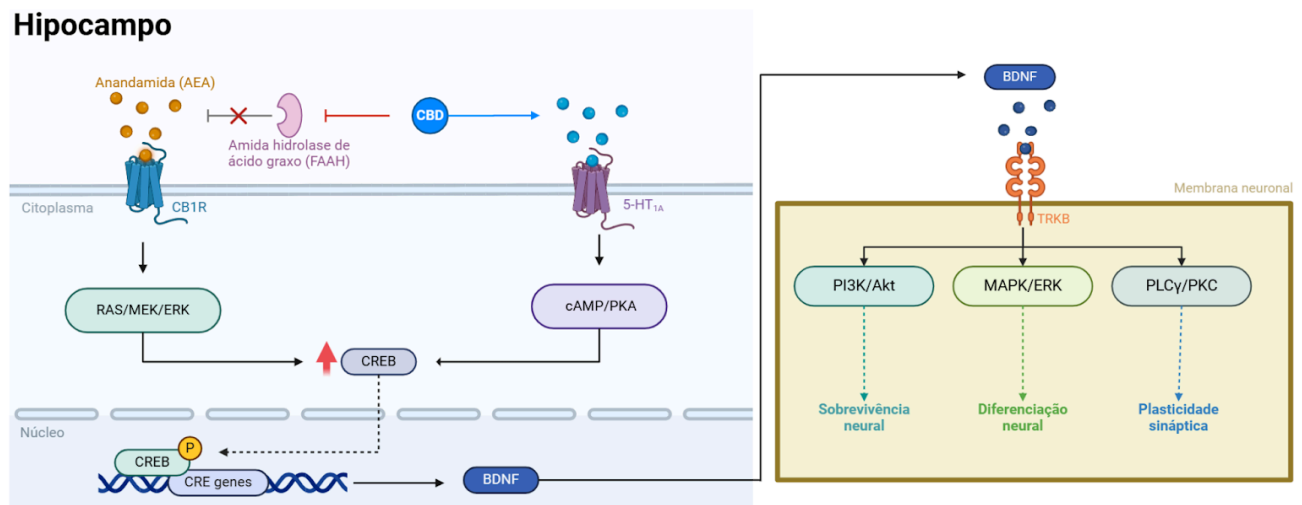


Figura 01. Mecanismos de interação CBD/Endocanabinoides/BDNF-TrkB. O Canabidiol (CBD) exerce efeitos neuroprotetores e pró-neurogênicos através de uma ação multi-alvo, envolvendo a modulação indireta dos receptores canabinoides tipo 1 (CB1R) e a ativação de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} (Luján e Valverde, 2020). A ativação do sistema endocanabinoide promove o recrutamento da cascata intracelular PI3K/Akt e MAPK/ERK, vias fundamentais para a regulação positiva do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e sua ligação ao receptor de tropomiosina quinase B (TrkB) (Shamsnia *et al.*, 2025). Esta modulação cruzada molecular sugere que a restauração dos níveis de CB1R e a manutenção da sinalização BDNF-TrkB são processos interdependentes essenciais para a resiliência ao estresse e a plasticidade sináptica. Elaborado pelo autor em BioRender, 2025.

4 METODOLOGIA

Este estudo adota uma abordagem quantitativa e segue um desenho experimental com modelos *in vivo*, utilizando alocação aleatória dos grupos experimentais. O objetivo principal é investigar os efeitos dos tratamentos propostos sobre os comportamentos depressivos e ansiosos, bem como suas implicações nas vias neuroquímicas e moleculares associadas ao estresse e à neuroplasticidade. A análise da concentração proteica no hipocampo permitirá compreender os mecanismos subjacentes aos efeitos observados. A estrutura do estudo é baseada na metodologia PICOT, detalhada a seguir:

População: Ratos Wistar machos e fêmeas.

Intervenção: Privação maternal, isolamento social e tratamento crônico com óleos de *Cannabis sativa* (espectro completo e canabidiol isolado), escitalopram ou veículo (Módulo de Triglicerídeos de Cadeia Média - MCT).

Comparação:

Ratos sem estresse + veículo;

Ratos estressados + veículo;

Ratos estressados + escitalopram (10 mg/kg);

Ratos estressados + óleo de *Cannabis sativa* de espectro completo (1 mg/kg);

Ratos estressados + óleo de *Cannabis sativa* com canabidiol isolado (30 mg/kg).

Outcome: Espera-se que o estudo revele alterações comportamentais condizentes com fenótipos do tipo depressivo e ansioso nos modelos animais submetidos ao estresse. Adicionalmente, busca-se identificar variações nas concentrações proteicas no hipocampo, com foco nos níveis dos receptores canabinóides tipo 1 (CB1R) e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).

Tempo: 24 meses.

4.1 MODELOS ANIMAIS

Os animais foram provenientes do Biotério Setorial da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Chapecó - BIOCHUFFS. O experimento com o uso de animais foi realizado nas instalações do BIOCHUFFS. O referido centro possui uma infraestrutura de criação e experimentação registrada no Cadastro de Instituições de Uso Científico de Animais (CIUCA), com o CIAEP/CONCEA no. 02.0118.2019 e segue rigorosamente as orientações do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

(CONCEA). O projeto foi aprovado no CEUA sob o número de protocolo CEUA Nº 5042181124 (ANEXO A). Os ratos do Biotério são mantidos em sistema convencional para biotério, gaiolas abertas ou gaiolas individualmente ventiladas (IVC).

Na sala de alojamento conjuntos, a manutenção do alojamento utiliza o sistema de ventilação individual (IVC). Cada rack é equipado com sistemas independentes de insuflação e exaustão de ar, que garantem a remoção eficiente de gases tóxicos como amônia e CO₂, além de controlar a umidade, evitando o crescimento de bactérias. Além disso, proporcionam um significativo bloqueio de ruídos e odores, reduzindo o estresse dos animais. Os mini-isoladores dentro dos racks são fabricados em polisulfona (PSU), um material de alta resistência térmica, e possuem um sistema de ventilação que assegura uma distribuição uniforme do ar filtrado. Os mini-isoladores apresentam a dimensão de 26,4 x 34,1 x 50,1 cm, tendo uma área total de piso de 1154 cm², com grade aramado em aço inoxidável, comedouro e encaixe para dois bebedouros. As tampas dos mini-isoladores incluem suportes para filtros e são fixadas com presilhas de fechamento rápido. Cada gaiola é trocada uma vez por semana.

Na sala de isolamento social, os ratos são mantidos em gaiolas abertas, confeccionadas em polipropileno, garantindo resistência e durabilidade, com dimensões de 30 x 20 x 19 cm e capacidade para 1 rato, com uma tampa alta em aramado em aço inoxidável com comedouro e encaixe para um bebedouro. São desprovidas de tampa-filtro e dispostas em estantes abertas. Nesse sistema o controle de temperatura, umidade e filtragem do ar é feito em toda a sala, não havendo controle microambiental. Cada gaiola é trocada uma vez por semana.

A equipe responsável pelo manejo dos animais é composta, exclusivamente, por docentes e acadêmicos, de graduação ou pós-graduação, que realizaram, pelo menos, um curso de capacitação no uso e manejo de animais em pesquisa, comprovado por certificado. A equipe reconhece o sofrimento causado pelo mau manejo e alojamento inadequado. O emprego de modelos animais durante a pesquisa tem como único propósito o avanço do conhecimento científico. O uso do número mínimo de animais necessário foi adotado para garantir a obtenção de resultados conclusivos, minimizando, assim, o sacrifício desnecessário. Foram dedicadas todas as atenções ao bem-estar dos animais, proporcionando-lhes condições adequadas de alojamento, alimentação e higiene.

A equipe utilizou ratos Wistar de ambos os sexos para o estudo (N=110). Ao definir as condições de alojamento, foram considerados cuidados específicos, como o crescimento dos animais, o tamanho dos grupos e as diferenças de sexo. Para ratos a partir de 50 dias, cada gaiola abriga no máximo 4 (quatro) animais, priorizando o fornecimento de um espaço adequado que leve em conta o crescimento futuro dos animais e assegure uma relação ideal

entre a área disponível por animal (em cm²), seguindo as diretrizes estabelecidas na Resolução do CONCEA nº 15, de 16 de dezembro de 2013, que discute o espaço mínimo para roedores. Além disso, a natureza ativa dos roedores jovens foi considerada ao planejar o ambiente de alojamento. Os animais foram alojados levando em consideração suas necessidades sociais, exceto para os grupos submetidos ao protocolo de IS.

Durante esse período, os animais foram mantidos em condições de ciclo claro/escuro de 12 horas (claro das 07:00h às 19:00h), com acesso livre a comida e água. Enquanto permaneceram em alojamento compartilhado, os animais foram acondicionados no sistema de ventilação individual. Após iniciar o isolamento social, os animais foram acondicionados individualmente em gaiolas de sistema aberto. O ambiente de alojamento foi mantido a uma temperatura controlada de 22 ± 2 °C. Todos os procedimentos experimentais seguiram os princípios éticos estabelecidos pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foram realizados somente após a aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais da UFFS.

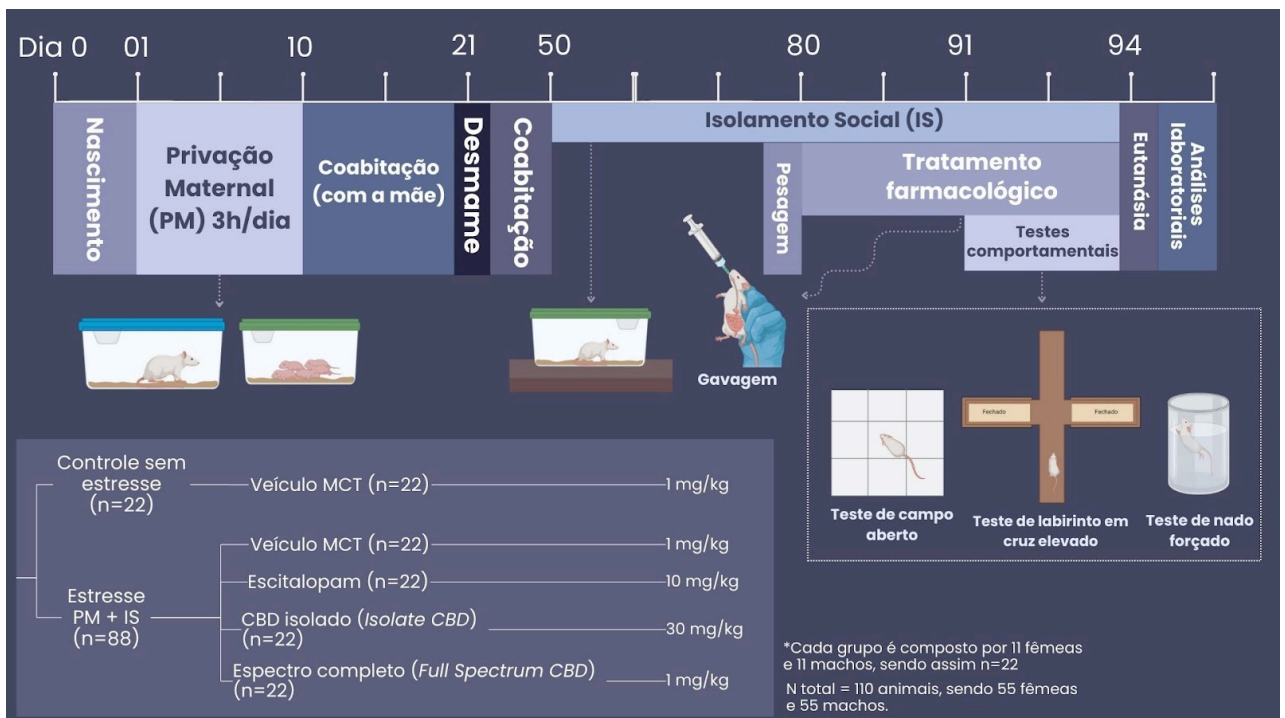


Figura 02. Desenho experimental. Fonte: Autoria própria.

4.1.1 Grupos Experimentais

Foram constituídos cinco grupos de animais, sendo eles:

Grupo C+CT = Sem estresse + veículo;

Grupo E+CT = Estresse + veículo;

Grupo E+ESC = Estresse + Escitalopram (10mg/kg);

Grupo E+CBD = Estresse + Óleo de *Cannabis sativa* com Canabidiol isolado (CBD 30 mg/kg);

Grupo E+FS = Estresse + Óleo de *Cannabis sativa full spectrum* (CBD FS 1 mg/kg);

Para determinar a amostra de grupos experimentais, aplicou-se a fórmula matemática utilizada por Miot (2011): $n = \{[(Z\alpha + Z\beta) * \sigma] / \delta\}^2$, sendo $Z\alpha$ = Probabilidade de ocorrer erro do tipo I, considera-se 5% (1,96); $Z\beta$ = Probabilidade de ocorrer erro do tipo II, considera-se 10% (1,28); σ = (desvio padrão) 30% do valor da média; δ = diferença entre as médias dos grupos (30%). Assim, temos que $n = \{(1,96 + 1,28) \times 30 / 30\}^2 = 10,49$, com arredondamento temos 11 animais por grupo. Sendo assim, cada grupo de tratamento foi composto de 22 animais, sendo 11 machos e 11 fêmeas. Trabalhando com cinco grupos, temos um total de 110 animais, sendo 55 fêmeas e 55 machos.

4.2 SEPARAÇÃO MATERNAL E ISOLAMENTO SOCIAL

Os filhotes foram privados da mãe por 3 horas ao dia durante os primeiros 10 dias após o nascimento. A privação maternal (PM) consiste na remoção dos filhotes da gaiola da mãe e mantidos juntos em uma mesma gaiola por 3 horas e, em seguida, devolvidos à gaiola materna. Os animais do grupo controle, que não foram submetidos ao estresse, permaneceram ininterruptamente na gaiola original com a mãe. Após o décimo dia de privação maternal, os filhotes continuaram com suas respectivas mães até o 21º dia de vida, quando foram desmamados. Após o desmame, os filhotes foram alojados em gaiolas com um mínimo de dois e um máximo de quatro animais, separados por sexo. Com exceção do grupo controle sem estresse, os animais coabitaram nas gaiolas até a idade estabelecida no protocolo, sendo posteriormente individualizados.

Em outra sala separada, o protocolo de IS foi iniciado quando os animais atingiram a idade média de 50 dias, ainda durante o período de puberdade e adolescência (Arellano; Duque; Rakic, 2024). Esse protocolo consiste em manter cada animal alojado individualmente por um período de 30 dias (Serra *et al.*, 2005), um modelo conhecido por induzir comportamentos semelhantes à ansiedade e à depressão em ratos Wistar (Djordjevic *et al.*,

2012). Os animais que não foram submetidos ao isolamento social foram mantidos em gaiolas coletivas, com no máximo quatro indivíduos por gaiola.

Ao final do isolamento social e do tratamento, os animais tem aproximadamente 94 dias de idade. Nessa fase, os ratos Wistar já passaram pela puberdade, que ocorre entre os dias 36 e 66 após o nascimento, e atingem a maturidade sexual completa, sendo classificados como jovens (Sengupta, 2013). Além disso, o sistema serotoninérgico desses animais já está plenamente desenvolvido, com níveis de serotonina (5-HT) e ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) equivalentes aos de ratos adultos (Herregodts *et al.*, 1990).

4.3 TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

Após 30 dias de isolamento social, os animais foram submetidos ao tratamento crônico por um período de 14 dias. As administrações foram realizadas por via oral, utilizando o método de gavagem. Um total de 110 animais (N=110) foi distribuído em cinco grupos experimentais (N=22 por grupo), com cada grupo composto por 11 machos e 11 fêmeas. O grupo controle recebeu triglicerídeos de cadeia média (MCT) por via oral, utilizado como veículo, uma vez que os tratamentos à base de CBD são compostos lipofílicos e, portanto, foram diluídos nesse meio.

4.3.1 Escitalopram

A dose de escitalopram (10 mg/kg) foi de acordo com a literatura científica, no qual foram observados efeitos antidepressivos nessa dosagem (Bertollo *et al.*, 2024; Grolli *et al.*, 2023). Em um modelo de estresse crônico leve de depressão em ratos, o escitalopram demonstrou eficácia, destacando-se por iniciar a ação mais rapidamente em comparação com outros antidepressivos disponíveis (Montgomery *et al.*, 2008). O medicamento foi adquirido na forma líquida, em frascos de 15 mL, com uma concentração de 20 mg/mL do princípio ativo, produzido pela Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., localizada em Guarulhos, estado de São Paulo, Brasil.

4.3.2 Óleo de *Cannabis sativa* de espectro completo e Canabidiol isolado

O óleo de CBD isolado e o óleo CBD de espectro completo (*full spectrum*) diferem em sua composição e efeitos terapêuticos. Enquanto o CBD isolado consiste em uma forma purificada contendo exclusivamente canabidiol, o *full spectrum* inclui uma variedade de compostos naturais da planta de cânhamo, como outros canabinóides, terpenos e flavonoides. Uma das principais vantagens do *full spectrum* é o chamado "efeito entourage", no qual a sinergia entre esses compostos pode amplificar os benefícios terapêuticos, permitindo o uso de doses menores de CBD para alcançar resultados semelhantes aos obtidos com o CBD isolado (Marinotti; Sarill, 2020). Por essa razão, extratos de espectro completo geralmente requerem doses diárias mais baixas em comparação com o CBD isolado (Pamplona; Da Silva; Coan, 2018). Diante dessas considerações, esta pesquisa utilizou tanto o CBD isolado (Isolate CBD) quanto o óleo de espectro completo (*Full Spectrum CBD*).

Na literatura há indicações que diferentes doses de óleo de *Cannabis* podem ser eficazes no alívio de sintomas comportamentais associados à ansiedade e à depressão em modelos animais (De Assis *et al.*, 2021). No entanto, ainda não há um consenso sobre a dose ideal de óleo de espectro completo para estudos com animais submetidos a protocolos específicos, como os de PM e IS. Estudos recentes demonstraram que a administração oral crônica de óleo *full spectrum* na dose de 1 mg/kg foi capaz de reduzir comportamentos anedônicos e depressivos em modelos animais (Ferrarini *et al.*, 2022). A escolha dessa dose se justifica pelo fato de que doses mais elevadas, como 15 mg/kg, têm sido associadas a alterações comportamentais significativas, incluindo disfunções cognitivas e motoras (Maayah *et al.*, 2022). Esses efeitos adversos parecem ser dependentes da dose, uma vez que concentrações menores, como 1 mg/kg, são eficazes em promover benefícios terapêuticos sem causar impactos negativos relevantes (Ferrarini *et al.*, 2022; Maayah *et al.*, 2022). Dessa forma, a utilização de uma dose mais baixa visa maximizar os efeitos terapêuticos enquanto minimiza os riscos de efeitos colaterais, especialmente aqueles relacionados à presença de THC.

Um estudo recente investigou os efeitos do óleo de *cannabis*, especificamente o CBD *Full Spectrum*, sobre a esteatose hepática e o estresse oxidativo em um modelo de síndrome metabólica induzida por uma dieta rica em sacarose. Durante o experimento, ratos Wistar machos receberam diariamente, por via oral, 1 mg/kg de óleo de *cannabis* por um período de três semanas. Os resultados demonstraram que a administração do óleo reduziu a atividade de enzimas lipogênicas e aumentou a oxidação de ácidos graxos mitocondriais, mediada pela

enzima CPT-1. Além disso, observou-se uma melhora no estresse oxidativo hepático, com regulação positiva do fator NrF2 e regulação negativa do NF- κ B p65 (Degrave *et al.*, 2023).

No que diz respeito à farmacocinética, outro estudo avaliou as diferenças na absorção sistêmica do CBD em diferentes formulações. Ratos Sprague Dawley receberam doses equivalentes de CBD isolado, CBD de espectro amplo e CBD de espectro completo, além de uma formulação contendo CBD isolado com 0,2% de THC. Os resultados revelaram que o CBD de espectro completo apresentou maior biodisponibilidade oral, com aumentos de 12% nos machos e 21% nas fêmeas, em comparação com o CBD isolado e o de espectro amplo. Testes *in vitro* sugeriram que a presença de THC aumenta a permeabilidade intestinal do CBD, reduzindo seu efluxo pela parede intestinal. Isso indica que o THC pode potencializar a absorção e, conseqüentemente, a eficácia terapêutica dos produtos de espectro completo (Berthold *et al.*, 2023).

Com base nessas evidências, e considerando as limitações relacionadas à obtenção e ao uso da substância em diferentes concentrações, a dosagem de 1 mg/kg de óleo de *Cannabis sativa* de espectro completo foi definida de acordo com modelos de estresse crônico previamente estudados. Essa dosagem mostrou-se adequada para os objetivos propostos, alinhando-se com os parâmetros estabelecidos em pesquisas anteriores.

Em relação ao CBD isolado, estudos têm investigado os efeitos do canabidiol em diferentes dosagens, variando de 3 a 30 mg/kg (Hernández-Hernández; García-Fuster, 2022), 15 a 45 mg/kg (Shoval *et al.*, 2016) e 30 mg/kg (Shbiro *et al.*, 2019). Evidências indicam que o CBD exibe propriedades antidepressivas em ratos idosos, com eficácia observada em doses de 10 mg/kg (Hernández-Hernández; García-Fuster, 2022). Além disso, em um modelo genético de depressão, uma dose de 30 mg/kg demonstrou efeitos pró-hedônicos, promovendo comportamentos associados ao prazer (Shoval *et al.*, 2016). A resposta ao CBD também parece ser influenciada pela idade, com ratos adolescentes apresentando menor sensibilidade aos seus efeitos em comparação a adultos (Bis-Humbert; García-Cabrerizo; García-Fuster, 2020).

Em termos de segurança, pesquisas mostraram que o uso oral de CBD em doses de até 150 mg/kg/dia por 90 dias não resultou em efeitos adversos significativos em ratos (Henderson *et al.*, 2023). Além disso, uma dose de 30 mg/kg de CBD reduziu comportamentos depressivos e ansiogênicos em ratos diabéticos, sem causar efeitos colaterais relevantes (Bis-Humbert; García-Cabrerizo; García-Fuster, 2020). Em outro estudo, a administração intraperitoneal de CBD em doses de 15, 30 e 60 mg/kg revelou efeitos antidepressivos tanto em tratamentos agudos quanto crônicos. A dose de 30 mg/kg mostrou-se

particularmente eficaz, reduzindo o tempo de imobilidade e aumentando o tempo de natação em testes comportamentais. Doses mais baixas, como 15 mg/kg, também elevaram os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) na amígdala, sugerindo um potencial mecanismo neuroprotetor no tratamento da depressão (Réus *et al.*, 2011).

Em um estudo com ratos Wistar Kyoto (WKY) e Flinders Sensitive Line (FSL), modelos animais usados para investigar a depressão, o CBD foi administrado oralmente em uma dose de 30 mg/kg. Os resultados demonstraram que o tratamento reduziu significativamente o comportamento de imobilidade no Forced Swim Test (FST) e aumentou a preferência por sacarina no Saccharin Preference Test (SPT), especialmente em fêmeas WKY. Esses achados reforçam os efeitos pró-hedônicos e antidepressivos do CBD (Shbiro *et al.*, 2019). Com base nessas evidências, a dose de 30 mg/kg de CBD isolado foi selecionada para o estudo, alinhando-se com os resultados positivos observados na literatura científica.

Os óleos de *Cannabis sativa* de espectro completo e de CBD isolado utilizados no estudo foram adquiridos por meio da Associação Alternativa de Apoio à Cannabis Medicinal do Brasil (AAACMB), localizada em Imbituba, Santa Catarina. A associação, registrada no Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica (CNPJ) sob o número 45.458.633/0001-86, é responsável pela produção e análise dos produtos, garantindo sua qualidade e conformidade por meio de certificados de análise (ANEXO B; ANEXO C).

4.4 TESTES COMPORTAMENTAIS

Testes comportamentais em modelos com roedores são amplamente utilizados para investigar comportamentos associados à depressão e à ansiedade (Alpern; Marriott, 1972; Deak *et al.*, 2005; Willis; Bartlett; Vukovic, 2017). Com base nessa fundamentação, os testes comportamentais deste estudo foram conduzidos no período da manhã, entre 8h e 12h, iniciando-se 60 minutos após a administração dos tratamentos. Para garantir a imparcialidade dos resultados, todos os testes foram realizados por um observador cego em relação à distribuição dos grupos experimentais.

4.4.1 Teste de Campo Aberto (Open-Field Test)

O teste de campo aberto foi utilizado para avaliar a atividade motora exploratória dos animais. O experimento foi realizado em uma caixa de 40 x 60 cm, com três paredes de madeira, uma parede frontal de vidro e um assoalho dividido em nove retângulos iguais por linhas pretas. Cada animal foi colocado no ambiente e permitiu-se que explorasse o espaço por cinco minutos. Durante esse período, foram contabilizados os cruzamentos entre as linhas pretas e o número de vezes em que o rato se apoiou nas patas traseiras para explorar o ambiente (levantamentos). O teste foi gravado com uma webcam modelo C270 HD, com resolução de 720p, 30fps e 0.9 megapixels, para posterior análise.

O software X-PloRat foi utilizado na análise do comportamento exploratório dos animais no teste de campo aberto. Esse programa permite a divisão virtual do ambiente experimental em múltiplos quadrantes, facilitando o registro dos deslocamentos e da ocorrência de comportamentos específicos, como exploração vertical e posturas de alongamento-atenção (Tejada; Chaim; Morato, 2018).

4.4.2 Teste de Labirinto em Cruz Elevado (Elevated Plus-Maze Test)

O teste do labirinto em cruz elevado foi empregado para avaliar comportamentos relacionados à ansiedade (Pinto *et al.*, 2008). O aparato consistiu em dois braços abertos (36 cm × 5 cm) e dois braços fechados de madeira (36 cm × 5 cm × 18 cm), conectados a uma plataforma central (5 cm × 5 cm) e elevados a 50 cm do solo. Cada animal foi posicionado no centro da plataforma, voltado para um braço fechado, e permitiu-se que se movesse livremente pelos braços por cinco minutos. A sala foi iluminada apenas com luz vermelha para minimizar o estresse. O teste foi gravado com a mesma webcam utilizada no teste de campo aberto para análise posterior.

O software X-PloRat foi utilizado para quantificar os deslocamentos dos animais entre os braços abertos e fechados, registrando o número de entradas e o tempo de permanência em cada área. O software também permitiu o registro de comportamentos específicos, como o número de episódios de autolimpeza (grooming), o tempo total dedicado a essa atividade, levantar (rearing), além da quantidade de posturas de avaliação de risco (Stretched-attend postures), comportamento exploratório no qual o animal projeta apenas as patas dianteiras e a cabeça para fora de um dos braços fechados, examinando o ambiente ao seu redor antes de avançar ou recuar. Também foi registrado o número de inclinações da cabeça (head-dips),

definidas como movimentos em que o animal abaixa a cabeça abaixo da base dos braços abertos, independentemente de sua posição no labirinto. A porcentagem de tempo nos braços abertos foi calculada dividindo-se o tempo gasto nos braços abertos pelo tempo total gasto nos braços abertos e fechados. Da mesma forma, a porcentagem de entradas nos braços abertos foi determinada dividindo-se o número de entradas nesses braços pelo total de entradas em todos os braços.

Em resumo, foram analisados os parâmetros convencionais deste modelo: a frequência de entradas e o tempo total despendido nos braços abertos. A aversão aos braços abertos é interpretada como resultante do medo da novidade, que combina reações de aversão e curiosidade e da elevação dos braços abertos. Por outro lado, o número total de entradas (soma das entradas nos braços abertos e fechados) é considerado um indicador de atividade locomotora (Rodgers *et al.*, 1992; Rodgers; Johnson, 1995).

Alguns pesquisadores sugeriram que a sensibilidade, a confiabilidade e a validade etológica do teste poderiam ser aprimoradas se a atenção fosse direcionada não apenas aos parâmetros primários, mas também aos comportamentos efetivamente exibidos pelos animais no labirinto (Rodgers *et al.*, 1992). Dessa forma, novas medidas foram incorporadas à avaliação comportamental do modelo (Rodgers; Johnson, 1995):

Levantar (Rearing): comportamento exploratório no qual os roedores se apoiam sobre os membros posteriores, mantendo o tronco perpendicular ao solo e as patas anteriores em movimento no ar ou apoiadas nas paredes dos braços (Espejo, 1997).

Avaliação de risco (Stretched-attend postures): postura em que o animal se estende cautelosamente para frente, sem deslocar as patas traseiras, retornando em seguida à posição original. Neste estudo avaliamos o movimento no qual o animal sai de um dos braços fechados apenas com as patas dianteiras e a cabeça, investigando a sua volta e então, retorna ao braço fechado.

Autolimpeza (Grooming): comportamento de limpeza de qualquer parte da superfície corporal, utilizando a língua, os dentes ou as patas dianteiras.

Imersão de cabeça (Head dippings): comportamento exploratório no qual o animal inclina a cabeça para examinar a lateral do braço aberto em direção ao chão, sugerindo um movimento vertical (Setem, 1999).

4.4.3 Teste de Natação Forçada (Forced Swim Test)

O teste de natação forçada (TNF), originalmente desenvolvido por Porsolt em 1977, foi utilizado para avaliar a eficácia de potenciais agentes antidepressivos. No primeiro dia do teste (13º dia de tratamento farmacológico), cada rato foi colocado individualmente em um cilindro contendo água à temperatura de $23 \pm 2^\circ\text{C}$, com volume suficiente para impedir que o animal apoiasse as patas no fundo. Os animais foram submetidos a uma sessão de natação de 15 minutos (pré-teste). No segundo dia (14º dia de tratamento farmacológico), após 24 horas, os ratos foram novamente colocados no cilindro para uma sessão de natação de cinco minutos. Durante o teste, foram avaliados os parâmetros de imobilidade (movimentos mínimos para manter a cabeça fora da água, sem intenção de escapar) e mobilidade (tempo gasto nadando ou escalando as paredes do cilindro na tentativa de escapar). Imediatamente após o teste, os animais foram eutanasiados por decapitação para coleta de amostras sanguíneas e de tecido cerebral.

4.5 EUTANÁSIA E COLETA DE AMOSTRAS

Após a conclusão dos testes comportamentais, os animais foram submetidos à anestesia inalatória utilizando isoflurano (3 ml), administrado em sistema aberto por meio de algodão embebido. O isoflurano foi escolhido devido à sua rápida indução anestésica e ao eficiente relaxamento muscular proporcionado (Otto; Von Thaden, 2012). Com o intuito de minimizar o estresse e facilitar a contenção física, os animais foram submetidos a uma leve sedação prévia. Sequencialmente, procedeu-se à eutanásia por decapitação, garantindo agilidade no manejo e preservando a integridade das respostas biológicas analisadas

O sangue foi coletado diretamente do tronco do animal em tubos contendo heparina para obtenção de plasma e tubo para obtenção do soro. Após a coleta sanguínea, o encéfalo foi extraído e dissecado para isolamento de regiões específicas, como o hipocampo, córtex pré-frontal, núcleo accumbens e amígdala, em uma caixa resfriada, seguindo as referências anatômicas descritas por Paxinos e Watson (1997; 2013) (Paxinos; Watson, 2013, 1997). Cada tecido cerebral foi acondicionado individualmente em tubos eppendorf e imediatamente armazenado em ultracongelador a -80°C para preservação e análises posteriores.

4.6 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

As concentrações proteicas dos marcadores CB1 e BDNF foram avaliadas por meio do ensaio de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), seguindo os protocolos estabelecidos pelos fabricantes dos kits. Previamente à realização dos imunoenaios, a concentração total de proteínas de cada amostra foi determinada pelo método do ácido bicinonínico (BCA), utilizando o kit comercial da ELK Biotechnology (Cat: BC016), para fins de normalização dos resultados. O princípio do ensaio baseou-se na redução de íons Cu^{2+} a Cu^+ por proteínas em meio alcalino, formando um complexo púrpura com o reagente BCA, com leitura de absorvância realizada a 562 nm e faixa de detecção de 25-2000 $\mu\text{g/mL}$ (Elk Biotechnology, 2026).

Para a quantificação do receptor canabinoide tipo 1 (CB1), utilizou-se o kit Cat: ELK6228, sensibilidade de 0,108 ng/mL e detecção de 0,32-20 ng/mL, enquanto para o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) empregou-se o kit Cat: ELK10643, com sensibilidade de 0,053 ng/mL e detecção de 0,16-10 ng/mL. Ambos os ensaios baseiam-se no princípio de sanduíche, no qual as amostras foram incubadas em microplacas pré-sensibilizadas com anticorpos específicos, seguidas pela adição de anticorpo biotilado e do complexo estreptavidina-HRP. A reação foi revelada com o substrato TMB e interrompida com solução de parada, com a leitura da densidade óptica realizada em espectrofotômetro a 450 nm. Os valores finais de CB1 e BDNF foram expressos em relação à massa de proteína total (pg/mg) (Elk Biotechnology, 2026).

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Para comparações entre grupos, foi aplicada a análise de variância one-way (ANOVA), seguida do teste post-hoc de Tukey para análises múltiplas, adotando um nível de significância de $p < 0,05$. Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM), e os níveis de significância foram representados como * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$. Todas as análises foram realizadas no software PRISMA 9.0.0.

5 RESULTADOS

Inicialmente, todas as variáveis dos testes comportamentais foram analisadas quanto à sua distribuição por meio do teste de Shapiro-Wilk. Para as variáveis que não seguiram uma distribuição normal, foram aplicadas transformações utilizando a fórmula $[= \sqrt{Y}]$. As variáveis que permaneceram sem distribuição normal mesmo após a transformação foram excluídas da análise.

5.1 TESTE DE CAMPO ABERTO - MACHOS

Os efeitos da PM e do IS, assim como dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo *full spectrum* (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg), foram analisados no teste de campo aberto em ratos machos, conforme ilustrado na Figura 03. A análise de variância one-way (ANOVA) não revelou diferenças significativas entre os grupos controle (sem exposição ao estresse) e aqueles submetidos a PM e IS. Da mesma forma, os protocolos de estresse e os tratamentos farmacológicos não provocaram alterações estatisticamente relevantes na atividade locomotora, medida pelo número de cruzamentos ($F = 1,255$; $p = 0,3025$) e levantamentos ($F = 0,9869$; $p = 0,4248$). Esses achados indicam que, dentro das condições testadas, os modelos de estresse precoce e as intervenções farmacológicas não exerceram influência expressiva sobre o comportamento exploratório e motor dos animais.

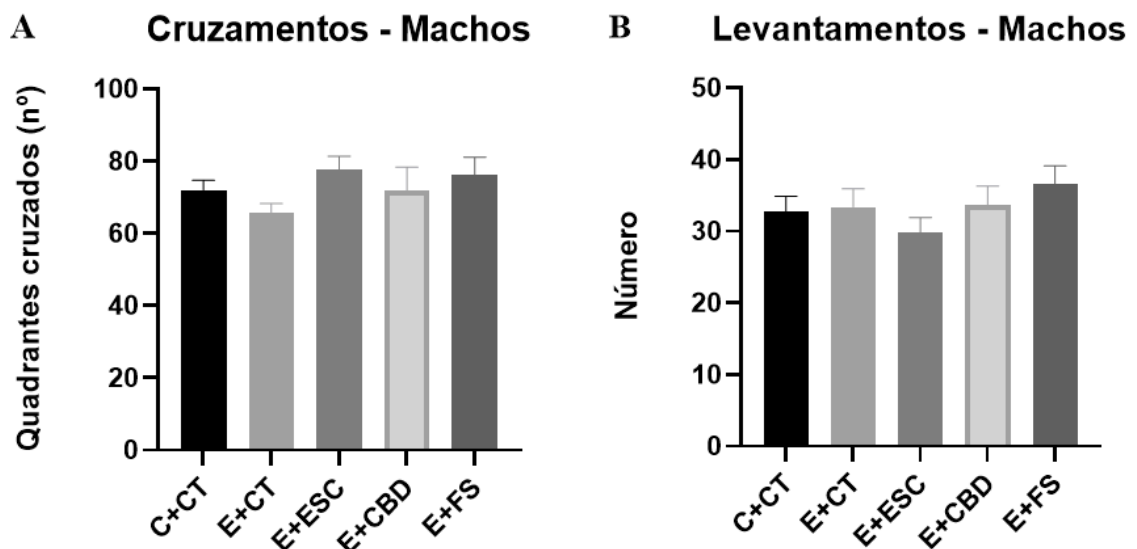


Figura 03. Atividade locomotora dos ratos machos no campo aberto. Efeitos do estresse induzido por PM e IS e dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo *full spectrum* (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) na atividade motora exploratória de ratos machos. A - Número médio de quadrantes cruzados por

animal. Sem significância ($F = 1,255$; $p = 0,3025$). **B - Número médio de levantamentos por animal.** Sem significância ($F = 0,9869$; $p = 0,4248$). Dados expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). Grupos ($n = 11$ /grupo): C = Controle; e E = Estresse; Tratamentos: CT = veículo; ESC = escitalopram (10 mg/kg); CBD = óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg); e FS = óleo *full spectrum* (1 mg/kg).

5.2 TESTE DE CAMPO ABERTO - FÊMEAS

Os efeitos da privação maternal (PM) e do isolamento social (IS), junto aos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo *full spectrum* (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg), foram avaliados no teste de campo aberto em ratas fêmeas, conforme mostrado na Figura 04. A análise de variância (ANOVA) não encontrou diferenças estatísticas significativas entre o grupo controle (sem estresse) e os grupos expostos a PM e IS. Além disso, nem os protocolos de estresse nem os tratamentos farmacológicos alteraram significativamente a atividade locomotora, medida pelo número de cruzamentos ($F = 1,914$; $p = 0,1268$) e levantamentos ($F = 0,2577$; $p = 0,9032$). Esses resultados sugerem que, nas condições experimentais adotadas, tanto os modelos de estresse precoce quanto as intervenções terapêuticas não tiveram efeito relevante sobre o comportamento exploratório e motor das fêmeas.

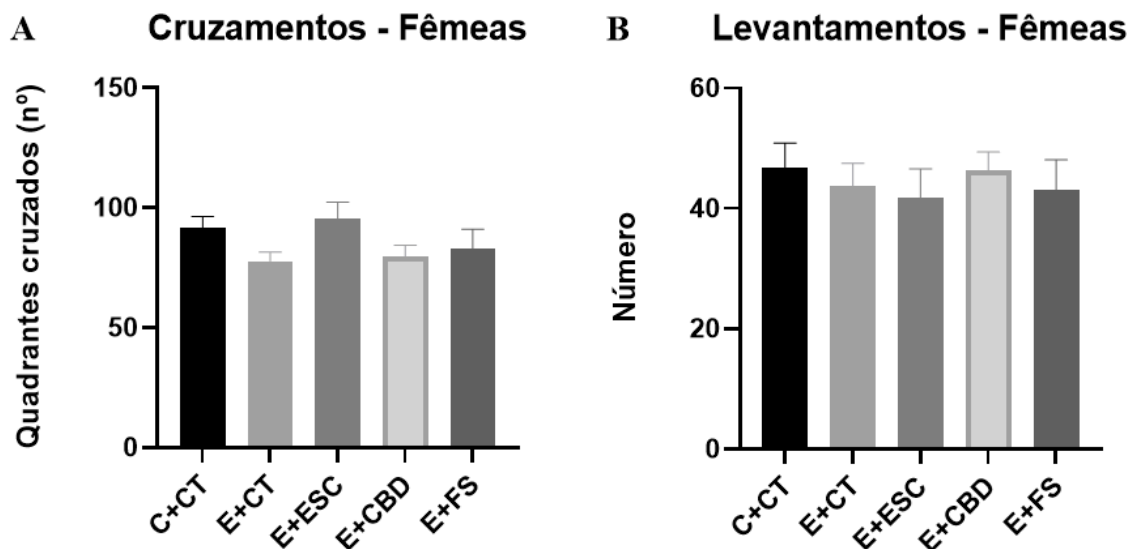


Figura 04. Atividade locomotora das ratas fêmeas no campo aberto. Efeitos do estresse induzido por PM e IS e dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo *full spectrum* (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) na atividade motora exploratória de ratas fêmeas. **A - Número médio de quadrantes cruzados por animal.** Sem significância ($F = 1,914$; $p = 0,1268$). **B - Número médio de levantamentos por animal.** Sem significância ($F = 0,2577$; $p = 0,9032$). Dados expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). Grupos (n

= 11/grupo): C = Controle; e E = Estresse; Tratamentos: CT = veículo; ESC = escitalopram (10 mg/kg); CBD = óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg); e FS = óleo *full spectrum* (1 mg/kg).

5.3 TESTE DE NADO FORÇADO - MACHOS

Os efeitos da PM e do IS, assim como dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo *full spectrum* (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg), foram analisados no teste de natação forçada em ratos machos. A ANOVA de uma via revelou uma diferença estatisticamente significativa no tempo de imobilidade entre os grupos ($F = 4,503$; $p = 0,0062$). O teste post-hoc de Tukey indicou que a PM e o IS aumentaram significativamente o tempo de imobilidade em comparação ao grupo controle (C+CT vs. E+CT, $p = 0,0157$). Além disso, os tratamentos com escitalopram ($p = 0,0145$) e óleo de canabidiol isolado ($p = 0,0049$) reduziram significativamente o tempo de imobilidade em relação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT), aproximando-se dos níveis do grupo controle. No entanto, o óleo *full spectrum* não apresentou efeito significativo na redução do tempo de imobilidade ($p = 0,1497$). Quanto aos parâmetros de escalada ($F = 0,1284$; $p = 0,9714$) e tempo de nado ativo ($F = 0,6669$; $p = 0,6205$), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

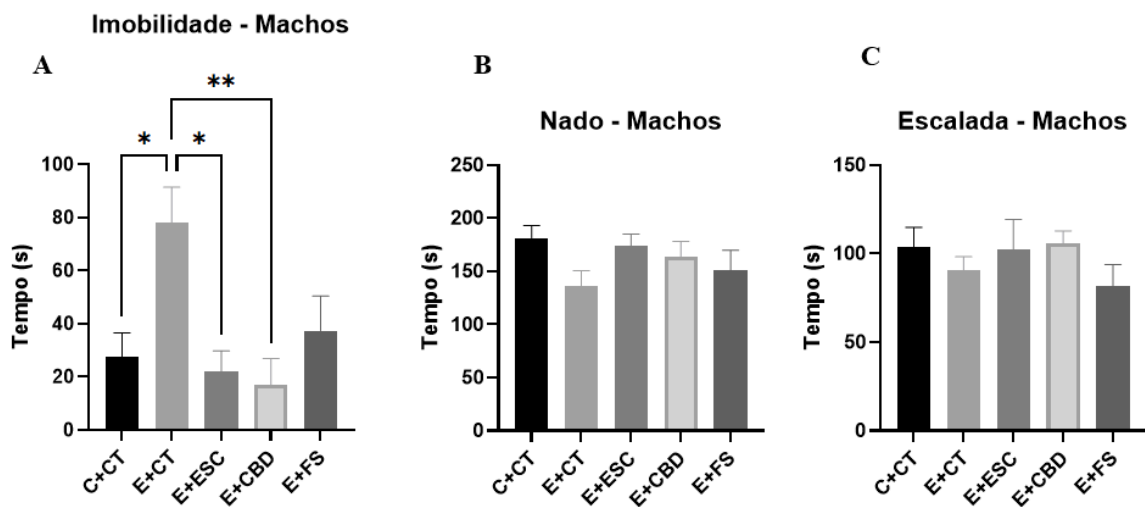


Figura 05. Teste de nado forçado nos ratos machos. Efeitos do estresse induzido por privação maternal (PM) e isolamento social (IS) e dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo *full spectrum* (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) no comportamento de natação forçada dos ratos machos. **A - Tempo de imobilidade.** Diferença significativa entre os grupos ($F = 4,503$; $p = 0,0062$). PM e IS aumentaram significativamente o tempo de imobilidade em comparação ao grupo controle (C+CT vs. E+CT, $p = 0,0157$). Os tratamentos com escitalopram ($p = 0,0145$) e óleo de canabidiol isolado ($p = 0,0049$) reduziram

significativamente o tempo de imobilidade. O óleo *full spectrum* não teve efeito significativo ($p = 0,1497$). **B - Tempo de nado ativo.** Sem diferenças significativas entre os grupos ($F = 0,6669$; $p = 0,6205$). **C - Tempo de escalada.** Sem diferenças significativas entre os grupos ($F = 0,1284$; $p = 0,9714$). Dados expressos como média \pm erro padrão da média (EPM), e significância estatística definida para valores de p de $*p < 0,05$ e $**p < 0,01$. Grupos ($n = 11/\text{grupo}$): C = Controle; E = Estresse; Tratamentos: CT = veículo; ESC = escitalopram (10 mg/kg); CBD = óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg); FS = óleo *full spectrum* (1 mg/kg).

5.4 TESTE DE NADO FORÇADO - FÊMEAS

Os efeitos da privação maternal (PM) e do isolamento social (IS), bem como dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo *full spectrum* (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg), foram avaliados por meio do teste de natação forçada em ratas fêmeas. A análise de variância (ANOVA) de uma via demonstrou uma diferença estatisticamente significativa no tempo de imobilidade entre os grupos ($F = 3,777$; $p = 0,0129$). O teste post-hoc de Tukey evidenciou que a PM e o IS aumentaram significativamente o tempo de imobilidade em comparação ao grupo controle (C+CT vs. E+CT, $p = 0,0308$). Por outro lado, os tratamentos com escitalopram ($p = 0,0453$), óleo de canabidiol isolado ($p = 0,0155$) e óleo *full spectrum* ($p = 0,0255$) reduziram de forma significativa o tempo de imobilidade em relação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT), aproximando-se dos valores observados no grupo controle. Quanto aos parâmetros de escalada ($F = 1,262$; $p = 0,3175$) e tempo de nado ativo ($F = 1,884$; $p = 0,1382$), não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

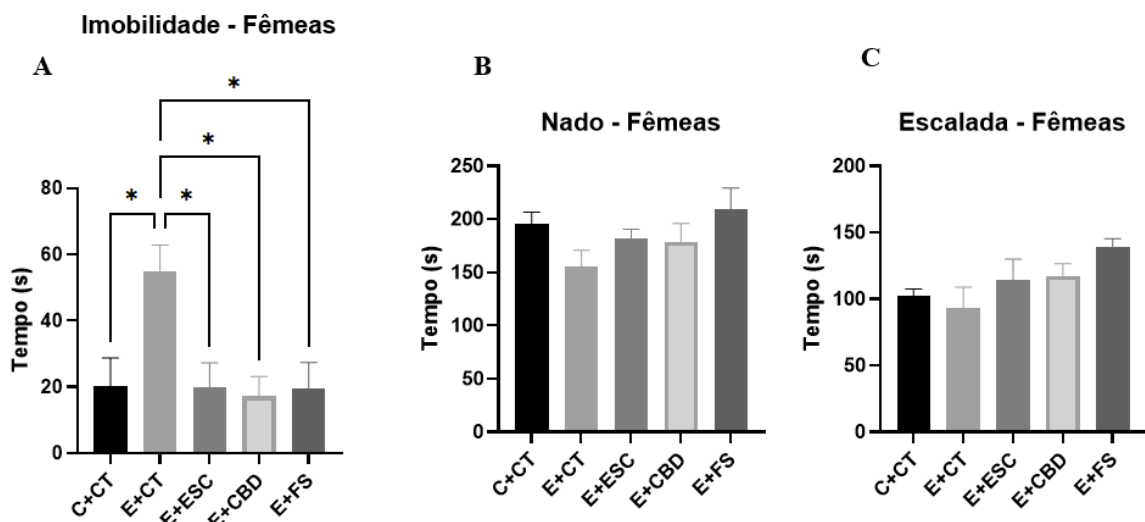


Figura 06. Teste de nado forçado nas ratas fêmeas. Efeitos do estresse induzido por privação maternal (PM) e isolamento social (IS) e dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo *full spectrum* (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) no comportamento de natação forçada das ratas fêmeas. **A - Tempo de imobilidade.** Diferença significativa entre os grupos ($F = 3,777$; $p = 0,0129$). PM e IS aumentaram significativamente o tempo de imobilidade em comparação ao grupo controle (C+CT vs. E+CT, $p = 0,0308$). Os tratamentos com escitalopram ($p = 0,0453$), óleo de canabidiol isolado ($p = 0,0155$) e o óleo *full spectrum* ($p = 0,0255$) reduziram significativamente o tempo de imobilidade. **B - Tempo de nado ativo.** Sem diferenças significativas entre os grupos ($F = 1,884$; $p = 0,1382$). **C - Tempo de escalada.** Sem diferenças significativas entre os grupos ($F = 1,262$; $p = 0,3175$). Dados expressos como média \pm erro padrão da média (EPM), e significância estatística definida para valores de p de $*p < 0,05$. Grupos ($n = 11/\text{grupo}$): C = Controle; E = Estresse; Tratamentos: CT = veículo; ESC = escitalopram (10 mg/kg); CBD = óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg); FS = óleo *full spectrum* (1 mg/kg).

5.5 TESTE DE LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO - MACHOS

Os efeitos da privação maternal (PM) e do isolamento social (IS), assim como dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo *full spectrum* (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg), foram analisados no teste de labirinto em cruz elevado. A ANOVA de uma via revelou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos no tempo que os animais permaneceram nos braços abertos ($F = 6,119$; $p = 0,0015$), no tempo de permanência no centro ($F = 5,018$; $p = 0,0023$), na porcentagem de preferência dos braços abertos ($F = 5,389$; $p = 0,0027$) e na porcentagem de entradas nos braços abertos ($F = 3,729$; $p = 0,0201$). Quanto aos parâmetros de tempo de permanência nos braços fechados ($F = 0,9179$; $p = 0,4623$) e o número de entradas nos braços fechado ($F = 0,6411$; $p = 0,6365$), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

A análise dos dados do teste de Tukey revelou diferenças significativas entre os grupos no tempo de permanência nos braços abertos do labirinto em cruz elevado (Figura 07.A). O grupo controle (C+CT) permaneceu significativamente mais tempo nos braços abertos em comparação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0259$), indicando que a privação maternal e o isolamento social reduziram o tempo de permanência nessa região. Além disso, o grupo controle (C+CT) também apresentou um tempo significativamente maior nos braços abertos em relação ao grupo estressado tratado com escitalopram (E+ESC) ($p = 0,0480$), sugerindo que o escitalopram não foi capaz de reverter completamente os efeitos do estresse sobre o comportamento ansioso. Por outro lado, o tratamento com óleo de canabidiol isolado (E+CBD) mostrou-se eficaz, aumentando significativamente o tempo de permanência

nos braços abertos em comparação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0112$).

O CBD isolado também foi superior ao escitalopram (E+ESC) ($p = 0,0233$) e ao óleo *full spectrum* (E+FS) ($p = 0,0272$), demonstrando maior eficácia na reversão dos efeitos do estresse. No entanto, não houve diferenças significativas entre o grupo controle (C+CT) e o grupo tratado com CBD isolado (E+CBD) ($p = 0,9974$), indicando que o CBD isolado normalizou o comportamento dos animais estressados, aproximando-os do grupo controle. Já o óleo *full spectrum* (E+FS) não apresentou diferenças significativas em relação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,9997$) ou ao grupo tratado com escitalopram (E+ESC) ($p = 0,9995$), sugerindo um efeito limitado na reversão do estresse..

A análise dos dados do teste de Tukey para o tempo de permanência no centro do labirinto em cruz elevada revelou diferenças significativas entre alguns grupos (Figura 07.C). O grupo controle (C+CT) permaneceu significativamente menos tempo no centro em comparação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0011$), indicando que a privação maternal e o isolamento social aumentaram o tempo de permanência nessa região. Além disso, o grupo controle (C+CT) também apresentou um tempo significativamente menor no centro em relação ao grupo estressado tratado com óleo *full spectrum* (E+FS) ($p = 0,0490$), sugerindo que o óleo *full spectrum* não foi capaz de normalizar o comportamento relacionado ao estresse. Por outro lado, não houve diferenças significativas entre o grupo controle (C+CT) e os grupos tratados com escitalopram (E+ESC) ($p = 0,4628$) ou CBD isolado (E+CBD) ($p = 0,5980$), indicando que esses tratamentos não alteraram significativamente o tempo de permanência no centro em relação ao grupo controle.

Comparando o grupo estressado tratado com veículo (E+CT) aos grupos tratados com escitalopram (E+ESC), CBD isolado (E+CBD) ou óleo *full spectrum* (E+FS), também não foram observadas diferenças significativas ($p = 0,1057$; $p = 0,1199$; $p = 0,6569$, respectivamente). Da mesma forma, não houve diferenças significativas entre os grupos tratados com escitalopram (E+ESC), CBD isolado (E+CBD) e óleo *full spectrum* (E+FS) ($p > 0,9999$; $p = 0,7700$; $p = 0,7548$). Em resumo, a privação maternal e o isolamento social aumentaram o tempo de permanência no centro.

Na preferência pelos braços abertos (%), a análise dos dados do teste de Tukey revelou diferenças significativas entre alguns grupos (Figura 07.D). O grupo controle (C+CT) apresentou uma preferência significativamente maior pelos braços abertos em comparação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0386$), indicando que a privação maternal e o isolamento social reduziram a preferência por essa região, possivelmente refletindo um

comportamento mais ansioso. Além disso, o grupo controle (C+CT) também mostrou uma preferência significativamente maior pelos braços abertos em relação ao grupo estressado tratado com escitalopram (E+ESC) ($p = 0,0301$), sugerindo que o escitalopram não foi capaz de reverter completamente os efeitos do estresse sobre o comportamento ansioso. Por outro lado, o tratamento com óleo de canabidiol isolado (E+CBD) mostrou-se eficaz, aumentando significativamente a preferência pelos braços abertos em comparação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0255$). O CBD isolado também foi superior ao escitalopram (E+ESC) ($p = 0,0195$), demonstrando maior eficácia na reversão dos efeitos do estresse.

No entanto, não houve diferenças significativas entre o grupo controle (C+CT) e o grupo tratado com CBD isolado (E+CBD) ($p > 0,9999$), indicando que o CBD isolado normalizou o comportamento dos animais estressados, aproximando-os do grupo controle. Já o óleo *full spectrum* (E+FS) não apresentou diferenças significativas em relação ao grupo controle (C+CT) ($p = 0,1318$), ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,9834$) ou ao grupo tratado com escitalopram (E+ESC) ($p = 0,9660$), sugerindo um efeito limitado na reversão do estresse. Em resumo, o CBD isolado foi o tratamento mais eficaz, enquanto o escitalopram e o óleo *full spectrum* tiveram efeitos menos pronunciados ou não significativos.

A análise das entradas nos braços abertos (%) do labirinto em cruz elevado, utilizando o teste de Tukey, revelou diferenças significativas entre alguns grupos (Figura 07.F). O grupo controle (C+CT) apresentou um percentual significativamente maior de entradas nos braços abertos em comparação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0400$), indicando que a privação maternal e o isolamento social reduziram a exploração dessa região. Além disso, o grupo controle (C+CT) não apresentou diferenças significativas em relação ao grupo estressado tratado com escitalopram (E+ESC) ($p = 0,3314$), sugerindo que o escitalopram não foi eficaz em reverter completamente os efeitos do estresse sobre o comportamento exploratório. Por outro lado, o tratamento com óleo de canabidiol isolado (E+CBD) mostrou-se eficaz, aumentando significativamente o percentual de entradas nos braços abertos em comparação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0265$). O CBD isolado também não apresentou diferenças significativas em relação ao grupo controle (C+CT) ($p > 0,9999$), indicando que o tratamento com CBD isolado normalizou o comportamento dos animais estressados, aproximando-os do grupo controle.

No entanto, o CBD isolado não diferiu significativamente do grupo tratado com escitalopram (E+ESC) ($p = 0,2934$) ou do grupo tratado com óleo *full spectrum* (E+FS) ($p = 0,7244$), sugerindo que, embora eficaz, seu efeito não foi superior a esses tratamentos em

termos de aumento das entradas nos braços abertos. Já o óleo *full spectrum* (E+FS) não apresentou diferenças significativas em relação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,4150$) ou ao grupo tratado com escitalopram (E+ESC) ($p = 0,9797$), indicando um efeito limitado na reversão dos efeitos do estresse sobre o comportamento exploratório.

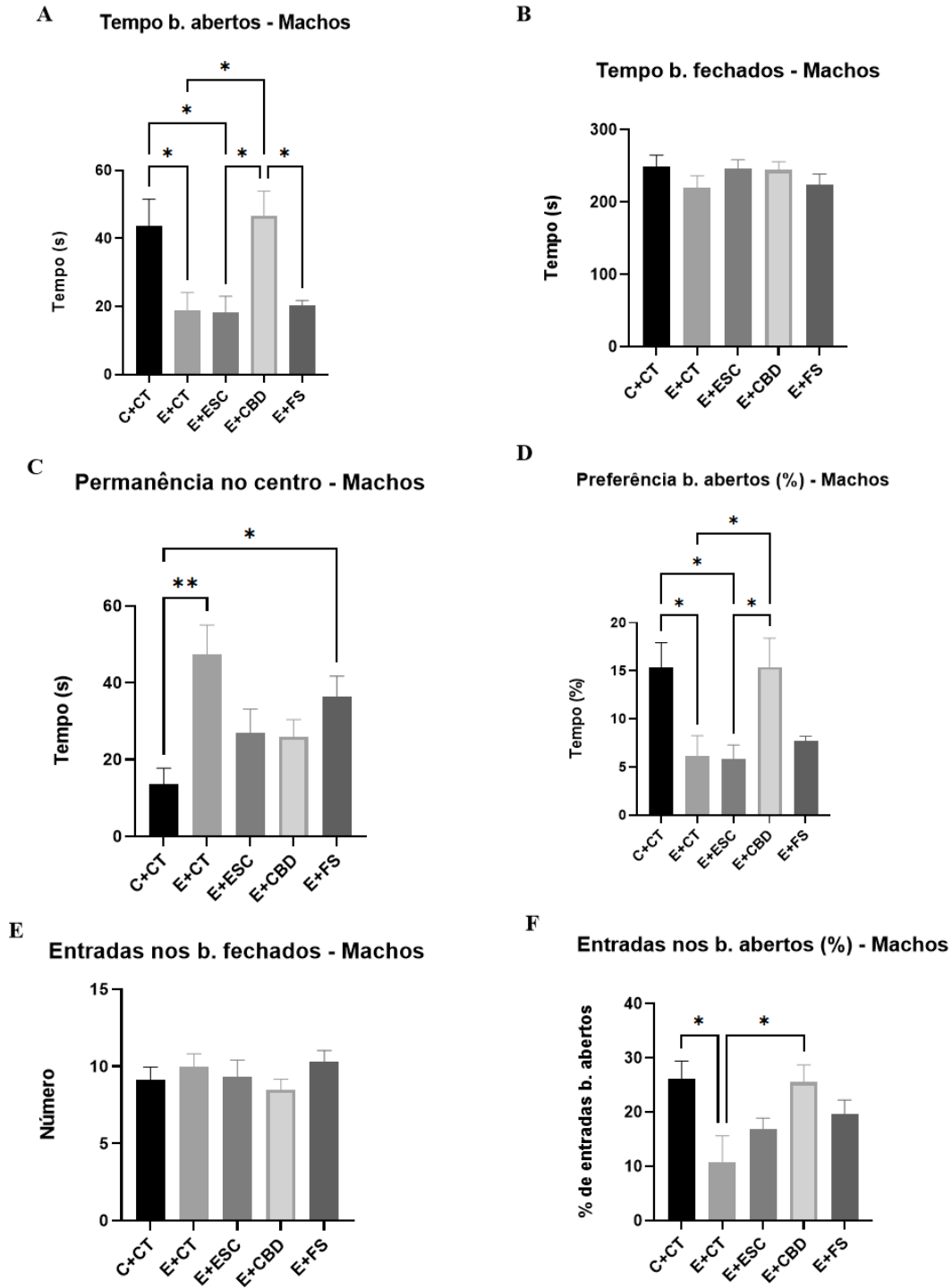


Figura 07. Teste de labirinto em cruz elevado em ratos machos. Efeitos do estresse induzido por privação materna (PM) e isolamento social (IS) e dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo *full spectrum* (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) no comportamento exploratório e ansioso dos ratos machos. **A - Tempo de permanência nos braços abertos.** Diferença significativa entre os grupos ($F = 6,119$; $p = 0,0015$). PM e IS reduziram o tempo (C+CT vs. E+CT, $p = 0,0259$). CBD isolado aumentou o tempo (E+CBD vs. E+CT, $p = 0,0112$); escitalopram e óleo *full spectrum* não tiveram efeito significativo. **B - Tempo de permanência nos braços fechados.** Sem diferenças significativas entre os grupos ($F = 0,9179$; $p = 0,4623$). **C - Tempo de permanência no centro.** Diferença significativa entre os grupos ($F = 5,018$; $p = 0,0023$). PM e IS aumentaram significativamente o tempo de permanência no centro em comparação ao grupo controle (C+CT vs. E+CT, $p = 0,0011$). Nenhum tratamento (escitalopram, CBD isolado ou óleo *full spectrum*) alterou significativamente o tempo de permanência no centro em relação ao grupo controle ou ao grupo estressado tratado com veículo. **D - Preferência por braços abertos (%).** Diferença significativa entre os grupos ($F = 5,389$; $p = 0,0027$). PM e IS reduziram a preferência (C+CT vs. E+CT, $p = 0,0386$). CBD isolado aumentou a preferência (E+CBD vs. E+CT, $p = 0,0255$); escitalopram e óleo *full spectrum* não tiveram efeito significativo. **E - Entradas nos braços fechados.** Sem diferenças significativas entre os grupos ($F = 0,6411$; $p = 0,6365$). **F - Entradas nos braços abertos (%).** Diferença significativa entre os grupos ($F = 3,729$; $p = 0,0201$). PM e IS reduziram as entradas (C+CT vs. E+CT, $p = 0,0400$). CBD isolado aumentou as entradas (E+CBD vs. E+CT, $p = 0,0265$); escitalopram e óleo *full spectrum* não tiveram efeito significativo. Dados expressos como média \pm erro padrão da média (EPM), e significância estatística definida para valores de p de $*p < 0,05$ e $**p < 0,01$. Grupos ($n = 11$ /grupo): C = Controle; E = Estresse; Tratamentos: CT = veículo; ESC = escitalopram (10 mg/kg); CBD = óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg); FS = óleo *full spectrum* (1 mg/kg).

Na análise dos comportamento etológicos, a ANOVA de uma via revelou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos na frequência ($F = 4,444$; $p = 0,0059$) de comportamento de avaliação de risco (Stretched-attend postures), no entanto, quanto a frequência ($F = 0,4600$; $p = 0,7646$) de levantamento (Rearing) e imersão ($F = 0,9893$; $p = 0,4308$) de cabeça (Head-dips) não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

A análise dos dados do teste de Tukey revelou diferenças significativas entre os grupos na frequência de comportamento de avaliação de risco (Stretched-attend postures) no labirinto em cruz elevado. O grupo controle (C+CT) apresentou uma frequência significativamente menor de Stretched-attend postures em comparação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0076$), indicando que a privação materna e o isolamento social aumentaram a ocorrência desse comportamento, possivelmente refletindo um estado de maior ansiedade. Além disso, o tratamento com óleo de canabidiol isolado (E+CBD) reduziu significativamente a frequência de Stretched-attend postures em comparação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0179$). No entanto, o CBD isolado não diferiu significativamente do

grupo tratado com escitalopram (E+ESC) ($p = 0,8276$) ou do grupo tratado com óleo *full spectrum* (E+FS) ($p = 0,9498$), indicando que, embora eficaz, seu efeito não foi superior ao desses tratamentos. Já o óleo *full spectrum* (E+FS) não apresentou diferenças significativas em relação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0796$) ou ao grupo tratado com escitalopram (E+ESC) ($p = 0,9967$), sugerindo um efeito limitado na redução do comportamento de risco.

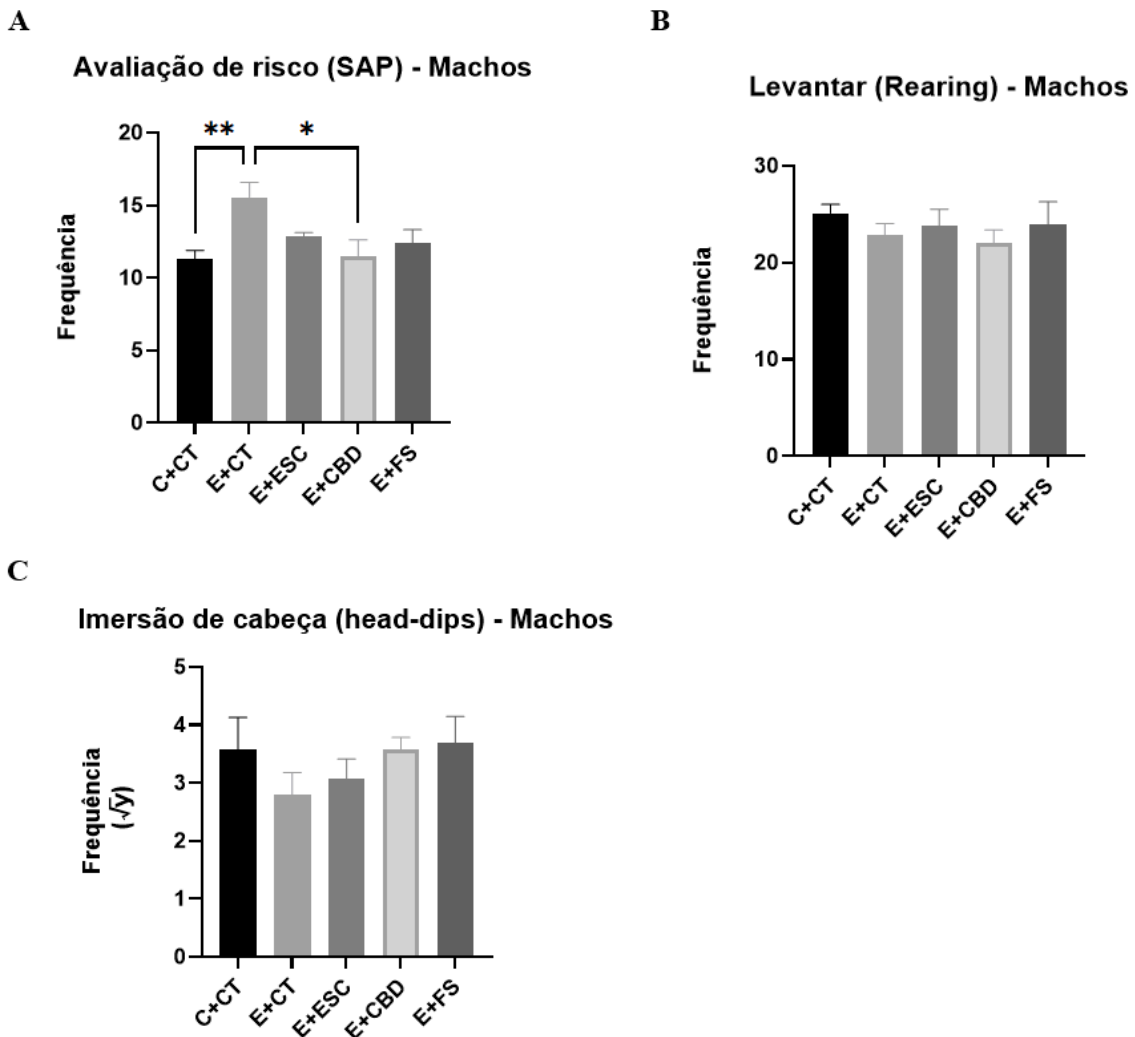


Figura 08. Comportamentos etológicos no labirinto em cruz elevado em ratos machos. Efeitos do estresse induzido por privação materna (PM) e isolamento social (IS) e dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo *full spectrum* (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) nos comportamentos de avaliação de risco, levantamento e imersão de cabeça. **A - Avaliação de risco (Stretched-attend postures).** Diferença significativa entre os grupos ($F = 4,444$; $p = 0,0059$). PM e IS aumentaram significativamente a frequência de Stretched-attend postures em comparação ao grupo controle (C+CT vs. E+CT, $p = 0,0076$). O tratamento com óleo de canabidiol isolado reduziu significativamente a frequência desse comportamento (E+CBD vs. E+CT, $p = 0,0179$). O óleo *full spectrum* não apresentou efeito significativo (E+FS vs. E+CT, $p = 0,0796$). **B - Levantar**

(Rearing). Sem diferenças significativas entre os grupos ($F = 0,4600$; $p = 0,7646$). **C - Imersão de cabeça (Head-dips)**. Sem diferenças significativas entre os grupos ($F = 0,9893$; $p = 0,4308$). Dados expressos como média \pm erro padrão da média (EPM), e significância estatística definida para valores de p de $*p < 0,05$ e $**p < 0,01$. Grupos ($n = 11/\text{grupo}$): C = Controle; E = Estresse; Tratamentos: CT = veículo; ESC = escitalopram (10 mg/kg); CBD = óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg); FS = óleo *full spectrum* (1 mg/kg).

5.6 TESTE DE LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO - FÊMEAS

A ANOVA de uma via revelou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos no tempo que os animais permaneceram nos braços abertos ($F = 5,001$; $p = 0,0059$), na porcentagem de preferência dos braços abertos ($F = 8,748$; $p = 0,0004$) e no tempo de permanência no centro ($F = 3,855$; $p = 0,0118$). No entanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no tempo permanência nos braços fechados ($F = 0,6912$; $p = 0,6029$), porcentagem de entradas nos braços abertos ($F = 0,7459$; $p = 0,5693$) e no número de entradas nos braços fechado ($F = 1,526$; $p = 0,2166$).

A análise post hoc de Tukey revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto ao tempo de permanência nos braços abertos (Figura 09.A) do labirinto em cruz elevado em fêmeas. O grupo controle (C+CT) não diferiu significativamente do grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0973$), indicando que a privação materna e o isolamento social não reduziram de forma expressiva esse parâmetro. Da mesma forma, o grupo controle não apresentou diferenças significativas em relação aos grupos estressados tratados com escitalopram (E+ESC) ($p = 0,3247$), óleo de canabidiol isolado (E+CBD) ($p = 0,9856$) ou óleo *full spectrum* (E+FS) ($p = 0,6864$), sugerindo que os tratamentos não promoveram alterações relevantes nesse comportamento em comparação ao grupo controle.

Por outro lado, o óleo de canabidiol isolado (E+CBD) reduziu significativamente o tempo de permanência nos braços abertos em relação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0464$), assim como o óleo *full spectrum* (E+FS) ($p = 0,0120$). No entanto, o CBD isolado não diferiu do escitalopram (E+ESC) ($p = 0,1695$) nem do óleo *full spectrum* (E+FS) ($p = 0,9259$), indicando que esses tratamentos apresentaram eficácia semelhante. Já o grupo tratado com escitalopram (E+ESC) permaneceu significativamente menos tempo nos braços abertos em comparação ao grupo tratado com óleo *full spectrum* (E+FS) ($p = 0,0468$), sugerindo que o óleo *full spectrum* foi mais eficaz do que o escitalopram na redução desse comportamento.

Em síntese, o óleo de canabidiol isolado e o óleo *full spectrum* foram eficazes na redução do tempo de permanência nos braços abertos em fêmeas, enquanto o escitalopram apresentou um efeito menos pronunciado. A ausência de diferenças significativas entre o grupo controle e os grupos estressados sugere que a influência do estresse e dos tratamentos pode variar entre machos e fêmeas.

Em relação ao tempo de permanência no centro do labirinto (Figura 09.C), a análise estatística pelo teste de comparações múltiplas de Tukey não identificou diferenças significativas entre o grupo controle (C+CT) e os demais grupos experimentais, sugerindo que nem a condição de estresse induzido nem os tratamentos testados influenciaram de maneira expressiva a permanência no centro do labirinto. O grupo estressado tratado com veículo (E+CT) não apresentou variação significativa em relação ao grupo tratado com escitalopram (E+ESC) ($p = 0,9989$) ou ao grupo que recebeu óleo *full spectrum* (E+FS) ($p = 0,5527$), indicando que esses tratamentos não modificaram substancialmente esse parâmetro comportamental.

No entanto, o tratamento com CBD isolado (E+CBD) reduziu significativamente o tempo de permanência no centro em comparação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0350$). Além disso, o tempo de permanência no centro foi menor no grupo tratado com CBD isolado (E+CBD) em relação ao grupo tratado com escitalopram (E+ESC) ($p = 0,0314$), evidenciando que o CBD isolado influenciou esse comportamento de maneira distinta do escitalopram. O CBD isolado foi o único tratamento que reduziu significativamente a permanência no centro do labirinto, diferindo tanto do grupo estressado tratado com veículo quanto do grupo que recebeu escitalopram. O escitalopram e o óleo *full spectrum* não demonstraram impacto significativo neste parâmetro.

Na análise da porcentagem de preferência dos braços abertos (Figura 09.D), o teste de comparações múltiplas de Tukey indicou que o grupo controle (C+CT) exibiu uma maior preferência pelos braços abertos em relação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0399$). Esses dados sugerem que a privação materna e o isolamento social reduziram a exploração dessa região do labirinto, refletindo um comportamento mais ansioso nos animais submetidos ao estresse. Entre os tratamentos testados, o CBD isolado (E+CBD) aumentou significativamente a exploração dos braços abertos quando comparado ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0287$). Esse efeito sugere que o CBD isolado atenuou os sinais de ansiedade, favorecendo um comportamento exploratório compatível com um efeito ansiolítico.

O óleo *full spectrum* (E+FS) demonstrou um impacto ainda mais expressivo, apresentando uma diferença significativa em relação ao grupo estressado tratado com veículo ($p = 0,0005$). Por outro lado, o escitalopram (E+ESC) não promoveu alterações significativas na preferência pelos braços abertos em relação ao grupo controle ($p = 0,1580$) nem ao grupo estressado tratado com veículo ($p = 0,9568$), sugerindo que esse tratamento teve eficácia limitada na reversão dos efeitos do estresse nesse parâmetro comportamental.

Na comparação direta entre os tratamentos, o óleo *full spectrum* (E+FS) foi mais eficaz que o escitalopram ($p = 0,0017$), o que sugere que seus compostos adicionais podem potencializar os efeitos ansiolíticos. No entanto, não houve diferença significativa entre o óleo *full spectrum* e o CBD isolado ($p = 0,1775$), indicando que ambos apresentaram eficácia semelhante na modulação da preferência pelos braços abertos.

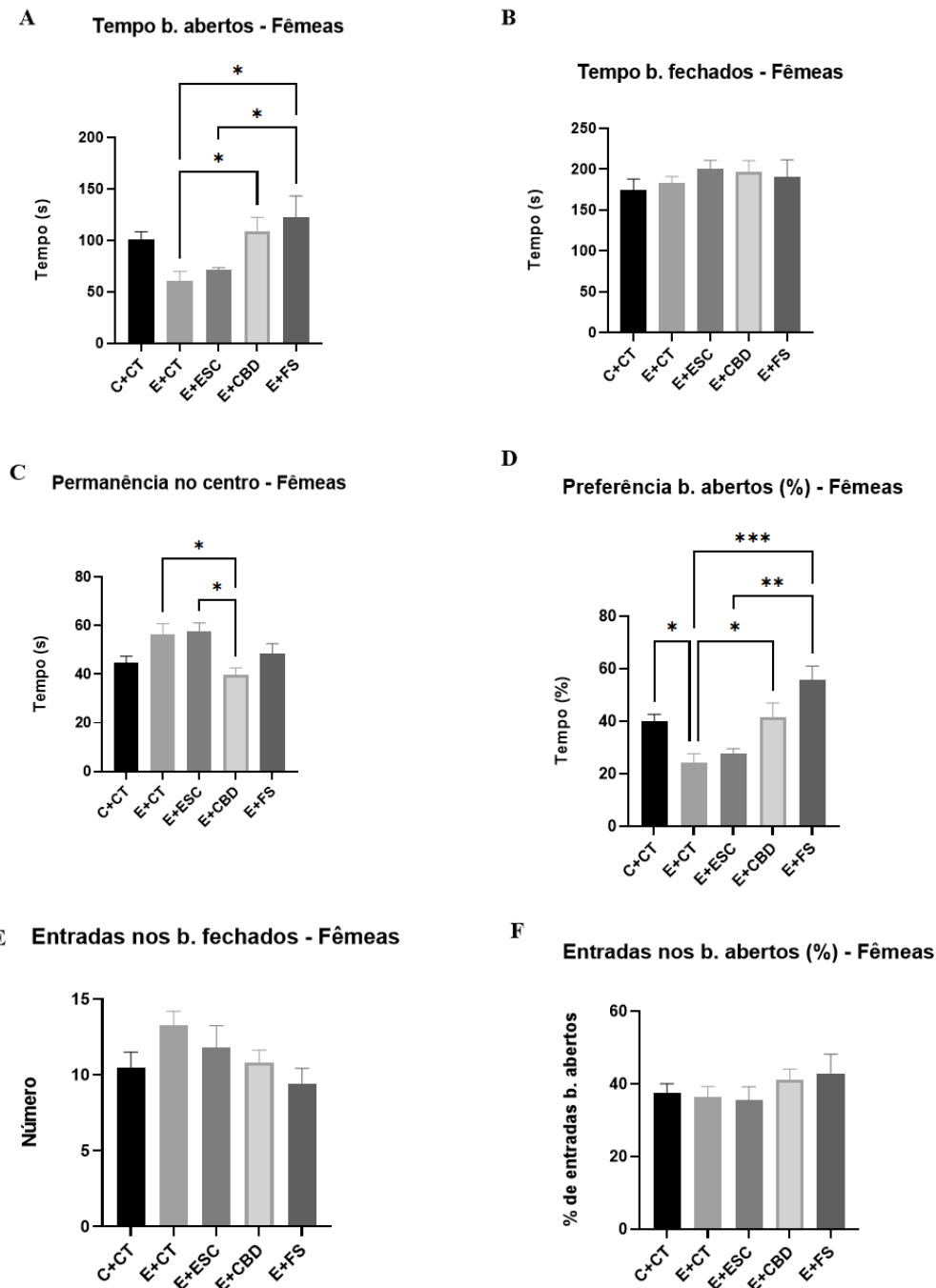


Figura 09. Teste de labirinto em cruz elevado em ratas fêmeas. Efeitos do estresse induzido por privação materna (PM) e isolamento social (IS) e dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo *full spectrum* (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) no comportamento exploratório e ansioso das ratas fêmeas. **A - Tempo de permanência nos braços abertos.** Diferença significativa entre os grupos ($F = 5,001$; $p = 0,0059$). O grupo controle (C+CT) não diferiu do grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0973$), indicando que PM e IS não reduziram expressivamente esse parâmetro. O CBD isolado (E+CBD) e o óleo *full spectrum* (E+FS) reduziram significativamente o tempo de permanência nos braços abertos em comparação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT vs. E+CBD, $p = 0,0464$; E+CT vs. E+FS, $p = 0,0120$). O escitalopram (E+ESC) teve efeito menos pronunciado, sendo inferior ao óleo *full spectrum* (E+ESC vs. E+FS, $p = 0,0468$). **B - Tempo de**

permanência nos braços fechados. Sem diferenças significativas entre os grupos ($F = 0,6912$; $p = 0,6029$). **C - Tempo de permanência no centro.** Diferença significativa entre os grupos ($F = 3,855$; $p = 0,0118$). O CBD isolado reduziu significativamente o tempo de permanência no centro em comparação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT vs. E+CBD, $p = 0,0350$) e ao grupo tratado com escitalopram (E+ESC vs. E+CBD, $p = 0,0314$), sugerindo um efeito distinto desse tratamento. O escitalopram e o óleo *full spectrum* não alteraram significativamente esse parâmetro. **D - Preferência por braços abertos (%).** Diferença significativa entre os grupos ($F = 8,748$; $p = 0,0004$). O grupo controle (C+CT) apresentou maior preferência pelos braços abertos em relação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0399$). O CBD isolado (E+CBD) ($p = 0,0287$) e o óleo *full spectrum* (E+FS) ($p = 0,0005$) aumentaram significativamente a preferência pelos braços abertos em comparação ao grupo estressado tratado com veículo. O óleo *full spectrum* foi mais eficaz que o escitalopram (E+FS vs. E+ESC, $p = 0,0017$), enquanto o escitalopram não demonstrou efeito significativo nesse parâmetro. **E - Entradas nos braços fechados.** Sem diferenças significativas entre os grupos ($F = 1,526$; $p = 0,2166$). **F - Entradas nos braços abertos (%).** Sem diferenças significativas entre os grupos ($F = 0,7459$; $p = 0,5693$). Dados expressos como média \pm erro padrão da média (EPM), e significância estatística definida para valores de p de * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e e *** $p < 0,001$. Grupos ($n = 11$ /grupo): C = Controle; E = Estresse; Tratamentos: CT = veículo; ESC = escitalopram (10 mg/kg); CBD = óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg); FS = óleo *full spectrum* (1 mg/kg).

Na análise dos comportamento etológicos das fêmeas, a ANOVA de uma via revelou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos na frequência ($F = 5,781$; $p = 0,0018$) de comportamento de avaliação de risco (Stretched-attend postures) e na frequência ($F = 4,997$; $p = 0,0069$) de imersão de cabeça (Head-dips). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto a frequência ($F = 0,7254$; $p = 0,5798$) de levantamento (Rearing) dos animais.

A análise dos dados do teste de Tukey para a frequência de comportamento de avaliação de risco (Stretched-attend postures) no labirinto em cruz elevado revelou diferenças significativas entre alguns grupos (Figura 10.A). O grupo estressado tratado com veículo (E+CT) apresentou uma frequência significativamente maior desse comportamento em comparação ao grupo tratado com óleo de canabidiol isolado (E+CBD) ($p = 0,0034$) e ao grupo tratado com óleo *full spectrum* (E+FS) ($p = 0,0084$), indicando que ambos os tratamentos diminuíram a postura de avaliação de risco, que consiste no movimento no qual o animal sai de um dos braços fechados apenas com as patas dianteiras e a cabeça, investigando a sua volta e então, retorna ao braço fechado. Por outro lado, não houve diferenças significativas entre o grupo controle (C+CT) e o grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,4924$), sugerindo que a privação maternal e o isolamento social não alteraram significativamente esse comportamento. Além disso, não foram observadas diferenças significativas entre o grupo controle (C+CT) e os grupos tratados com escitalopram (E+ESC)

($p = 0,9885$), CBD isolado (E+CBD) ($p = 0,1983$) ou óleo *full spectrum* (E+FS) ($p = 0,4144$), indicando que esses tratamentos não alteraram a frequência de avaliação de risco em relação ao grupo controle.

Para a frequência de imersão de cabeça (Figura 10.C), o teste de comparações múltiplas de Tukey indicou que os grupos submetidos à privação materna e isolamento social tratados com óleo de *Cannabis sativa full spectrum* (E+FS) ou canabidiol isolado (E+CBD) apresentaram redução significativa na imersão de cabeça em relação ao grupo estressado sem tratamento (E+CT) ($p = 0,0156$ e $p = 0,0257$, respectivamente). Nenhuma outra comparação foi estatisticamente significativa, incluindo aquelas envolvendo o grupo tratado com escitalopram (E+ESC).

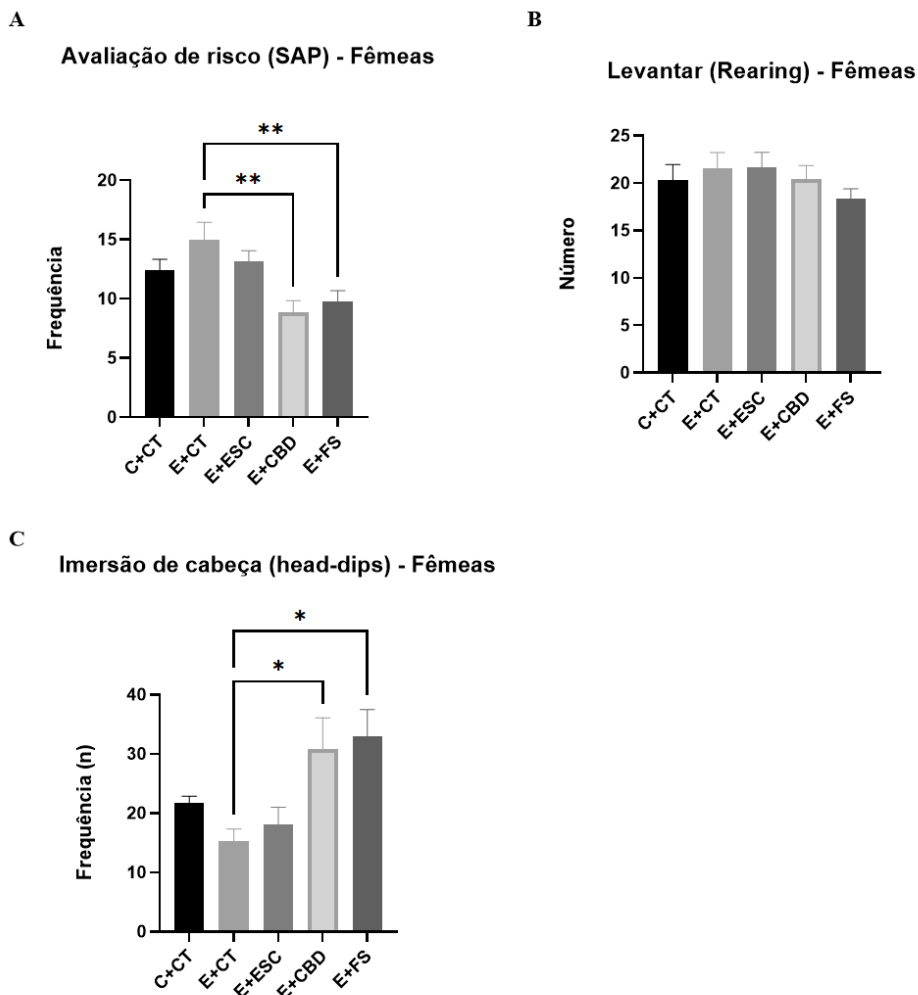


Figura 10. Comportamentos etológicos no labirinto em cruz elevado em ratos fêmeas. Efeitos do estresse induzido por privação materna (PM) e isolamento social (IS) e dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo *full spectrum* (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) nos comportamentos de avaliação de risco, levantamento e imersão de cabeça. **A - Avaliação de risco (Stretched-attend postures).** Diferença significativa entre os grupos ($F = 5,781$; $p = 0,0018$). O grupo estressado tratado com veículo (E+CT) apresentou uma

frequência significativamente maior de Stretched-attend postures em comparação aos grupos tratados com óleo de canabidiol isolado (E+CBD vs. E+CT, $p = 0,0034$) e óleo *full spectrum* (E+FS vs. E+CT, $p = 0,0084$). **B - Levantar (Rearing)**. Sem diferenças significativas entre os grupos ($F = 0,7254$; $p = 0,5798$). **C - Imersão de cabeça (Head-dips)**. Diferença significativa entre os grupos ($F = 4,997$; $p = 0,0069$). Os grupos tratados com óleo *full spectrum* (E+FS vs. E+CT, $p = 0,0156$) e óleo de canabidiol isolado (E+CBD vs. E+CT, $p = 0,0257$) apresentaram redução significativa na frequência de imersão de cabeça em relação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT). Dados expressos como média \pm erro padrão da média (EPM), e significância estatística definida para valores de p de $*p < 0,05$ e $**p < 0,01$. Grupos ($n = 11/\text{grupo}$): C = Controle; E = Estresse; Tratamentos: CT = veículo; ESC = escitalopram (10 mg/kg); CBD = óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg); FS = óleo *full spectrum* (1 mg/kg).

5.7 QUANTIFICAÇÃO DE BDNF NO HIPOCAMPO - MACHOS

A ANOVA de uma via revelou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos níveis de BDNF no hipocampo de machos ($F = 3,205$; $p = 0,0347$). A análise post hoc de Tukey indicou que o grupo controle (C+CT) apresentou níveis significativamente superiores aos do grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0164$), demonstrando que a PM e o IS induziram redução da concentração desta neurotrofina.

Por outro lado, o tratamento com escitalopram (E+ESC) não resultou em variação significativa em relação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,4551$). De forma semelhante, nem o óleo de canabidiol isolado (E+CBD) ($p = 0,7462$) nem o óleo *full spectrum* (E+FS) ($p = 0,4398$) promoveram alterações estatísticas nos níveis de BDNF quando comparados ao grupo estressado com veículo. Na comparação direta entre as intervenções, não foram observadas diferenças significativas entre o escitalopram e o CBD isolado ($p = 0,9872$), ou entre as duas formulações de canabinóides ($p = 0,9843$).

Níveis de BDNF no hipocampo - Machos

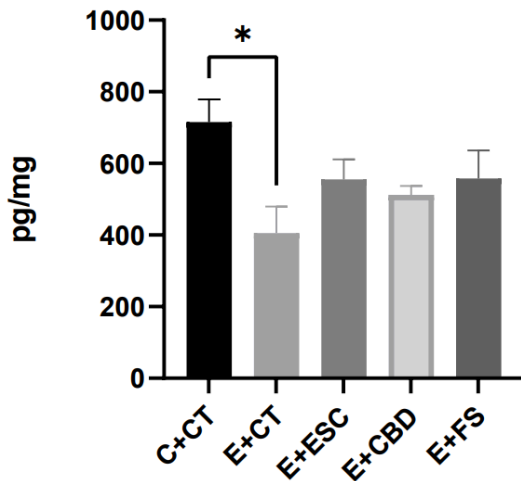


Figura 11. Níveis de BDNF (pg/mg) no hipocampo de ratos machos. Diferença significativa entre os grupos ($F = 3,205$; $p = 0,0347$). O protocolo de estresse (PM e IS) reduziu significativamente os níveis de BDNF no grupo E+CT em relação ao controle (C+CT vs. E+CT, $p = 0,0164$). Nenhum dos tratamentos, escitalopram ($p = 0,4551$), óleo de CBD isolado ($p = 0,7462$) ou óleo *full spectrum* ($p = 0,4398$), apresentou efeito de reversão estatisticamente significativo em comparação com o grupo E+CT. Dados expressos como média \pm erro padrão da média (EPM), e significância estatística definida para valores de p de $*p < 0,05$ e $**p < 0,01$. Grupos ($n = 5$ /grupo): C = Controle; E = Estresse; Tratamentos: CT = veículo; ESC = escitalopram (10 mg/kg); CBD = óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg); FS = óleo *full spectrum* (1 mg/kg).

Sendo assim, o protocolo de estresse de PM + IS reduziu significativamente os níveis de BDNF no hipocampo de machos, e nenhuma das intervenções farmacológicas testadas foi eficaz na restauração deste parâmetro. A persistência de níveis reduzidos nos grupos tratados sugere que o impacto do estresse sobre essa neurotrofina específica não foi mitigado pelas terapias nas condições experimentais adotadas.

5.8 QUANTIFICAÇÃO DE BDNF NO HIPOCAMPO - FÊMEAS

A análise dos níveis de BDNF no hipocampo das fêmeas revelou um padrão de resposta distinto ao observado nos machos (Figura 11). A ANOVA de uma via indicou variações significativas entre os grupos ($F = 3,879$; $p = 0,0133$). Diferente do impacto negativo verificado nos ratos machos, o teste post-hoc de Tukey demonstrou que o estresse por PM e IS não reduziu os níveis da neurotrofina no grupo E+CT quando comparado ao controle (C+CT vs. E+CT; $p = 0,2508$).

Entretanto, as intervenções farmacológicas com canabinoides promoveram uma modulação descendente nos níveis de BDNF. Tanto o tratamento com óleo de CBD isolado ($p = 0,0144$) quanto o uso do óleo *full spectrum* ($p = 0,0494$) reduziram significativamente a concentração de BDNF no hipocampo em comparação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT). Por outro lado, o escitalopram não exerceu influência estatisticamente relevante sobre esse marcador nas fêmeas (E+CT vs. E+ESC; $p = 0,7105$). Esses resultados evidenciam um dimorfismo sexual na regulação do BDNF hipocampal, sugerindo que, no sexo feminino, os fitocanabinoides atuam reduzindo a concentração desta neurotrófina em resposta ao modelo de estresse aplicado.

Níveis de BDNF no hipocampo - Fêmeas

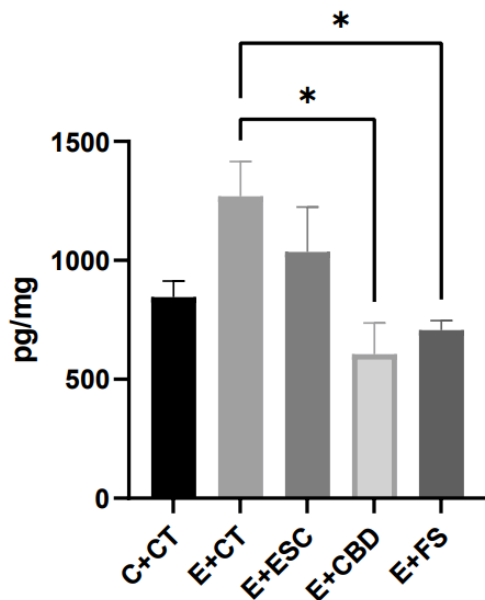


Figura 12. Níveis de BDNF (pg/mg) no hipocampo de ratas fêmeas. Diferença significativa entre os grupos ($F = 3,879$; $p = 0,0133$). Os tratamentos com óleo de canabidiol isolado (E+CBD vs. E+CT, $p = 0,0144$) e óleo *full spectrum* (E+FS vs. E+CT, $p = 0,0494$) reduziram significativamente os níveis de BDNF em comparação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT). O protocolo de estresse (PM e IS) não promoveu alterações estatisticamente relevantes em relação ao grupo controle (C+CT vs. E+CT, $p = 0,2508$). Dados expressos como média \pm erro padrão da média (EPM), e significância estatística definida para valores de p de $*p < 0,05$ e $**p < 0,01$. Grupos ($n = 6/\text{grupo}$): C = Controle; E = Estresse; Tratamentos: CT = veículo; ESC = escitalopram (10 mg/kg); CBD = óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg); FS = óleo *full spectrum* (1 mg/kg).

5.9 QUANTIFICAÇÃO DA PROTEÍNA CB1R NO HIPOCAMPO - MACHOS

A ANOVA de uma via revelou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos níveis do receptor CB1 no hipocampo de machos ($F = 5,543$; $p = 0,0039$). A análise post hoc de Tukey indicou que o grupo controle (C+CT) apresentou níveis significativamente superiores aos do grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0255$), demonstrando que a privação materna e o isolamento social reduziram a concentração desse receptor. Da mesma forma, o grupo controle não apresentou diferenças significativas em relação aos grupos tratados com escitalopram (E+ESC) ($p = 0,8414$), óleo de canabidiol isolado (E+CBD) ($p = 0,8878$) ou óleo *full spectrum* (E+FS) ($p > 0,9999$).

Por outro lado, o óleo de canabidiol isolado (E+CBD) aumentou significativamente os níveis de CB1 em relação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0024$), assim como o óleo *full spectrum* (E+FS) ($p = 0,0189$). No entanto, o CBD isolado não diferiu do escitalopram (E+ESC) ($p = 0,2587$) nem do óleo *full spectrum* (E+FS) ($p = 0,8474$), indicando que esses tratamentos apresentaram eficácia semelhante na modulação proteica. Já o grupo tratado com escitalopram (E+ESC) não apresentou diferença estatística em relação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,1046$), sugerindo que esse tratamento não promoveu uma reversão significativa dos efeitos do estresse nesse parâmetro.

Níveis do CB1R no hipocampo - Machos

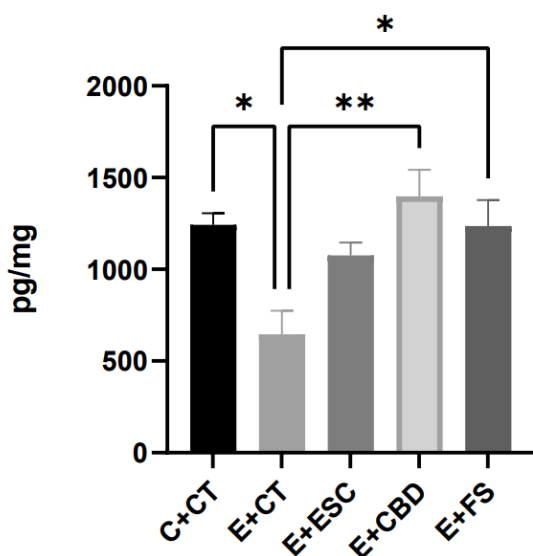


Figura 13. Níveis do receptor CB1 no hipocampo de ratos machos. Efeitos do estresse induzido por privação materna (PM) e isolamento social (IS) e dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30mg/kg), óleo *full spectrum* (1mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) na concentração proteica do receptor CB1. Diferença significativa entre os grupos ($F = 5,543$; $p = 0,0039$). O grupo estressado tratado com veículo (E+CT) apresentou níveis

significativamente reduzidos de CB1 em comparação ao grupo controle (C+CT vs. E+CT, $p = 0,0255$). Os tratamentos com óleo de canabidiol isolado (E+CBD vs. E+CT, $p = 0,0024$) e óleo *full spectrum* (E+FS vs. E+CT, $p = 0,0189$) reverteram significativamente essa redução, restabelecendo níveis proteicos equivalentes aos do grupo controle. O tratamento com escitalopram não promoveu reversão estatisticamente significativa em relação ao grupo estressado com veículo ($p = 0,1046$). Dados expressos como média \pm erro padrão da média (EPM), e significância estatística definida para valores de p de * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$. Grupos ($n = 5$ /grupo): C = Controle; E = Estresse; Tratamentos: CT = veículo; ESC = escitalopram (10 mg/kg); CBD = óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg); FS = óleo *full spectrum* (1 mg/kg).

Dessa forma, o óleo de canabidiol isolado e o óleo *full spectrum* foram eficazes na restauração dos níveis de CB1 no hipocampo de machos submetidos ao estresse precoce, enquanto o escitalopram apresentou um efeito não significativo.

5.10 QUANTIFICAÇÃO DA PROTEÍNA CB1R NO HIPOCAMPO - FÊMEAS

A ANOVA de uma via revelou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos níveis do receptor CB1 no hipocampo de fêmeas ($F = 5,486$; $p = 0,0028$). A análise post hoc de Tukey indicou que o grupo controle (C+CT) não diferiu significativamente do grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,9970$), demonstrando que a privação materna e o isolamento social não reduziram a concentração desse receptor nas fêmeas. Da mesma forma, os níveis de CB1 no grupo controle (C+CT) não apresentaram variações significativas em relação aos grupos tratados com escitalopram (E+ESC) ($p = 0,5831$) ou óleo de canabidiol isolado (E+CBD) ($p > 0,9999$). Em comparação com o grupo estressado tratado com veículo (E+CT), os níveis de CB1 também não apresentaram variações significativas em relação aos grupos tratados com escitalopram (E+ESC) ($p = 0,7889$) ou óleo de canabidiol isolado (E+CBD) ($p = 0,9974$).

Por outro lado, o tratamento com óleo *full spectrum* (E+FS) elevou significativamente os níveis do receptor CB1 em comparação ao grupo controle (C+CT) ($p = 0,0046$) e ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT) ($p = 0,0103$). Na comparação direta entre os tratamentos canabinóides, o óleo *full spectrum* (E+FS) promoveu um aumento significativamente maior na concentração do receptor em relação ao grupo tratado com óleo de canabidiol isolado (E+CBD) ($p = 0,0119$). Já o grupo tratado com escitalopram (E+ESC) não apresentou diferença estatística em relação ao óleo *full spectrum* (E+FS) ($p = 0,0925$), embora tenha mantido médias numericamente inferiores.

Níveis do CB1R no hipocampo - Fêmeas

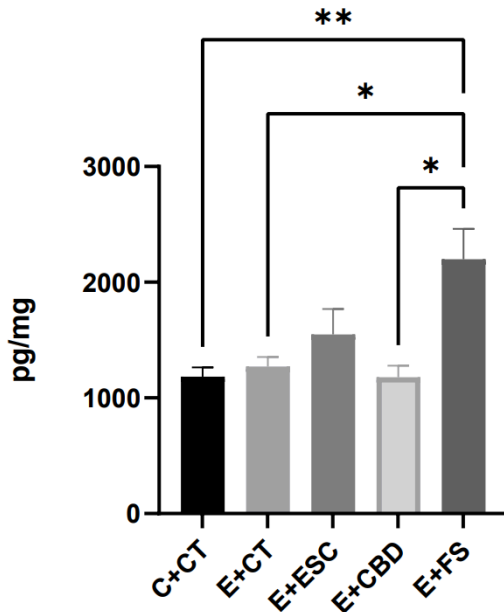


Figura 14. Níveis do receptor CB1 no hipocampo de ratas fêmeas. Efeitos do estresse induzido por privação materna (PM) e isolamento social (IS) e dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30mg/kg), óleo *full spectrum* (1mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) na concentração proteica do receptor CB1. Diferença significativa entre os grupos ($F = 5,486$; $p = 0,0028$). O grupo tratado com óleo *full spectrum* (E+FS) apresentou níveis significativamente elevados de CB1 em comparação ao grupo controle (E+FS vs. C+CT, $p = 0,0046$), ao grupo estressado tratado com veículo (E+FS vs. E+CT, $p = 0,0103$) e ao grupo tratado com óleo de canabidiol isolado (E+FS vs. E+CBD, $p = 0,0119$). O estresse isolado e os tratamentos com escitalopram e canabidiol isolado não promoveram alterações estatisticamente significativas nos níveis basais do receptor. Dados expressos como média \pm erro padrão da média (EPM), e significância estatística definida para valores de p de $*p < 0,05$ e $**p < 0,01$. Grupos ($n = 6$ /grupo): C = Controle; E = Estresse; Tratamentos: CT = veículo; ESC = escitalopram (10 mg/kg); CBD = óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg); FS = óleo *full spectrum* (1 mg/kg).

Nas fêmeas, o óleo *full spectrum* foi a única intervenção eficaz na promoção da regulação positiva dos níveis de CB1 no hipocampo, apresentando um efeito superior ao canabidiol isolado. O escitalopram e o canabidiol isolado não demonstraram impacto significativo neste parâmetro bioquímico em comparação ao grupo estressado tratado com veículo.

6 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou os efeitos da privação materna (PM) nos primeiros dez dias de vida, combinada ao isolamento social (IS) na adolescência, sobre comportamentos relacionados à depressão e à ansiedade em ratos Wistar de ambos os sexos. Os resultados do teste de campo aberto revelam que a PM, o IS e os tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo *full spectrum* (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) não provocaram alterações significativas na atividade locomotora de ratos machos e fêmeas. Esses dados sugerem que, nas condições avaliadas, os modelos de estresse precoce e as intervenções farmacológicas não influenciaram de maneira relevante o comportamento exploratório e motor dos animais. Além disso, não foram observadas diferenças entre os sexos na atividade locomotora, o que corrobora achados de estudos prévios (Scholl *et al.*, 2019). No entanto, outros estudos indicaram uma maior atividade locomotora espontânea em fêmeas, em comparação aos machos, no contexto do campo aberto (Aguilar *et al.*, 2003; Bishnoi; Ossenkopp; Kavaliers, 2021; Börchers *et al.*, 2022).

Os resultados do teste de nado forçado demonstraram que a PM e o IS levaram a um aumento significativo no tempo de imobilidade em ratos machos e fêmeas, indicando um comportamento tipo depressivo. Nos machos, os tratamentos com escitalopram (10 mg/kg) e óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg) foram eficazes em reduzir o tempo de imobilidade, trazendo-o para níveis semelhantes aos do grupo controle, enquanto o óleo *full spectrum* (1 mg/kg) não apresentou efeitos significativos. Em contraste, nas fêmeas, todos os tratamentos avaliados (escitalopram, óleo de canabidiol isolado e óleo *full spectrum*) reduziram de forma significativa o tempo de imobilidade. Não foram detectadas diferenças relevantes nos parâmetros de escalada e tempo de nado ativo em ambos os sexos. Esses resultados indicam que o estresse precoce influencia o comportamento dos animais e que as intervenções farmacológicas podem mitigar esses efeitos, com respostas distintas entre machos e fêmeas.

Os achados do presente estudo corroboram a literatura existente, revelando um aumento significativo no tempo de imobilidade nos ratos submetidos a privação materna (PM) e isolamento social (IS), o que sugere um perfil comportamental associado à depressão, conforme descrito por estudos prévios (Cryan; Holmes, 2005; Cryan; Markou; Lucki, 2002). Nas fêmeas, a administração de escitalopram (10 mg/kg), óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg) e óleo *full spectrum* (1 mg/kg) resultou na redução significativa do tempo de imobilidade, sugerindo um efeito terapêutico que se alinha com os efeitos antidepressivos descritos na literatura, em particular os efeitos do CBD em modelos experimentais de estresse

(Sartim; Guimarães; Joca, 2016; Zanelati *et al.*, 2010). Nos machos, os efeitos terapêuticos foram observados apenas com escitalopram e CBD isolado, reforçando a ideia de que as respostas terapêuticas podem ser sexuais dependentes, o que é consistente com os estudos que indicam diferenças na resposta ao CBD entre machos e fêmeas (Campos *et al.*, 2013).

A literatura mostra que o CBD pode exercer efeitos ansiolíticos e antidepressivos variáveis dependendo do modelo experimental e das experiências prévias de estresse (Campos *et al.*, 2013; Fogaça *et al.*, 2015). De fato, a administração aguda de CBD demonstrou uma resposta antidepressiva, especialmente nas doses mais baixas (Zanelati *et al.*, 2010). A administração repetida de CBD (30 mg/kg) mostrou-se mais eficaz, sugerindo que a administração crônica pode ser necessária para observar os efeitos terapêuticos completos, como também indicado por Deiana *et al.* (2012) e outros autores (Sartim; Guimarães; Joca, 2016; Zanelati *et al.*, 2010). No estudo de Zanelati (2010), a dose de 30 mg·kg de CBD foi a única que demonstrou efeitos antidepressivos significativos, enquanto doses inferiores ou superiores a essa quantidade não resultaram em efeito terapêutico. Esse fenômeno, caracterizado por um perfil em forma de U invertido, tem sido repetidamente documentado em diversos estudos com CBD (Guimarães *et al.*, 1990; Moreira; Lutz, 2008) e é uma característica comum em compostos que modulam o sistema endocanabinoide (Viveros; Marco; File, 2005). A resposta a esse fitocanabinoide está ligada à facilitação da neurotransmissão serotoninérgica, com ativação dos receptores 5-HT_{1A}, o que é suportado pelos achados de Fogaça *et al.* (2015) e Zanelati *et al.* (2010). Esse mecanismo é sugerido como responsável pelos efeitos antidepressivos do CBD, tanto em modelos de estresse quanto em animais não estressados (Fogaça *et al.*, 2015; Zanelati *et al.*, 2010).

O aumento da imobilidade nos ratos após PM e IS indica a presença de um fenótipo depressivo, evidenciado por um comprometimento nas respostas adaptativas, como a fuga, essencial para o entendimento da fisiopatologia da depressão (Aisa *et al.*, 2007; Marais *et al.*, 2008). Nesse sentido, a utilização de modelos experimentais de privação materna, como o do presente estudo, tem sido amplamente empregada para investigar os mecanismos neurobiológicos que sustentam a depressão, sendo esses efeitos, em grande parte, mediadores de alterações na neuroquímica cerebral, principalmente nos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico (Frazer; Morilak, 2005; Lucki; O'Leary, 2004).

Nos tratamentos farmacológicos, o escitalopram, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), reduziu o tempo de imobilidade em ambos os sexos, alinhando-se com os efeitos dos antidepressivos clássicos que agem aumentando as concentrações de serotonina na fenda sináptica (Frazer; Morilak, 2005). O CBD, por outro lado, foi eficaz principalmente nas

fêmeas, corroborando estudos que indicam uma modulação da neurotransmissão serotoninérgica, mediada pela ativação de receptores 5-HT_{1A}, tanto em modelos agudos quanto crônicos (Sartim; Guimarães; Joca, 2016; Zanelati *et al.*, 2010). Contudo, a diferença de resposta entre os sexos sugere que fatores biológicos e hormonais podem influenciar a eficácia do tratamento com CBD, o que também foi observado em estudos prévios que indicaram uma resposta mais pronunciada em fêmeas (Campos *et al.*, 2013; Fogaça *et al.*, 2015).

Os sistemas serotoninérgico e noradrenérgico centrais representam os principais alvos farmacológicos dos antidepressivos clássicos, incluindo os ISRS e os antidepressivos tricíclicos (ATCs). Esses fármacos atuam elevando as concentrações de monoaminas na fenda sináptica por meio da inibição de sua recaptação (Frazer; Morilak, 2005; Pariante, 2003). Por outro lado, a redução dos níveis de serotonina ou noradrenalina compromete a eficácia dos antidepressivos serotoninérgicos, como a fluoxetina (FLX), e dos noradrenérgicos, como a desipramina (DES), em pacientes em remissão (Lucki; O’Leary, 2004). Esse achado reforça a relevância das monoaminas na mediação dos efeitos terapêuticos desses fármacos.

Em modelos animais, antidepressivos monoaminérgicos reduzem o tempo de imobilidade no teste de natação forçada (TNF), um paradigma amplamente utilizado para avaliação da eficácia antidepressiva, apresentando validade preditiva quando empregado com essa finalidade (Borsini; Meli, 1988; Chourbaji *et al.*, 2005; Frazer; Morilak, 2005; Porsolt; Bertin; Jalfre, 1977). De forma análoga ao observado em humanos, a resposta antidepressiva nesses modelos é dependente da disponibilidade de monoaminas, uma vez que a depleção de serotonina bloqueia os efeitos dos fármacos serotoninérgicos no TNF, enquanto a redução dos níveis de noradrenalina anula os efeitos dos agentes noradrenérgicos (Page *et al.*, 1999).

A administração aguda de canabidiol (CBD), tanto por via intraperitoneal quanto diretamente no córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC), exibe um efeito antidepressivo dose-dependente no TNF e no teste de suspensão da cauda (El-Alfy *et al.*, 2010; Réus *et al.*, 2011; Sartim; Guimarães; Joca, 2016; Schiavon *et al.*, 2016; Zanelati *et al.*, 2010). Além disso, o CBD reverte a hiperatividade característica do modelo murino de depressão induzido por bulbectomia olfatória (OBX) (Linge *et al.*, 2016). Em ratos Wistar Kyoto, um modelo genético de depressão (Overstreet, 2012), a administração oral de CBD (30 mg/kg) apresentou efeito pró-hedônico no teste de preferência por sacarose (SPT) (Shoval *et al.*, 2016). Corroborando esses achados, o presente estudo demonstra que a administração aguda de CBD (10 mg/kg) induz um efeito antidepressivo no TNF sem comprometer a atividade locomotora no campo aberto.

Embora a farmacodinâmica do CBD envolva múltiplos mecanismos (Bisogno *et al.*, 2001; Campos; Guimarães, 2009; Campos *et al.*, 2012; Carrier; Auchampach; Hillard, 2006; Castillo *et al.*, 2012; De Petrocellis *et al.*, 2012; Giacoppo *et al.*, 2017; Ligresti; De Petrocellis; Di Marzo, 2016; Roser *et al.*, 2008), há evidências de que seus efeitos antidepressivos sejam mediados, pelo menos em parte, pela ativação dos receptores 5-HT_{1A} (Sartim; Guimarães; Joca, 2016; Zanelati *et al.*, 2010). De fato, o antagonismo farmacológico desses receptores pelo WAY100635 (0,1 mg/kg, via intraperitoneal; 30 nmol/lado, via intra-vmPFC) bloqueia os efeitos antidepressivos induzidos pelo CBD no TNF em camundongos (Sartim; Guimarães; Joca, 2016; Zanelati *et al.*, 2010). Adicionalmente, quando administrado no córtex pré-límbico, o efeito do CBD no TNF é abolido pelo antagonismo local dos receptores CB1 e 5-HT_{1A} (Sartim; Guimarães; Joca, 2016). Dado que os efeitos da anandamida nessa região também são bloqueados pelo antagonismo de 5-HT_{1A}, sugere-se que a ação do CBD sobre esses receptores ocorra de forma indireta, por meio da facilitação da sinalização endocanabinóide e do aumento dos níveis locais de serotonina (Sartim; Guimarães; Joca, 2016).

Em conformidade com essa hipótese, um estudo demonstrou que a administração sistêmica aguda de CBD eleva os níveis extracelulares de serotonina no vmPFC de camundongos submetidos à Bulbectomia Olfatória (OBX). Além disso, o pré-tratamento com WAY100635 (0,3 mg/kg) impede tanto o efeito antidepressivo quanto o aumento da neurotransmissão serotoninérgica induzidos pelo CBD (Linge *et al.*, 2016).

Em conclusão, a privação materna e o isolamento social geram alterações comportamentais significativas que são compatíveis com a depressão, conforme evidenciado pelo aumento do tempo de imobilidade no teste de natação forçada. A administração de escitalopram e CBD demonstrou um efeito terapêutico que pode ser mediado por diferentes mecanismos, incluindo a modulação da neurotransmissão serotoninérgica e a ativação dos receptores 5-HT_{1A}. No entanto, a resposta ao tratamento pode ser modulada pelo sexo do animal e pela natureza do estresse precoce, o que ressalta a complexidade do tratamento farmacológico de transtornos psiquiátricos.

O labirinto em cruz elevado (LCE) é amplamente reconhecido como um dos principais modelos para avaliar comportamentos relacionados à ansiedade em roedores (Walf; Frye, 2007). Neste modelo, nossos achados indicaram que o estresse induzido por privação materna (PM) e isolamento social (IS) alterou significativamente o comportamento exploratório e ansioso de ratos machos e fêmeas. Em ratos machos, PM e IS reduziram o tempo de permanência nos braços abertos e a preferência por esses braços, indicativos de

aumento da ansiedade. O tratamento com óleo de canabidiol isolado (CBD, 30 mg/kg) aumentou o tempo de permanência e a preferência pelos braços abertos. Por outro lado, escitalopram (10 mg/kg) e óleo *full spectrum* (1 mg/kg) não apresentaram efeitos significativos. Além disso, o CBD isolado reduziu a frequência de posturas de avaliação de risco (Stretched-attend postures), ao passo que o óleo *full spectrum* não teve efeito significativo. Em 1994, Guimarães (1994) demonstrou que o CBD aumentou significativamente a porcentagem de entradas nos braços abertos no labirinto em cruz elevado, um efeito indicativo de propriedades ansiolíticas (Guimarães *et al.*, 1994).

Em um estudo conduzido com camundongos, a análise do comportamento no teste do LCE em animais submetidos a condições de estresse revelou que o tratamento com CBD (30 mg/kg ip) induziu um efeito ansiolítico em camundongos do tipo selvagem (WT) (Campos *et al.*, 2013). Esse efeito foi evidenciado pelo aumento significativo na porcentagem de entradas e no tempo gasto nos braços abertos, características típicas de um comportamento menos ansioso (Campos *et al.*, 2013).

Além desse, em um modelo adaptado de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) em camundongos com estresse prolongado de uma única exposição (SPS), o CBD (10 mg/kg, ip) restaurou as porcentagens reduzidas de tempo e entradas nos braços abertos, sem alterar o número total de entradas nos braços no teste do LCE (Xie *et al.*, 2024).

Nas ratas fêmeas, o estresse não afetou significativamente a preferência pelos braços abertos, mas o tratamento com CBD isolado e óleo *full spectrum* reduziu o tempo de permanência nesses braços, sendo o óleo *full spectrum* mais eficaz que o escitalopram. No LCE, os canabinóides tendem a reduzir o comportamento semelhante à ansiedade se administrados em doses baixas, os efeitos do THC são moderados pelo fator dose, com efeitos ansiolíticos e ansiogênicos ocorrendo em doses baixas (0,075–1 mg/kg) e altas doses (1–10 mg/kg), respectivamente (Iglesias *et al.*, 2023).

Pesquisas demonstraram que a ativação dos receptores canabinóides do tipo 1 por agonistas em baixas doses, incluindo o THC, pode modular respostas ansiolíticas em modelos animais, como o LCE e o teste de interação social (Navarro *et al.*, 1993; Onaivi; Green; Martin, 1990). Contudo, evidências indicam que o THC também intensifica a evitação dos braços abertos no LCE, um padrão comportamental característico de substâncias ansiogênicas (Moreira; Lutz, 2008; Onaivi; Green; Martin, 1990). Ambos os tratamentos também diminuíram a frequência de posturas de avaliação de risco e a imersão de cabeça (Head-dips), sugerindo um efeito ansiolítico. O CBD isolado foi mais eficaz que o óleo *full spectrum* e o escitalopram em reduzir o comportamento de avaliação de risco.

Apesar de nossa pesquisa não considerar o ciclo estral das fêmeas, a maior parte das investigações anteriores que consideraram o ciclo estral em fêmeas observou que, durante os estágios de proestro e estro, as fêmeas gastaram mais tempo nos braços abertos do labirinto em cruz elevado, quando comparadas ao diestro (Lovick; Zangrossi, 2021). No entanto, é importante destacar que uma proporção considerável desses estudos não encontrou diferenças associadas ao ciclo estral (Lovick; Zangrossi, 2021). A ausência de consenso pode ser atribuída a variações metodológicas sutis e a diferenças entre os experimentadores, que provavelmente influenciam os resultados (Lovick; Zangrossi, 2021). Embora os achados sobre o ciclo estral sejam inconclusivos, a literatura indica que há variações nos efeitos da *cannabis* e do tetrahidrocanabinol (THC) entre os sexos (Cooper; Craft, 2018). Além disso, há evidências de que os hormônios gonadais podem influenciar os efeitos do THC (Cooper; Craft, 2018).

Um estudo investigou os efeitos de dois tipos de CBD (isolado e de espectro completo) em camundongos com comportamento depressivo induzido por lipopolissacarídeo (LPS). O objetivo foi avaliar as respostas comportamentais após a administração diária de 15 e 30 mg/kg de CBD durante sete dias. O teste de natação forçada foi utilizado para avaliar a depressão, o teste de campo aberto para a locomoção, e o LCE para a ansiedade. Os resultados indicaram que o CBD de espectro completo, em ambas as doses, foi eficaz em reverter o comportamento depressivo induzido por LPS no teste de natação forçada. No entanto, a administração repetida de ambas as formulações de CBD mostrou uma tendência ansiogênica no LCE, sugerindo que o uso prolongado pode aumentar os níveis de ansiedade (Ribeiro De Novais Júnior *et al.*, 2024).

Uma revisão narrativa destacou que o CBD pode reduzir a ansiedade em roedores submetidos a testes comportamentais específicos, dependendo da dose administrada (Melas *et al.*, 2021). Evidências sugerem uma relação dose-resposta caracterizada por um formato de U invertido, particularmente no teste do LCE (Melas *et al.*, 2021). No entanto, a faixa de dosagem eficaz para reduzir a ansiedade nesse modelo experimental demonstrou variações consideráveis entre os estudos, e alguns resultados foram inconsistentes (Melas *et al.*, 2021).

Guimarães *et al.* (1990) observaram que o CBD reduziu a ansiedade em ratos nas doses de 2,5, 5 e 10 mg/kg, administrado via intraperitoneal, mas esse efeito não foi evidente com a administração de 20 mg/kg (Guimarães *et al.*, 1990). Por outro lado, Onaivi *et al.* (1990) relataram que os efeitos ansiolíticos ocorreram em um intervalo mais amplo, de 0,5 a 50 mg/kg, via intraperitoneal (Onaivi; Green; Martin, 1990). Achados semelhantes foram descritos em seres humanos, onde uma curva dose-resposta em U invertido foi identificada

em voluntários saudáveis submetidos a uma tarefa de fala em público (Linares *et al.*, 2019; Zuardi *et al.*, 2017). Nesses estudos, a administração oral de 300 mg de CBD resultou em redução da ansiedade, enquanto doses inferiores ou superiores não produziram o mesmo efeito (Linares *et al.*, 2019; Zuardi *et al.*, 2017).

A existência de propriedades ansiolíticas associadas ao CBD foi corroborada por diversos estudos realizados em humanos. A primeira evidência significativa surgiu em 1982, quando um estudo pioneiro demonstrou que a administração oral de CBD (1 mg/kg) em voluntários saudáveis foi capaz de atenuar os efeitos ansiogênicos induzidos pelo THC (0,5 mg/kg) (Zuardi *et al.*, 1982). Posteriormente, na década de 1990, um ensaio clínico comparou os efeitos da ipsapirona (5 mg) e do CBD (300 mg) com os do diazepam (10 mg) e placebo, utilizando como modelo o teste simulado de falar em público (SPST), uma tarefa reconhecidamente indutora de ansiedade (Zuardi *et al.*, 1993). Os resultados revelaram que o CBD reduziu significativamente a ansiedade gerada pela situação de fala pública em comparação ao placebo (Zuardi *et al.*, 1993). No entanto, em outro estudo com humanos, a administração de 600 mg de CBD apresentou apenas tendências de redução da ansiedade, conforme avaliado pelo Inventário de Ansiedade Traço-Estado, sem efeitos significativos em uma tarefa de reconhecimento de expressões faciais de medo (Bhattacharyya *et al.*, 2010). Esses achados sugerem que os efeitos ansiolíticos do CBD podem variar conforme a dose e o contexto experimental.

A redução significativa nos níveis de BDNF hipocampal observada nos machos submetidos à PM e ao IS corrobora a literatura que descreve a vulnerabilidade desta região aos danos causados pelo estresse precoce. De acordo com Chen *et al.* (2025), o protocolo de duplo golpe, caracterizado pelo estresse pré-desmame seguido pelo estresse pós-desmame, inibe especificamente a concentração proteica da via BDNF/TrkB no hipocampo de ratos adultos, um impacto que muitas vezes é mais severo do que quando esses estressores são aplicados isoladamente (Chen *et al.*, 2025). Este fenômeno reflete como as adversidades no início da vida podem interferir negativamente na neuroplasticidade hipocampal, tornando-a mais suscetível a novos episódios de estresse na fase adulta (Daskalakis *et al.*, 2013).

A persistência de níveis reduzidos de BDNF após o tratamento farmacológico com escitalopram (10 mg/kg) é ancorado no estudo de Henn *et al.* (2021), que demonstrou que o tratamento crônico com escitalopram não é capaz de alterar ou reverter as reduções nos níveis hipocampais de BDNF induzidas pelo estresse neonatal em ratos machos (Henn *et al.*, 2021). Tal resistência sugere que as cicatrizes moleculares no sistema neurotrófico, quando consolidadas por traumas de desenvolvimento, podem apresentar uma refratariedade aos

ISRSs no que diz respeito à restauração da plasticidade hipocampal (Henn *et al.*, 2021). Dessa forma, em ratos submetidos à PM, o tratamento crônico com este ISRS não altera os baixos níveis de BDNF, sugerindo que o trauma neonatal cria uma rigidez no sistema neurotrófico que não responde à modulação serotoninérgica convencional (Henn *et al.*, 2021). Nesses casos, a melhora comportamental pode advir da modulação de outros sistemas, como o de neuropeptídeos (NPY) ou ajustes na neurotransmissão gabaérgica, sem necessariamente passar pela restauração do eixo BDNF-hipocampal (Henn *et al.*, 2021; Saad *et al.*, 2023).

Em relação ao CBD, tanto na forma isolada (30 mg/kg) quanto no óleo *full spectrum* (1 mg/kg), a ausência de restauração do BDNF hipocampal nos machos, apesar da melhora comportamental observada em testes, sugere uma dissociação entre a resposta bioquímica e a eficácia terapêutica regional. Estudos indicam que o aumento da sinalização de BDNF induzido pelo CBD pode ser região-dependente, ocorrendo de forma mais pronunciada e rápida no córtex pré-frontal (PFC) do que no hipocampo (Sales *et al.*, 2018). Além disso, a ativação da via PI3K/Akt/mTORC1 via receptor CB1 (Blázquez *et al.*, 2015) pode sustentar a recuperação funcional e a síntese local de proteínas sinápticas antes que um aumento volumétrico de BDNF seja detectável por ELISA (Sartim *et al.*, 2018a).

De acordo com Sales *et al.* (2018), o efeito tipo-antidepressivo do CBD é acompanhado por um aumento rápido e sustentado da sinalização de BDNF, porém, essa resposta é frequentemente restrita ao Córtex Pré-Frontal. O hipocampo, por outro lado, pode apresentar uma refratariedade molecular, onde a recuperação dos níveis de neurotrofinas ocorre de forma muito mais lenta ou apenas após períodos de tratamento mais prolongados (Sales *et al.*, 2018). Portanto, a melhora comportamental observada pode ter sido mediada por mudanças na plasticidade sináptica do PFC, enquanto o hipocampo ainda permanecia sob o efeito da cicatriz molecular do estresse precoce.

A melhora no comportamento de enfrentamento do estresse pode ocorrer através da ativação de vias intracelulares que estão abaixo do receptor TrkB, mesmo sem um aumento detectável na quantidade total da proteína BDNF (Sartim *et al.*, 2018a). Sartim *et al.* (2018) demonstraram que os efeitos do CBD no teste de nado forçado dependem da ativação da via mTOR no hipocampo (Sartim *et al.*, 2018a). Isso sugere que o CBD pode otimizar a sinalização sináptica já existente ou sensibilizar os receptores TrkB, permitindo que o animal recupere a função comportamental via síntese de proteínas sinápticas locais, sem que isso se reflita em um aumento volumétrico de BDNF total mensurável por ELISA no homogeneizado de tecido (Sartim *et al.*, 2018a).

A persistência da redução do BDNF nos grupos tratados com escitalopram e CBD pode ser explicada pela interferência do estresse oxidativo na síntese proteica regional. Chen et al. (2025) demonstraram que o protocolo de duplo estresse eleva significativamente os níveis de 4-hidroxinonenal (4-HNE), um marcador crítico de peroxidação lipídica, enquanto inibe transportadores de glutamato (GLT-1) e a via BDNF no hipocampo (Chen *et al.*, 2025). Este ambiente pró-oxidativo cria um obstáculo molecular que pode impedir a restauração neurotrófica. Nesse cenário, intervenções focadas exclusivamente na modulação da neurotransmissão, como os ISRS e o CBD isolado, podem ser insuficiente para reverter o dano estrutural oxidativo consolidado (Chen *et al.*, 2025).

A resistência ao tratamento observada no hipocampo de machos corrobora a tese de que esta região é particularmente vulnerável à inibição persistente da sinalização neurotrófica após múltiplos estresses. Chen et al. (2025) observaram que, embora a fluoxetina consiga mitigar sintomas de desespero, a normalização plena das vias de plasticidade hipocampal não é imediata e pode ser bloqueada pela disfunção mitocondrial induzida pelo estresse crônico (Chen *et al.*, 2025). Estes achados sugerem que a janela de plasticidade nos machos submetidos ao duplo estresse pode estar temporariamente comprometida, exigindo tratamentos de maior duração ou intervenções combinadas que abordem simultaneamente a sinalização neurotrófica e o balanço redox regional.

Além disso, a modulação do sistema neurotrófico pelo CBD apresenta disparidades significativas entre o córtex pré-frontal e o hipocampo (Mottarlini *et al.*, 2022). Mottarlini et al. (2022) demonstrando que a exposição repetida ao CBD altera a sinalização do BDNF de forma distinta na rede cortico-estriatal, indicando que estruturas límbicas, como o hipocampo, possuem limiares de resposta e mecanismos de regulação molecular diversos daqueles observados no córtex (Mottarlini *et al.*, 2022)

A dose de 30 mg/kg de CBD é frequentemente descrita como eficaz na indução de efeitos tipo-antidepressivos sustentados em roedores machos. Sales et al. (2018) demonstraram que uma administração única de 30 mg/kg reduziu o tempo de imobilidade no teste de nado forçado, efeito este associado ao aumento da sinalização de BDNF especificamente no córtex pré-frontal (Sales *et al.*, 2018). Contudo, a eficácia comportamental nem sempre é acompanhada por mudanças lineares nas neurotrofinas em todas as doses. Em contraste, doses mais baixas, como 7 mg/kg ou 10 mg/kg, apresentam resultados variados: enquanto 10 mg/kg induziu respostas antidepressivas em machos adolescentes em estudos de Gálvez-Melero et al. (2025), o mesmo tratamento em regime crônico resultou em efeitos

ansio gênicos e ausência de alteração nos níveis de BDNF hipocampal em ratos Lister-hooded (ElBatsh *et al.*, 2012; Gálvez-Melero *et al.*, 2025).

Apesar do uso de uma dose de 30 mg/kg nesta pesquisa, a falha na restauração do BDNF hipocampal nos machos alinha-se com achados que sugerem uma resistência desta neurotrofina ao tratamento sistêmico com CBD isolado em modelos de estresse severo. Saad *et al.* (2023) reportaram que, em fêmeas submetidas ao isolamento social, o tratamento crônico com 5 mg/kg ou 30 mg/kg de CBD não foi capaz de elevar significativamente os níveis de BDNF no hipocampo dorsal, reforçando a ideia de que esta estrutura possui uma dinâmica de recuperação distinta das áreas corticais (Saad *et al.*, 2023). A dose de 30 mg/kg, embora farmacologicamente ativa para a modulação do sistema endocanabinoide, parece insuficiente para superar o bloqueio na síntese de BDNF induzido pelo protocolo de estresse combinado (Chen *et al.*, 2025).

Além disso, a literatura sugere que o CBD pode apresentar uma curva de resposta em formato de "U" invertido para certos parâmetros. Embora doses de 30 mg/kg sejam eficazes para o comportamento, o impacto sobre a concentração proteica pode ser saturável ou depender da severidade do insulto (Gálvez-Melero *et al.*, 2025; Sales *et al.*, 2018). Enquanto Gálvez-Melero *et al.* (2025) investigaram doses de até 60 mg/kg na tentativa de superar a falta de resposta em fêmeas, o insucesso na modulação do BDNF em machos mesmo com 30 mg/kg indica que a limitação pode não ser quantitativa, dose-dependente, mas sim qualitativa, relacionada à via de sinalização ativada (Gálvez-Melero *et al.*, 2025; Sales *et al.*, 2018).

A análise da quantificação proteica de BDNF no hipocampo das fêmeas revela um perfil neurobiológico fundamentalmente distinto do observado nos machos, evidenciando um dimorfismo sexual tanto na vulnerabilidade ao estresse precoce quanto na resposta farmacológica. Diferente dos resultados obtidos nos ratos machos, as fêmeas submetidas à privação maternal e ao isolamento social (E+CT) não apresentaram redução estatisticamente significativa nos níveis desta neurotrofina, sugerindo a existência de mecanismos de resiliência basal específicos do sexo feminino. Essa estabilidade neurotrófica frente ao estresse encontra embasamento na literatura que descreve a interação direta entre os esteróides ovarianos e a regulação gênica do BDNF. Conforme demonstrado por Deb *et al.* (2024), o 17-beta estradiol (E2) exerce uma regulação dinâmica sobre a concentração do gene *Bdnf* através da ligação de receptores de estrogênio a elementos de resposta ao estrogênio (EREs) localizados em sua região promotora (Deb *et al.*, 2024). Adicionalmente, estudos de Solum e Handa (2002) e Scharfman e MacLusky (2006) reforçam que o estradiol atua como um fator de resiliência biológica no hipocampo, mantendo a homeostase de BDNF e TrkB

mesmo sob condições adversas, o que justifica a ausência de uma cicatriz molecular neurotrófica no grupo de fêmeas estressadas (Scharfman; MacLusky, 2006; Solum; Handa, 2002).

Por outro lado, as intervenções farmacológicas com fitocanabinoides induziram uma modulação descendente dos níveis de BDNF no hipocampo das fêmeas, um achado que contrasta com a literatura focada em machos. A redução significativa promovida tanto pelo CBD isolado quanto pelo óleo *full spectrum* sugere que o sistema neurotrófico feminino possui uma sensibilidade diferencial à ativação do sistema endocanabinoide. Sob essa ótica, Saad et al. (2023) observaram que o tratamento com CBD em fêmeas sob isolamento social não resulta em elevação do BDNF hipocampal, indicando que a resposta molecular depende estritamente do status hormonal e da ausência prévia de déficit neurotrófico (Saad *et al.*, 2023). Em um cenário onde o estradiol já assegura níveis basais estáveis de BDNF, a introdução de canabinóides exógenos pode desencadear mecanismos compensatórios para prevenir um desequilíbrio na plasticidade sináptica, resultando na redução observada (Zer-Aviv; Akirav, 2016). Este fenômeno alinha-se à hipótese de modulação bifásica, na qual os efeitos dos canabinoides na neuroplasticidade são condicionados pelo ambiente biológico e pelo sexo biológico (Viveros *et al.*, 2012).

Adicionalmente, a ausência de efeito do escitalopram sobre os níveis de BDNF nas fêmeas reforça a tese de dissociação entre a eficácia comportamental e a quantificação proteica regional. Embora o tratamento com o ISRS tenha mitigado comportamentos tipo-depressivos no teste de nado forçado, essa melhora não foi mediada pelo aumento da massa total de BDNF no hipocampo. Schulte-Herbrüggen et al. (2009) sugerem que a resposta neurotrófica aos antidepressivos pode ser região-específica e nem sempre detectável no hipocampo em protocolos de curto ou médio prazo, indicando que a recuperação funcional pode trilhar vias de sinalização sináptica independentes da concentração total de neurotrofinas (Schulte-Herbrüggen *et al.*, 2009).

O estudo de Vu et al. (2023) demonstra que o isolamento social altera o estado da microglia de forma região-específica e sexo-específica. Nas fêmeas, a microglia pode adotar um fenótipo que favorece a manutenção da integridade sináptica e dos níveis de neurotrofinas, mesmo sob estresse, atuando em conjunto com o estradiol para prevenir o ambiente pró-oxidativo descrito por Chen et al. (2025) nos machos (Chen *et al.*, 2025; Vu *et al.*, 2023). Dessa forma, a microglia das fêmeas pode adotar um fenótipo vigilante-protetor que favorece a integridade sináptica, essa plasticidade imunitária, possivelmente potencializada pela

interação com o estradiol, atuaria como um escudo biológico, preservando as concentrações de BDNF e prevenindo a cicatriz molecular observada no sexo oposto (Vu *et al.*, 2023).

Além disso, Hodes e Epperson (2019) argumentam que fêmeas frequentemente demonstram resiliência aos efeitos proximais do estresse precoce, mas os riscos associados a esses insultos de desenvolvimento podem ser desmascarados futuramente em períodos de fluxos hormonais intensos, como a gestação ou a perimenopausa (Hodes; Epperson, 2019).

De acordo com Zer-Aviv e Akirav (2016), a modulação de receptores CB1 no hipocampo de fêmeas após estresse severo é altamente sensível e pode preceder mudanças estruturais. A regulação positiva do CB1R pode ser uma tentativa do cérebro feminino de compensar a modulação descendente do BDNF para manter a plasticidade sináptica e o controle da ansiedade (Ferraro *et al.*, 2020; Zer-Aviv; Akirav, 2016).

A análise da concentração proteica do receptor canabinoide tipo 1 (CB1R) no hipocampo de ratos machos revelou um prejuízo molecular acentuado decorrente do protocolo de estresse precoce. A redução significativa observada no grupo E+CT valida a premissa de que prejuízos neonatais, como a privação materna, alteram permanentemente a trajetória de desenvolvimento da sinalização endocanabinoide corticolímbica (Hill *et al.*, 2019). Este achado corrobora evidências clássicas de que o estresse crônico induz uma regulação negativa dos receptores CB1 especificamente no hipocampo de machos (Hill *et al.*, 2005; Reich; Taylor; McCarthy, 2009). Além disso, essa desregulação persistente assemelha-se ao perfil neurobiológico observado em estudos translacionais com indivíduos expostos a traumas graves na infância, sugerindo que o modelo de estresse empregado mimetiza com precisão a vulnerabilidade biológica ao estresse na vida adulta (Bassir Nia; Bender; Harpaz-Rotem, 2019).

De acordo com Reich *et al.* (2009) e Hill *et al.* (2005), o hipocampo é uma região particularmente sensível a estressores crônicos, os quais promovem uma regulação descendente dos receptores CB1 e uma queda nos níveis de endocanabinoides como o 2-AG (Hill *et al.*, 2005; Reich; Taylor; McCarthy, 2009). Este fenômeno é frequentemente descrito como uma cicatriz molecular que compromete a capacidade do animal de processar o estresse e manter a homeostase sináptica, contribuindo para o fenótipo de vulnerabilidade observado na vida adulta (Hill *et al.*, 2019). Evidências sugerem que essa desregulação persistente no SEC também ocorre em humanos com histórico de traumas na infância, validando o rigor do modelo experimental empregado (Bassir Nia; Bender; Harpaz-Rotem, 2019).

Em contraste com a vulnerabilidade basal, o tratamento com os fitocannabinoides, tanto o óleo de CBD isolado (30 mg/kg) quanto o óleo *full spectrum* (1 mg/kg), foi capaz de

reverter significativamente a queda proteica, restabelecendo os níveis de CB1R a níveis equivalentes aos do grupo controle. Esta restauração sugere que os fitocanabinoides atuam facilitando a sinalização endocanabinoide hipocampal, o que é um pré-requisito para os efeitos tipo ansiolíticos e tipo antidepressivos observados em modelos de estresse crônico (Fogaça *et al.*, 2018; Linge *et al.*, 2016). O mecanismo por trás dessa recuperação pode envolver a via de sinalização PI3K/Akt/mTORC1, a qual, segundo Blázquez *et al.* (2015), é ativada pelo receptor CB1 para promover neuroproteção e modular fatores tróficos (Blázquez *et al.*, 2015).

O fato de o óleo *full spectrum* ter sido a única intervenção a promover a regulação positiva de CB1R nas fêmeas, utilizando uma dose menor que o CBD isolado, é uma evidência do efeito entourage, anteriormente citado (Ferber *et al.*, 2020; Russo, 2019). A presença de terpenos e fitocanabinoides minoritários parece ser essencial para modular o sistema endocanabinoide feminino, que, sob a influência do estradiol, apresenta uma dinâmica de sensibilidade distinta à sinergia química do extrato bruto (Bright; Akirav, 2025).

Por outro lado, o tratamento com escitalopram não promoveu uma reversão estatisticamente significativa nos níveis de CB1R nos machos. Embora os ISRS possuam eficácia comportamental estabelecida, sua interação com o SEC pode ser indireta ou exigir protocolos de administração mais prolongados para induzir alterações estruturais ou proteicas mensuráveis no hipocampo (Hill *et al.*, 2008; Schulte-Herbrüggen *et al.*, 2009). Evidências recentes de Demaili *et al.* (2024) indicam que o estresse precoce promove reduções persistentes na expressão de componentes do sistema endocanabinoide através de mecanismos epigenéticos. Essa rigidez do sistema sugere que intervenções monoaminérgicas clássicas podem ser insuficientes para desfragmentar essa cicatriz molecular no receptor CB1R, exigindo farmacoterapias que atuem de forma mais direta e proximal sobre o sistema eCB, como os fitocanabinoides (Demaili *et al.*, 2024).

A análise da concentração proteica do receptor canabinoide tipo 1 (CB1R) no hipocampo de fêmeas revela um perfil neurobiológico marcadamente distinto do observado nos machos, evidenciando o papel determinante do dimorfismo sexual na resposta ao estresse e à farmacoterapia canabinoide. Diferentemente dos machos, o protocolo de estresse de privação materna e isolamento social não resultou em uma redução dos níveis basais de CB1R nas fêmeas (grupo E+CT vs. C+CT). Este achado corrobora a literatura que sugere uma resiliência relativa do sistema endocanabinoide (eCB) feminino frente a insultos neonatais em determinadas janelas temporais, frequentemente atribuída ao papel modulador e neuroprotetor do estradiol (Castelli *et al.*, 2014; Reich; Taylor; McCarthy, 2009).

Estudos indicam que a densidade de receptores CB1 no hipocampo de fêmeas é influenciada pelas flutuações das hormonas ovarianas, o que pode conferir uma maior estabilidade ou uma trajetória de desenvolvimento distinta em resposta ao estresse crônico quando comparada aos machos (De Fonseca *et al.*, 1994; Riebe *et al.*, 2010). Além disso, Suárez *et al.* (2009) demonstrou que a privação materna induz alterações na imunorreatividade do CB1R de forma sexo-dependente, sendo o impacto significativamente mais atenuado ou nulo no hipocampo de fêmeas (Suárez *et al.*, 2009).

O aumento significativo dos níveis de CB1R no grupo E+FS em comparação aos grupos controle, estressado veículo e CBD isolado sugere que a complexidade fitoquímica do extrato bruto é necessária para desencadear essa resposta adaptativa nas fêmeas. Este fenômeno pode ser explicado pelo efeito entourage, no qual a sinergia entre fitocanabinoides minoritários e terpenos potencializa a sinalização canabinoide, permitindo uma eficácia superior mesmo em doses consideravelmente menores (1 mg/kg vs. 30 mg/kg) (Ferber *et al.*, 2020; Russo, 2019). A literatura recente reforça que o sistema eCB das fêmeas pode ser mais sensível à modulação por compostos sinérgicos que interagem com vias estrogênicas e inflamatórias (Bright; Akirav, 2025).

Por outro lado, a ausência de efeito significativo do CBD isolado (E+CBD) sobre os níveis proteicos de CB1R nas fêmeas contrasta com a restauração observada nos machos. Este dado é sustentado pelo trabalho de Franzen *et al.* (2023), que demonstrou que os efeitos do CBD em fêmeas podem ser mediados preferencialmente via receptores serotoninérgicos 5-HT1A hipocámpais, apresentando uma menor dependência da sinalização direta via CB1R em comparação aos machos (Franzen *et al.*, 2023). Assim, o CBD isolado pode estar atuando por vias alternativas na fêmea, sem necessariamente alterar a densidade do receptor canabinoide.

O escitalopram manteve um perfil de neutralidade quanto à concentração de CB1R, embora tenha apresentado médias numericamente inferiores ao óleo *full spectrum*. Isso reforça a tese de que, embora os ISRS modulem a plasticidade sináptica e o BDNF, eles não possuem uma ação direta ou imediata sobre a arquitetura do sistema eCB no hipocampo feminino sob condições de estresse precoce (Ribeiro *et al.*, 2023; Smaga *et al.*, 2017).

Para finalizar, em relação aos machos, embora o CBD não tenha restaurado as concentrações volumétricas de BDNF total nos machos no tempo avaliado, a recuperação significativa dos níveis de CB1R sinaliza o recrutamento de uma via neuroprotetora essencial. De acordo com o mecanismo proposto por Blázquez *et al.* (2015), a ativação do receptor CB1R modula positivamente a sobrevivência neuronal através da cascata de sinalização

PI3K/Akt/mTORC1, que culmina na regulação da função do BDNF. Portanto, a restauração da densidade proteica de CB1R observada neste estudo pode representar o evento molecular primário necessário para otimizar a sinalização trófica remanescente. Esse resgate da via de sinalização, mesmo sem o aumento imediato da massa total da neurotrofina, poderia sustentar a síntese local de proteínas sinápticas e a recuperação funcional observada no comportamento de nado forçado (Sartim *et al.*, 2018b; Wu *et al.*, 2015).

Em relação às fêmeas, sob uma perspectiva integrativa, a resposta molecular singular observada nas fêmeas tratadas com óleo *full spectrum*, caracterizada pela regulação positiva de CB1R concomitante à redução dos níveis proteicos de BDNF, sugere o estabelecimento de um novo ponto de ajuste homeostático no hipocampo. De acordo com a hipótese de Zer-Aviv e Akirav (2016), o sistema endocanabinoide feminino apresenta uma sensibilidade refinada, sendo capaz de recrutar mecanismos compensatórios rápidos para preservar a funcionalidade sináptica frente a desafios farmacológicos ou ambientais. Nesse contexto, a expansão da densidade de receptores CB1 poderia atuar como uma âncora de plasticidade, compensando a modulação descendente das neurotrofinas para sustentar a estabilidade comportamental e o controle da ansiedade observados nos testes funcionais. Esse achado reforça a premissa de que, no cérebro feminino, a eficácia biológica depende da sinergia fitoquímica proporcionada pelo efeito entourage, a qual parece ser necessária para mobilizar as reservas adaptativas do sistema límbico de forma distinta do canabidiol isolado (Bright; Akirav, 2025; Ferber *et al.*, 2020).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta pesquisa evidenciam que a privação maternal (PM) e o isolamento social (IS) induzem alterações comportamentais compatíveis com fenótipos depressivos e ansiosos em modelos animais, corroborando a relevância desses paradigmas para o estudo de transtornos psiquiátricos relacionados ao estresse precoce. Em ratos machos, a PM e o IS aumentaram significativamente o tempo de imobilidade no teste de nado forçado (TNF), um indicativo de comportamento depressivo, e reduziram a exploração nos braços abertos do labirinto em cruz elevado (LCE), sugerindo um aumento na ansiedade. O tratamento com óleo de canabidiol isolado (CBD, 30 mg/kg) demonstrou eficácia em reverter esses efeitos, reduzindo o tempo de imobilidade no TNF e aumentando a exploração nos braços abertos do LCE, enquanto o óleo *full spectrum* (1 mg/kg) e o escitalopram (10 mg/kg) não apresentaram efeitos significativos em machos. Em ratas fêmeas, tanto o CBD isolado quanto o óleo *full spectrum* foram eficazes em reduzir o tempo de imobilidade no TNF e em modular comportamentos ansiosos no LCE, com o óleo *full spectrum* mostrando-se mais eficaz que o escitalopram em alguns parâmetros.

A ausência de efeitos significativos dos tratamentos na atividade locomotora, tanto em machos quanto em fêmeas, indica que as alterações comportamentais observadas não estão associadas a mudanças na motricidade geral, reforçando a especificidade dos efeitos antidepressivos e ansiolíticos dos compostos testados. Além disso, a redução na frequência de comportamentos de avaliação de risco (Stretched-attend postures) e de imersão de cabeça (Head-dips) no LCE, especialmente nas fêmeas tratadas com CBD isolado e óleo *full spectrum*, sugere que esses compostos atuam de forma moduladora sobre respostas comportamentais relacionadas à ansiedade.

A análise molecular do hipocampo revelou um dimorfismo sexual marcante e uma resistência regional à recuperação plena. Nos machos, o estresse consolidou uma cicatriz molecular caracterizada pela redução severa dos níveis de BDNF e da densidade de receptores CB1. Essa queda do BDNF mostrou-se refratária a todas as intervenções testadas, sugerindo que o dano oxidativo e as alterações estruturais induzidas pelo estresse precoce no hipocampo de machos exigem protocolos de tratamento mais prolongados ou mecanismos de ação sinérgicos para a restauração da plasticidade. Em contrapartida, a melhora comportamental observada nesses animais sugere uma recuperação funcional mediada possivelmente por outras regiões, como o córtex pré-frontal, ou por vias de sinalização intracelulares, como a via mTOR que independem da normalização imediata da concentração proteica total de BDNF.

Nas fêmeas, os resultados bioquímicos indicaram um perfil de resiliência basal, onde o estresse de PM e IS não foi capaz de reduzir os níveis de BDNF hipocampal, possivelmente devido ao papel neuroprotetor e regulador do estradiol. Contudo, as intervenções canabinóides promoveram uma modulação descendente do BDNF nas fêmeas, acompanhada por uma expressiva regulação positiva dos receptores CB1, especificamente induzida pelo óleo *full spectrum*. Esse padrão inverso sugere que, no sexo feminino, o sistema endocanabinoide e as neurotrofinas operam em um *feedback* homeostático dinâmico, onde o fortalecimento da sinalização via CB1R pode preceder ou compensar ajustes na rede neurotrófica.

Em conclusão, os achados deste estudo demonstram que o tratamento com derivados de *Cannabis sativa* possui um potencial terapêutico distinto e região-dependente. A regulação positiva induzida pelo óleo *full spectrum* na expressão do receptor CB1 feminino, aliada à eficácia do CBD isolado nos machos, reforça a premissa de que o sexo biológico é uma variável determinante e indispensável em delineamentos experimentais pré-clínicos e clínicos. Esta pesquisa, por fim, contribui para a elucidação dos mecanismos neurocomportamentais subjacentes aos efeitos do estresse precoce e valida o potencial dos canabinóides como agentes promissores para o manejo de transtornos psiquiátricos

8 REFERÊNCIAS

- ABAME, Melkamu Alemu *et al.* Chronic administration of synthetic cannabidiol induces antidepressant effects involving modulation of serotonin and noradrenaline levels in the hippocampus. **Neuroscience Letters**, [s. l.], v. 744, p. 135594, 2021.
- ABBOTTS, Kieran Shay Struebin *et al.* Cannabidiol and Cannabidiol Metabolites: Pharmacokinetics, Interaction with Food, and Influence on Liver Function. **Nutrients**, [s. l.], v. 14, n. 10, p. 2152, 2022.
- ABDALLAH, Chadi G. *et al.* Ketamine and Rapid-Acting Antidepressants: A Window into a New Neurobiology for Mood Disorder Therapeutics. **Annual Review of Medicine**, [s. l.], v. 66, n. 1, p. 509–523, 2015.
- ABROUS, Djoher Nora *et al.* Nicotine Self-Administration Impairs Hippocampal Plasticity. **The Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 22, n. 9, p. 3656–3662, 2002.
- ADAMCZYK, Przemysław; PAPP, Mariusz. On the Role of the Endocannabinoid System in Cocaine Addiction. *In: NEUROPATHOLOGY OF DRUG ADDICTIONS AND SUBSTANCE MISUSE*. [S. l.]: Elsevier, 2016. p. 48–62. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128002124000054>. Acesso em: 4 fev. 2025.
- ADAMS, Roger; HUNT, Madison; CLARK, J. H. Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marijuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 62, n. 1, p. 196–200, 1940.
- AGUIAR, Rafael Pazinato *et al.* Activation of 5-HT_{1A} postsynaptic receptors by NLX-101 results in functional recovery and an increase in neuroplasticity in mice with brain ischemia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 99, p. 109832, 2020.
- AGUILAR, Raúl *et al.* Fearfulness and sex in F2 Roman rats: males display more fear though both sexes share the same fearfulness traits. **Physiology & Behavior**, [s. l.], v. 78, n. 4–5, p. 723–732, 2003.
- AGURELL, S. *et al.* Interactions of Δ 11-tetrahydrocannabinol with cannabidiol and cannabidiol following oral administration in man. Assay of cannabidiol by mass fragmentography with cannabidiol and cannabidiol following oral administration in man. Assay of cannabidiol by mass fragmentography. **Experientia**, [s. l.], v. 37, n. 10, p. 1090–1092, 1981.
- AHMED, Safwat A. *et al.* Minor oxygenated cannabinoids from high potency Cannabis sativa L. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 117, p. 194–199, 2015.
- AISA, Bárbara *et al.* Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats. **Psychoneuroendocrinology**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 256–266, 2007.
- ALPERN, Herbert P.; MARRIOTT, John G. An analysis of short-term memory and conceptual behavior in three inbred strains of mice. **Behavioral Biology**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 543–551, 1972.

ALVES, Patrícia *et al.* Cannabis sativa: Much more beyond Δ^9 -tetrahydrocannabinol. **Pharmacological Research**, [s. l.], v. 157, p. 104822, 2020.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. Fifth Editioned. [S. l.]: American Psychiatric Association, 2013. Disponível em: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>. Acesso em: 24 jan. 2024.

ANDRE, Christelle M.; HAUSMAN, Jean-Francois; GUERRIERO, Gea. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. **Frontiers in Plant Science**, [s. l.], v. 7, 2016. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpls.2016.00019/abstract>. Acesso em: 4 fev. 2025.

ARAÚJO, Mauro; ALMEIDA, Mauro Brito; ARAÚJO, Luiza Lamartine Nogueira. The cannabinoids mechanism of action: an overview. **Brazilian Journal Of Pain**, [s. l.], v. 6, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/DkrHwvfv9ngstvdd89KMHjk/?lang=en>. Acesso em: 4 fev. 2025.

ARELLANO, Jon I.; DUQUE, Alvaro; RAKIC, Pasko. A coming-of-age story: adult neurogenesis or adolescent neurogenesis in rodents?. **Frontiers in Neuroscience**, [s. l.], v. 18, p. 1383728, 2024.

BARDE, Y.A.; EDGAR, D.; THOENEN, H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. **The EMBO Journal**, [s. l.], v. 1, n. 5, p. 549–553, 1982.

BARDHI, Ketii *et al.* Cannabinoids and drug metabolizing enzymes: potential for drug-drug interactions and implications for drug safety and efficacy. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 15, n. 12, p. 1443–1460, 2022.

BARNABÉ-HEIDER, Fanie; MILLER, Freda D. Endogenously Produced Neurotrophins Regulate Survival and Differentiation of Cortical Progenitors via Distinct Signaling Pathways. **The Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 23, n. 12, p. 5149–5160, 2003.

BASAVARAJAPPA, Balapal. Neuropharmacology of the Endocannabinoid Signaling System-Molecular Mechanisms, Biological Actions and Synaptic Plasticity. **Current Neuropharmacology**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 81–97, 2007.

BASSIR NIA, Anahita; BENDER, Ricci; HARPAZ-ROTEM, Ilan. Endocannabinoid System Alterations in Posttraumatic Stress Disorder: A Review of Developmental and Accumulative Effects of Trauma. **Chronic Stress**, [s. l.], v. 3, p. 2470547019864096, 2019.

BATHINA, Siresha; DAS, Undurti N. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. **Archives of Medical Science**, [s. l.], v. 6, p. 1164–1178, 2015.

BEKKER, Marrie H.J.; VAN MENS-VERHULST, Janneke. Anxiety Disorders: Sex Differences in Prevalence, Degree, and Background, But Gender-Neutral Treatment. **Gender Medicine**, [s. l.], v. 4, p. S178–S193, 2007.

BERTHOLD, Erin C. *et al.* Comparative Pharmacokinetics of Commercially Available Cannabidiol Isolate, Broad-Spectrum, and Full-Spectrum Products. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 48, n. 4, p. 427–435, 2023.

BERTOLLO, Amanda Gollo *et al.* **Hydroalcoholic extract of *Centella asiatica* and madecassic acid reverse depressive-like behaviors, inflammation and oxidative stress in adult rats submitted to stress in early life.** [*s. l.*]: [*s. d.*], 2024. Disponível em: <https://www.researchsquare.com/article/rs-3800401/v1>. Acesso em: 8 fev. 2025.

BERTON, Olivier; NESTLER, Eric J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. **Nature Reviews Neuroscience**, [*s. l.*], v. 7, n. 2, p. 137–151, 2006.

BHATTACHARYYA, Sagnik *et al.* Opposite Effects of Δ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology. **Neuropsychopharmacology**, [*s. l.*], v. 35, n. 3, p. 764–774, 2010.

BIERMAN, E.J.M. *et al.* Effects of Anxiety Versus Depression on Cognition in Later Life. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, [*s. l.*], v. 13, n. 8, p. 686–693, 2005.

BINDER, Devin K.; SCHARFMAN, Helen E. Mini Review. **Growth Factors**, [*s. l.*], v. 22, n. 3, p. 123–131, 2004.

BISHNOI, Indra R.; OSSENKOPP, Klaus-Peter; KAVALIERS, Martin. Sex and age differences in locomotor and anxiety-like behaviors in rats: From adolescence to adulthood. **Developmental Psychobiology**, [*s. l.*], v. 63, n. 3, p. 496–511, 2021.

BIS-HUMBERT, Cristian; GARCÍA-CABRERIZO, Rubén; GARCÍA-FUSTER, M. Julia. Decreased sensitivity in adolescent versus adult rats to the antidepressant-like effects of cannabidiol. **Psychopharmacology**, [*s. l.*], v. 237, n. 6, p. 1621–1631, 2020.

BISOGNO, Tiziana *et al.* Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. **British Journal of Pharmacology**, [*s. l.*], v. 134, n. 4, p. 845–852, 2001.

BLÁZQUEZ, C *et al.* The CB1 cannabinoid receptor signals striatal neuroprotection via a PI3K/Akt/mTORC1/BDNF pathway. **Cell Death & Differentiation**, [*s. l.*], v. 22, n. 10, p. 1618–1629, 2015.

BLEBEA, Nicoleta Mirela *et al.* Phytocannabinoids: Exploring Pharmacological Profiles and Their Impact on Therapeutical Use. **International Journal of Molecular Sciences**, [*s. l.*], v. 25, n. 8, p. 4204, 2024.

BLESSING, Esther M. *et al.* Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. **Neurotherapeutics**, [*s. l.*], v. 12, n. 4, p. 825–836, 2015.

BOLTON, M. McLean; PITTMAN, Andrew J.; LO, Donald C. Brain-Derived Neurotrophic Factor Differentially Regulates Excitatory and Inhibitory Synaptic Transmission in Hippocampal Cultures. **The Journal of Neuroscience**, [*s. l.*], v. 20, n. 9, p. 3221–3232, 2000.

BÖRCHERS, Stina *et al.* Commonly-used rodent tests of anxiety-like behavior lack predictive validity for human sex differences. **Psychoneuroendocrinology**, [*s. l.*], v. 141, p. 105733, 2022.

BORSINI, Franco; MELI, Alberto. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity?. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 94, n. 2, 1988. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF00176837>. Acesso em: 8 fev. 2025.

BRENNEISEN, Rudolf. Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. In: ELSOHLY, Mahmoud A. (org.). **Marijuana and the Cannabinoids**. Totowa, NJ: Humana Press, 2007. (Forensic Science And Medicine). p. 17–49. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-1-59259-947-9_2. Acesso em: 4 fev. 2025.

BRIGHT, Uri; AKIRAV, Irit. Cannabidiol Modulates Neuroinflammatory and Estrogen-Related Pathways in a Sex-Specific Manner in a Chronic Stress Model of Depression. **Cells**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 99, 2025.

BRITCH, Stevie C.; BABALONIS, Shanna; WALSH, Sharon L. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 238, n. 1, p. 9–28, 2021.

CABRAL, G A *et al.* CB₂ receptors in the brain: role in central immune function. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 153, n. 2, p. 240–251, 2008.

CAMPOS, Alline C. *et al.* Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. **Pharmacological Research**, [s. l.], v. 112, p. 119–127, 2016.

CAMPOS, Alline Cristina *et al.* Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, [s. l.], v. 367, n. 1607, p. 3364–3378, 2012.

CAMPOS, Alline C. *et al.* The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: involvement of the endocannabinoid system. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 1407–1419, 2013.

CAMPOS, A. C.; GUIMARÃES, Francisco Silveira. **Activation of 5HT1A receptors mediates the anxiolytic effects of cannabidiol in a PTSD model**. [S. l.]: [s. d.], 2009.

CAMPOS, Alline Cristina; GUIMARÃES, Francisco Silveira. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 199, n. 2, p. 223–230, 2008.

CARRIER, Erica J.; AUCHAMPACH, John A.; HILLARD, Cecilia J. Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: A mechanism of cannabinoid immunosuppression. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 103, n. 20, p. 7895–7900, 2006.

CASAROTTO, Plinio C. *et al.* Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. **Cell**, [s. l.], v. 184, n. 5, p. 1299–1313.e19, 2021.

CASTELLI, Maria *et al.* Male and Female Rats Differ in Brain Cannabinoid CB1 Receptor Density and Function and in Behavioural Traits Predisposing to Drug Addiction: Effect of Ovarian Hormones. **Current Pharmaceutical Design**, [s. l.], v. 20, n. 13, p. 2100–2113, 2014.

CASTILLO, Pablo E. *et al.* Endocannabinoid Signaling and Synaptic Function. **Neuron**, [s. l.], v. 76, n. 1, p. 70–81, 2012.

CASTRÉN, E; ANTILA, H. Neuronal plasticity and neurotrophic factors in drug responses. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 22, n. 8, p. 1085–1095, 2017.

CHAN, Jason P. *et al.* Depletion of central BDNF in mice impedes terminal differentiation of new granule neurons in the adult hippocampus. **Molecular and Cellular Neuroscience**, [s. l.], v. 39, n. 3, p. 372–383, 2008.

CHEN, Chien-Li *et al.* Centella asiatica extract protects against amyloid β 1–40-induced neurotoxicity in neuronal cells by activating the antioxidative defence system. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 362–369, 2016.

CHEN, Yating *et al.* Early maternal separation potentiates the impact of later social isolation in inducing depressive-like behavior via oxidative stress in adult rats. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 242, n. 11, p. 2503–2515, 2025.

CHOURBAJI, S. *et al.* Learned helplessness: Validity and reliability of depressive-like states in mice. **Brain Research Protocols**, [s. l.], v. 16, n. 1–3, p. 70–78, 2005.

CHU, Andrew; WADHWA, Roopma. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *In*: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/>. Acesso em: 6 fev. 2025.

CHYE, Yann *et al.* The Endocannabinoid System and Cannabidiol’s Promise for the Treatment of Substance Use Disorder. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 10, p. 63, 2019.

CIPRIANI, Andrea *et al.* Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Focus**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 420–429, 2018.

CONSROE, Paul *et al.* Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington’s disease. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [s. l.], v. 40, n. 3, p. 701–708, 1991.

COOK, John; HALARIS, Angelos. Adjunctive dopaminergic enhancement of esketamine in treatment-resistant depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 119, p. 110603, 2022.

COOPER, Ziva D; CRAFT, Rebecca M. Sex-Dependent Effects of Cannabis and Cannabinoids: A Translational Perspective. **Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 34–51, 2018.

COREY-LISLE, Patricia K. *et al.* Response, Partial Response, and Nonresponse in Primary Care Treatment of Depression. **Archives of Internal Medicine**, [s. l.], v. 164, n. 11, p. 1197, 2004.

CORREIA, Ana Salomé; CARDOSO, Armando; VALE, Nuno. BDNF Unveiled: Exploring Its Role in Major Depression Disorder Serotonergic Imbalance and Associated Stress Conditions. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 15, n. 8, p. 2081, 2023.

CRIPPA, José Alexandre *et al.* Efeitos cerebrais da maconha: resultados dos estudos de neuroimagem. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 70–78, 2005.

CRYAN, John F.; HOLMES, Andrew. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s. l.], v. 4, n. 9, p. 775–790, 2005.

CRYAN, John F.; MARKOU, Athina; LUCKI, Irwin. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. **Trends in Pharmacological Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 238–245, 2002.

CUTTNER, Carrie; SPRADLIN, Alexander; MCLAUGHLIN, Ryan J. A naturalistic examination of the perceived effects of cannabis on negative affect. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 235, p. 198–205, 2018.

DANTZER, Robert *et al.* From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nature Reviews Neuroscience**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 46–56, 2008.

DASKALAKIS, Nikolaos P. *et al.* The three-hit concept of vulnerability and resilience: Toward understanding adaptation to early-life adversity outcome. **Psychoneuroendocrinology**, [s. l.], v. 38, n. 9, p. 1858–1873, 2013.

DAVIDSON, Richard J *et al.* Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 52, n. 6, p. 478–502, 2002.

DE ASSIS, Pollyana Mendonça *et al.* Broad-spectrum Cannabis oil alleviates behavioral symptoms associated with stress-related anxiety and depression in mice. **Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], p. 1, 2021.

DE CARLO, Vera; CALATI, Raffaella; SERRETTI, Alessandro. Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review. **Psychiatry Research**, [s. l.], v. 240, p. 421–430, 2016.

DE FONSECA, F.Rodríguez *et al.* Cannabinoid receptors in rat brain areas: Sexual differences, fluctuations during estrous cycle and changes after gonadectomy and sex steroid replacement. **Life Sciences**, [s. l.], v. 54, n. 3, p. 159–170, 1994.

DE GREGORIO, Danilo *et al.* Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. **Pain**, [s. l.], v. 160, n. 1, p. 136–150, 2019.

DE PETROCELLIS, L. *et al.* Cannabinoid actions at TRPV channels: effects on TRPV3 and TRPV4 and their potential relevance to gastrointestinal inflammation. **Acta Physiologica**, [s. l.], v. 204, n. 2, p. 255–266, 2012.

DEAK, Terrence *et al.* Behavioral responses during the forced swim test are not affected by anti-inflammatory agents or acute illness induced by lipopolysaccharide. **Behavioural Brain Research**, [s. l.], v. 160, n. 1, p. 125–134, 2005.

DEB, Paromita *et al.* Dynamic regulation of BDNF gene expression by estradiol and lncRNA HOTAIR. **Gene**, [s. l.], v. 897, p. 148055, 2024.

DEGRAVE, Valentina *et al.* Effects of Full-Spectrum Cannabis Oil with a Cannabidiol:Tetrahydrocannabinol 2:1 Ratio on the Mechanisms Involved in Hepatic Steatosis and Oxidative Stress in Rats Fed a Sucrose-Rich Diet. **Medical Cannabis and Cannabinoids**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 170–183, 2023.

DELUCIA, Valory; KELSBERG, Gary; SAFRANEK, Sarah. Which SSRIs most effectively treat depression in adolescents?. **The Journal of Family Practice**, [s. l.], v. 65, n. 9, p. 632–634, 2016.

DEMAILI, Arijana *et al.* Early life stress induces decreased expression of CB1R and FAAH and epigenetic changes in the medial prefrontal cortex of male rats. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s. l.], v. 18, p. 1474992, 2024.

DEVINSKY, Orrin *et al.* Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**, [s. l.], v. 55, n. 6, p. 791–802, 2014.

DIMONTE, Stefania *et al.* Social isolation from early life induces anxiety-like behaviors in adult rats: Relation to neuroendocrine and neurochemical dysfunctions. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 158, p. 114181, 2023.

DINIS-OLIVEIRA, Ricardo Jorge. Metabolomics of Δ^9 -tetrahydrocannabinol: implications in toxicity. **Drug Metabolism Reviews**, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 80–87, 2016.

DJORDJEVIC, Jelena *et al.* Chronic Social Isolation Compromises the Activity of Both Glutathione Peroxidase and Catalase in Hippocampus of Male Wistar Rats. **Cellular and Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 30, n. 5, p. 693–700, 2010.

DJORDJEVIC, Jelena *et al.* Effects of Chronic Social Isolation on Wistar Rat Behavior and Brain Plasticity Markers. **Neuropsychobiology**, [s. l.], v. 66, n. 2, p. 112–119, 2012.

DUMAN, Ronald S *et al.* Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 238–249, 2016.

EDINOFF, Amber N. *et al.* Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. **Neurology International**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 387–401, 2021.

EICHLER, Martin *et al.* Heat Exposure of *Cannabis sativa* Extracts Affects the Pharmacokinetic and Metabolic Profile in Healthy Male Subjects. **Planta Medica**, [s. l.], v. 78, n. 07, p. 686–691, 2012.

EISCH, Amelia J.; MANDYAM, Chitra D. Drug Dependence and Addiction, II: Adult Neurogenesis and Drug Abuse. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 161, n. 3, p. 426–426, 2004.

EL-ALFY, Abir T. *et al.* Antidepressant-like effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* L. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [s. l.], v. 95, n. 4, p. 434–442, 2010.

ELBATSH, Maha M. *et al.* Anxiogenic-like effects of chronic cannabidiol administration in rats. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 221, n. 2, p. 239–247, 2012.

ELK BIOTECHNOLOGY. **Rat CNR1 (Cannabinoid Receptor 1, Brain) ELISA Kit**: Cat: ELK6228. Wuhan, China: ELK Biotechnology Co., Ltd, 2026. Disponível em: <https://www.elkbiotech.com/pro/ELK6228>. Acesso em: 2 fev. 2026.

ELK BIOTECHNOLOGY. **BCA Protein concentration determination kit**: Cat: BC016. Wuhan, China: ELK Biotechnology Co., Ltd, 2026. Disponível em: <https://elkbiotech.com/pro/BC016>. Acesso em: 2 fev. 2026.

ELSAID, Sonja; KLOIBER, Stefan; LE FOLL, Bernard. Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders: A review of pre-clinical and clinical findings. *In: PROGRESS IN MOLECULAR BIOLOGY AND TRANSLATIONAL SCIENCE*. [S. l.]: Elsevier, 2019. v. 167, p. 25–75. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S187711731930095X>. Acesso em: 4 fev. 2025.

ELSOHLY, Mahmoud A.; SLADE, Desmond. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. **Life Sciences**, [s. l.], v. 78, n. 5, p. 539–548, 2005.

ESPEJO, Emilio Fdez. Structure of the mouse behaviour on the elevated plus-maze test of anxiety. **Behavioural Brain Research**, [s. l.], v. 86, n. 1, p. 105–112, 1997.

EVANS-LACKO, S. *et al.* Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. **Psychological Medicine**, [s. l.], v. 48, n. 9, p. 1560–1571, 2018.

FERBER, Sari Goldstein *et al.* The “Entourage Effect”: Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders. **Current Neuropharmacology**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 87–96, 2020.

FERRARINI, Eduarda Gomes *et al.* Broad-spectrum cannabis oil ameliorates reserpine-induced fibromyalgia model in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 154, p. 113552, 2022.

FERRARO, Angelica *et al.* Sex differences in endocannabinoid modulation of rat CA1 dendritic neurotransmission. **Neurobiology of Stress**, [s. l.], v. 13, p. 100283, 2020.

FISCHEDICK, Justin Thomas *et al.* Metabolic fingerprinting of Cannabis sativa L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 71, n. 17–18, p. 2058–2073, 2010.

FOGAÇA, Manoela V. *et al.* Anxiogenic-like effects induced by hemopressin in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [s. l.], v. 129, p. 7–13, 2015.

FOGAÇA, Manoela V. *et al.* The anxiolytic effects of cannabidiol in chronically stressed mice are mediated by the endocannabinoid system: Role of neurogenesis and dendritic remodeling. **Neuropharmacology**, [s. l.], v. 135, p. 22–33, 2018.

FOLTRAN, Rocío Beatriz *et al.* Differential Hippocampal Expression of BDNF Isoforms and Their Receptors Under Diverse Configurations of the Serotonergic System in a Mice Model of Increased Neuronal Survival. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s. l.], v. 13, p. 384, 2019.

FORMUKONG, Evelyn A; EVANS, A Tudor; EVANS, Fred J. Inhibition of the cataleptic effect of tetrahydrocannabinol by other constituents of *Cannabis sativa* L. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [s. l.], v. 40, n. 2, p. 132–134, 1988.

FRANKLIN, M. *et al.* Pineal Melatonin in a Sub-chronic Tryptophan Depletion Female Rat Model of Treatment-resistant Depression. **Pharmacopsychiatry**, [s. l.], v. 48, n. 04/05, p. e3–e3, 2015.

FRANZEN, Jaqueline M. *et al.* Cannabidiol attenuates fear memory expression in female rats via hippocampal 5-HT1A but not CB1 or CB2 receptors. **Neuropharmacology**, [s. l.], v. 223, p. 109316, 2023.

FRAZER, Alan; MORILAK, David A. What should animal models of depression model?. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 29, n. 4–5, p. 515–523, 2005.

GÁLVEZ-MELERO, Laura *et al.* Adolescent cannabidiol treatment produces antidepressant-like effects without compromising long-term cognition in rats. **Pharmacological Reports**, [s. l.], v. 77, n. 4, p. 999–1010, 2025.

GAONI, Yechiel; MECOULAM, Raphael. Isolation and structure of .DELTA.+ tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 93, n. 1, p. 217–224, 1971.

GARANI, Ranjini; WATTS, Jeremy J.; MIZRAHI, Romina. Endocannabinoid system in psychotic and mood disorders, a review of human studies. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 106, p. 110096, 2021.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, María S. *et al.* Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. **Biomolecules**, [s. l.], v. 10, n. 11, p. 1575, 2020.

GASTON, Tyler E.; FRIEDMAN, Daniel. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, [s. l.], v. 70, p. 313–318, 2017.

GENOUD, Christel *et al.* Altered Synapse Formation in the Adult Somatosensory Cortex of Brain-Derived Neurotrophic Factor Heterozygote Mice. **The Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 24, n. 10, p. 2394–2400, 2004.

GIACOPPO, Sabrina *et al.* Cannabinoid CB2 receptors are involved in the protection of RAW264.7 macrophages against the oxidative stress: an in vitro study. **European Journal of Histochemistry**, [s. l.], 2017. Disponível em: <https://www.ejh.it/index.php/ejh/article/view/2749>. Acesso em: 8 fev. 2025.

GIERINGER, Dale; ST. LAURENT, Joseph; GOODRICH, Scott. Cannabis Vaporizer Combines Efficient Delivery of THC with Effective Suppression of Pyrolytic Compounds. **Journal of Cannabis Therapeutics**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 7–27, 2004.

GOGGI, Julian *et al.* Modulation of neurotransmitter release induced by brain-derived neurotrophic factor in rat brain striatal slices in vitro. **Brain Research**, [s. l.], v. 941, n. 1–2, p. 34–42, 2002.

GONZALEZ, Maria Carolina *et al.* Recognition memory reconsolidation requires hippocampal Zif268. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 16620, 2019.

GROLLI, Roberta Eduarda *et al.* Quetiapine effect on depressive-like behaviors, oxidative balance, and inflammation in serum of rats submitted to chronic stress. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, [s. l.], 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s00210-023-02406-8>. Acesso em: 9 fev. 2023.

GROTENHERMEN, Franjo. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids:. **Clinical Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 42, n. 4, p. 327–360, 2003.

GUALTIERI, C. Thomas; MORGAN, Dexter W. The Frequency of Cognitive Impairment in Patients With Anxiety, Depression, and Bipolar Disorder: An Unaccounted Source of Variance in Clinical Trials. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [s. l.], v. 69, n. 7, p. 1122–1130, 2008.

GUIMARÃES, F. S. *et al.* Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 100, n. 4, p. 558–559, 1990.

GUIMARÃES, F.S. *et al.* Anxiolytic effect of cannabidiol derivatives in the elevated plus-maze. **General Pharmacology: The Vascular System**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 161–164, 1994.

GUNASEKARAN, N *et al.* Reintoxication: the release of fat-stored Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) into blood is enhanced by food deprivation or ACTH exposure. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 158, n. 5, p. 1330–1337, 2009.

HAMMOND, R. On the delay-dependent involvement of the hippocampus in object recognition memory. **Neurobiology of Learning and Memory**, [s. l.], v. 82, n. 1, p. 26–34, 2004.

HASHIMOTO, Kenji; MANTO, Mario. **New Rapid-acting Antidepressants**. [S. l.]: Springer, 2021.

HASSAN, Faiz-ul *et al.* Potential of dietary hemp and cannabinoids to modulate immune response to enhance health and performance in animals: opportunities and challenges. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 14, p. 1285052, 2023.

HAYAKAWA, Kazuhide *et al.* Repeated treatment with cannabidiol but not Δ^9 -tetrahydrocannabinol has a neuroprotective effect without the development of tolerance. **Neuropharmacology**, [s. l.], v. 52, n. 4, p. 1079–1087, 2007.

HAYLEY, Shawn; LITTELJOHN, Darcy. Neuroplasticity and the next wave of antidepressant strategies. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s. l.], v. 7, 2013. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2013.00218/abstract>. Acesso em: 6 fev. 2025.

HENDERSON, Rayetta G. *et al.* Oral toxicity evaluation of cannabidiol. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 176, p. 113778, 2023.

HENN, Lorena *et al.* Chronic Escitalopram Treatment Does Not Alter the Effects of Neonatal Stress on Hippocampal BDNF Levels, 5-HT1A Expression and Emotional

Behaviour of Male and Female Adolescent Rats. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 58, n. 3, p. 926–943, 2021.

HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, Elena; GARCÍA-FUSTER, M. Julia. Dose-Dependent Antidepressant-Like Effects of Cannabidiol in Aged Rats. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 13, p. 891842, 2022.

HERREGODTS, Patrick *et al.* Development of Monoaminergic Neurotransmitters in Fetal and Postnatal Rat Brain: Analysis by HPLC with Electrochemical Detection. **Journal of Neurochemistry**, [s. l.], v. 55, n. 3, p. 774–779, 1990.

HEUBERGER, Jules A. A. C. *et al.* Population Pharmacokinetic Model of THC Integrates Oral, Intravenous, and Pulmonary Dosing and Characterizes Short- and Long-term Pharmacokinetics. **Clinical Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 54, n. 2, p. 209–219, 2015.

HILL, Matthew N. *et al.* Circulating endocannabinoids and N-acyl ethanolamines are differentially regulated in major depression and following exposure to social stress. **Psychoneuroendocrinology**, [s. l.], v. 34, n. 8, p. 1257–1262, 2009.

HILL, Matthew N *et al.* Downregulation of Endocannabinoid Signaling in the Hippocampus Following Chronic Unpredictable Stress. **Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 508–515, 2005.

HILL, Matthew N. *et al.* Early life stress alters the developmental trajectory of corticolimbic endocannabinoid signaling in male rats. **Neuropharmacology**, [s. l.], v. 146, p. 154–162, 2019.

HILL, M. *et al.* Serum Endocannabinoid Content is Altered in Females with Depressive Disorders: A Preliminary Report. **Pharmacopsychiatry**, [s. l.], v. 41, n. 2, p. 48–53, 2008.

HILLHOUSE, Todd M.; PORTER, Joseph H. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 1–21, 2015.

HIRSCHFELD, R. M. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [s. l.], v. 61 Suppl 6, p. 4–6, 2000.

HODES, Georgia E.; EPPERSON, C. Neill. Sex Differences in Vulnerability and Resilience to Stress Across the Life Span. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 86, n. 6, p. 421–432, 2019.

HOMBERG, Judith Regina *et al.* The serotonin–BDNF duo: Developmental implications for the vulnerability to psychopathology. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 43, p. 35–47, 2014.

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

HUESTIS, Marilyn A. Human Cannabinoid Pharmacokinetics. **Chemistry & Biodiversity**, [s. l.], v. 4, n. 8, p. 1770–1804, 2007.

HUESTIS, M. A. Pharmacokinetics and Metabolism of the Plant Cannabinoids, Δ 9-Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Cannabinol. *In*: PERTWEE, Roger G. (org.). **Cannabinoids**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2005. (Handbook of Experimental Pharmacology). v. 168, p. 657–690. Disponível em: https://link.springer.com/10.1007/3-540-26573-2_23. Acesso em: 3 fev. 2026.

HUFFSTETLER, Carley Marie *et al.* Single cannabidiol administration affects anxiety-, obsessive compulsive-, object memory-, and attention-like behaviors in mice in a sex and concentration dependent manner. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [*s. l.*], v. 222, p. 173498, 2023.

HUNT, C. A.; JONES, R. T. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [*s. l.*], v. 215, n. 1, p. 35–44, 1980.

IGLESIAS, Lia P. *et al.* Effects of Δ^9 -THC and Type-1 Cannabinoid Receptor Agonists in the Elevated Plus Maze Test of Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cannabis and Cannabinoid Research**, [*s. l.*], v. 8, n. 1, p. 24–33, 2023.

IGNÁCIO, Z.M. *et al.* Epigenetic and epistatic interactions between serotonin transporter and brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism: Insights in depression. **Neuroscience**, [*s. l.*], v. 275, p. 455–468, 2014.

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

ITAMI, Chiaki *et al.* Brain-derived neurotrophic factor-dependent unmasking of “silent” synapses in the developing mouse barrel cortex. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [*s. l.*], v. 100, n. 22, p. 13069–13074, 2003.

JIN, Hui-Juan *et al.* Alleviative effects of fluoxetine on depressive-like behaviors by epigenetic regulation of BDNF gene transcription in mouse model of post-stroke depression. **Scientific Reports**, [*s. l.*], v. 7, n. 1, p. 14926, 2017.

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

JOHANSSON, Eva *et al.* Determination of Δ^1 -tetrahydrocannabinol in human fat biopsies from marijuana users by gas chromatography–mass spectrometry. **Biomedical Chromatography**, [*s. l.*], v. 3, n. 1, p. 35–38, 1989.

JOHANSSON, E. *et al.* Terminal elimination plasma half-life of Δ^1 -tetrahydrocannabinol (Δ^1 -THC) in heavy users of marijuana. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [*s. l.*], v. 37, n. 3, p. 273–277, 1989.

JOSHI, Neal; ONAIVI, Emmanuel S. Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. *In*: BUKIYA, Anna N. (org.). **Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology**. Cham: Springer International Publishing, 2019. (Advances in Experimental Medicine and Biology). v. 1162, p. 1–12. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-21737-2_1. Acesso em: 24 jan. 2024.

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

KENDALL, Debra A.; YUDOWSKI, Guillermo A. Cannabinoid Receptors in the Central Nervous System: Their Signaling and Roles in Disease. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s. l.], v. 10, 2017. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2016.00294/full>. Acesso em: 4 fev. 2025.

KNAUB, Katharina *et al.* A Novel Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) Based on VESIsorb® Formulation Technology Improving the Oral Bioavailability of Cannabidiol in Healthy Subjects. **Molecules**, [s. l.], v. 24, n. 16, p. 2967, 2019.

KOLTAI, Hinanit; POULIN, Patrick; NAMDAR, Dvory. Promoting cannabis products to pharmaceutical drugs. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 132, p. 118–120, 2019.

KRAUS, Christoph *et al.* Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 77, p. 317–326, 2017.

KRONENBERG, Golo *et al.* Brain serotonin critically contributes to the biological effects of electroconvulsive seizures. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, [s. l.], v. 268, n. 8, p. 861–864, 2018.

LARSEN, Marianne H. *et al.* Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic unpredictable stress rat model and the effects of chronic antidepressant treatment. **Journal of Psychiatric Research**, [s. l.], v. 44, n. 13, p. 808–816, 2010.

LEE, Jaewon; DUAN, Wenzhen; MATTSON, Mark P. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. **Journal of Neurochemistry**, [s. l.], v. 82, n. 6, p. 1367–1375, 2002.

LEMBERGER, Louis; CRABTREE, Ross E.; ROWE, Howard M. 11-Hydroxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol: Pharmacology, Disposition, and Metabolism of a Major Metabolite of Marihuana in Man. **Science**, [s. l.], v. 177, n. 4043, p. 62–64, 1972.

LESCHIK, Julia; LUTZ, Beat; GENTILE, Antonietta. Stress-Related Dysfunction of Adult Hippocampal Neurogenesis—An Attempt for Understanding Resilience?. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 14, p. 7339, 2021.

LEVENS, Sara M.; GOTLIB, Ian H. Impaired selection of relevant positive information in depression. **Depression and Anxiety**, [s. l.], v. 26, n. 5, p. 403–410, 2009.

LEVI-MONTALCINI, Rita; HAMBURGER, Viktor. A diffusible agent of mouse sarcoma, producing hyperplasia of sympathetic ganglia and hyperneurotization of viscera in the chick embryo. **Journal of Experimental Zoology**, [s. l.], v. 123, n. 2, p. 233–287, 1953.

LI, Xiaotao *et al.* GABAergic Neurons in the Dorsal Raphe Nucleus that Express 5-HT_{3A} Receptors Participate in Responses to Stress Hormones. **Neuroscience**, [s. l.], v. 441, p. 217–225, 2020.

LIGRESTI, Alessia; DE PETROCELLIS, Luciano; DI MARZO, Vincenzo. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. **Physiological Reviews**, [s. l.], v. 96, n. 4, p. 1593–1659, 2016.

LINARES, Ila M. *et al.* Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 9–14, 2019.

LINGE, Raquel *et al.* Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT1A receptors. **Neuropharmacology**, [s. l.], v. 103, p. 16–26, 2016.

LOVICK, Thelma A.; ZANGROSSI, Hélio. Effect of Estrous Cycle on Behavior of Females in Rodent Tests of Anxiety. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 12, p. 711065, 2021.

LOWE, Darby J. E. *et al.* Cannabis and mental illness: a review. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, [s. l.], v. 269, n. 1, p. 107–120, 2019.

LUCAS, Catherine J. *et al.* Cannabinoid Disposition After Human Intraperitoneal Use: An Insight Into Intraperitoneal Pharmacokinetic Properties in Metastatic Cancer. **Clinical Therapeutics**, [s. l.], v. 40, n. 9, p. 1442–1447, 2018.

LUCAS, Catherine J.; GALETTIS, Peter; SCHNEIDER, Jennifer. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 84, n. 11, p. 2477–2482, 2018.

LUCKI, Irwin; O’LEARY, Olivia F. Distinguishing roles for norepinephrine and serotonin in the behavioral effects of antidepressant drugs. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [s. l.], v. 65 Suppl 4, p. 11–24, 2004.

MAAYAH, Zaid H. *et al.* Metabolomic Fingerprint of Behavioral Changes in Response to Full-Spectrum Cannabis Extracts. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 13, p. 831052, 2022.

MAES, Michael. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 35, n. 3, p. 664–675, 2011.

MAES, Michael *et al.* **Role of T and B lymphocyte cannabinoid type 1 and 2 receptors in major depression and suicidal behaviors: effects of in vitro cannabidiol administration.** [S. l.]: [s. d.], 2023. Disponível em: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.04.19.23288847>. Acesso em: 8 fev. 2025.

MANNEKOTE THIPPAIAH, Srinagesh; IYENGAR, Sloka S.; VINOD, K. Yaragudri. Exo- and Endo-cannabinoids in Depressive and Suicidal Behaviors. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 12, p. 636228, 2021.

MARAIS, Lelanie *et al.* Maternal separation of rat pups increases the risk of developing depressive-like behavior after subsequent chronic stress by altering corticosterone and neurotrophin levels in the hippocampus. **Neuroscience Research**, [s. l.], v. 61, n. 1, p. 106–112, 2008.

MARCO, Eva. Endocannabinoid system and psychiatry: in search of a neurobiological basis for detrimental and potential therapeutic effects. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, [s. l.], v. 5, 2011. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnbeh.2011.00063/abstract>. Acesso em: 8 fev. 2025.

MARINOTTI, Osvaldo; SARILL, Miles. Differentiating Full-Spectrum Hemp Extracts from CBD Isolates: Implications for Policy, Safety and Science. **Journal of Dietary Supplements**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 517–526, 2020.

MARTIN, Jennifer H. *et al.* Exogenous Cannabinoid Efficacy: Merely a Pharmacokinetic Interaction?. **Clinical Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 57, n. 5, p. 539–545, 2018.

MARTINEZ NAYA, Nadia *et al.* Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Cannabidiol. **Molecules**, [s. l.], v. 28, n. 16, p. 5980, 2023.

MARTÍNEZ, Albert *et al.* TrkB and TrkC Signaling Are Required for Maturation and Synaptogenesis of Hippocampal Connections. **The Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 18, n. 18, p. 7336–7350, 1998.

MATEOS-APARICIO, Pedro; RODRÍGUEZ-MORENO, Antonio. The Impact of Studying Brain Plasticity. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s. l.], v. 13, p. 66, 2019.

MECHOULAM, Raphael *et al.* Cannabidiol – Recent Advances. **Chemistry & Biodiversity**, [s. l.], v. 4, n. 8, p. 1678–1692, 2007.

MECHOULAM, R.; SHVO, Y. Hashish—I. **Tetrahedron**, [s. l.], v. 19, n. 12, p. 2073–2078, 1963.

MELAS, Philippe A. *et al.* Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety and Mood Disorders: Molecular Targets and Epigenetic Insights from Preclinical Research. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 1863, 2021.

MILLER, Andrew H.; MALETIC, Vladimir; RAISON, Charles L. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 65, n. 9, p. 732–741, 2009.

MINICHELLO, Liliana. TrkB signalling pathways in LTP and learning. **Nature Reviews Neuroscience**, [s. l.], v. 10, n. 12, p. 850–860, 2009.

MONCRIEFF, Joanna *et al.* The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 28, n. 8, p. 3243–3256, 2023.

MONTEGGIA, Lisa M. *et al.* Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 101, n. 29, p. 10827–10832, 2004.

MONTGOMERY, Stuart A. *et al.* Escitalopram (S-Enantiomer of Citalopram): Clinical Efficacy and Onset of Action Predicted from a Rat Model: ESCITALOPRAM: CLINICAL EFFICACY AND ONSET OF ACTION. **Pharmacology & Toxicology**, [s. l.], v. 88, n. 5, p. 282–286, 2008.

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

MORE, Sandeep Vasant; CHOI, Dong-Kug. Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. **Molecular Neurodegeneration**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 17, 2015.

MOREIRA, Fabrício A.; LUTZ, Beat. The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. **Addiction Biology**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 196–212, 2008.

MORENA, Maria *et al.* Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. **Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 80–102, 2016.

MOTTARLINI, Francesca *et al.* Single and Repeated Exposure to Cannabidiol Differently Modulate BDNF Expression and Signaling in the Cortico-Striatal Brain Network. **Biomedicines**, [s. l.], v. 10, n. 8, p. 1853, 2022.

MULLER, Chanté; MORALES, Paula; REGGIO, Patricia H. Cannabinoid Ligands Targeting TRP Channels. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, [s. l.], v. 11, p. 487, 2019.

MUZIK, Otto *et al.* The impact of a focused behavioral intervention on brain cannabinoid signaling and interoceptive function: Implications for mood and anxiety. **Brain Behavior and Immunity Integrative**, [s. l.], v. 5, p. 100035, 2024.

NADULSKI, Thomas *et al.* Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study About the Effects of Cannabidiol (CBD) on the Pharmacokinetics of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) After Oral Application of THC Verses Standardized Cannabis Extract. **Therapeutic Drug Monitoring**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 799–810, 2005.

NÄSLUND, Jakob *et al.* Expression of 22 serotonin-related genes in rat brain after sub-acute serotonin depletion or reuptake inhibition. **Acta Neuropsychiatrica**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 159–165, 2020.

NAVARRO, M. *et al.* An acute dose of δ^9 -tetrahydrocannabinol affects behavioral and neurochemical indices of mesolimbic dopaminergic activity. **Behavioural Brain Research**, [s. l.], v. 57, n. 1, p. 37–46, 1993.

NEWMAYER, Matthew N *et al.* Free and Glucuronide Whole Blood Cannabinoids' Pharmacokinetics after Controlled Smoked, Vaporized, and Oral Cannabis Administration in Frequent and Occasional Cannabis Users: Identification of Recent Cannabis Intake. **Clinical Chemistry**, [s. l.], v. 62, n. 12, p. 1579–1592, 2016.

NIXON, Kimberly; CREWS, Fulton T. Binge ethanol exposure decreases neurogenesis in adult rat hippocampus. **Journal of Neurochemistry**, [s. l.], v. 83, n. 5, p. 1087–1093, 2002.

OHLSSON, Agneta *et al.* Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. **Biological Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 77–83, 1986.

ONAIWI, E. S.; GREEN, M. R.; MARTIN, B. R. Pharmacological characterization of cannabinoids in the elevated plus maze. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [s. l.], v. 253, n. 3, p. 1002–1009, 1990.

O’SULLIVAN, Saoirse Elizabeth. An update on PPAR activation by cannabinoids. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 173, n. 12, p. 1899–1910, 2016.

OTTO, Klaus; VON THADEN, Anne-Kathrin. Anaesthesia, Analgesia and Euthanasia. In: THE LABORATORY MOUSE. [S. l.]: Elsevier, 2012. p. 739–759. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123820082000325>. Acesso em: 8 fev. 2025.

OVERSTREET, David H. Modeling Depression in Animal Models. In: KOBEISSY, Firas H. (org.). **Psychiatric Disorders**. Totowa, NJ: Humana Press, 2012. (Methods in Molecular Biology). v. 829, p. 125–144. Disponível em: https://link.springer.com/10.1007/978-1-61779-458-2_7. Acesso em: 8 fev. 2025.

PAGE, M. E. *et al.* Serotonergic mediation of the effects of fluoxetine, but not desipramine, in the rat forced swimming test. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 147, n. 2, p. 162–167, 1999.

PAGE, Jonathan E.; NAGEL, Jana. Biosynthesis of Terpenophenolic Metabolites in Hop and Cannabis. In: RECENT ADVANCES IN PHYTOCHEMISTRY. [S. l.]: Elsevier, 2006. v. 40, p. 179–210. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079992006800420>. Acesso em: 4 fev. 2025.

PAMPLONA, Fabricio A.; DA SILVA, Lorenzo Rolim; COAN, Ana Carolina. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], v. 9, p. 759, 2018.

PARIANTE, Carmine M. Depression, Stress and the Adrenal axis. **Journal of Neuroendocrinology**, [s. l.], v. 15, n. 8, p. 811–812, 2003.

PAXINOS, G.; WATSON, C. **The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates**. [S. l.]: Elsevier Science, 2013. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=RiHLCQAAQBAJ>.

PAXINOS, George; WATSON, Charles. **The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates**. Esdatdos Unidos da América: Academic Press, 1997. Disponível em: <http://mikrokirurgi.se/wp-content/uploads/2013/10/Paxinos-The-rat-brain-in-stereotaxic-coordinates.pdf>.

PEHRSON, A. L. *et al.* The role of serotonin neurotransmission in rapid antidepressant actions. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 239, n. 6, p. 1823–1838, 2022.

PENG, Jiangling *et al.* A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, [s. l.], v. 130, n. 4, p. 439–456, 2022.

PEREZ-REYES, Mario; WALL, Me. Presence of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in Human Milk. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 307, n. 13, p. 819–820, 1982.

PINTO, Vivian Liane *et al.* Depression and Cardiovascular Disease: Role of Nitric Oxide. **Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 142–149, 2008.

POLESZAK, Ewa *et al.* Cannabinoids in depressive disorders. **Life Sciences**, [s. l.], v. 213, p. 18–24, 2018.

PORSOLT, R. D.; BERTIN, A.; JALFRE, M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie**, [s. l.], v. 229, n. 2, p. 327–336, 1977.

RADWAN, Mohamed M. *et al.* Biologically Active Cannabinoids from High-Potency *Cannabis sativa*. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 72, n. 5, p. 906–911, 2009.

REICH, Christian G.; TAYLOR, Michael E.; MCCARTHY, Margaret M. Differential effects of chronic unpredictable stress on hippocampal CB1 receptors in male and female rats. **Behavioural Brain Research**, [s. l.], v. 203, n. 2, p. 264–269, 2009.

REICHARDT, Louis F. Neurotrophin-regulated signalling pathways. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, [s. l.], v. 361, n. 1473, p. 1545–1564, 2006.

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**, [s. l.], v. 156, n. 1, p. 181–188, 2009.

RESSTEL, Leonardo B.M. *et al.* Effects of cannabidiol and diazepam on behavioral and cardiovascular responses induced by contextual conditioned fear in rats. **Behavioural Brain Research**, [s. l.], v. 172, n. 2, p. 294–298, 2006.

RÉUS, Gislaine Z. *et al.* A single dose of S-ketamine induces long-term antidepressant effects and decreases oxidative stress in adulthood rats following maternal deprivation: Long Antidepressant Effects of Ketamine. **Developmental Neurobiology**, [s. l.], v. 75, n. 11, p. 1268–1281, 2015.

RÉUS, Gislaine Z. *et al.* Administration of cannabidiol and imipramine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases brain-derived neurotrophic factor levels in the rat amygdala. **Acta Neuropsychiatrica**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 241–248, 2011.

RIBEIRO, Melissa A. *et al.* The chronic pharmacological antagonism of the CB1 receptor is not involved in the behavioral effects of antidepressants administered in mice submitted to chronic unpredictable stress. **Behavioural Brain Research**, [s. l.], v. 450, p. 114502, 2023.

RIBEIRO DE NOVAIS JÚNIOR, Linério *et al.* Repeated Administration of a Full-Spectrum Cannabidiol Product, Not a Cannabidiol Isolate, Reverses the Lipopolysaccharide-Induced Depressive-Like Behavior and Hypolocomotion in a Rat Model of Low-Grade Subchronic Inflammation. **Cannabis and Cannabinoid Research**, [s. l.], p. can.2024.0086, 2024.

RICHARDS, Derek. Prevalence and clinical course of depression: A review. **Clinical Psychology Review**, [s. l.], v. 31, n. 7, p. 1117–1125, 2011.

RIEBE, Caitlin J.N. *et al.* Estrogenic regulation of limbic cannabinoid receptor binding. **Psychoneuroendocrinology**, [s. l.], v. 35, n. 8, p. 1265–1269, 2010.

ROBBE, David *et al.* Localization and Mechanisms of Action of Cannabinoid Receptors at the Glutamatergic Synapses of the Mouse Nucleus Accumbens. **The Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 109–116, 2001.

ROCK, Erin M.; PARKER, Linda A. Constituents of Cannabis Sativa. *In*: MURILLO-RODRIGUEZ, Eric; PANDI-PERUMAL, S. R.; MONTI, Jaime M. (org.). **Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders**. Cham: Springer International Publishing, 2021. (Advances in Experimental Medicine and Biology). v. 1264, p. 1–13. Disponível em: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-57369-0_1. Acesso em: 2 fev. 2026.

RODGERS, R. J. *et al.* Anxiogenic-like effects of fluprazine and eltoprazine in the mouse elevated plus-maze: profile comparisons with 8-OH-DPAT, CGS 12066B, TFMPP and mCPP. **Behavioural Pharmacology**, [s. l.], v. 3, n. 6, p. 621–634, 1992.

RODGERS, R.J.; JOHNSON, N.J.T. Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [s. l.], v. 52, n. 2, p. 297–303, 1995.

ROSENBERG, Evan C. *et al.* Cannabinoids and Epilepsy. **Neurotherapeutics**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 747–768, 2015.

ROSER, Patrik *et al.* Effects of acute oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract on the auditory P300 event-related potential in healthy volunteers. **European Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 18, n. 8, p. 569–577, 2008.

RUEDA, Daniel *et al.* The Endocannabinoid Anandamide Inhibits Neuronal Progenitor Cell Differentiation through Attenuation of the Rap1/B-Raf/ERK Pathway. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 277, n. 48, p. 46645–46650, 2002.

RUSSO, Ethan B. *et al.* Agonistic Properties of Cannabidiol at 5-HT_{1a} Receptors. **Neurochemical Research**, [s. l.], v. 30, n. 8, p. 1037–1043, 2005.

RUSSO, Ethan B. The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No “Strain,” No Gain. **Frontiers in Plant Science**, [s. l.], v. 9, p. 1969, 2019.

SAAD, Nadya *et al.* Cannabidiol Modulates Emotional Function and Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression in Middle-Aged Female Rats Exposed to Social Isolation. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 20, p. 15492, 2023.

SAADATI, Hakimeh *et al.* Serotonin depletion during the postnatal developmental period causes behavioral and cognitive alterations and decreases BDNF level in the brain of rats. **International Journal of Developmental Neuroscience**, [s. l.], v. 81, n. 2, p. 179–190, 2021.

SAARELAINEN, Tommi *et al.* Activation of the TrkB Neurotrophin Receptor Is Induced by Antidepressant Drugs and Is Required for Antidepressant-Induced Behavioral Effects. **The Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 349–357, 2003.

SABAWOON, Ajmal *et al.* Associations between traumatic event experiences, psychiatric disorders, and suicidal behavior in the general population of Afghanistan: findings from Afghan National Mental Health Survey. **Injury Epidemiology**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 31, 2022.

SAGAN, Carl. **Pálido ponto azul**. São Paulo: Cia. das Letras, 1994.

SAIRANEN, Mikko *et al.* Brain-Derived Neurotrophic Factor and Antidepressant Drugs Have Different But Coordinated Effects on Neuronal Turnover, Proliferation, and Survival in the Adult Dentate Gyrus. **The Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 1089–1094, 2005.

SALES, Amanda J. *et al.* Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 86, p. 255–261, 2018.

SALES, Amanda J. *et al.* Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 56, n. 2, p. 1070–1081, 2019.

SARTIM, Ariandra G *et al.* Hippocampal mammalian target of rapamycin is implicated in stress-coping behavior induced by cannabidiol in the forced swim test. **Journal of Psychopharmacology**, [s. l.], v. 32, n. 8, p. 922–931, 2018a.

SARTIM, Ariandra G *et al.* Hippocampal mammalian target of rapamycin is implicated in stress-coping behavior induced by cannabidiol in the forced swim test. **Journal of Psychopharmacology**, [s. l.], v. 32, n. 8, p. 922–931, 2018b.

SARTIM, A.G.; GUIMARÃES, F.S.; JOCA, S.R.L. Antidepressant-like effect of cannabidiol injection into the ventral medial prefrontal cortex—Possible involvement of 5-HT1A and CB1 receptors. **Behavioural Brain Research**, [s. l.], v. 303, p. 218–227, 2016.

SAVITZ, Jonathan; LUCKI, Irwin; DREVETS, Wayne C. 5-HT1A receptor function in major depressive disorder. **Progress in Neurobiology**, [s. l.], v. 88, n. 1, p. 17–31, 2009.

SCHARFMAN, Helen E.; MACLUSKY, Neil J. Estrogen and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in hippocampus: Complexity of steroid hormone-growth factor interactions in the adult CNS. **Frontiers in Neuroendocrinology**, [s. l.], v. 27, n. 4, p. 415–435, 2006.

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

SCHIAVON, Angélica Pupin *et al.* Influence of single and repeated cannabidiol administration on emotional behavior and markers of cell proliferation and neurogenesis in non-stressed mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 64, p. 27–34, 2016.

SCHLEICHER, Eva M. *et al.* Prolonged Cannabidiol Treatment Lacks on Detrimental Effects on Memory, Motor Performance and Anxiety in C57BL/6J Mice. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, [s. l.], v. 13, p. 94, 2019.

SCHOLL, Jamie L. *et al.* Sex differences in anxiety-like behaviors in rats. **Physiology & Behavior**, [s. l.], v. 211, p. 112670, 2019.

SCHOUTEN, Moniek *et al.* Cannabidiol and brain function: current knowledge and future perspectives. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 14, p. 1328885, 2024.

SCHULTE-HERBRÜGGEN, Olaf *et al.* Effects of escitalopram on the regulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor protein levels in a rat model of chronic stress. **Journal of Neuroscience Research**, [s. l.], v. 87, n. 11, p. 2551–2560, 2009.

SCHWOPE, David M *et al.* Identification of Recent Cannabis Use: Whole-Blood and Plasma Free and Glucuronidated Cannabinoid Pharmacokinetics following Controlled Smoked Cannabis Administration. **Clinical Chemistry**, [s. l.], v. 57, n. 10, p. 1406–1414, 2011.

SENGUPTA, Pallav. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. **International Journal of Preventive Medicine**, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 624–630, 2013.

SERRA, M. *et al.* Social isolation-induced changes in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the rat. **Stress**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. 259–264, 2005.

SETEM, J. Ethopharmacological Analysis of 5-HT Ligands on the Rat Elevated Plus-Maze. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [s. l.], v. 62, n. 3, p. 515–521, 1999.

SHBIRO, Liat *et al.* Effects of cannabidiol in males and females in two different rat models of depression. **Physiology & Behavior**, [s. l.], v. 201, p. 59–63, 2019.

SHIN, Lisa M; LIBERZON, Israel. The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. **Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 169–191, 2010.

SHOVAL, Gal *et al.* Prohedonic Effect of Cannabidiol in a Rat Model of Depression. **Neuropsychobiology**, [s. l.], v. 73, n. 2, p. 123–129, 2016.

SHUKLA, Aishwarya *et al.* Hearing Loss, Loneliness, and Social Isolation: A Systematic Review. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, [s. l.], v. 162, n. 5, p. 622–633, 2020.

SHULMAN, Kenneth I.; HERRMANN, Nathan; WALKER, Scott E. Current Place of Monoamine Oxidase Inhibitors in the Treatment of Depression. **CNS Drugs**, [s. l.], v. 27, n. 10, p. 789–797, 2013.

SINGH, Kuldeep *et al.* Emerging Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) in Neurological Disorders: A Comprehensive Review. **Behavioural Neurology**, [s. l.], v. 2023, p. 1–17, 2023.

SKOPP, G.; POTTSCH, L. Cannabinoid Concentrations in Spot Serum Samples 24-48 Hours After Discontinuation of Cannabis Smoking. **Journal of Analytical Toxicology**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 160–164, 2008.

SMAGA, Irena *et al.* Changes in the cannabinoids receptors in rats following treatment with antidepressants. **NeuroToxicology**, [s. l.], v. 63, p. 13–20, 2017.

SMITH, R.S. The macrophage theory of depression. **Medical Hypotheses**, [s. l.], v. 35, n. 4, p. 298–306, 1991.

SMITH, Rosemary T.; GRUBER, Staci A. Contemplating cannabis? The complex relationship between cannabinoids and hepatic metabolism resulting in the potential for drug-drug interactions. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 13, p. 1055481, 2022.

SOLEK, Przemyslaw *et al.* Neuronal life or death linked to depression treatment: the interplay between drugs and their stress-related outcomes relate to single or combined drug therapies. **Apoptosis**, [s. l.], v. 24, n. 9–10, p. 773–784, 2019.

SOLOWIJ, Nadia *et al.* A protocol for the delivery of cannabidiol (CBD) and combined CBD and Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) by vaporisation. **BMC Pharmacology and Toxicology**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 58, 2014.

SOLUM, Derek T.; HANDA, Robert J. Estrogen Regulates the Development of Brain-Derived Neurotrophic Factor mRNA and Protein in the Rat Hippocampus. **The Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 22, n. 7, p. 2650–2659, 2002.

STANISAVLJEVIĆ, Andrijana *et al.* Fluoxetine modulates neuronal activity in stress-related limbic areas of adult rats subjected to the chronic social isolation. **Brain Research Bulletin**, [s. l.], v. 163, p. 95–108, 2020.

STELLA, Nephi. THC and CBD: Similarities and differences between siblings. **Neuron**, [s. l.], v. 111, n. 3, p. 302–327, 2023.

SUÁREZ, Juan *et al.* Early maternal deprivation induces gender-dependent changes on the expression of hippocampal CB₁ and CB₂ cannabinoid receptors of neonatal rats. **Hippocampus**, [s. l.], v. 19, n. 7, p. 623–632, 2009.

SULTAN, Salahaden R. *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of the Haemodynamic Effects of Cannabidiol. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 8, 2017. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2017.00081/full>. Acesso em: 2 fev. 2026.

TAHERI ZADEH, Zahra *et al.* Depression, anxiety and other cognitive consequences of social isolation: Drug and non-drug treatments. **International Journal of Clinical Practice**, [s. l.], v. 75, n. 12, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.14949>. Acesso em: 3 fev. 2025.

TAYLOR, Lesley *et al.* A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. **CNS Drugs**, [s. l.], v. 32, n. 11, p. 1053–1067, 2018.

TEJADA, Julian; CHAIM, Khallil Taverna; MORATO, Silvio. X-PloRat: A Software for Scoring Animal Behavior in Enclosed Spaces. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, [s. l.], v. 33, n. 0, 2018. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-37722017000100202&lng=en&tlng=en. Acesso em: 5 fev. 2025.

TOENNES, S. W. *et al.* Comparison of Cannabinoid Pharmacokinetic Properties in Occasional and Heavy Users Smoking a Marijuana or Placebo Joint. **Journal of Analytical Toxicology**, [s. l.], v. 32, n. 7, p. 470–477, 2008.

TSUGIYAMA, Lucila Emiko *et al.* Promising new pharmacological targets for depression: The search for efficacy. **Drug Discovery Today**, [s. l.], v. 28, n. 12, p. 103804, 2023.

TUNNARD, Catherine *et al.* The impact of childhood adversity on suicidality and clinical course in treatment-resistant depression. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 152–154, p. 122–130, 2014.

VAREA, Emilio *et al.* Expression of PSA-NCAM and synaptic proteins in the amygdala of psychiatric disorder patients. **Journal of Psychiatric Research**, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 189–197, 2012.

VARGAS, Javier *et al.* Early Life Stress Increases Metabolic Risk, HPA Axis Reactivity, and Depressive-Like Behavior When Combined with Postweaning Social Isolation in Rats. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 11, n. 9, p. e0162665, 2016.

VICARIO-ABEJÓN, Carlos *et al.* Neurotrophins Induce Formation of Functional Excitatory and Inhibitory Synapses between Cultured Hippocampal Neurons. **The Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 18, n. 18, p. 7256–7271, 1998.

VICARIO-ABEJÓN, Carlos *et al.* Role of neurotrophins in central synapse formation and stabilization. **Nature Reviews Neuroscience**, [s. l.], v. 3, n. 12, p. 965–974, 2002.

VIVEROS, Mp *et al.* The endocannabinoid system in critical neurodevelopmental periods: sex differences and neuropsychiatric implications. **Journal of Psychopharmacology**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 164–176, 2012.

VIVEROS, M; MARCO, E; FILE, S. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [s. l.], v. 81, n. 2, p. 331–342, 2005.

VU, Alex P. *et al.* Social isolation produces a sex- and brain region-specific alteration of microglia state. **European Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 57, n. 9, p. 1481–1497, 2023.

VUČKOVIĆ, Sonja *et al.* Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 9, p. 1259, 2018.

WALF, Alicia A; FRYE, Cheryl A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. **Nature Protocols**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 322–328, 2007.

WANG, Xiao-Fei *et al.* Different receptor mechanisms underlying phytocannabinoid-versus synthetic cannabinoid-induced tetrad effects: Opposite roles of CB₁/CB₂ versus GPR55 receptors. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 177, n. 8, p. 1865–1880, 2020.

WATANABE, Kazuhito *et al.* Distribution and characterization of anandamide amidohydrolase in mouse brain and liver. **Life Sciences**, [s. l.], v. 62, n. 14, p. 1223–1229, 1998.

WIECKIEWICZ, Gniewko *et al.* Cannabidiol (CBD) in the Self-Treatment of Depression-Exploratory Study and a New Phenomenon of Concern for Psychiatrists. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 13, p. 837946, 2022.

WILKINSON, Samuel T.; SANACORA, Gerard. At-home ketamine; still a lot to learn. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 318, p. 150–151, 2022.

WILLIAMS, L M *et al.* Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. **Translational Psychiatry**, [s. l.], v. 6, n. 5, p. e799–e799, 2016.

WILLIAMS, Taryn; STEIN, Dan J; IPSER, Jonathan. A systematic review of network meta-analyses for pharmacological treatment of common mental disorders. **Evidence Based Mental Health**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 7–11, 2018.

WILLIS, Emily F.; BARTLETT, Perry F.; VUKOVIC, Jana. Protocol for Short- and Longer-term Spatial Learning and Memory in Mice. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, [s. l.], v. 11, p. 197, 2017.

WOODY, C.A. *et al.* A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 219, p. 86–92, 2017.

WU, Y W C *et al.* Analyzing the influence of BDNF heterozygosity on spatial memory response to 17 β -estradiol. **Translational Psychiatry**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. e498–e498, 2015.

XIE, Guanbo *et al.* Cannabidiol ameliorates PTSD-like symptoms by inhibiting neuroinflammation through its action on CB2 receptors in the brain of male mice. **Brain, Behavior, and Immunity**, [s. l.], v. 119, p. 945–964, 2024.

XU, Chi; LOH, Horace H.; LAW, Ping-Yee. Effects of addictive drugs on adult neural stem/progenitor cells. **Cellular and Molecular Life Sciences**, [s. l.], v. 73, n. 2, p. 327–348, 2016.

YAMAGUCHI, M *et al.* Repetitive Cocaine Administration Decreases Neurogenesis in Adult Rat Hippocampus. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [s. l.], v. 1025, n. 1, p. 351–362, 2004.

YARAR, Erhan. Role and Function of Endocannabinoid System in Major Depressive Disease. **Medical Cannabis and Cannabinoids**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 1–12, 2020.

ZANELATI, Tv *et al.* Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT_{1A} receptors. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 159, n. 1, p. 122–128, 2010.

ZANOS, P; GOULD, T D. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 801–811, 2018.

ZER-AVIV, Tomer Mizrahi; AKIRAV, Irit. Sex differences in hippocampal response to endocannabinoids after exposure to severe stress: Endocannabinoids, Stress, and Sex Differences. **Hippocampus**, [s. l.], v. 26, n. 7, p. 947–957, 2016.

ZHANG, Ji-chun *et al.* Antidepressant Effects of TrkB Ligands on Depression-Like Behavior and Dendritic Changes in Mice After Inflammation. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 18, n. 4, 2015. Disponível em: <https://academic.oup.com/ijnp/article-lookup/doi/10.1093/ijnp/pyu077>. Acesso em: 6 fev. 2025.

ZHANG, Feng *et al.* Crocin ameliorates depressive-like behaviors induced by chronic restraint stress via the NAMPT-NAD⁺-SIRT1 pathway in mice. **Neurochemistry International**, [s. l.], v. 157, p. 105343, 2022.

ZHANG, Y. *et al.* Dopamine Receptor D2 and Associated microRNAs Are Involved in Stress Susceptibility and Resistance to Escitalopram Treatment. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 18, n. 8, p. pyv025–pyv025, 2015.

ZHORNITSKY, Simon; POTVIN, Stéphane. Cannabidiol in Humans—The Quest for Therapeutic Targets. **Pharmaceuticals**, [s. l.], v. 5, n. 5, p. 529–552, 2012.

ZHOU, Jiansong *et al.* Activation of postsynaptic 5-HT1A receptors improve stress adaptation. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 231, n. 10, p. 2067–2075, 2014.

ZIEBA, Jerzy *et al.* Cannabidiol (CBD) reduces anxiety-related behavior in mice via an FMRP-independent mechanism. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [s. l.], v. 181, p. 93–100, 2019.

ZIMMERMANN, R C *et al.* Effects of acute tryptophan depletion on nocturnal melatonin secretion in humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 76, n. 5, p. 1160–1164, 1993.

ZIMMERMANN, R *et al.* Urinary 6-hydroxymelatonin sulfate as a measure of melatonin secretion during acute tryptophan depletion. **Psychoneuroendocrinology**, [s. l.], v. 18, n. 8, p. 567–578, 1993.

ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 833, 2018.

ZUARDI, A. W. *et al.* Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by Δ^9 -THC in normal subjects. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 76, n. 3, p. 245–250, 1982.

ZUARDI, A.W. *et al.* Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s. l.], v. 39, n. 4, p. 421–429, 2006.

ZUARDI, A. W. *et al.* Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. **Journal of Psychopharmacology**, [s. l.], v. 7, n. 1_suppl, p. 82–88, 1993.

ZUARDI, Antonio W. *et al.* Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 8, p. 259, 2017.

ANEXO A - CARTA DE APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO CEUA



Universidade Federal da Fronteira Sul

Comissão de Ética no
Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Efeitos do Estresse de Privação Maternal e Isolamento Social em Comportamentos Depressivos e Ansiosos: Potencial Terapêutico dos Óleos de Cannabis sativa em Modelos Animais", protocolada sob o CEUA nº 5042181124 (ID 000763), sob a responsabilidade de **Zuleide Maria Ignácio e equipe; Marina Kipper ; Nicolý Glembotzky; Maiqueli Eduarda Dama Mingoti; Brunna Varela da Silva; Laysa Anacleto Schuh** - 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 Fronteira Sul (CEUA/UFFS) na reunião de 13/02/2025.

We certify that the proposal "Effects of Maternal Deprivation Stress and Social Isolation on Depressive and Anxious Behaviors: Therapeutic Potential of Cannabis sativa Oils in Animal Models", utilizing 110 Heterogenic rats (males and females), protocol number CEUA 5042181124 (ID 000763), under the responsibility of **Zuleide Maria Ignácio and team; Marina Kipper ; Nicolý Glembotzky; Maiqueli Eduarda Dama Mingoti; Brunna Varela da Silva; Laysa Anacleto Schuh** - 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 South Border (CEUA/UFFS) in the meeting of 02/13/2025.

Finalidade da Proposta: Pesquisa (Acadêmica)

Vigência da Proposta: de 03/2025 a 03/2027 Área: Ciências da Saúde

Origem: Aplicável ao Biotério

Espécie: Ratos heterogênicos

Linhagem: Wistar

sexo: Machos e Fêmeas

idade: 0 a 95 dias

Quantidade: 110

Peso: 6 a 400 g

Realeza, 06 de fevereiro de 2026

Profa. Dra. Fabíola Dalmolin
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal da Fronteira Sul

Biol. Cássio Batista Marcon
Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal da Fronteira Sul



ANEXO B – CERTIFICADO DE ANÁLISE EXTRATO RICO EM CBD



RELATÓRIO DE ENSAIO



Identificação do Relatório: 00000463 SOLICITANTE Município: Campinas UF: SP
 Solicitante: Associação Alternativa de Apoio à Cannabis Medicinal do Brasil - AAACMB Documento: 45.458.633/0001-86

Amostra: Extrato rico em CBD AMOSTRA Identificação da Amostra: C9
 Lote: C9 Unidade de Coleta: Associação Alternativa de Apoio à Cannabis Medicinal do Brasil - AAACMB
 Data Coleta: 02/07/2024 Hora Coleta: N.I. Data Recebimento: 11/07/2024 Hora Recebimento: N.I.
 Data Emissão: 22/07/24

DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE FITOCANABINOIDES (PAINEL COMPLETO)

RESULTADOS

Substâncias	Resultado % (m/m)	LIQ % (m/m)
Canabidiol (CBD)	53,9	1,6
Ácido canabidiólico (CBDA)	< LIQ	1,6
Delta9- tetrahydrocannabinol (THC)	1,7	1,6
Ácido delta9- tetrahydrocannabinóico (THCA)	< LIQ	1,6
Canabidivarina (CBDV)	< LIQ	1,6
Canabigerol (CBG)	< LIQ	1,6
Canabinol (CBN)	< LIQ	1,6
Delta8-tetrahydrocannabinol (delta8-THC)	< LIQ	1,6
Ácido canabigerólico (CBGA)	< LIQ	1,6
Canabicromeno (CBC)	< LIQ	1,6

LIQ: Limite inferior de quantificação
 Ensaio: Detecção e quantificação de fitocanabinoides (Painel completo) em extrato bruto
 Método: HPLC-DAD - POP LTA MET-402

Data de análise: 22/07/24 16:27 - Ensaio emitido por: Prof. Dr. José Luiz da Costa - Coordenador Executivo - CRF-SP 1027242-6 - Cód. Seg.: fd576db1e6cd3c6e054301ed1dc78d6f

Observações: Os resultados se referem somente aos itens ensaiados.
 Os resultados deste relatório se aplicam à amostra conforme recebida.
 Este relatório de ensaio só poderá ser reproduzido integralmente.
 As análises toxicológicas são realizadas no Laboratório de Toxicologia Analítica do CIATox - Campinas

ANEXO C – CERTIFICADO DE ANÁLISE EXTRATO RICO EM THC



RELATÓRIO DE ENSAIO



SOLICITANTE	
Identificação do Relatório: 00000464	Município: Campinas UF: SP
Solicitante: Associação Alternativa de Apoio à Cannabis Medicinal do Brasil - AAACMB	Documento: 45.458.633/0001-86
AMOSTRA	
Amostra: Extrato rico em THC	Identificação da Amostra: T25
Lote: T25	Unidade de Coleta: Associação Alternativa de Apoio à Cannabis Medicinal do Brasil - AAACMB
Data Coleta: 02/07/2024 Hora Coleta: N.I.	Data Recebimento: 11/07/2024 Hora Recebimento: N.I
Data Emissão: 22/07/24	

DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE FITOCANABINOIDES (PAINEL COMPLETO)

RESULTADOS

Substâncias	Resultado % (m/m)	LIQ % (m/m)
Canabidiol (CBD)	< LIQ	1,6
Ácido canabidiólico (CBDA)	< LIQ	1,6
Delta9- tetrahydrocannabinol (THC)	26,6	1,6
Ácido delta9- tetrahydrocannabinóico (THCA)	< LIQ	1,6
Canabidivarina (CBDV)	< LIQ	1,6
Canabigerol (CBG)	< LIQ	1,6
Canabinol (CBN)	< LIQ	1,6
Delta8-tetrahydrocannabinol (delta8-THC)	< LIQ	1,6
Ácido canabigerólico (CBGA)	< LIQ	1,6
Canabicromeno (CBC)	< LIQ	1,6

LIQ: Limite inferior de quantificação

Ensaio: Detecção e quantificação de fitocanabinoides (Painel completo) em extrato bruto

Método: HPLC-DAD - POP LTA MET-402

Data de análise: 22/07/24 16:28 - Ensaio emitido por: Prof. Dr. José Luiz da Costa - Coordenador Executivo - CRF-SP 1027242-6 - Cód. Seg.: a9e2c52dd7cce6429971b5d2c4285ded

Observações: Os resultados se referem somente aos itens ensaiados.
Os resultados deste relatório se aplicam à amostra conforme recebida.
Este relatório de ensaio só poderá ser reproduzido integralmente.
As análises toxicológicas são realizadas no Laboratório de Toxicologia Analítica do CIATox - Campinas