

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CHAPECÓ
CURSO DE BACHARELADO EM ENFERMAGEM**

LAYSA ANACLETO SCHUH

**EFEITOS DOS ÓLEOS DE *CANNABIS SATIVA* SOBRE COMPORTAMENTO
TIPO DEPRESSIVO E A EXPRESSÃO DE BDNF NO HIPOCAMPO DE RATOS
MACHOS SUBMETIDOS A ESTRESSE NA INFÂNCIA**

CHAPECÓ

2025

LAYSA ANACLETO SCHUH

**EFEITOS DOS ÓLEOS DE *CANNABIS SATIVA* SOBRE COMPORTAMENTO
TIPO DEPRESSIVO E A EXPRESSÃO DE BDNF NO HIPOCAMPO DE RATOS
MACHOS SUBMETIDOS A ESTRESSE NA INFÂNCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Enfermagem
da Universidade Federal da Fronteira
Sul (UFFS), como requisito para
obtenção do título de Bacharel em
Enfermagem.

Orientador: Prof. Dra. Zuleide Maria Ignácio
Coorientador: Maiqueli Eduarda Dama Mingoti

CHAPECÓ

2025

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Schuh, Laysa Anacleto

EFEITOS DOS ÓLEOS DE CANNABIS SATIVA SOBRE O
COMPORTAMENTO TIPO DEPRESSIVO E A EXPRESSÃO DE BDNF NO
HIPOCAMPO DE RATOS MACHOS SUBMETIDOS A ESTRESSE NA
INFÂNCIA / Laysa Anacleto Schuh. -- 2025.

53 f.:il.

Orientadora: Dra. Zuleide Maria Ignácio

Co-orientadora: Enf.^a Maiqueli Eduarda Dama Mingoti

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Enfermagem, Chapecó, SC, 2025.

1. Estresse no início da vida. 2. Depressão. 3.
Canabidiol. 4. Cannabis sativa. I. Ignácio, Zuleide
Maria, orient. II. , Maiqueli Eduarda Dama Mingoti,
co-orient. III. Universidade Federal da Fronteira Sul.
IV. Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).


LAYSA ANACLETO SCHUH

**EFEITOS DOS ÓLEOS DE *CANNABIS SATIVA* SOBRE O COMPORTAMENTO
TIPO DEPRESSIVO E A EXPRESSÃO DE BDNF NO HIPOCAMPO DE RATOS
MACHOS SUBMETIDOS A ESTRESSE NA INFÂNCIA**


Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Enfermagem da
Universidade Federal da Fronteira Sul
(UFFS), como requisito para obtenção do
título de Bacharel em Enfermagem.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 09/12/2025.


BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **ZULEIDE MARIA IGNACIO**
Data: 18/12/2025 17:24:13-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dra. Zuleide Maria Ignácio – UFFS
Orientadora

Documento assinado digitalmente
 **MARGARETE DULCE BAGATINI**
Data: 18/12/2025 11:13:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dra. Margarete Dulce Bagatini- UFFS
Avaliador

Documento assinado digitalmente
 **AMANDA GOLLO BERTOLLO**
Data: 18/12/2025 09:56:58-0300
CPF: ***.577.799-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Ma. Amanda Gollo Bertollo
Avaliador

À minha família, que me ensinou o significado do amor e o cuidado com o próximo muito antes da Enfermagem.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, que me concedeu a oportunidade e me guiou até aqui; que foi o meu sustento e a minha força, e que me lembrou incontáveis vezes que eu podia conquistar tudo aquilo que sonhasse.

Aos meus pais, Tais e Ricardo, meu porto seguro. Obrigada por todo apoio, incentivo e amor, não apenas durante esses cinco anos, mas por toda a vida. Obrigada por nunca medirem esforços para me ver feliz e realizando o que sempre sonhamos juntos. Nada disso seria possível sem vocês. Minha eterna gratidão.

À minha família, que mesmo de longe se fez presente em cada momento e conquista, sempre torcendo por mim. O apoio de vocês, apesar da distância, foi essencial para que eu continuasse.

Aos amigos Bela, João, Matheus e Thamirys e Vinicius, que nesses cinco anos se tornaram uma segunda família. Obrigada pelas conversas sinceras, pelas risadas que aliviaram os dias difíceis, pelo apoio constante e pela parceria que tornou tudo mais leve e significativo. Vocês foram fundamentais nesta etapa.

À minha orientadora, Zuleide, pela oportunidade de realizar algo que jamais imaginei: fazer pesquisa. Obrigada pela confiança, paciência, ensinamentos e por acreditar no meu potencial.

À minha coorientadora e amiga Maiqueli, obrigada por compartilhar seu conhecimento, pela paciência em me ensinar cada detalhe da bancada e pelos melhores vídeos dos experimentos."

Me graduar em Enfermagem é um sonho que partiu de mim, mas que foi acolhido por muitos que desejavam, acima de tudo, a minha felicidade. Agradeço àqueles que caminham comigo desde sempre e aos que surgiram no percurso, tornando-se fundamentais e fazendo parecer que sempre estiveram aqui. Minha eterna gratidão. Cada gesto, palavra, sorriso de incentivo e presença contribuíram para que este momento se tornasse possível.

E de repente, num dia qualquer, acordamos e percebemos que já podemos lidar com aquilo que julgávamos maior que nós mesmos. Não foram os abismos que diminuíram, mas nós que crescemos (SIMÕES, 2022, p. 170).

RESUMO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição multifatorial que envolve alterações biológicas, psicológicas e ambientais, sendo o estresse precoce um dos fatores mais relevantes para o desenvolvimento de disfunções neurais e sistêmicas. Entre os modelos animais utilizados para investigar esses mecanismos, a privação maternal (PM) e o isolamento social (IS) se destacam por mimetizarem experiências adversas da infância e adolescência. Diante das limitações e resistência aos antidepressivos tradicionais, os quais possuem início de ação lento e eficácia limitada em uma parcela significativa dos pacientes, compostos derivados da espécie medicinal *Cannabis sativa*, especialmente o canabidiol (CBD), têm sido estudados como alternativas terapêuticas promissoras para transtornos relacionados ao estresse e à depressão. Este estudo investigou os efeitos do tratamento crônico com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg) e óleo full spectrum (1 mg/kg) sobre comportamentos tipo depressivo e os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo de 55 ratos Wistar machos submetidos à PM e ao IS. Os animais foram submetidos à PM do 1º ao 10º dia de vida e ao IS na vida adulta jovem, aproximadamente entre o 50º e o 80º dia. Os grupos experimentais foram distribuídos da seguinte forma: (1) controle, sem exposição ao estresse, tratado com veículo; (2) PM + IS, tratado com veículo; (3) PM + IS, tratado com escitalopram (10 mg/kg); (4) PM + IS, tratado com óleo de *Cannabis sativa* de espectro completo (1 mg/kg); e (5) PM + IS, tratado com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg). Todos os tratamentos foram administrados por via oral durante 14 dias. Os animais foram avaliados por meio do teste de campo aberto (TCA) e do teste de natação forçada (TNF), além das análises bioquímicas dos níveis de BDNF. Os resultados demonstraram que o estresse precoce aumentou significativamente a imobilidade no TNF e reduziu os níveis de BDNF no hipocampo, confirmando a eficácia dos modelos PM e IS na indução de um fenótipo tipo depressivo. O tratamento com escitalopram (10 mg/kg) e CBD isolado (30 mg/kg) reduziu o tempo de imobilidade, enquanto o óleo full spectrum (1 mg/kg) não apresentou efeito significativo. No TCA, não foram observadas alterações locomotoras entre os grupos. Apesar da melhora comportamental, nenhum dos tratamentos testados reverteu a diminuição dos níveis hipocámpais de BDNF. Conclui-se que a combinação de PM e IS gera alterações comportamentais e neurobiológicas consistentes com o TDM, e que o canabidiol isolado apresenta efeito antidepressivo comportamental, embora não tenha restaurado a expressão de BDNF no hipocampo nas condições testadas. Esses achados

reforçam o potencial terapêutico do CBD como alternativa no manejo do transtorno depressivo maior.

Palavra chave: Estresse no início da vida; Depressão; Canabidiol; *Cannabis sativa*.

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) is a multifactorial condition involving biological, psychological, and environmental changes, with early stress being one of the most relevant factors for the development of neural and systemic dysfunctions. Among the animal models used to investigate these mechanisms, maternal deprivation (MD) and social isolation (SI) stand out for mimicking adverse experiences in childhood and adolescence. Given the limitations and resistance to traditional antidepressants such as escitalopram, which have a slow onset of action and limited efficacy in a significant portion of patients, compounds derived from *Cannabis sativa*, especially cannabidiol (CBD), have been studied as promising therapeutic alternatives for stress- and depression-related disorders. This study investigated the effects of chronic treatment with isolated cannabidiol oil (30 mg/kg) and full spectrum oil (1 mg/kg) on depressive-like behaviors and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in the hippocampus of 55 male Wistar rats subjected to MD and SI. The animals were subjected to MD from the 1st to the 10th day of life and SI in young adulthood, approximately between the 50th and 80th day. The experimental groups were distributed as follows: (1) control, without exposure to stress, treated with vehicle; (2) MD + SI, treated with vehicle; (3) MD + SI, treated with escitalopram (10 mg/kg); (4) MD + SI, treated with full-spectrum *Cannabis sativa* oil (1 mg/kg); and (5) MD + SI, treated with oil containing isolated cannabidiol (30 mg/kg). All treatments were administered orally for 14 days. The animals were evaluated using the Open Field Test (OFT) and the Forced Swimming Test (FST), in addition to biochemical analyses of BDNF levels. The results demonstrated that early stress significantly increased immobility in the FST and reduced BDNF levels in the hippocampus, confirming the efficacy of the MD and SI models in inducing a depressive-like phenotype. Treatment with escitalopram (10 mg/kg) and isolated CBD (30 mg/kg) reduced immobility time, while full-spectrum oil had no significant effect (1 mg/kg). In the TCA, no locomotor changes were observed between groups. Despite behavioral improvement, none of the treatments tested reversed the decrease in hippocampal BDNF levels. It is concluded that the combination of MD and SI generates behavioral and neurobiological changes consistent with MDD, and that isolated cannabidiol has a behavioral antidepressant effect, although it did not restore BDNF expression in the hippocampus under the conditions tested. These findings reinforce the therapeutic potential of CBD as an alternative in the management of major depressive disorder.

Keywords: Early life stress; Depression; Cannabidiol; Cannabis sativa.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Resultado Do Teste De Campo Aberto	35
Figura 2 - Resultado Do Teste De Nado Forçado	36
Figura 3 - Resultado Dos Níveis De Bdnf No Hipocampo	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT1A	Receptor Serotoninérgico 1A
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CBD	Canabidiol
CIUCA	Cadastro de Instituições de Uso Científico de Animais
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRT	Depressão Resistente ao Tratamento
ECS	Escitalopram
FS	Oleo Full Spectrum
GR	Receptor de Glicocorticoides
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
IS	Isolamento Social
mTOR	Alvo da Rapamicina em Mamíferos
PM	Privação Maternal
RNA	Ácido ribonucleico
SEC	Sistema Endocanabinóide
TNF	Teste de Nado Forçado
TDM	Transtorno Depressivo Maior
UFFS	Universidade Federal da Fronteira Sul

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	19
2.1 OBJETIVO GERAL	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3 REVISÃO DE LITERATURA	20
3.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR	20
3.2 DEPRESSÃO RESISTENTE A TRATAMENTOS	22
3.3 SISTEMA ENDOCANABINOIDE E TDM	23
3.4 POTENCIAL TERAPÊUTICO DA CANNABIS SATIVA	24
3.5 INTERAÇÕES ENTRE O CANABIDIOL E A VIA BDNF-TRKB	26
4 METODOLOGIA	28
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	28
4.2 ASPECTOS ÉTICOS	28
4.3 MODELOS ANIMAIS	28
4.3.1 Grupo experimental	30
4.4 PRIVAÇÃO MATERNAL E ISOLAMENTO SOCIAL	30
4.5 TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS	31
4.5.1 Escitalopram	31
4.5.2 Óleo de Cannabis sativa de espectro completo e Canabidiol isolado	31
4.6 TESTES COMPORTAMENTAIS	32
4.6.1 Teste de Campo Aberto (TCA)	33
4.6.2 Teste de Natação Forçada (Forced Swim Test)	33
4.7 COLETA DAS ESTRUTURAS	34
4.8 ANÁLISES BIOQUÍMICAS	34
4.9 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	34
5. RESULTADOS	35
5.1 Resultado Do Teste De Campo Aberto	35
5.2 Resultado Do Teste De Nado Forçado	36

5.3 Resultado Dos Níveis De Bdnf No Hipocampo	37
6. DISCUSSÃO	38
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
REFERÊNCIAS	45
ANEXO A - CARTA DE APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO CEUA	53

1 INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM), mais conhecido como depressão, possui uma etiologia complexa e variada, pois inclui aspectos biológicos, ambientais, genéticos e psicológicos. Atualmente, a depressão é um dos transtornos psicológicos mais recorrentes no mundo (Jacek Baj, et al. 2023). Esse transtorno tem como característica o humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de variações somáticas e cognitivas que impactam diretamente a capacidade funcional dos indivíduos e que persiste por pelo menos duas semanas (DSM-5. 2014).

Os sintomas podem variar de leves a graves. Eventos estressantes ao longo da vida, como lutos e traumas, podem aumentar a vulnerabilidade a essa condição. Hábitos de vida também estão fortemente associados ao desenvolvimento da doença, como a má higiene do sono, dietas pouco saudáveis e comportamentos sedentários enquanto hábitos saudáveis podem reforçar a resiliência e melhorar os resultados de saúde mental (Bertollo et al., 2025).

Estima-se que na atualidade o TDM acomete em média mais de 300 milhões de pessoas, de todas as idades e em todo o mundo, acometendo principalmente as mulheres. No Brasil estudos mostram que a prevalência da depressão ao longo da vida está em torno de 15,5%, sendo em até 20% em mulheres e 12% para os homens (OPAS; BRASIL).

Segundo o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), os transtornos depressivos abrangem um amplo conjunto de condições, como o transtorno disruptivo de desregulação do humor, transtorno depressivo maior, transtorno depressivo persistente (distímia), transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, e outros, os quais possuem características parecidas sendo diferenciados pelo tempo de duração entre eles, momento e etiologia presumida (American Psychiatric Association, 2014).

Ainda assim, a fisiopatologia do TDM permanece subentendida, até o momento, insuficientemente esclarecida. Embora ainda não tenha um entendimento completo sobre seus múltiplos mecanismos interligados, diversas hipóteses surgem para explicar essa condição (Ignácio et al., 2014).

O TDM geralmente ocorre juntamente com outros transtornos psiquiátricos, e também algumas comorbidades, como transtornos de ansiedade e de personalidade, que parecem estar associadas à diminuição da resposta terapêutica aos antidepressivos tradicionais. Essa condição é denominada depressão resistente ao tratamento (DRT),

caracterizada pela persistência dos sintomas depressivos mesmo após múltiplas tentativas terapêuticas, estando frequentemente associada à maior gravidade clínica, ao aumento das hospitalizações e ao risco elevado de suicídio (De Carlo et al., 2016).

A evolução do TDM, marcada pela cronicidade e pela resistência ao tratamento, tem sido associada a marcadores neurais de progressão, como o aumento do estresse oxidativo, redução da atividade antioxidante e danos ao DNA/RNA decorrentes desse processo (Czarny et al., 2017; Sowa-Kučma et al., 2018; Talarowska et al., 2014). Ademais, evidências de estudos clínicos e pré-clínicos sugerem que tanto o estresse quanto o TDM estão vinculados ao aumento da atividade do sistema imunológico, refletida na função de determinados leucócitos e na liberação de citocinas pró-inflamatórias (Dinan, 2009).

Considerando as limitações das abordagens terapêuticas convencionais, que muitas vezes não promovem alívio satisfatório em todos os pacientes, a busca por novas estratégias de tratamento mostra-se fundamental (Casacalenda, Perry & Looper, 2002). Nesse cenário, a *Cannabis sativa* desponta como alternativa promissora, em razão de seus compostos bioativos, especialmente os canabinóides, que apresentam propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e moduladoras de sistemas neuroquímicos, todas relevantes para a fisiopatologia do TDM (Poleszak et al., 2018). O canabidiol, em particular, têm demonstrado potencial em estudos pré-clínicos e em investigações clínicas iniciais. Esse efeito, de caráter sinérgico, pode não apenas ampliar a eficácia terapêutica, mas também fortalecer os resultados de outras intervenções, configurando uma abordagem mais integrada no manejo do TDM resistente às terapias convencionais (Ferber et al., 2020; Russo, 2011).

O sistema endocanabinóide desempenha um papel essencial na modulação da plasticidade sináptica, da resposta ao estresse e da regulação emocional. Por meio da ativação de receptores como CB1 e CB2, esse sistema influencia a liberação de neurotransmissores e a expressão de proteínas envolvidas na neurogênese e na sobrevivência neuronal. Um dos principais mediadores dessa ação é o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), responsável por promover o crescimento, a diferenciação e a manutenção dos neurônios. A interação entre o sistema endocanabinóide e o BDNF é fundamental para a adaptação neural a estímulos estressores, contribuindo para mecanismos de resiliência e equilíbrio emocional. Dessa forma, compostos como o canabidiol (CBD), ao modular o sistema endocanabinóide, podem indiretamente regular a

expressão de BDNF, fortalecendo as vias relacionadas à neuroplasticidade e à recuperação de circuitos afetivos (Sales et al., 2018).

Nesse cenário, a enfermagem, enquanto ciência e prática profissional, exerce papel fundamental não apenas no cuidado direto ao paciente, mas também na produção e aplicação do conhecimento científico que sustenta a prática baseada em evidências (Watanabe; Fonseca; Vattimo, 2014). A participação de enfermeiros em atividades de pesquisa amplia a capacidade da profissão de analisar criticamente problemas de saúde complexos e desenvolver soluções que aprimoram a qualidade do cuidado. Estudos clássicos, como a análise das contribuições de enfermagem no contexto de cuidados experimentais, demonstram que integrar ações de pesquisa à prática profissional fortalece o entendimento de mecanismos fisiopatológicos e de respostas terapêuticas, reforçando a relevância da pesquisa experimental como instrumento de conhecimento científico na área da saúde (Westfall, 1993).

Diante desse contexto, o presente estudo contribui para a enfermagem ao ampliar a compreensão acerca dos efeitos terapêuticos da *Cannabis sativa*, especialmente do canabidiol, fornecendo subsídios científicos para o desenvolvimento de intervenções clínicas inovadoras e fundamentadas em evidências. Os achados possibilitam ao enfermeiro refletir e planejar estratégias terapêuticas embasadas cientificamente, com potencial para promover melhor qualidade de vida a indivíduos acometidos pelo TDM, além de fortalecer a postura científica da profissão frente a uma relevante questão de saúde pública.

De modo geral, as evidências disponíveis sugerem a relevância dos óleos de canabidiol como estratégia farmacológica promissora no manejo do TDM e da ansiedade, atuando em mecanismos biológicos subjacentes; contudo, também evidenciam lacunas de conhecimento que reforçam a necessidade de novas investigações. Assim, os resultados desta pesquisa contribuem para impulsionar estudos na área da neuropsicofarmacologia e para a consolidação da *Cannabis sativa* como alternativa terapêutica potencial em tratamentos futuros.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar o efeito do tratamento crônico com óleos de canabidiol isolado e de espectro completo da *Cannabis sativa* (VO) nos comportamentos depressivos em ratos adultos machos submetidos a estresse de privação maternal (PM) nos primeiros dias de vida e isolamento social (IS) na fase jovem da vida adulta;

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 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 expressão proteica do BDNF no hipocampo de ratos machos submetidos a estresse de PM e IS.
- Avaliar o efeito do tratamento crônico com óleos de canabidiol isolado e de espectro completo da *cannabis sativa* sobre comportamentos do tipo depressivo mensurados pelos parâmetros de mobilidade e imobilidade no teste de natação forçada em ratos machos adultos submetidos a PM nos primeiros dias de vida e IS na fase jovem da vida adulta.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Atualmente a saúde mental é considerada um grande desafio de saúde pública em todo o mundo. Estima-se que uma em cada quatro pessoas possui algum tipo de problema de saúde mental. Estudos apontam que a saúde mental foi responsável por 19,5% da carga global de doenças. Sendo o TDM um dos principais transtornos associados ao suicídio (García-Gutiérrez et al., 2020).

O TDM é considerado uma das doenças mais prevalentes da atualidade, tendo um impacto significativo na vida diária na vida das pessoas acometidas, na capacidade de trabalhar, dormir, estudar, comer e aproveitar a vida (BRASIL, 2025). Na América Latina o Brasil é o país com maior índice de depressão e o segundo com a maior prevalência nas Américas. O TDM é considerado a maior causa de incapacidade em todo o mundo, afetando mais de 300 milhões de pessoas de todas as idades (BRASIL, 2022). Nem todas as pessoas com transtornos depressivos apresentam os mesmos sintomas. A gravidade, frequência e duração variam dependendo do indivíduo e de sua condição específica (OPAS, s.d.).

Um dos principais desafios persistentes no tratamento TDM é a ausência de um mecanismo fisiopatológico único e definido, o que reflete as lacunas ainda existentes na compreensão da doença. Diversas hipóteses têm sido propostas para explicar sua etiologia, incluindo a desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), o aumento da secreção de citocinas inflamatórias, a influência de fatores genéticos e ambientais, a ação do fator liberador de corticotrofina e anormalidades nos sistemas de segundos mensageiros (Jesulola et al., 2018).

Contudo, por muito tempo o mecanismo mais conhecido e estudado para explicar a neurobiologia da depressão é a hipótese monoaminérgica que propõe que a depressão surge da diminuição das aminas biogênicas como a serotonina, noradrenalina e dopamina. Essa hipótese é baseada no mecanismo de ação dos medicamentos antidepressivos, os quais visam o aumento desses neurotransmissores na fenda sináptica, inibindo a recaptação e degradação enzimática. No entanto, essa hipótese não explica totalmente a natureza do transtorno, visto que múltiplos mecanismos estão interligados, necessitando de mais investigação sobre mecanismos alternativos (Bertollo et al., 2025).

Apesar das diversas explicações biológicas para a depressão, fatores externos também desempenham um papel crucial no seu desenvolvimento. Pesquisas vêm apontando que o desenvolvimento de transtornos mentais, como a depressão, estão fortemente associados aos hábitos nocivos, como a alimentação inadequada, sedentarismo, tabagismo, alcoolismo e má qualidade do sono (Barros et al., 2021). Nesse contexto, destaca-se o estresse precoce, especialmente na infância, como um dos fenômenos mais potentes capazes de desencadear a expressão de genótipos predisponentes ao desenvolvimento do TDM (Ignácio et al., 2014). O estresse precoce pode aumentar o grau de gravidade do transtorno e diminuir a capacidade dos tratamentos antidepressivos, tanto em humanos (Williams et al., 2016) quanto em animais com privação maternal (Zhang et al., 2015).

A privação maternal (PM) tem sido amplamente empregada em estudos experimentais como modelo para investigar os efeitos do estresse crônico precoce, simulando condições adversas como negligência, abandono e abuso. Em roedores, a separação prolongada da mãe nos estágios iniciais de vida resulta em alterações neurobiológicas e comportamentais que mimetizam características do TDM em humanos. Tais modificações, que envolvem prejuízos na regulação emocional e na funcionalidade comportamental, fornecem subsídios relevantes para compreender os fatores etiológicos associados à depressão (Ignácio et al., 2017).

Evidências apontam que a exposição precoce ao estresse induzida pela PM resulta em comportamentos similares aos observados em transtornos depressivos, como anedonia, distúrbios do sono e redução da atividade locomotora. Esses comportamentos são amplamente documentados em modelos experimentais utilizados para estudar o TDM, reforçando a robustez da PM como ferramenta para explorar os mecanismos subjacentes ao transtorno (Marais et al., 2008; Vetulani, 2013; Nishi, 2020).

O IS em roedores constitui um modelo adicional de estresse com paralelos relevantes às condições psicossociais humanas (Djordjevic et al., 2010). Esse tipo de estresse induz comportamentos associados à depressão e à ansiedade, além de promover alterações significativas em funções biológicas relacionadas ao TDM. Tais modificações afetam diretamente mecanismos estruturais e funcionais da plasticidade neuronal, especialmente em regiões límbicas envolvidas na regulação emocional (Adzic et al., 2009; Djordjevic et al., 2010). Assim, tanto a PM quanto o IS representam modelos valiosos para investigar os efeitos do estresse precoce sobre processos biológicos e comportamentais

associados ao TDM, possibilitando a identificação de novas estratégias terapêuticas para mitigar os impactos das experiências adversas iniciais e aprimorar o manejo da condição.

3.2 DEPRESSÃO RESISTENTE A TRATAMENTOS

A depressão resistente a tratamentos (DRT) representa uma preocupação significativa, sendo caracterizada pela ausência de resposta a diferentes antidepressivos ou à combinação de fármacos (Dodd et al., 2021). Entre os fatores que contribuem para a falha terapêutica, estão as variações farmacocinéticas e farmacodinâmicas individuais, que podem levar a níveis séricos elevados aumentando os efeitos adversos e o risco de toxicidade ou a níveis reduzidos, comprometendo a metabolização e resultando em resposta clínica insuficiente (Hicks et al., 2015).

A depressão é uma das condições de saúde mental com maior índice de recorrência. Estima-se que cerca de 50% dos pacientes apresentam recaída após o primeiro episódio depressivo, aproximadamente 70% após o segundo e até 90% após o terceiro episódio. Além disso, aproximadamente 50% dos pacientes recaem após intervenções de psicoterapia de curto prazo. No que se refere ao tratamento farmacológico, entre 20% e 30% dos indivíduos com transtorno depressivo maior não respondem à medicação antidepressiva, e, entre aqueles que inicialmente apresentam boa resposta, cerca de um terço recaem em até um ano (NEGELE et al., 2015). Nesses casos, o risco de suicídio atinge aproximadamente 15% (Matos; Matos; Matos, 2006).

Há uma ampla variedade de fármacos disponíveis com ação antidepressiva. A maioria deles atua aumentando a concentração de neurotransmissores monoaminérgicos, como serotonina, dopamina e noradrenalina, na fenda sináptica. Apesar de promoverem alívio dos sintomas depressivos, esses medicamentos apresentam diversas limitações (Li et al., 2021), destacando-se o fato de que, isolados ou em combinação, geralmente requerem semanas ou até meses para produzir efeito terapêutico significativo (Trivedi et al., 2006).

Entre os efeitos adversos mais frequentes dessa classe de fármacos, destacam-se insônia, cefaléia, distúrbios gastrointestinais e disfunção sexual. A ocorrência desses efeitos, entretanto, varia conforme o representante de cada classe. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), amplamente prescritos no tratamento da depressão, apresentam efeitos adversos menos graves em comparação com outras classes de antidepressivos (Katzung; Trevor, 2017; Brunton, 2019).

Apesar dos avanços no estudo das bases neurobiológicas e das abordagens terapêuticas para o TDM, elevadas taxas de recorrência, sintomas residuais persistentes e refratariedade ao tratamento ainda configuram desafios clínicos relevantes. Nesse cenário, a investigação de novos compostos, aliada a estudos em modelos animais que mimetizam condições humanas, constitui estratégia promissora para ampliar a compreensão dos mecanismos subjacentes ao TDM e favorecer o desenvolvimento de terapias mais eficazes. Considerando potenciais alvos terapêuticos, é essencial que, paralelamente aos protocolos de estresse e testes comportamentais, sejam avaliados compostos ou intervenções capazes de oferecer maior eficácia clínica e menor incidência de efeitos adversos. Nesse contexto, estudos recentes têm apontado a *Cannabis sativa* como uma alternativa terapêutica com benefícios potenciais no manejo do TDM (Feingold et al., 2021).

3.3 SISTEMA ENDOCANABINOIDE E TDM

Atualmente, novas estratégias terapêuticas para o TDM estão em estudo, incluindo o uso de compostos presentes na *Cannabis sativa*. Essa planta, utilizada na medicina há séculos devido às suas propriedades analgésicas, antieméticas e calmantes (Saito et al., 2010; Zou; Kumar, 2018).

O sistema endocanabinóide, descoberto na década de 1980, é formado por receptores, moléculas sinalizadoras e enzimas, amplamente distribuídos tanto no sistema nervoso central quanto no periférico. Esse sistema desempenha papel essencial na manutenção da homeostase, regulando múltiplos processos fisiológicos (Millán-Guerrero; Isais-Millán, 2019). Entre suas principais funções, destacam-se a modulação da dor, do humor, do apetite e da resposta imunológica (Jarvis; Rasmussen; Winters, 2017). É composto principalmente pelos receptores CB1 e CB2 e por seus ligantes endógenos, os endocanabinoides, entre os quais se destacam a anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG) (Mechoulam; Parker, 2013).

O receptor canabinóide CB1 é amplamente expresso no sistema nervoso central, estando diretamente envolvido na modulação de processos como dor, memória, apetite e mecanismos de recompensa. Em contrapartida, o receptor canabinóide CB2 apresenta maior distribuição em células do sistema imunológico, desempenhando papel relevante na regulação da resposta inflamatória e imunológica (Jarvis; Rasmussen; Winters, 2017). Evidências indicam que o CB2 atua no controle da liberação de citocinas e na modulação

funcional de células como macrófagos e linfócitos, contribuindo para o equilíbrio das respostas imunes e inflamatórias (Hill et al., 2009).

Alterações na expressão e na atividade dos receptores CB1, assim como níveis reduzidos de anandamida, foram identificadas em regiões cerebrais relacionadas ao processamento emocional, como o córtex pré-frontal e o hipocampo, sugerindo uma disfunção do sistema endocanabinoide na depressão (Poleszak et al., 2018).

Esse sistema também modula a atividade de neurotransmissores como serotonina, noradrenalina e glutamato, que desempenham papel na fisiopatologia do transtorno depressivo. A ativação dos receptores CB1 pode interferir na liberação desses neurotransmissores e na plasticidade sináptica, favorecendo a melhora do humor e a redução de sintomas depressivos (Sales et al., 2018).

Em razão dessa relevância, estudos pré-clínicos e clínicos têm investigado o uso de canabinóides como estratégia terapêutica, com evidências promissoras de efeitos antidepressivos mediados pela ativação dos receptores CB1 (Hill; Patel, 2013).

3.4 POTENCIAL TERAPÊUTICO DA *CANNABIS SATIVA*

A espécie *Cannabis sativa* é uma planta utilizada há milênios para diferentes finalidades, com destaque para o uso medicinal (Elsohly et al., 2016). Sua composição química é complexa, contendo cerca de 546 substâncias já identificadas, das quais mais de 100 correspondem aos fitocanabinoides, compostos exclusivos da espécie (Allsop et al., 2014; Elsohly et al., 2016). Entre os principais fitocanabinoides, destacam-se o canabidiol (CBD) e o Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC), frequentemente associados ao potencial terapêutico da planta (Mechoulam et al., 2007). O THC é reconhecido como o principal composto de efeito psicotrópico, enquanto o CBD se caracteriza por ser o mais relevante ingrediente não psicoativo. Cabe ressaltar que a *Cannabis sativa* apresenta uma ampla gama de aplicações terapêuticas, sendo seu uso progressivamente investigado e regulamentado em diferentes países (Amin et al., 2019).

As investigações acerca dos efeitos da combinação entre THC e CBD nos sintomas depressivos ainda são limitadas (Cuttler; Spradlin; McLaughlin, 2018). Contudo, pesquisas que analisam a ação isolada desses fitocanabinoides, em especial do CBD, vêm sendo conduzidas há mais tempo e têm apresentado resultados promissores (Crippa et al., 2005).

Os fitocanabinoides THC e CBD interagem de formas distintas com o sistema endocanabinoide (SEC) (Blebea et al., 2024). O THC atua predominantemente como agonista parcial dos receptores CB1, modulando a neurotransmissão e influenciando funções como humor, cognição e percepção sensorial (Stella, 2023; Vučković et al., 2018). Em contrapartida, o CBD apresenta baixa afinidade pelos receptores CB1 e CB2 (Martinez Naya et al., 2023) e exerce seus efeitos por mecanismos indiretos, como a modulação da atividade desses receptores, a inibição da recaptção de anandamida e a ativação de receptores não canabinóides, incluindo 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). Tais interações conferem ao CBD propriedades ansiolíticas, anti-inflamatórias e neuroprotetoras, sem os efeitos psicoativos característicos do THC (Lowe et al., 2019; Peng et al., 2022; Zou; Kumar, 2018).

Em modelos animais, o efeito antidepressivo do CBD tem sido associado ao aumento da expressão do BDNF no córtex pré-frontal e no hipocampo, por meio da ativação da via de sinalização BDNF/TrkB/mTOR (alvo mamífero da rapamicina \rightarrow mTOR), a qual está relacionada à promoção da plasticidade neuronal e à neuroproteção (Sales et al., 2019). Evidências também apontam que a associação entre CBD e THC pode intensificar os efeitos neuroprotetores (Campos et al., 2016). Tanto o CBD isolado quanto o óleo de espectro completo apresentam resultados promissores em estudos pré-clínicos e em ensaios clínicos iniciais. Destaca-se que o óleo de espectro completo possui vantagens adicionais em virtude do efeito sinérgico caracterizado pela ação sinérgica de seus múltiplos compostos, que modulam diferentes vias neuroquímicas e neurobiológicas. Esse sinergismo contribui não apenas para ampliar a eficácia terapêutica, mas também para complementar outras estratégias de tratamento, configurando uma abordagem mais abrangente e potencialmente eficaz no manejo TDM (Ferber et al., 2020; Russo et al., 2005).

Embora os mecanismos biológicos responsáveis pela potencial ação antidepressiva dos compostos ativos da *Cannabis sativa* ainda não estejam completamente elucidados, alguns estudos sugerem que a ação agonista parcial do CBD sobre o receptor 5-HT_{1A} possa constituir um dos principais mecanismos subjacentes ao seu efeito terapêutico (Zanelati et al., 2010; Wieckiewicz et al., 2022). Além dessa interação, evidências indicam que o CBD exerce efeitos neuroprotetores por meio de diferentes vias fisiológicas, incluindo a modulação do estresse oxidativo, a redução de citocinas inflamatórias e a ativação de células microgliais.

O CBD também parece atuar na ativação do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ), cuja ativação inibe a transcrição de genes pró-inflamatórios e está associada à proteção neuronal por múltiplos mecanismos (Campos et al., 2016).

No que se refere à combinação entre THC e CBD, ainda são limitados os estudos que avaliam seus efeitos sobre os sintomas depressivos (Cuttler et al., 2018). No entanto, investigações acerca da administração isolada desses fitocanabinoides, em especial do CBD, já vêm sendo conduzidas há mais tempo e têm demonstrado resultados promissores (Crippa et al., 2005).

3.5 INTERAÇÕES ENTRE O CANABIDIOL E A VIA BDNF-TRKB

O BDNF é uma proteína essencial para a sobrevivência, diferenciação e plasticidade neuronal, sendo amplamente reconhecido como um dos principais mediadores da neurogênese e da resposta adaptativa ao estresse. A ativação do receptor de tropomiosina quinase B (TrkB), desencadeada pela ligação do BDNF, estimula vias intracelulares que promovem a sinaptogênese, a arborização dendrítica e a consolidação das conexões neuronais (Minichiello, 2009; Reichardt, 2006). Esses processos são fundamentais para a manutenção da função cognitiva e emocional, e alterações nos níveis de BDNF estão fortemente associadas à fisiopatologia da depressão e de outros transtornos psiquiátricos (Castrén; Antila, 2017; Casarotto et al., 2021). Assim, o BDNF tem sido considerado um importante biomarcador da eficácia de terapias antidepressivas e de substâncias que modulam a plasticidade sináptica.

Entre os compostos estudados com potencial de modular a expressão de BDNF, destaca-se o composto CBD da *Cannabis sativa*. Evidências experimentais indicam que a administração de CBD aumenta os níveis de BDNF no hipocampo e no córtex pré-frontal, regiões cerebrais críticas para o controle do humor e da resposta ao estresse (Sales et al., 2019; Sartim et al., 2018). Esse efeito parece estar relacionado à ativação indireta do receptor TrkB, uma vez que a inibição farmacológica de sua atividade impede o comportamento antidepressivo induzido pelo CBD em modelos animais, como observado no teste de natação forçada (Sartim; Guimarães; Joca, 2016). Dessa forma, a modulação do eixo BDNF-TrkB constitui um dos principais mecanismos neurobiológicos associados ao potencial antidepressivo do CBD

Os mecanismos pelos quais o CBD regula a expressão de BDNF ainda não são completamente compreendidos, mas estudos sugerem uma interação entre o sistema

endocanabinoide e o sistema serotoninérgico. O CBD atua como modulador alostérico de receptores 5-HT_{1A}, o que aumenta a liberação de serotonina em regiões corticais e hipocámpais (Linge et al., 2016; Aguiar et al., 2020). Essa elevação na neurotransmissão serotoninérgica, por sua vez, pode induzir o aumento na expressão de BDNF, reforçando a neuroplasticidade e promovendo adaptações sinápticas favoráveis à recuperação funcional (Pehrson et al., 2022). Assim, os efeitos do CBD sobre o BDNF parecem depender de uma rede integrada de sinalização envolvendo serotonina, receptores 5-HT_{1A} e o sistema endocanabinoide.

Além dos efeitos agudos, há evidências de que o uso prolongado de CBD pode contribuir para a restauração da neuroplasticidade comprometida pelo estresse crônico, característica comum em modelos de depressão (Mottarlini et al., 2022). O aumento sustentado de BDNF e a ativação contínua do TrkB promovem não apenas o crescimento e a sobrevivência neuronal, mas também a formação e o fortalecimento de circuitos sinápticos relacionados ao processamento emocional. Em conjunto, esses achados sugerem que o canabidiol exerce uma ação antidepressiva multimodal, envolvendo tanto a modulação do sistema BDNF-TrkB quanto a interação com neurotransmissores clássicos, consolidando-se como um promissor agente terapêutico para transtornos relacionados ao estresse e à depressão.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo que adota uma abordagem quantitativa e segue um desenho experimental com modelos *in vivo*. O objetivo principal é investigar os efeitos dos tratamentos propostos sobre o comportamento do tipo depressivo, bem como suas implicações nas vias neuroquímicas e moleculares associadas ao estresse e à neuroplasticidade. A análise da expressão proteica no hipocampo permite compreender os mecanismos subjacentes aos efeitos observados.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

Os animais foram obtidos no Biotério Setorial da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Chapecó - BIOCHUFFS onde ocorreu todo o experimento. O local 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 26 (CONCEA). O projeto foi aprovado na Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) 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).

A equipe envolvida no manejo dos animais é composta, exclusivamente, por professores e alunos, de graduação ou pós-graduação, que possuem um curso de capacitação no uso e manejo de animais em pesquisa, comprovado por certificado. O emprego dos modelos animais visa unicamente ao avanço científico, sendo utilizados apenas o número mínimo necessário para a obtenção de resultados confiáveis. O bem-estar dos animais é assegurado por meio de condições adequadas de alojamento, alimentação e higiene.

4.3 MODELOS ANIMAIS

Na sala de alojamento coletivo, é utilizado o sistema de IVC. Cada rack possui mecanismos independentes de insuflação e exaustão de ar, assegurando a remoção eficiente de gases tóxicos, como amônia e CO₂, além de controlar a umidade e impedir a proliferação de bactérias. Esse sistema também reduz significativamente ruídos e odores, contribuindo para a diminuição do estresse dos animais.

Os mini-isoladores que compõem os racks são confeccionados em polisulfona (PSU), material de alta resistência térmica, e contam com ventilação que garante a distribuição uniforme do ar filtrado. Cada unidade possui dimensões de 26,4 x 34,1 x 50,1 cm, com área de piso total de 1154 cm², grade de aço inoxidável, comedouro e espaço para dois bebedouros. As tampas incluem suportes para filtros e são fixadas com presilhas de fechamento rápido. A higienização das gaiolas é realizada semanalmente.

Na sala de isolamento social (IS), os ratos são mantidos em gaiolas abertas confeccionadas em polipropileno, material que garante resistência e durabilidade. Cada gaiola possui dimensões de 30 x 20 x 19 cm, com capacidade para abrigar um único animal, e é equipada com tampa alta em aramado de aço inoxidável, comedouro e espaço para bebedouro. Por não possuírem tampa-filtro, as gaiolas são dispostas em estantes abertas. Nesse sistema, o controle de temperatura, umidade e filtragem do ar é realizado em nível de sala, sem controle microambiental individual. As gaiolas também são higienizadas semanalmente.

As condições de alojamento são definidas considerando cuidados específicos relacionados ao crescimento dos animais e ao dimensionamento adequado dos grupos. Para ratos com idade igual ou superior a 50 dias, cada gaiola comporta no máximo quatro indivíduos, de forma a garantir espaço suficiente para o desenvolvimento futuro e manter a proporção ideal de área por animal (em cm²), em conformidade com a Resolução CONCEA nº 15, de 16 de dezembro de 2013, que estabelece os parâmetros mínimos de espaço para roedores. Além disso, é considerada a elevada atividade característica dos animais jovens no planejamento do ambiente de alojamento.

Os animais são alojados respeitando suas necessidades sociais, exceto aqueles submetidos ao protocolo de IS por 30 dias. Durante esse período, permanecem em ciclo claro/escuro de 12 horas (claro das 07:00 às 19:00), com acesso a água e alimento. Enquanto estão em alojamento compartilhado, os animais são mantidos em sistemas de ventilação individual. Após o início do isolamento social, são alojados individualmente em gaiolas de sistema aberto.

4.3.1 Grupo experimental

O estudo utilizou 55 ratos Wistar machos (N=55). Destes, foram constituídos cinco grupos de animais, sendo eles:

- Grupo CCT = animais sem estresse + veículo;
- Grupo ECT = PM + IS + veículo;
- Grupo ESC = PM + IS + Escitalopram (10mg/kg);
- Grupo CBD = PM + IS + Óleo de *Cannabis sativa* com Canabidiol isolado (CBD 30 mg/kg);
- Grupo FS = PM + IS + Óleo de *Cannabis sativa* full spectrum (CBD FS 1 mg/kg)

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

4.4 PRIVAÇÃO MATERNAL E ISOLAMENTO SOCIAL

Nos primeiros 10 dias após o nascimento, os filhotes foram submetidos à PM por 3 horas diárias. Durante a PM, os filhotes foram removidos da gaiola da mãe e mantidos juntos em uma gaiola separada por 3 horas, após as quais foram devolvidos à mãe. Os animais do grupo controle, sem estresse, permaneceram na gaiola original com a mãe sem qualquer interferência.

Após o décimo dia de privação maternal, todos os filhotes permaneceram com suas mães até o vigésimo primeiro dia, momento em que ocorreu o desmame. Os filhotes desmamados foram alojados em gaiolas contendo de dois a quatro animais. Com exceção do grupo controle sem estresse, os animais permaneceram em coabitação até atingirem a idade definida pelo protocolo, sendo então individualizados em gaiolas.

O protocolo IS teve início quando os animais atingiram, em média, 50 dias de idade, período correspondente à puberdade e adolescência (Arellano; Duque; Rakic, 2024). Neste protocolo, cada animal foi alojado individualmente por 30 dias (Serra et al., 2005). Este isolamento social crônico em ratos Wistar induz alterações comportamentais semelhantes à ansiedade e à depressão (Djordjevic et al., 2012). Os animais não submetidos ao IS foram alojados em gaiolas compartilhadas, com no máximo quatro animais por gaiola.

Ao final do período de IS e do tratamento, os animais estavam com aproximadamente 94 dias de idade. Nessa fase, os ratos Wistar já passaram pela puberdade (36 a 66 dias após o nascimento) e atingiram maturidade sexual completa, sendo classificados como jovens (Sengupta, 2011). Além disso, o sistema serotoninérgico desses animais encontra-se plenamente desenvolvido, apresentando níveis de 5-HT e 5-HIAA semelhantes aos observados em ratos adultos (Herregodts et al., 1990).

4.5 TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

Após trinta dias de IS, os animais foram submetidos a um tratamento crônico durante 14 (quatorze) dias. Todos os tratamentos foram por via oral pelo método de gavagem. Os animais foram organizados em grupos (N=55), sendo grupos de 11 machos, de acordo com o protocolo de estresse e os tratamentos farmacológicos. O grupo controle recebeu triglicerídeos de cadeia média (MCT) por via oral, utilizado como veículo.

4.5.1 Escitalopram

A dose de escitalopram utilizada foi de 10 mg/kg, conforme descrito na literatura científica, onde essa dosagem apresentou efeitos antidepressivos significativos (Grolli et al., 2023; Bertollo et al., 2024). Em modelos de depressão induzida por estresse crônico leve em ratos, o escitalopram demonstrou eficácia, com destaque para o início mais rápido de sua ação em comparação a outros antidepressivos disponíveis (Montgomery et al., 2001). O fármaco foi adquirido na forma líquida, em frascos de 15 mL, com concentração de 20 mg/mL do princípio ativo, produzido pela Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., sediada em Guarulhos, São Paulo, Brasil.

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

O óleo de CBD isolado e o óleo de espectro completo (Full Spectrum) apresentam diferenças significativas em sua composição. O primeiro contém exclusivamente canabidiol em sua forma purificada, enquanto o segundo reúne diversos compostos naturais da *Cannabis*, como outros canabinoides, terpenos e flavonoides. Essa combinação promove o chamado efeito entourage, no qual a ação sinérgica entre os componentes

potencializa os efeitos terapêuticos e possibilita a utilização de doses menores (Marinotti; Sarill, 2020; Pamplona; Da Silva; Coan, 2018).

Nessa pesquisa foi utilizado ambos os tipos de óleo. Evidências indicam que o óleo full spectrum, quando administrado cronicamente, exerce efeito antidepressivo em baixas doses, como 1 mg/kg, atenuando comportamentos tipo anedônicos e depressivos em modelos animais (Ferrarini et al., 2022). Em contrapartida, doses mais elevadas, a exemplo de 15 mg/kg, podem ocasionar prejuízos cognitivos e motores (Maayah et al., 2022). Dessa forma, a escolha da dose de 1 mg/kg busca conciliar eficácia terapêutica e segurança, reduzindo potenciais riscos associados, sobretudo à presença de THC.

A literatura científica aponta que diferentes doses de óleo de *Cannabis* podem diminuir sintomas comportamentais relacionados à ansiedade e à depressão em modelos animais (De Assis et al., 2021). O óleo de CBD isolado corresponde à forma purificada do canabidiol, obtida por meio da remoção dos demais compostos da planta, incluindo outros canabinóides, através de processos bioquímicos. No óleo de espectro completo, o CBD está presente em maior proporção, embora mais de 100 canabinóides possam interagir no organismo.

Estudos experimentais demonstraram que a administração oral de canabidiol em ratos submetidos a modelos de depressão promoveu efeitos antidepressivos tanto em protocolos agudos quanto crônicos. Em ambos os casos, a dose eficaz foi de 30 mg/kg, associada à redução do tempo de imobilidade e ao aumento do tempo de natação nos testes comportamentais. Dessa forma, a dose adotada neste estudo foi de 30 mg/kg de CBD isolado, em consonância com evidências da literatura científica (Shbiro et al., 2019; Shoval et al., 2016; Réus et al., 2011).

4.6 TESTES COMPORTAMENTAIS

Testes comportamentais em modelos animais como roedores são amplamente utilizados na investigação de comportamentos relacionados à depressão (Alpern; Marriott, 1972; Deak et al., 2005; Willis; Bartlett; Vukovic, 2017). Considerando esse referencial, os testes 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, todas as avaliações foram realizadas por um observador cego quanto à alocação dos grupos experimentais.

4.6.1 Teste de Campo Aberto (TCA)

O teste de campo aberto é uma técnica utilizada na avaliação da atividade motora exploratória e do comportamento geral de animais de laboratório (Réus et al., 2013). Ele consiste em uma caixa de 40 x 60 cm, composta por três paredes de madeira, uma parede frontal de vidro e um piso subdividido em nove retângulos iguais por linhas pretas. Cada animal é posicionado no interior da arena e tem cinco minutos para explorar livremente o ambiente. Nesse intervalo, foi registrado o número de cruzamentos entre as linhas pretas e o número de levantamentos, ficando o animal apoiado apenas com as patas traseiras. Essa análise visa a avaliar os possíveis efeitos, tanto do estresse, quanto do tratamento farmacológico na atividade locomotora espontânea dos animais. É uma avaliação que possibilita verificar se o estresse crônico e os tratamentos farmacológicos podem interferir na locomoção, causando aumento da excitabilidade ou depressão motora, o que pode interferir no comportamento de mobilidade ou imobilidade no teste de natação forçada (Réus et al., 2011).

O teste foi gravado por meio de uma webcam modelo C270 HD (resolução de 720p, 30 fps, 0,9 megapixels), possibilitando análise posterior. Para o processamento dos dados, foi utilizado o software X-PloRat, que permite a divisão virtual da arena em múltiplos quadrantes, facilitando o registro dos deslocamentos e a identificação de comportamentos específicos, como exploração vertical e posturas de alongamento-atenção (Tejada; Chaim; Morato, 2018).

4.6.2 Teste de Natação Forçada (Forced Swim Test)

O teste de natação forçada (TNF), desenvolvido por Porsolt em 1977, é um método comumente utilizado para avaliar comportamento tipo depressivo em modelos animais. 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 a coleta de tecido cerebral.

4.7 COLETA DAS ESTRUTURAS

Após a conclusão dos testes comportamentais, os animais foram submetidos a uma anestesia inalatória rápida e superficial com isoflurano (3 ml), administrado em sistema aberto por meio de algodão embebido. Este protocolo foi adotado visando apenas a indução imediata da perda de consciência (Otto; Von Thaden, 2012), evitando-se a anestesia profunda para minimizar possíveis interferências farmacológicas sobre os marcadores biológicos avaliados. Imediatamente após a perda do reflexo postural e da consciência, procedeu-se à eutanásia por decapitação.

O encéfalo foi removido e dissecado em caixa resfriada para o isolamento de regiões específicas como o hipocampo sendo uma das referências anatômicas propostas por Paxinos e Watson (1997; 2013). Após, as amostras hipocampais foram acondicionadas individualmente em tubos tipo Eppendorf. As amostras foram armazenadas em ultrafreezer a -80 °C, garantindo preservação adequada para análises posteriores.

4.8 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

A expressão proteica do marcador BDNF foi avaliada por meio do ensaio ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), seguindo os protocolos estabelecidos pelos fabricantes dos kits.

4.9 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para comparações entre os grupos, foi realizada a análise de variância one-way (ANOVA), seguida pelo teste post-hoc de Tukey para múltiplas comparações, considerando-se um nível de significância de $p < 0,05$. Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM), e os níveis de significância são indicados da seguinte forma: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$. Todas as análises estatísticas foram conduzidas utilizando o software PRISMA 9.0.0.

5. RESULTADOS

5.1 Resultado Do Teste De Campo Aberto

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 campo aberto em ratos machos, conforme ilustrado na Figura 1. 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.

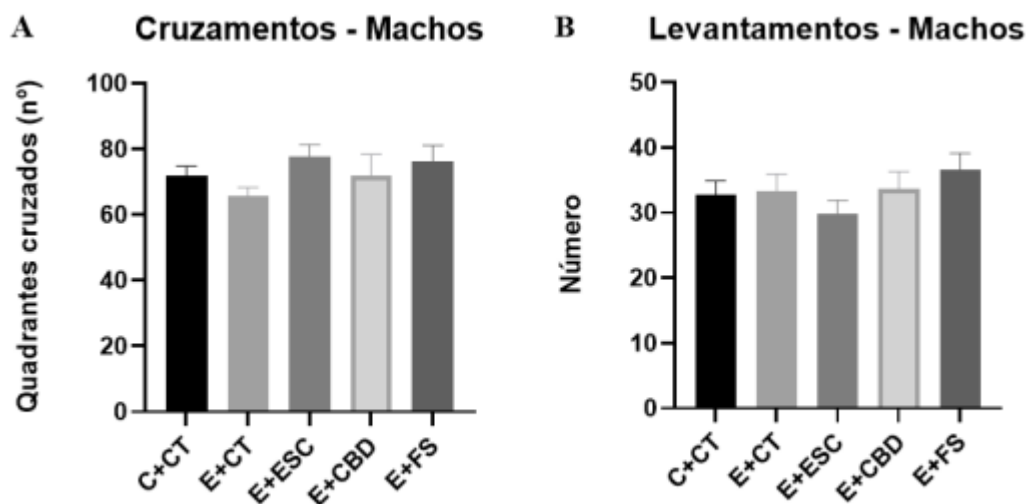


Figura 1. Atividade locomotora dos ratos machos no campo aberto. Efeitos do estresse induzido por PM e IS e dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo full spectrum (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) na atividade motora exploratória de ratos machos. A - Número médio de quadrantes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

Os efeitos da privação materna (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 natação forçada em ratos machos (Figura 2). 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.

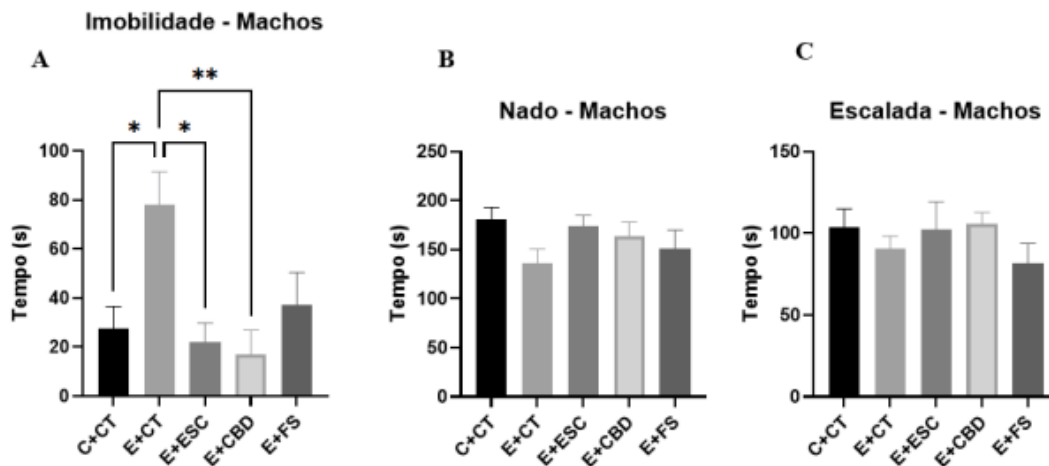


Figura 2. Efeitos do estresse por privação materna e isolamento social e dos tratamentos farmacológicos sobre os parâmetros comportamentais no teste de nado forçado. (A) Tempo de imobilidade; (B) Tempo de nado ativo; (C) Tempo de escalada. Os dados são expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ indicam diferença estatística significativa. Grupos: C = Controle; E = Estresse (Privação Materna + Isolamento Social); CT = Veículo; ESC = Escitalopram (10 mg/kg); CBD = Canabidiol isolado (30 mg/kg); FS = Óleo *full spectrum* (1 mg/kg).

5.3 Resultado Dos Níveis De Bdnf No Hipocampo

Os efeitos da privação maternal (PM) e do isolamento social (IS), assim como dos tratamentos com escitalopram (10 mg/kg), óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg) e óleo full spectrum (1 mg/kg), foram analisados nos níveis de BDNF (pg/mg) no hipocampo de ratos machos (Figura 3). A ANOVA de uma via revelou uma diferença estatisticamente significativa nos níveis de BDNF entre os grupos ($F = 3,205$; $p = 0,0347$). O teste post-hoc de Tukey indicou que o estresse (PM e IS) reduziu significativamente os níveis de BDNF no grupo E+CT em comparação ao grupo controle (C+CT vs. E+CT, $p = 0,0164$). No entanto, nenhum dos tratamentos, escitalopram (E+CT vs. E+ESC, $p = 0,4551$), óleo de canabidiol isolado (E+CT vs. E+CBD, $p = 0,7462$) ou óleo full spectrum (E+CT vs. E+FS, $p = 0,4398$) demonstrou efeito significativo na reversão dessa redução, não apresentando diferença estatística em relação ao grupo estressado tratado com veículo (E+CT).

Níveis de BDNF no hipocampo - Machos

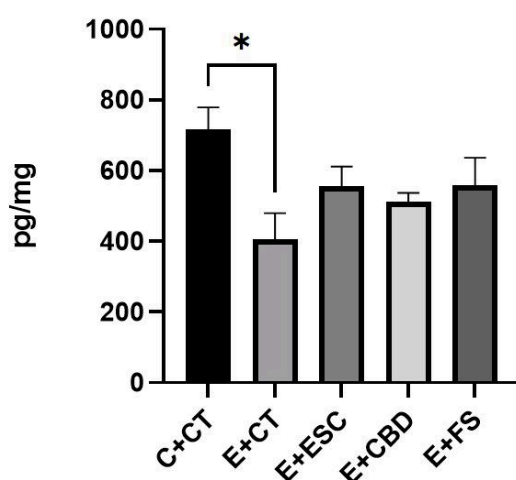


Figura 3. Efeitos do estresse por privação maternal e isolamento social e dos tratamentos farmacológicos sobre os níveis de BDNF (pg/mg) no hipocampo de ratos machos. Os dados são expressos como média \pm erro padrão da média (EPM) ($n=5$ /grupo). * $p < 0,05$ indica diferença estatística significativa em relação ao grupo controle. Grupos: C = Controle; E = Estresse (Privação Maternal + Isolamento Social); CT = Veículo; ESC = Escitalopram (10 mg/kg); CBD = Canabidiol isolado (30 mg/kg); FS = Óleo *full spectrum* (1 mg/kg).

6. DISCUSSÃO

Este trabalho investigou os impactos da privação maternal (PM) nos dez primeiros dias de vida associada ao isolamento social (IS) durante a adolescência sobre indicadores comportamentais de depressão em ratos Wistar machos. Conforme esperado, a PM induziu um perfil comportamental compatível com um fenótipo tipo depressivo, em concordância com achados prévios da literatura (Ignácio et al., 2017; Réus et al., 2017).

Experiências estressantes nos primeiros anos de vida podem gerar impactos profundos no desenvolvimento cerebral e no comportamento, aumentando a vulnerabilidade a transtornos de humor, como o TDM (Nishi, 2020; Negele et al., 2015; Ignácio et al., 2017).

Os achados do presente estudo reforçam essa literatura, demonstrando que a combinação entre PM e IS resulta em comportamentos compatíveis com o TDM. Isso é evidenciado pelo aumento significativo do tempo de imobilidade no teste de nado forçado (TNF) quando comparado ao grupo controle. O comportamento de imobilidade está diretamente relacionado à fisiopatologia do TDM, sendo interpretado como uma resposta reduzida e menos adaptativa ao estresse (Porsolt et al., 1977). A elevação no tempo de imobilidade observada aqui está em concordância com estudos anteriores que descrevem efeitos semelhantes em ratos machos expostos à PM e IS (Aisa et al., 2007).

No teste de natação forçada, os animais submetidos ao estresse precoce apresentaram aumento significativo no tempo de imobilidade em comparação ao grupo controle, confirmando a efetividade dos modelos PM+IS como indutores de comportamentos depressivos. Um achado importante deste estudo foi que o escitalopram (10 mg/kg) e o canabidiol isolado (30 mg/kg) foram capazes de reduzir significativamente o tempo de imobilidade, aproximando os animais estressados dos níveis observados no grupo controle.

Esse efeito reforça o potencial terapêutico do CBD, já demonstrado em outros modelos animais de estresse e depressão, sendo frequentemente associado à modulação dos receptores 5-HT_{1A} e sua ação em vias serotoninérgicas (Russo et al., 2005), bem como à capacidade de promover plasticidade sináptica e aumento na expressão de fatores neurotróficos (Sales et al., 2019).

Em contraste, o óleo full spectrum (1 mg/kg) não apresentou efeito significativo na reversão da imobilidade em machos. A ausência de resposta pode estar relacionada à dose utilizada ou à complexidade da interação entre fitocanabinoides e terpenos presentes no

extrato. Embora o chamado *entourage effect* tenha sido descrito como sinérgico em certos contextos (Russo, 2011; Ferber et al., 2020), sua eficácia depende de proporções específicas entre compostos, podendo não ter sido atingida na formulação testada.

Nesse contexto, modelos experimentais baseados na privação maternal têm sido amplamente utilizados para investigar os mecanismos neurobiológicos da depressão. Esses efeitos são, em grande parte, atribuídos a alterações neuroquímicas centrais, especialmente nos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico, que desempenham papel fundamental na modulação do humor e na resposta ao estresse (Frazer; Morilak, 2005; Lucki; O'Leary, 2004).

Dessa forma, confirma-se que a PM e o IS produzem alterações comportamentais relevantes e compatíveis com o desenvolvimento de comportamentos tipo depressivos, conforme evidenciado pelo aumento da imobilidade no teste de natação forçada. Ademais, a administração de escitalopram e CBD demonstrou efeitos terapêuticos, possivelmente mediados por mecanismos distintos, como a modulação da neurotransmissão serotoninérgica e a ativação de receptores 5-HT_{1A}. Ainda assim, a resposta aos tratamentos pode ser influenciada por variáveis como o sexo dos animais e a natureza do estressor precoce, destacando a complexidade envolvida nas intervenções farmacológicas para transtornos psiquiátricos (Shbiro et al., 2019; Hill & Patel, 2013).

Já no teste de campo aberto, verificou-se que a PM, o IS e os tratamentos com canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo full spectrum (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) não produziram mudanças significativas na locomoção dos animais. Assim, nas condições experimentais utilizadas, tanto os modelos de estresse precoce quanto às intervenções farmacológicas não modificaram de forma relevante o comportamento motor ou exploratório.

Esses achados sugerem que, embora a PM e o IS sejam paradigmas validados para indução de estresse precoce, seus efeitos parecem manifestar-se prioritariamente em domínios relacionados à afetividade e à motivação e não na atividade exploratória básica, o que é consistente com literatura prévia. Estudos indicam que o estresse precoce impacta mais intensamente sistemas associados à regulação emocional, incluindo o eixo HPA e regiões límbicas, como amígdala e hipocampo, do que circuitos motores (Marais et al., 2008; Adzic et al., 2009). Assim, a ausência de alterações locomotoras confirma que comportamentos tipo depressivo observados posteriormente não podem ser atribuídos a déficits motores, reforçando a validade do modelo experimental utilizado.

Resultados semelhantes foram descritos por Sales et al. (2019), que avaliaram o efeito do CBD em um modelo de depressão induzida por estresse crônico e também verificaram que o CBD não promoveu alterações significativas na atividade locomotora no teste de campo aberto. Assim como observado no presente estudo, o CBD reduziu comportamentos do tipo depressivos no teste de nado forçado, mas sem interferir no comportamento exploratório ou motor dos animais. Esses achados reforçam que o efeito antidepressivo do canabidiol não está associado a alterações locomotoras, corroborando a interpretação de que a imobilidade no teste reflete mudanças específicas nos circuitos neurais relacionados ao estresse e à regulação emocional, e não déficits motores secundários.

A análise dos níveis de BDNF no hipocampo demonstra que a combinação entre PM e IS promoveu uma redução significativa nos níveis de BDNF no hipocampo dos ratos machos, quando comparados ao grupo controle. Essa redução confirma que o estresse precoce é capaz de impactar negativamente mecanismos neurotróficos essenciais, especialmente em regiões cerebrais críticas para a regulação emocional e para a plasticidade neural, como o hipocampo. Esses achados estão alinhados a estudos que demonstram que eventos adversos no início da vida reduzem a expressão de BDNF, comprometendo processos de neurogênese, plasticidade sináptica e resiliência ao estresse (Roth et al., 2009; Baggio et al., 2014)

A diminuição dos níveis de BDNF no grupo estressado (E+CT) é coerente com evidências de que o BDNF é altamente sensível ao estresse crônico, sendo reduzido em diferentes modelos de depressão induzida por experiências adversas ao longo do desenvolvimento (Duman & Monteggia, 2006; Autry & Monteggia, 2012). Do ponto de vista fisiológico, o estresse precoce aumenta a atividade do eixo HPA, aumentando a liberação de glicocorticóides e levando a alterações epigenéticas e transcricionais que reprimem a expressão de BDNF no hipocampo (Daskalakis et al., 2015). Assim, a redução observada neste estudo confirma a literatura que associa estressores precoces à diminuição da neuroplasticidade ao longo da vida.

Embora o escitalopram e o canabidiol isolado tenham reduzido a imobilidade no teste comportamental, é importante destacar que nenhum dos tratamentos utilizados: escitalopram, CBD isolado ou óleo full spectrum foram capazes de reverter significativamente a queda nos níveis de BDNF no hipocampo. A ausência de efeito do escitalopram sobre o BDNF neste protocolo específico sugere que o período de tratamento, a dose ou a intensidade do estressor podem ter sido insuficientes para restaurar os níveis

basais da neurotrofina. Estudos mostram que a restauração da expressão de BDNF por ISRSs depende de tratamentos prolongados ou de exposições mais leves ao estresse (Castrén & Rantamäki, 2010; Duman et al., 2016). Assim, o estresse induzido pela combinação PM+IS pode ter provocado um grau de disfunção neurotrófica que não respondeu aos parâmetros utilizados.

Quanto ao canabidiol, embora diversos estudos indiquem sua capacidade de aumentar a expressão de BDNF no hipocampo e no córtex pré-frontal (Sales et al., 2019; Linge et al., 2016), os efeitos do CBD sobre fatores neurotróficos parecem depender fortemente do tipo de estressor, da idade dos animais, da dose e do tempo de administração. Em nosso estudo, a dose de 30 mg/kg, apesar de eficaz para reduzir o comportamento depressivo, não foi suficiente para restaurar os níveis de BDNF reduzidos pelo estresse precoce. Isso pode indicar que o CBD melhora parâmetros comportamentais por vias que não necessariamente envolvem aumento imediato de BDNF, como modulação dos receptores 5-HT_{1A}, redução da excitotoxicidade glutamatérgica e ação anti-inflamatória (Campos et al., 2013).

Da mesma forma, o óleo full spectrum não mostrou efeito restaurador nos níveis de BDNF. A ausência de resposta pode estar associada à baixa dose utilizada (1 mg/kg), à composição do extrato ou à falta de sinergia entre fitocanabinoides e terpenos no contexto específico do estresse precoce. Embora o *entourage effect* tenha sido proposto como potencializador da ação terapêutica do extrato integral, essa ação depende de proporções precisas de compostos bioativos, o que pode não ter ocorrido na formulação testada (Russo, 2011; Ferber et al., 2020).

Nesse sentido, a dissociação observada entre a melhora comportamental e a ausência de recuperação dos níveis hipocâmpais de BDNF sugere que o canabidiol isolado exerceu seus efeitos antidepressivos por vias moleculares que não dependem, ao menos de forma imediata, da restauração dessa neurotrofina. Estudos mostram que o CBD pode atuar como agonista parcial dos receptores 5-HT_{1A}, produzindo efeitos ansiolíticos e antidepressivos rápidos independentemente da indução de BDNF (Sartim et al., 2016). Além disso, evidências recentes indicam que o CBD ativa rapidamente a via de sinalização mTOR no córtex pré-frontal e no hipocampo, promovendo plasticidade sináptica e síntese proteica localizada (Sales et al., 2019). Assim, é plausível que os efeitos observados no teste de nado forçado reflitam mudanças funcionais na neurotransmissão serotoninérgica ou na plasticidade sináptica de curto prazo, mesmo sem a recuperação dos níveis totais de BDNF detectados no protocolo experimental utilizado.

Assim, os achados indicam que o estresse precoce induzido por PM e IS diminuiu significativamente os níveis de BDNF no hipocampo, enquanto os tratamentos utilizados, apesar de melhorarem parâmetros comportamentais, não foram capazes de reverter essa alteração neurobiológica. Esse padrão reforça a ideia de que alterações neurotróficas induzidas por estresse no início da vida são profundas e duradouras, exigindo abordagens terapêuticas específicas, doses maiores ou tratamentos mais prolongados para restaurar a neuroplasticidade.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo demonstram que a privação maternal (PM) e o isolamento social (IS) desencadeiam alterações comportamentais compatíveis com fenótipos depressivos e ansiosos em roedores. A elevação do tempo de imobilidade no teste de nado forçado (TNF) e a redução dos níveis de BDNF no hipocampo evidenciam que os estressores precoces impactam de forma significativa nos mecanismos relacionados à regulação emocional, à neuroplasticidade e à resposta ao estresse.

No que se refere às intervenções farmacológicas, observou-se que tanto o escitalopram (10 mg/kg) quanto o óleo de CBD isolado (30 mg/kg) foram capazes de atenuar os efeitos comportamentais induzidos pelo estresse, reduzindo significativamente o tempo de imobilidade no TNF. Esse achado reforça o potencial terapêutico do canabidiol isolado como modulador de vias relacionadas ao humor, possivelmente por sua interação com receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} e outros mediadores neuroquímicos associados à neuroplasticidade.

Em contrapartida, o óleo full spectrum (1 mg/kg) não apresentou efeitos significativos sobre os parâmetros comportamentais avaliados, sugerindo que a dose utilizada, a concentração dos compostos presentes ou a proporção entre eles pode não ter sido ideal para promover impacto antidepressivo nos animais. Isso indica a necessidade de estudos adicionais que explorem diferentes doses, formulações e composições químicas dos extratos de *Cannabis sativa*.

Apesar dos efeitos observados no comportamento, nenhum dos tratamentos: escitalopram, CBD isolado ou óleo full spectrum foram capazes de reverter a diminuição nos níveis de BDNF no hipocampo induzida pelo estresse precoce. Esses resultados reforçam que as alterações neurotróficas decorrentes de experiências adversas na infância são profundas e duradouras, podendo exigir tratamentos mais prolongados ou estratégias combinadas para promover a restauração da neuroplasticidade.

Embora este seja um estudo de natureza neurobiológica pré-clínica, seus achados possuem relevância direta para a prática da Enfermagem, especialmente nos campos da saúde mental e da saúde coletiva. A demonstração de que o estresse precoce modelado pela privação maternal e pelo isolamento social provoca alterações neuroquímicas e comportamentais duradouras reforça a importância da atuação do enfermeiro na identificação de fatores de risco psicossociais, na prevenção de negligências na primeira infância e no fortalecimento do vínculo mãe-bebê durante o pré-natal e a puericultura.

Além disso, ao evidenciar os efeitos terapêuticos do canabidiol isolado, este trabalho contribui para a Prática Baseada em Evidências, instrumentalizando o profissional para acompanhar as inovações psicofarmacológicas. Compreender que novos tratamentos podem mitigar sintomas depressivos, mesmo diante de complexidades moleculares, permite ao enfermeiro qualificar o cuidado, promover uma educação em saúde assertiva e combater estigmas associados ao uso terapêutico da *Cannabis sativa*, apoiando decisões clínicas éticas no manejo de pacientes e famílias.

De modo geral, este estudo contribui para o entendimento dos impactos do estresse precoce e do potencial terapêutico dos óleos derivados da *Cannabis sativa*, especialmente do CBD isolado, no manejo de comportamentos tipo depressivo. Além disso, os dados reforçam a relevância do BDNF como biomarcador sensível à adversidade na infância e à evolução de transtornos psiquiátricos ao longo da vida.

REFERÊNCIAS

- ADZIC, Miroslav et al. The role of phosphorylated glucocorticoid receptor in mitochondrial functions and apoptotic signalling in brain tissue of stressed Wistar rats. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 41, n. 11, p. 2181–2188, 2009.
- 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**, v. 99, p. 109832, 2020.
- AISA, Bárbara et al. Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats. **Psychoneuroendocrinology**, 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**, v. 7, n. 4, p. 543–551, 1972.
- ALLSOP, David J. et al. Nabiximols as an Agonist Replacement Therapy During Cannabis Withdrawal: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Psychiatry**, v. 71, n. 3, p. 281, 2014.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5®**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- AMIN, Md Ruhul; ALI, Declan W. Pharmacology of medical cannabis. In: BUKIYA, Anna N. (org.). **Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology**. Cham: Springer, 2019. p. 151–165.
- ARELLANO, Jon I.; DUQUE, Alvaro; RAKIC, Pasko. A coming-of-age story: adult neurogenesis or adolescent neurogenesis in rodents?. **Frontiers in Neuroscience**, v. 18, p. 1383728, 2024.
- AUTRY, A. E.; MONTEGGIA, L. M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. **Pharmacological Reviews**, v. 64, n. 2, p. 238–258, 2012.
- BAJ, Jacek et al. Trace elements levels in major depressive disorder—evaluation of potential threats and possible therapeutic approaches. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 20, p. 15071, 2023.
- BARROS, Marilisa Berti de Azevedo et al. Association between health behaviors and depression: findings from the 2019 Brazilian National Health Survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, supl. 2, 2021. DOI: 10.1590/1980-549720210010.supl.2.
- BERTOLLO, Amanda Gollo et al. Habits and vulnerability or resilience to stress – impact on depressive disorders. **Behavioural Brain Research**, v. 490, p. 115630, 2025.
- 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. **Molecular Neurobiology**, v. 61, n. 12, p. 10182-10197, dez. 2024. DOI: 10.1007/s12035-024-04198-1.

BIGGIO, F. et al. Maternal separation attenuates the effect of adolescent social isolation on HPA axis responsiveness in adult rats. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 7, p. 1152–1161, 2014.

BLEBEA, Nicoleta Mirela et al. Phytocannabinoids: exploring pharmacological profiles and their impact on therapeutical use. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 8, p. 4204, 2024.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Depressão. Disponível em:
<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao>

BRASIL. Ministério da Saúde. Na América Latina, Brasil é o país com maior prevalência de depressão. **Ministério da Saúde**, 21 set. 2022.

BRUNTON, Laurence L. (org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

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

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**, v. 16, n. 6, p. 1407–1419, 2013.

CASACALENDA, Nicola; PERRY, J. Christopher; LOOPER, Karl. Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. **American Journal of Psychiatry**, v. 159, n. 8, p. 1354–1360, 2002.

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

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

CASTRÉN, E.; RANTAMÄKI, T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. **Developmental Neurobiology**, Hoboken, v. 70, n. 5, p. 289–297, abr. 2010. doi:10.1002/dneu.20758.

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

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

CZARNY, Piotr; WIGNER, Paulina; GAŁECKI, Piotr; ŚLIWIŃSKI, Tomasz. The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 80(Pt C), p. 309–321, jan. 2018. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.036.

DASKALAKIS, N. P. et al. Early life stress effects on glucocorticoid–BDNF interplay in the hippocampus. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 8, art. 68, 2015.

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**, v. 160li, n. 1, p. 125–134, 2005.

DE ASSIS, Pollyana Mendonça et al. Broad-spectrum cannabis oil alleviates behavioral symptoms associated with stress-related anxiety and depression in mice. **Pharmaceutical Sciences**, 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**, v. 240, p. 421–430, 2016.

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

DÉJORDJEVIC, A. et al. Chronic social isolation suppresses proplastic response and promotes proapoptotic signalling in prefrontal cortex of Wistar rats. **Journal of Neuroscience Research**, v. 88, n. 11, p. 2524–2533, 2010.

DJORDJEVIC, Jelena et al. Effects of chronic social isolation on Wistar rat behavior and brain plasticity markers. **Neuropsychobiology**, v. 66, n. 2, p. 112–119, 2012.

DINAN, Timothy G. Inflammatory markers in depression. *Current Opinion in Psychiatry*, v. 22, n. 1, p. 32–36, 2009.

DODD, Seetal; BAUER, Michael; CARVALHO, André F. et al. A clinical approach to treatment resistance in depressed patients: what to do when the usual treatments don't work well enough? **World Journal of Biological Psychiatry**, v. 22, n. 7, p. 483–494, 2021.

DUMAN, Ronald S.; MONTEGGIA, Lisa M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. **Biological Psychiatry**, v. 59, p. 1116–1127, 2006.

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.

ELSOHLY, Mahmoud A. et al. Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995–2014): analysis of current data in the United States. **Biological Psychiatry**, v. 79, n. 7, p. 613–619, 2016.

FERBER, Sari Goldstein et al. The “entourage effect”: terpenes coupled with cannabinoids for the treatment of mood disorders and anxiety disorders. **Current Neuropharmacology**, v. 18, n. 2, p. 87–96, 2020.

FEINGOLD, Daniel; WEINSTEIN, Aviv. Cannabis and depression. In: MURILLO-RODRIGUEZ, Eric; PANDI-PERUMAL, S. R.; MONTI, Jaime M. (eds.). **Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders**. Springer Nature, 2021.

FERRARINI, E. G. et al. Broad-spectrum cannabis oil ameliorates reserpine-induced fibromyalgia model in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 154, p. 113552, 2022.

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

GARCÍA-GUTIÉRREZ, M. S. et al. Cannabidiol: a potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. **Biomolecules**, v. 10, n. 11, 2020.

GROLI, Roberta Eduarda; BERTOLLO, Amanda Gollo; BENHENK, João Paulo et al. Efeito da quetiapina sobre comportamentos do tipo depressivo, balanço oxidativo e inflamação no soro de ratos submetidos ao estresse crônico. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 396, p. 1423–1433, 2023.

HERREGODTS, P. et al. Development of monoaminergic neurotransmitters in fetal and postnatal rat brain: analysis by HPLC with electrochemical detection. **Journal of Neurochemistry**, v. 55, p. 774–779, 1990.

HICKS, J. K. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 98, n. 2, p. 127–134, 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**, v. 34, n. 8, p. 1257–1262, 2009.

HILL, M. N.; PATEL, S. Translational evidence for the involvement of the endocannabinoid system in stress-related psychiatric illnesses. **Biology of Mood & Anxiety Disorders**, v. 3, p. 19, 2013.

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

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

IGNÁCIO, Z. M.; RÉUS, G. Z.; QUEVEDO, J.; KALINICHEV, M.; FRANCIS, D. Maternal deprivation. In: Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. **Elsevier**, 2017a.

JARVIS, Sabrina; RASSMUSSEN, Sean; WINTERS, Blaine. Role of the endocannabinoid system and medical cannabis. **The Journal for Nurse Practitioners**, v. 13, n. 8, p. 525–531, 2017.

JESULOLA, Emmanuel; MICALOS, Panagiotis; BAGULEY, Ian. Understanding the pathophysiology of depression: from monoamines to the neurogenesis hypothesis model – are we there yet? **Behavioural Brain Research**, v. 350, p. 55–68, 2018.

KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. (orgs.). **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2017.

- LI, Zezhi; RUAN, Meihua; CHEN, Jun et al. Major depressive disorder: advances in neuroscience research and translational applications. **Neuroscience Bulletin**, v. 37, n. 6, p. 863–880, 2021.
- LINGE, Raquel et al. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT_{1A} receptors. **Neuropharmacology**, v. 103, p. 16–26, 2016.
- LOWE, D. J. E. et al. Cannabis and mental illness: a review. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 269, n. 1, p. 107–120, 2019.
- LUCKI, Irwin; O’LEARY, Olivia F. Distinguishing roles for norepinephrine and serotonin in the behavioral effects of antidepressant drugs. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 65, supl. 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**, v. 13, p. 831052, 2022.
- 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**, v. 61, n. 1, p. 106–112, 2008.
- MARINOTTI, Osvaldo; SARILL, Miles. Differentiating full-spectrum hemp extracts from CBD isolates: implications for policy, safety and science. **Journal of Dietary Supplements**, v. 17, n. 5, p. 517–526, 2020.
- MARTINEZ NAYA, Nadia et al. Molecular and cellular mechanisms of action of cannabidiol. **Molecules**, v. 28, n. 16, p. 5980, 2023.
- MATOS, E. G. de; MATOS, T. M. G. de; MATOS, G. M. G. de. Depressão melancólica e depressão atípica: aspectos clínicos e psicodinâmicos. **Estudos de Psicologia (Campinas)**, v. 23, n. 2, p. 173–179, 2006.
- MECHOULAM, Raphael; PARKER, Linda A. The endocannabinoid system and the brain. **Annual Review of Psychology**, v. 64, p. 21–47, 2013.
- MECHOULAM, Raphael; PETERS, Maximilian; MURILLO-RODRIGUEZ, Eric et al. Cannabidiol – recent advances. **Chemistry & Biodiversity**, v. 4, n. 8, p. 1678–1692, 2007.
- MINICHIELLO, Liliana. TrkB signalling pathways in LTP and learning. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 12, p. 850–860, 2009.
- MILLÁN-GUERRERO, R. O.; ISAIS-MILLÁN, S. Cannabis and the exocannabinoid and endocannabinoid systems: their use and controversies. **Gaceta Médica de México**, v. 155, n. 5, 2019.
- MONTGOMERY, S. A. et al. Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. **Pharmacology & Toxicology**, v. 88, n. 5, p. 282–286, 2001.

MOTTARLINI, Francesca et al. Single and repeated exposure to cannabidiol differently modulate BDNF expression and signaling in the cortico-striatal brain network.

Biomedicines, v. 10, n. 8, p. 1853, 2022.

NEGELE, A. et al. Childhood trauma and its relation to chronic depression in adulthood.

Depression Research and Treatment, v. 2015, p. 650804, 2015. DOI:

10.1155/2015/650804.

NISHI, M. Effects of early-life stress on the brain and behaviors: implications of early maternal separation in rodents. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 19, p. 7212, 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Depressão. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>

OTTO, Klaus; VON THADEN, Anne-Kathrin. Anaesthesia, analgesia and euthanasia. In: *The Laboratory Mouse*. **Elsevier**, 2012. p. 739–759.

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**, v. 9, p. 759, 2018.

PAXINOS, G.; WATSON, C. **The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates**. Elsevier Science, 2013.

PAXINOS, George; WATSON, Charles. **The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates**. Academic Press, 1997.

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

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

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

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

REICHARDT, Louis F. Neurotrophin-regulated signalling pathways. **Philosophical Transactions of the Royal Society B**, v. 361, p. 1545–1564, 2006.

RÉUS, G. 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**, v. 23, n. 5, p. 241–248, 2011.

RÉUS, G. Z. et al. Early life experience contributes to the developmental programming of depressive-like behaviour, neuroinflammation and oxidative stress. **Journal of Psychiatric Research**, v. 95, p. 196–207, 2017.

ROTH, T. L. et al. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. **Biological Psychiatry**, v. 65, n. 9, p. 760–769, 2009.

RUSSO, E. B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British Journal of Pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1344–1364, 2011.

RUSSO, Ethan B. et al. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1A} receptors. **Neurochemical Research**, v. 30, n. 8, p. 1037–1043, 2005.

SAITO, V. M. et al. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 32, p. 507–514, 2010.

SALES, Amanda J. et al. Antidepressant-like effect induced by cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, 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**, v. 56, n. 2, p. 1070–1081, 2019.

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-HT_{1A} and CB₁ receptors. **Behavioural Brain Research**, v. 303, p. 218–227, 2016.

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**, v. 32, n. 8, p. 922–931, 2018.

SENGUPTA, P. A scientific review of age determination for a laboratory rat: how old is it in comparison with human age? **Biomedicine International**, v. 2, p. 81–89, 2011.

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

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

SHOVAL, Gal et al. Prohedonic effect of cannabidiol in a rat model of depression. **Neuropsychobiology**, v. 73, n. 2, p. 123–129, 2016.

SOWA-KUĆMA, M. et al. Are there differences in lipid peroxidation and immune biomarkers between major depression and bipolar disorder: effects of melancholia, atypical depression, severity of illness, episode number, suicidal ideation and prior suicide attempts. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 81, p. 372–383, 2018. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.024.

STELLA, Nephi. THC and CBD: similarities and differences between siblings. **Neuron**, v. 111, n. 3, p. 302–327, 2023.

TALAROWSKA, M. et al. Manganese superoxide dismutase gene expression and cognitive functions in recurrent depressive disorder. **Neuropsychobiology**, v. 70, n. 1, p. 23–28, 2014.

TEJADA, Julian; CHAIM, Khallil Taverna; MORATO, Silvio. X-PloRat: a software for scoring animal behavior in enclosed spaces. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 33, 2018.

TRIVEDI, Madhukar H. et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 12, p. 1243–1252, 2006.

VETULANI, J. Early maternal separation: a rodent model of depression and a prevailing human condition. **Pharmacological Reports**, v. 65, n. 6, p. 1451–1461, 2013.

VUČKOVIĆ, Sonja et al. Cannabinoids and pain: new insights from old molecules. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 1259, 2018.

WATANABE, Mirian; FONSECA, Cassiane Dezoti da; VATTIMO, Maria de Fátima Fernandes. Aspectos instrumentais e éticos da pesquisa experimental com modelos animais. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 181–188, 2014.

WESTFALL, U. E. Animals, care, and nursing research. **Western Journal of Nursing Research**, v. 15, n. 5, p. 568–578, Oct. 1993. DOI: 10.1177/019394599301500504. PMID: 8236958

WIECKIEWICZ, Gniewko et al. Cannabidiol (CBD) in the self-treatment of depression: exploratory study and a new phenomenon of concern. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 837946, 2022.

WILLIS, Emily F.; BARTLETT, Perry F.; VUKOVIC, Jana. Protocol for short- and longer-term spatial learning and memory in mice. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 11, p. 197, 2017.

WILLIAMS, L. M. et al. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression. **Translational Psychiatry**, v. 6, n. 5, p. e799, 2016.

ZHANG, Y. et al. Dopamine receptor D2 and associated microRNAs are involved in stress susceptibility and resistance to escitalopram treatment. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 8, p. pyv025, 2015.

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

ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, p. 833, 2018.

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 ; Nicolay 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 ; Nicolay 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

Peso: 6 a 400 g

Quantidade: 110

Realeza, 13 de fevereiro de 2025



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



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

