



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CHAPECÓ
CURSO DE MEDICINA**

**JOANA PERARDT
RAFAELLA PEIXOTO ABREU DA SILVA**

**EFEITO DO ÓLEO DE CANABIDIOL SOBRE COMPORTAMENTO TIPO
DEPRESSIVO E NÍVEL DE INTERLEUCINA-6 NA AMÍGDALA DE RATOS
MACHOS ADULTOS SUBMETIDOS A ESTRESSE PRECOCE**

**CHAPECÓ
2026**

**JOANA PERARDT
RAFAELLA PEIXOTO ABREU DA SILVA**

**EFEITO DO ÓLEO DE CANABIDIOL SOBRE COMPORTAMENTO TIPO
DEPRESSIVO E NÍVEL DE INTERLEUCINA-6 NA AMÍGDALA DE RATOS
MACHOS ADULTOS SUBMETIDOS A ESTRESSE PRECOCE**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de
Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul
(UFFS), como requisito para obtenção do título de
Médico(a).

Orientadora: Prof.^a Dr^a Zuleide Maria Ignácio
Coorientadora: Me. e Doutoranda Amanda Gollo Bertollo

**CHAPECÓ
2026**

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Perardt, Joana

EFEITO DO ÓLEO DE CANABIDIOL SOBRE COMPORTAMENTO TIPO
DEPRESSIVO E NÍVEL DE INTERLEUCINA-6 NA AMÍGDALA DE
RATOS MACHOS ADULTOS SUBMETIDOS A ESTRESSE PRECOCE /
Joana Perardt, Rafaela Peixoto Abreu da Silva. -- 2026.
56 f.

Orientadora: Doutora Zuleide Maria Ignácio
Co-orientadora: Mestre Amanda Gollo Bertollo
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Chapecó, SC, 2026.

1. Transtorno Depressivo Maior. 2. Estresse Precoce.
3. Canabidiol. 4. Neuroinflamação. 5. Amígdala. I.
Silva, Rafaela Peixoto Abreu da II. Ignácio, Zuleide
Maria, orient. III. Bertollo, Amanda Gollo, co-orient.
IV. Universidade Federal da Fronteira Sul. V. Título.

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

JOANA PERARDT
RAFAELLA PEIXOTO ABREU DA SILVA

**EFEITO DO ÓLEO DE CANABIDIOL SOBRE COMPORTAMENTO TIPO
DEPRESSIVO E NÍVEL DE INTERLEUCINA-6 NA AMÍGDALA DE RATOS MACHOS
ADULTOS SUBMETIDOS A ESTRESSE PRECOCE**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito para obtenção do título de Médico(a).

Orientadora: Profª Dra Zuleide Maria Ignácio

Coorientadora: Me. Doutoranda Amanda Gollo Bertollo

Este trabalho de curso foi defendido e aprovado pela banca em: 11/06/2026.

BANCA EXAMINADORA:

Documento assinado digitalmente
 **ZULEIDE MARIA IGNACIO**
Data: 29/06/2026 14:14:37-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª Dra Zuleide Maria Ignácio
Orientadora

Documento assinado digitalmente
 **AMANDA GOLLO BERTOLLO**
Data: 29/06/2026 14:00:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Me. Doutoranda Amanda Gollo Bertollo
Coorientadora

Documento assinado digitalmente
 **DANIELA ZANINI**
Data: 28/06/2026 19:07:28-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profª Dra Daniela Zanini
Avaliadora

Documento assinado digitalmente
 **FELIPE JOSE NASCIMENTO BARRETO**
Data: 27/06/2026 21:00:51-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Esp. Felipe José Nascimento Barreto
Avaliador

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, primeiramente, a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho e para a nossa trajetória acadêmica, tornando possível a construção deste estudo. À nossa orientadora, Prof.^a Dr.^a Zuleide Maria Ignácio, pela confiança, incentivo, ensinamentos compartilhados e pela condução cuidadosa ao longo do desenvolvimento desta pesquisa. Sua dedicação à ciência, à formação acadêmica e à pesquisa é inspiradora. À nossa coorientadora, Me. e doutoranda Amanda Gollo Bertollo, pelas valiosas contribuições científicas, pela paciência, disponibilidade e auxílio em todas as etapas deste trabalho. Seu apoio e dedicação foram fundamentais para a realização deste estudo. Aos nossos colegas e colaboradores que participaram da manutenção do biotério, dos procedimentos experimentais e das diferentes etapas desta pesquisa, nosso sincero agradecimento pela parceria, pelos aprendizados compartilhados e pelo apoio ao longo dessa trajetória. Agradecemos às agências de fomento e instituições que contribuíram para a estruturação e continuidade das pesquisas com *Cannabis sativa* desenvolvidas no nosso biotério, fundamentais para a execução deste trabalho: Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC), por meio dos projetos Multilab (processo 2023TR001508) e Universal (processo 2024TR002554); Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), pelo projeto PES-2024-0533; e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), por meio da Bolsa de Produtividade em Pesquisa (PQ – Nível C, processo 306331/2025-0). Por fim, agradecemos a todos que, de alguma forma, fizeram parte desta trajetória e contribuíram para que este trabalho se tornasse realidade.

JOANA PERARDT

À minha família, meu mais profundo agradecimento por todo apoio e incentivo ao longo desta trajetória. Em especial, aos meus pais, Maria Gorete Biavati Perardt e José Perardt, e à minha irmã, Mariana Perardt, por todos os esforços, renúncias e ensinamentos que tornaram possível a realização deste sonho. Carrego comigo os valores que aprendi com vocês: trabalho, humildade, perseverança e coragem para seguir em frente, mesmo diante das dificuldades. Obrigada por acreditarem em mim, mesmo nos caminhos mais desafiadores, e por tornarem possível minha formação. Esta conquista também é de vocês. Aos meus amigos, pelo

carinho, apoio, incentivo e por tornarem essa caminhada mais leve, mesmo nos momentos mais difíceis. Obrigada pelas conversas, pela escuta, pela torcida sincera e por permanecerem presentes, mesmo quando a rotina acadêmica exigiu tantas ausências. À minha dupla, Rafaella, deixo um agradecimento mais do que especial. Dividir este trabalho com você foi, sem dúvida, um presente. Obrigada pela parceria verdadeira, pelo comprometimento, pela responsabilidade e por toda dedicação ao longo de cada etapa deste processo. Mais do que dividir tarefas, dividimos angústias, expectativas, aprendizados e conquistas. Sua leveza, força e companheirismo tornaram essa caminhada muito mais tranquila e significativa. Sou muito grata por ter compartilhado esse momento tão importante da minha formação ao seu lado. À Universidade Federal da Fronteira Sul, por ter me acolhido e me proporcionado a oportunidade de continuar minha trajetória acadêmica, tornando-se espaço de aprendizado, crescimento e novas oportunidades.

RAFAELLA PEIXOTO ABREU DA SILVA

À minha família, pelo apoio incondicional, incentivo constante e compreensão durante todos os momentos desta trajetória. Por acreditarem em mim e por apoiarem a minha oportunidade de estudar na UFFS. Em especial, aos meus pais, Ives Trindade Abreu da Silva Júnior e Raquel Machado Peixoto, e à minha Irmã Manuella Peixoto Abreu da Silva, por todo amor e esforços realizados ao longo da minha vida. Obrigada por serem minha base e por me ensinarem o valor da persistência e do conhecimento. Todos os passos trilhados e as conquistas, dedico a vocês. Aos meus amigos, por me lembrarem, em todos os momentos, que eu nunca estive sozinha. Obrigada pelo incentivo constante, pelo apoio emocional, pela torcida sincera, pela energia boa e por vibrarem genuinamente a cada vitória. Particularmente, agradeço à minha dupla, Joana Perardt, pela parceria inabalável e pelo comprometimento ao longo de toda a realização deste trabalho. Obrigada por ter aceitado entrar nesta jornada comigo, por ter se dedicado integralmente a cada etapa, pela responsabilidade e seriedade com as tarefas e prazos, bem como pelo apoio constante e real, aquele que se traduz em estar ao lado, de fato, durante todo o processo. Dividir este trabalho com você tornou essa experiência muito mais tranquila e significativa.

RESUMO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição psiquiátrica multifatorial e altamente prevalente, associada a importante impacto na qualidade de vida e na saúde pública. Entre os fatores de risco mais relevantes para o desenvolvimento de transtornos depressivos destaca-se a exposição a estressores em períodos críticos do desenvolvimento, como a infância e a adolescência, capazes de promover alterações neurobiológicas persistentes. Evidências indicam que processos neuroinflamatórios, incluindo a participação de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 6 (IL-6), podem estar envolvidos na fisiopatologia dessas alterações. Nesse contexto, compostos derivados de *Cannabis sativa*, como o canabidiol (CBD), têm despertado interesse devido ao seu potencial terapêutico, especialmente por suas propriedades antidepressivas e imunomoduladoras. Dessa forma, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da exposição sequencial à privação maternal (PM) nos primeiros dias de vida e ao isolamento social (IS) na adolescência sobre o comportamento do tipo depressivo e os níveis de IL-6 na amígdala de ratos machos Wistar adultos, bem como investigar os efeitos do tratamento com óleo de CBD, comparativamente ao escitalopram. O comportamento do tipo depressivo foi avaliado por meio do teste de borrifação de sacarose no dorso (*splash test*), enquanto os níveis de IL-6 foram determinados por ensaio imunoenzimático (ELISA). Os resultados indicaram que a exposição ao protocolo de estresse precoce reduziu significativamente o tempo de lambidas (*grooming*), indicando alterações comportamentais compatíveis com comportamento do tipo depressivo. Os tratamentos com CBD e escitalopram promoveram melhora significativa desse comportamento. Em relação à análise neuroinflamatória, não foram observadas diferenças significativas nos níveis de IL-6 entre os grupos controle e estresse. Entretanto, o tratamento com CBD promoveu redução significativa dessa citocina na amígdala, efeito não observado com escitalopram. Os achados sugerem que a exposição sequencial à PM e ao IS induz modificações comportamentais associadas a fenótipos depressivos em ratos machos Wistar adultos. Além disso, o CBD demonstrou potencial efeito terapêutico, promovendo melhora comportamental e modulação de marcador inflamatório, sugerindo possível ação imunomoduladora em modelos experimentais relacionados ao estresse precoce.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior. Estresse precoce. Canabidiol. Neuroinflamação. Amígdala.

ABSTRACT

Major Depressive Disorder is a multifactorial and highly prevalent psychiatric condition associated with significant impacts on quality of life and public health. Among the most relevant risk factors for the development of depressive disorders is exposure to stressors during critical periods of development, such as childhood and adolescence, which can promote persistent neurobiological alterations. Evidence indicates that neuroinflammatory processes, including the involvement of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6), may contribute to the pathophysiology of these alterations. In this context, compounds derived from *Cannabis sativa*, such as cannabidiol (CBD), have attracted growing interest due to their therapeutic potential, particularly because of their antidepressant-like and immunomodulatory properties. Thus, this study aimed to evaluate the effects of sequential exposure to maternal deprivation during the early postnatal period and social isolation during adolescence on depressive-like behavior and IL-6 levels in the amygdala of adult male Wistar rats, as well as the effects of treatment with CBD oil compared with escitalopram. Depressive-like behavior was assessed using the splash test, while IL-6 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The results demonstrated that exposure to the early-life stress protocol significantly reduced grooming time, indicating behavioral alterations compatible with depressive-like behavior. Treatment with both CBD and escitalopram significantly improved this behavior. Regarding neuroinflammatory analysis, no significant differences in IL-6 levels were observed between the control and stress groups. However, CBD treatment significantly reduced IL-6 levels in the amygdala, an effect not observed with escitalopram. These findings suggest that sequential exposure to maternal deprivation and social isolation induces behavioral alterations associated with depressive-like phenotypes in adult male Wistar rats. In addition, CBD demonstrated potential therapeutic effects by improving behavior and modulating an inflammatory marker, suggesting possible immunomodulatory action in experimental models related to early-life stress.

Keywords: Major Depressive Disorder. Early-life stress. Cannabidiol. Neuroinflammation. Amygdala.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Desenho experimental	32
Figura 2 – Tempo de <i>grooming</i> no <i>splash test</i>	38
Figura 3 – Níveis de IL-6 na amígdala	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Divisão dos grupos experimentais.....	33
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG	2-araquidonoilglicerol
3Rs	<i>Replacement, Reduction and Refinement</i>
5-HT1A	Receptores de serotonina 1A
AEA	Anandamida
ANOVA	Análise de variância
BCA	Ácido bicinconínico
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BIOCHUFFS	Biotério Setorial da Universidade Federal da Fronteira Sul <i>Campus</i> Chapecó
BLA	Amígdala basolateral
CB1	Receptor endocanabinoide 1
CB2	Receptor endocanabinoide 2
CBD	Canabidiol
CeA	Amígdala central
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DSM-5-TR	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , 5ª edição, texto revisado
ELISA	Ensaio imunoenzimático
EPM	Erro Padrão da Média
FAAH	Hidrolase de amidas de ácidos graxos
HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
HRP	Estreptavidina conjugada à peroxidase
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IL-6R	Receptor de interleucina 6
IS	Isolamento social
ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina
JAK/STAT	Janus Quinase/Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição
MAGL	Monoacilglicerol lipase
MCT	Triglicerídeos de cadeia média

mRNA	RNA mensageiro
PBS	Solução salina tamponada com fosfato
PCR	Proteína C-Reativa
PM	Privação materna
PPAR- γ	Proliferadores de peroxissoma gama
sIL-6R	Receptor solúvel de interleucina 6
SEC	Sistema endocanabinoide
SNC	Sistema Nervoso Central
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TMB	Substrato cromogênico tetrametilbenzidina
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TRPV1	Receptores de potencial transitório vaniloide 1
UFFS	Universidade Federal da Fronteira Sul

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	JUSTIFICATIVA	18
3	OBJETIVOS	19
3.1	OBJETIVO GERAL	19
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
4	REVISÃO DE LITERATURA	20
4.1	DEFINIÇÃO E FISIOPATOLOGIA DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR	20
4.2	ESTRESSE PRECOCE COMO FATOR DE RISCO PARA TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.....	21
4.3	MODELOS ANIMAIS DE COMPORTAMENTO DO TIPO DEPRESSIVO E SUA RELEVÂNCIA TRANSLACIONAL	23
4.4	NEUROINFLAMAÇÃO, INTERLEUCINA-6 E DISFUNÇÃO DA AMÍGDALA NA FISIOPATOLOGIA DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.....	24
4.5	SISTEMA ENDOCANABINOIDE E CANABIDIOL NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.....	28
5	METODOLOGIA.....	31
5.1	ASPECTOS ÉTICOS	31
5.2	MODELO EXPERIMENTAL.....	31
5.3	PROTOCOLO DE ESTRESSE PRECOCE	31
5.4	INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA.....	32
5.5	GRUPOS EXPERIMENTAIS	33
5.6	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LOCOMOTORA: TESTE DE CAMPO ABERTO	33
5.7	AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL: BORRIFAÇÃO DE SACAROSE (<i>SPLASH TEST</i>)	34
5.8	ANÁLISE BIOQUÍMICA: ELISA	34
5.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35

6	RESULTADOS	37
6.1	AVALIAÇÃO LOCOMOTORA NO TESTE DE CAMPO ABERTO	37
6.2	EFEITOS DO PROTOCOLO DE ESTRESSE PRECOCE NO SPLASH TEST	37
6.3	EFEITOS DO ESTRESSE PRECOCE E DO TRATAMENTO SOBRE OS NÍVEIS DE INTERLEUCINA 6 NA AMÍGDALA.....	38
7	DISCUSSÃO.....	40
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
	REFERÊNCIAS	45
	ANEXO A – Parecer de aprovação da CEUA.....	54
	ANEXO B – Certificados do curso de manejo de animais de laboratório.....	55

1 INTRODUÇÃO

Experiências adversas durante a infância, como negligência, abandono e exposição a situações estressoras, são amplamente reconhecidas como importantes fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos mentais ao longo da vida, especialmente transtornos do humor, com destaque para o Transtorno Depressivo Maior (TDM) (Abate et al., 2025).

Durante períodos críticos do neurodesenvolvimento, incluindo os primeiros mil dias de vida, a pré-adolescência e a adolescência inicial, o cérebro encontra-se particularmente suscetível a estímulos ambientais negativos, que podem comprometer circuitos neurais envolvidos na regulação emocional, na resposta ao estresse e na plasticidade sináptica (Anda et al., 2006; Green et al., 2010; Heim et al., 2008; McGowan; Kato, 2008; Maercker et al., 2022; Vitalis; Verney, 2026). A exposição prolongada ao estresse nesses períodos pode desencadear alterações persistentes na expressão gênica e na regulação de sistemas neuroendócrinos, como o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), predispondo ao desenvolvimento de transtornos depressivos na vida adulta (Mayer et al., 2020; Merkulov; Merkulova; Bondar, 2017).

A persistência dessa desregulação neuroendócrina pode comprometer os mecanismos fisiológicos de retroalimentação negativa do eixo HHA, resultando em um estado de hiperatividade sustentada e maior exposição aos glicocorticoides, especialmente o cortisol (Heim et al., 2008; Pariante; Lightman, 2008). Além dos efeitos endócrinos, essa desregulação também repercute sobre a comunicação entre os sistemas nervoso, endócrino e imunológico, favorecendo a ativação de vias inflamatórias centrais e periféricas (Miller; Raison, 2016; Troubat et al., 2021). Nesse contexto, evidências crescentes apontam a neuroinflamação como um importante mecanismo envolvido na fisiopatologia dos transtornos depressivos, com destaque para o aumento de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), frequentemente encontrada em níveis elevados em indivíduos com TDM (Köhler et al., 2017).

No sistema nervoso central (SNC), os efeitos da neuroinflamação podem comprometer regiões cerebrais envolvidas na regulação emocional e na resposta ao estresse, entre elas, a amígdala, estrutura central no processamento de emoções aversivas e na integração de respostas fisiológicas e comportamentais frente a

estímulos estressores (Janak; Tye, 2015; Ressler, 2010). Alterações funcionais e estruturais nessa região têm sido associadas à fisiopatologia dos transtornos depressivos, incluindo maior reatividade a estímulos emocionalmente negativos (Drevets; Price; Furey, 2008; Hamilton et al., 2012). Nesse sentido, citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, podem modular a atividade neuronal e interferir em circuitos envolvidos no controle emocional, contribuindo para modificações comportamentais compatíveis com o fenótipo depressivo (Miller; Raison, 2016; Troubat et al., 2021). Dessa forma, a investigação dos níveis de IL-6 na amígdala representa uma abordagem relevante para compreender mecanismos neurobiológicos associados aos efeitos do estresse sobre o comportamento depressivo.

Para a investigação translacional das bases neurobiológicas envolvidas na relação entre estresse e transtornos depressivos, modelos animais têm sido amplamente utilizados. A privação maternal (PM) em roedores neonatos, seguida de isolamento social (IS) na adolescência, constitui um protocolo validado de estresse precoce capaz de reproduzir aspectos comportamentais e neurobiológicos observados em humanos expostos a adversidades precoces (Ignácio et al., 2017; Djordjevic et al., 2012).

Estudos demonstram que animais submetidos a esse modelo apresentam alterações comportamentais compatíveis com fenótipo depressivo, além de modificações neuroendócrinas e epigenéticas semelhantes às observadas nos quadros de TDM. Entre essas, destacam-se prejuízos em comportamentos relacionados à motivação e ao autocuidado, os quais podem ser avaliados por meio de testes comportamentais, como o teste de borrfiação de sacarose no dorso (*splash test*), amplamente empregado na investigação de comportamentos do tipo depressivos em roedores (Talty; Murphy; Vandevord, 2025).

Considerando a complexidade dos mecanismos neurobiológicos envolvidos na relação entre estresse e transtornos depressivos, mostra-se pertinente a busca por alternativas farmacológicas com potencial para modular alterações neuroendócrinas, inflamatórias e comportamentais. Nesse contexto, o canabidiol (CBD), um dos principais fitocanabinoides não psicoativos derivados de *Cannabis sativa*, tem despertado crescente interesse científico devido ao seu potencial terapêutico em transtornos neuropsiquiátricos (Campos et al., 2016).

Embora seus mecanismos de ação ainda não estejam completamente elucidados, evidências experimentais *in vitro* e *in vivo* sugerem propriedades ansiolíticas, antidepressivas, neuroprotetoras e anti-inflamatórias, além de interação com múltiplos alvos moleculares envolvidos na modulação da resposta ao estresse, da neurotransmissão e da regulação emocional (Manzoni; Manduca; Trezza, 2025). Essas características tornam o CBD um composto promissor no contexto de alterações comportamentais e neuroinflamatórias associadas à exposição ao estresse.

Diante da evidência de que estressores em períodos críticos do desenvolvimento podem induzir alterações neurobiológicas persistentes relacionadas à fisiopatologia dos transtornos depressivos, torna-se relevante avaliar intervenções capazes de atenuar esses processos. Nesse sentido, o presente estudo avaliou, em ratos machos adultos submetidos à PM no período neonatal e ao IS na adolescência, o comportamento do tipo depressivo por meio do *splash test* e os níveis de IL-6 na amígdala, bem como os efeitos do tratamento com óleo de CBD sobre essas alterações.

2 JUSTIFICATIVA

O TDM é uma das condições psiquiátricas mais prevalentes e incapacitantes em todo o mundo, com impacto significativo na saúde pública, produtividade e qualidade de vida (World Health Organization, 2017; Malhi; Mann, 2018). Entre os fatores associados à maior vulnerabilidade para transtornos depressivos, destaca-se a exposição a estressores em períodos críticos do desenvolvimento, amplamente relacionada a alterações neurobiológicas persistentes e maior risco para desfechos psiquiátricos na vida adulta (Anda et al., 2006; Heim et al., 2008). Evidências indicam que esses efeitos envolvem mecanismos complexos, incluindo a desregulação do eixo HHA e a ativação de vias neuroinflamatórias, com participação de mediadores pró-inflamatórios, como a IL-6, relacionados a alterações comportamentais do tipo depressivo (Pariante; Lightman, 2008; Miller; Raison, 2016; Köhler et al., 2017).

Embora o CBD venha sendo amplamente investigado por seu potencial terapêutico em transtornos neuropsiquiátricos, especialmente devido às suas propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias (Campos et al., 2016; Atalay; Jarocka-Karpowicz; Skrzydlewska, 2020), ainda são limitadas as investigações que avaliem, de forma integrada, seus efeitos sobre alterações comportamentais e marcadores neuroinflamatórios em modelos experimentais de exposição sequencial a estressores durante o desenvolvimento. Dessa forma, este estudo justifica-se por contribuir para a compreensão dos mecanismos neurobiológicos vinculados à exposição ao estresse em fases críticas do desenvolvimento, bem como por investigar o potencial modulador do óleo de CBD sobre alterações comportamentais do tipo depressivo e níveis de IL-6 na amígdala, ampliando o conhecimento sobre possíveis estratégias terapêuticas para alterações associadas ao estresse e aos transtornos depressivos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito do tratamento com óleo de canabidiol (CBD) sobre o comportamento tipo depressivo e os níveis de interleucina-6 (IL-6) na amígdala de ratos machos adultos submetidos a um modelo de estresse precoce induzido por privação materna no período neonatal e isolamento social na adolescência.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o comportamento do tipo depressivo em ratos machos adultos submetidos à PM no período neonatal e ao IS na adolescência, por meio do *splash test*;
- Determinar os níveis de IL-6 na amígdala de ratos machos adultos submetidos à PM no período neonatal e ao IS na adolescência, por meio da técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA);
- Investigar os efeitos do tratamento com óleo de CBD sobre o comportamento do tipo depressivo;
- Analisar os níveis de IL-6 induzidos pela exposição sequencial a estressores em diferentes fases do desenvolvimento.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 DEFINIÇÃO E FISIOPATOLOGIA DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

O TDM corresponde a uma condição psiquiátrica caracterizada por um conjunto de alterações emocionais, cognitivas e físicas que comprometem significativamente o funcionamento do indivíduo. Entre suas manifestações centrais, destacam-se o humor persistentemente deprimido e a redução acentuada do interesse ou do prazer por atividades previamente consideradas agradáveis (Marx et al., 2023). De acordo com o DSM-5-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ª edição, texto revisado), o diagnóstico de TDM é definido pela presença de pelo menos cinco sintomas concomitantes durante um período mínimo de duas semanas, sendo obrigatória a presença de humor deprimido ou anedonia, associados a sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo funcional, na ausência de episódios atuais ou prévios de mania ou hipomania (American Psychiatric Association, 2022). As manifestações clínicas do TDM são heterogêneas e podem incluir, ainda, fadiga, prejuízos na concentração, alterações do sono e do apetite, sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva, lentificação ou agitação psicomotora, além de pensamentos recorrentes de morte (American Psychiatric Association, 2022; Marx et al., 2023).

Para além da sua complexidade sintomatológica, o TDM apresenta elevada morbidade, frequentemente coexistindo com outras condições médicas e psiquiátricas, além de contribuir para desfechos clínicos desfavoráveis, configurando-se como uma condição de importante carga clínica (Lam et al., 2024). Esse impacto extrapola o âmbito individual, refletindo-se significativamente na saúde global. Dados do *Global Burden of Disease Study 2021* indicam que os transtornos depressivos figuram entre as principais causas de incapacidade no mundo, ocupando a segunda posição em anos vividos com incapacidade em 2021, com aumento de 36,5% em relação a 2010 (The Lancet Psychiatry, 2024).

A etiologia do TDM é reconhecidamente multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos, biológicos, psicológicos e ambientais, que atuam de forma integrada ao longo da vida do indivíduo. Entre os fatores de risco descritos, incluem-se tanto elementos relativamente estáveis, como histórico familiar de depressão, quanto fatores dinâmicos, incluindo condições clínicas e psiquiátricas, adversidades psicossociais e exposição a estressores ao longo do ciclo da vida (Marx et al., 2023).

Embora múltiplos mecanismos estejam implicados na fisiopatologia do TDM, as principais teorias incluem a hipótese monoaminérgica, que enfatiza a disfunção dos sistemas serotoninérgico, noradrenérgico e dopaminérgico (Hirschfeld, 2000); a hipótese neurotrófica, que destaca o papel do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e da neuroplasticidade (Duman; Monteggia, 2006); e a hipótese neuroendócrina, centrada na desregulação do eixo HHA (Pariante; Lightman, 2008). Nas últimas décadas, evidências crescentes apontam a disfunção neuroimune e a neuroinflamação como componentes relevantes na fisiopatologia do transtorno (Troubat et al., 2021; Miller; Raison, 2016), integrando-se às teorias anteriores.

Nesse contexto, indivíduos com TDM frequentemente apresentam alterações inflamatórias periféricas e centrais, incluindo aumento de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-1 beta (IL-1 β), capazes de modular a neurotransmissão, a plasticidade sináptica e a atividade de circuitos cerebrais relacionados ao comportamento emocional (Köhler et al., 2017; Felger; Lotrich, 2013). Além disso, a interação entre ativação inflamatória, responsividade ao estresse e desregulação do eixo HHA parece contribuir para a persistência das alterações comportamentais e neurobiológicas observadas no TDM (Troubat et al., 2021; Marx et al., 2023).

4.2 ESTRESSE PRECOCE COMO FATOR DE RISCO PARA TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Experiências adversas nas fases iniciais da vida constituem importantes fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos na vida adulta, incluindo o TDM (Heim et al., 2008). O conceito de estresse precoce engloba exposições adversas ocorridas durante períodos críticos do desenvolvimento, como negligência, abuso, separação parental, privação de cuidados e outras formas de adversidades ambientais, capazes de produzir impactos duradouros sobre a saúde mental e o funcionamento neurobiológico do indivíduo (Nelson et al., 2020; Marx et al., 2023).

A infância e a adolescência representam períodos particularmente sensíveis do neurodesenvolvimento, caracterizados por elevada plasticidade cerebral e intensa reorganização estrutural e funcional de circuitos neurais envolvidos na regulação emocional, na cognição e na resposta ao estresse (Lupien et al., 2009; Teicher; Samson, 2016). Adicionalmente, a exposição a eventos adversos pode interferir na

maturação adequada dessas redes neurais, promovendo alterações persistentes em regiões cerebrais como hipocampo, córtex pré-frontal e amígdala, estruturas diretamente implicadas na fisiopatologia dos transtornos do humor (Cohodes et al., 2021).

Além disso, Danese e McEwen (2012) descrevem que os efeitos do estresse precoce não se restringem ao período da exposição, podendo persistir ao longo da vida por meio de um processo de incorporação biológica (*biological embedding*), no qual experiências adversas modulam de forma duradoura sistemas fisiológicos centrais à adaptação ao estresse. Entre as principais alterações descritas, destacam-se a hiperativação do HHA, alterações na sinalização monoaminérgica, comprometimento da neuroplasticidade, modificações epigenéticas incluindo metilação do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e alterações em histonas (Takahashi; Shelton, 2025), ativação de vias neuroinflamatórias com aumento de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e proteína C-reativa (PCR) (Baumeister et al., 2016) e modificações estruturais e funcionais em circuitos neurais envolvidos no processamento emocional (Danese; McEwen, 2012; Bertollo et al., 2024). Essas alterações neurobiológicas podem aumentar a sensibilidade individual frente a estressores subsequentes, reduzindo a capacidade adaptativa do organismo e favorecendo maior vulnerabilidade ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, especialmente o TDM (Akil; Nestler, 2023).

Corroborando com essa perspectiva, a associação entre trauma infantil e maior risco para desenvolvimento de depressão na vida adulta tem sido amplamente descrita, com evidências de relação dose-resposta entre número de adversidades e gravidade do transtorno, sugerindo que experiências adversas precoces atuam não apenas como fatores precipitantes, mas também como moduladores duradouros da suscetibilidade biológica ao transtorno (Chapman et al., 2004; Malhi; Mann, 2018; Teicher; Samson, 2016).

Embora evidências clínicas sustentem a associação entre adversidades precoces e maior vulnerabilidade ao TDM, limitações metodológicas inerentes aos estudos em humanos dificultam a investigação causal dos mecanismos biológicos subjacentes. Dessa forma, modelos animais constituem ferramentas fundamentais para a investigação experimental dos efeitos do estresse precoce sobre alterações comportamentais e neurobiológicas associadas ao transtorno.

4.3 MODELOS ANIMAIS DE COMPORTAMENTO DO TIPO DEPRESSIVO E SUA RELEVÂNCIA TRANSLACIONAL

Em estudos pré-clínicos, o termo “comportamento do tipo depressivo” é mais apropriado do que “depressão” para descrever os fenótipos observados em modelos animais. Isso se deve ao fato de que, embora tais modelos permitam avaliar dimensões comportamentais e neurobiológicas relevantes para o TDM, como anedonia, desamparo comportamental e alterações na responsividade a estímulos recompensadores, eles não reproduzem integralmente a complexidade clínica do transtorno em humanos, nem permitem acesso a componentes subjetivos centrais, como desesperança e ideação suicida. Assim, esses modelos devem ser compreendidos como ferramentas experimentais voltadas à investigação de domínios específicos da fisiopatologia depressiva, e não como equivalentes diretos do transtorno em humanos (Krishnan; Nestler, 2008; Willner, 2017).

Apesar dessas limitações, modelos animais desempenham papel fundamental na investigação dos mecanismos neurobiológicos envolvidos no TDM, uma vez que permitem o controle rigoroso de variáveis ambientais e biológicas, bem como a análise integrada de alterações comportamentais, moleculares e neuroanatômicas em contextos experimentalmente reproduzíveis (Nestler; Hyman, 2010). Nesse sentido, alterações observadas em modelos experimentais de estresse precoce apresentam paralelos com achados clínicos descritos em humanos expostos a adversidades precoces, apontando para processos fisiopatológicos convergentes envolvidos no aumento da vulnerabilidade ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, incluindo a depressão (Heim; Nemeroff, 2002).

Entre os paradigmas experimentais utilizados para reproduzir experiências adversas durante períodos críticos do neurodesenvolvimento, destacam-se a PM e o IS, modelos baseados na interrupção ou restrição de estímulos ambientais essenciais à organização adequada de circuitos neurais envolvidos na resposta ao estresse, no processamento afetivo e no comportamento adaptativo (Weiss; Wagner, 1998).

A PM consiste em um modelo amplamente empregado em protocolos de estresse precoce. Esse paradigma busca reproduzir, em termos experimentais, a privação do cuidado materno durante um período crítico do neurodesenvolvimento, sendo considerado um estressor relevante com paralelos em situações humanas de negligência, abandono ou exposição a ambientes adversos (Ignácio et al., 2017).

Evidências indicam que a PM pode induzir alterações neurobiológicas persistentes, incluindo modificações epigenéticas, comprometimento da neurogênese, prejuízos na diferenciação neuronal e reorganização dos padrões de conectividade sináptica (Bertollo, 2024; Stenz et al., 2018). Tais alterações podem favorecer a desregulação de sistemas envolvidos na resposta ao estresse e na neuroinflamação, mecanismos reconhecidamente relacionados à fisiopatologia do transtorno depressivo (Calcina et al., 2016; Troubat et al., 2021).

Outro protocolo amplamente utilizado é o IS, empregado para modelar o estresse psicossocial decorrente da privação de interação social, fator reconhecidamente relevante para a saúde mental em humanos. A exposição ao IS, especialmente quando iniciada em fases precoces do desenvolvimento, tem sido associada a alterações comportamentais compatíveis com fenótipos ansiosos e depressivos, além de modificações neurobiológicas envolvendo comprometimento da plasticidade neuronal e ativação de vias inflamatórias relacionadas ao estresse (Ieraci; Mallei; Popoli, 2016; Calcina et al., 2016).

De forma particularmente relevante, evidências sugerem que a exposição combinada a múltiplos estressores ao longo do desenvolvimento, como a associação entre PM e IS em ratos Wistar, pode potencializar os efeitos observados isoladamente, resultando em maior comprometimento comportamental e maior desregulação de sistemas fisiológicos envolvidos na resposta ao estresse (Vargas et al., 2016).

Considerando a crescente evidência do envolvimento da neuroinflamação na fisiopatologia do TDM, esses modelos apresentam importante relevância translacional, ao possibilitar a investigação de mecanismos neurobiológicos implicados no transtorno depressivo, incluindo alterações inflamatórias vinculadas a circuitos neurais envolvidos na regulação emocional (Troubat et al., 2021). Nesse contexto, a investigação de biomarcadores como a IL-6 mostra-se particularmente relevante para a compreensão dos mecanismos subjacentes ao transtorno e para a avaliação pré-clínica de potenciais estratégias terapêuticas.

4.4 NEUROINFLAMAÇÃO, INTERLEUCINA-6 E DISFUNÇÃO DA AMÍGDALA NA FISIOPATOLOGIA DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Nas últimas décadas, a neuroinflamação emergiu como um componente relevante na fisiopatologia do TDM. Evidências indicam aumento de marcadores

inflamatórios periféricos e centrais, sugerindo a participação de mecanismos imunoinflamatórios na gênese e manutenção das alterações comportamentais e neurobiológicas observadas no TDM (Troubat et al., 2021; Marx et al., 2023).

Entre os mediadores inflamatórios implicados na fisiopatologia da depressão, destaca-se a IL-6, uma citocina pleiotrópica com papel crucial na modulação da resposta imune e inflamatória. Além de suas funções periféricas clássicas, a IL-6 participa ativamente da comunicação entre o sistema imune e o SNC (Dantzer et al., 2008), podendo influenciar o cérebro por diferentes vias, incluindo transporte através da barreira hematoencefálica (Felger; Lotrich, 2013; Haroon; Raison; Miller, 2012), ativação de aferências neurais periféricas (Dantzer et al., 2008) e indução de redes inflamatórias centrais (Felger; Lotrich, 2013). Uma vez no SNC, esses sinais inflamatórios podem modular sistemas neurotransmissores, plasticidade sináptica e circuitos neurais envolvidos no comportamento emocional (Dantzer et al., 2008; Felger; Lotrich, 2013; Haroon; Raison; Miller, 2012; Ting; Yang; Tsai, 2020).

Estudos clínicos e pré-clínicos indicam que níveis elevados de IL-6 estão consistentemente associados ao TDM e a fenótipos comportamentais compatíveis com depressão em modelos animais (Felger; Lotrich, 2013; Ting; Yang; Tsai, 2020). O aumento da atividade dessa citocina tem sido relacionado à hiperativação do eixo HHA, à desregulação da neurotransmissão monoaminérgica e a alterações em mecanismos de neuroplasticidade, processos amplamente implicados na fisiopatologia da depressão (Felger; Lotrich, 2013; Troubat et al., 2021; Ting; Yang; Tsai, 2020). A inflamação parece modular domínios sintomáticos parcialmente distintos por meio de seus efeitos sobre circuitos neurais específicos. Alterações em redes relacionadas à saliência e à dor afetiva, como o córtex cingulado anterior e a ínsula, bem como em circuitos de ameaça, especialmente a amígdala, estão associadas a sintomas de humor deprimido e ansiedade. Por sua vez, o comprometimento hipocampal alinha-se com disfunção cognitiva, enquanto vias corticoestriatais de recompensa relacionam-se com anedonia e lentificação psicomotora (Akif; Kadir; Islam, 2026).

Além disso, a exposição ao estresse, especialmente quando crônica ou ocorrida em períodos sensíveis do desenvolvimento, pode induzir aumento da atividade inflamatória sistêmica e central. Níveis elevados de PCR, marcador periférico de inflamação, têm sido associados à redução da conectividade funcional entre a amígdala e o córtex pré-frontal em pacientes com TDM (Mehta et al., 2018).

Paralelamente, o aumento da expressão de IL-6 reforça o papel da inflamação como importante mediadora biológica na interface entre estresse, neuroinflamação e comportamento do tipo depressivo (Dantzer et al., 2008; Felger; Lotrich, 2013; Mehta et al., 2018; Ting; Yang; Tsai, 2020; Troubat et al., 2021). Especificamente, a IL-6 exerce efeitos pleiotrópicos no SNC por meio de mecanismos de sinalização clássica, mediada pelo receptor de membrana IL-6R e de sinalização transsinal, mediada pelo receptor solúvel sIL-6R. Ambas as vias convergem para a ativação da cascata Janus quinase/transdutores de sinal e ativadores de transcrição (JAK/STAT), resultando na modulação da transcrição gênica (García-Juárez; Camacho-Morales, 2022). Embora a sinalização fisiológica de IL-6 seja essencial para processos como neuroproteção, neurogênese e diferenciação neuronal, a ativação excessiva ou prolongada dessa via pode favorecer desfechos pró-inflamatórios, a depender do contexto celular, da fonte de produção de IL-6, como micróglia, astrócitos, neurônios ou células endoteliais, e do equilíbrio entre os mecanismos de ativação e inibição de seus receptores (García-Juárez; Camacho-Morales, 2022).

Entre as estruturas cerebrais envolvidas na fisiopatologia do TDM, a amígdala ocupa posição central devido ao seu papel no processamento emocional, na resposta ao estresse e na atribuição de significado afetivo a estímulos ambientais. Trata-se de uma estrutura límbica heterogênea composta por múltiplos núcleos funcionalmente distintos, com destaque para o complexo basolateral e o núcleo central. A amígdala basolateral (BLA) desempenha papel fundamental na integração de informações sensoriais e emocionais, participando do processamento de estímulos aversivos, da aprendizagem emocional e da modulação de comportamentos afetivos por meio de extensas conexões com o córtex pré-frontal e o hipocampo. Por sua vez, a amígdala central (CeA) atua predominantemente como principal via de saída, coordenando respostas autonômicas, neuroendócrinas e comportamentais ao estresse, incluindo a modulação do eixo HHA (LeDoux, 2007; Herman et al., 2005; Drevets; Price; Furey, 2008; Janak; Tye, 2015).

Evidências clínicas e experimentais demonstram que mudanças estruturais e funcionais na amígdala estão associadas ao TDM, incluindo hiperreatividade frente a estímulos emocionais negativos e disfunções em sua conectividade com regiões envolvidas no controle afetivo. Essas alterações podem contribuir para a persistência de respostas emocionais disfuncionais características do transtorno (Drevets; Price; Furey, 2008; Ressler; Mayberg, 2007; Felger; Lotrich, 2013; Troubat et al., 2021).

Nesse contexto, mecanismos neuroinflamatórios emergem como potenciais moduladores dessas alterações. A ativação inflamatória central, particularmente por meio do aumento da sinalização mediada por IL-6, pode impactar circuitos límbicos envolvidos na regulação emocional, modulando a responsividade da amígdala a estímulos aversivos e contribuindo para a manutenção de alterações afetivas observadas no TDM (Felger; Lotrich, 2013; Troubat et al., 2021; Hakamata et al., 2023).

Em nível celular, a IL-6 pode comprometer a homeostase neuronal ao alterar a neurotransmissão glutamatérgica e GABAérgica por meio da interação entre neurônios e células gliais, promovendo desequilíbrio entre excitação e inibição neuronal, condição que favorece a hiperreatividade amigdalар (Vezzani; Viviani, 2015; Ting; Yang; Tsai, 2020; Hakamata et al., 2023). Além disso, a IL-6 liberada por microglias ativadas tem sido implicada na indução de apoptose astrocitária por meio da via IL-6/IL-6R, promovendo atrofia glial e comprometendo funções essenciais dos astrócitos na homeostase sináptica, como a recaptação de glutamato e o suporte à neurotransmissão inibitória, resultando em prejuízo do equilíbrio funcional dos circuitos neurais (Shen et al., 2025; Vezzani; Viviani, 2015; Ting; Yang; Tsai, 2020).

Corroborando essa hipótese, evidências clínicas descritas por Hakamata et al. (2023) indicam que alterações no ritmo circadiano de secreção da IL-6 também se associam a disfunções amigdalianas. Os autores demonstraram que a atenuação do ritmo diurno da IL-6 esteve associada à hiporreatividade da BLA frente a estímulos de medo e à presença de sintomas depressivos, sendo essa relação modulada por interações gene-estressor. Esses achados sugerem que não apenas níveis elevados, mas também alterações temporais na dinâmica da IL-6 podem comprometer a função amigdalар e contribuir para a fisiopatologia do TDM.

Considerando que experiências adversas precoces podem promover alterações persistentes em sistemas neuroendócrinos e imunoinflamatórios, e que a amígdala constitui uma estrutura central na integração entre a resposta ao estresse, o processamento emocional e os circuitos neurais implicados na fisiopatologia do TDM, a investigação da expressão de IL-6 nessa região mostra-se pertinente para a compreensão dos mecanismos neurobiológicos que conectam o estresse precoce ao desenvolvimento de comportamentos do tipo depressivo. Adicionalmente, a identificação de compostos com propriedades anti-inflamatórias, neuroprotetoras e

moduladoras de circuitos límbicos representa uma direção terapêutica promissora nesse contexto.

4.5 SISTEMA ENDOCANABINOIDE E CANABIDIOL NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

O sistema endocanabinoide (SEC) consiste em um sistema neuromodulador lipídico amplamente distribuído no organismo, composto principalmente pelos receptores canabinoides tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2), seus ligantes endógenos - anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) - e pelas enzimas responsáveis por sua síntese e degradação, com destaque para a hidrolase de amidas de ácidos graxos (FAAH) e a monoacilglicerol lipase (MAGL) (Hill et al., 2009; Morena et al., 2016; Campos et al., 2016). No SNC, os receptores CB1 encontram-se amplamente expressos, especialmente em regiões envolvidas na regulação emocional e na resposta ao estresse, como o córtex pré-frontal, o hipocampo, o hipotálamo e a amígdala, onde modulam predominantemente a liberação pré-sináptica de neurotransmissores excitatórios e inibitórios. Os receptores CB2, embora classicamente associados ao sistema imune periférico, também podem ser expressos em células gliais e microgliais no SNC, particularmente em condições inflamatórias (Hill et al., 2009; Morena et al., 2016). Em conjunto, o SEC desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase cerebral, participando da modulação da neurotransmissão, da plasticidade sináptica, da neuroinflamação e do comportamento emocional (Morena et al., 2016; Campos et al., 2016).

Além de sua participação na homeostase cerebral, evidências indicam que o SEC desempenha um papel central na regulação da resposta fisiológica ao estresse, funcionando como importante modulador do eixo HHA (Hill et al., 2009; Morena et al., 2016). Os endocanabinóides são sintetizados sob demanda em resposta à atividade neuronal e atuam predominantemente como mensageiros retrógrados, ligando-se a receptores CB1 localizados em terminais pré-sinápticos e reduzindo a liberação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios. Por meio desse mecanismo, o SEC modula a excitabilidade de circuitos neurais envolvidos no processamento do estresse, incluindo o hipotálamo, a amígdala, o hipocampo e o córtex pré-frontal (Morena et al., 2016; Hill et al., 2009).

Estudos demonstram que a redução dos níveis de AEA está associada à ativação inicial da resposta ao estresse e ao aumento da ansiedade, enquanto o aumento da sinalização mediada por 2-AG parece contribuir para o feedback adaptativo e para a terminação da ativação do eixo HHA. Em contrapartida, a exposição ao estresse crônico associa-se à redução da sinalização endocanabinóide e à *downregulation* de receptores CB1 em diferentes regiões cerebrais, favorecendo maior vulnerabilidade a alterações emocionais persistentes (Morena et al., 2016; Hill et al., 2009). Nesse viés, a modulação farmacológica do SEC emerge como uma estratégia terapêutica potencialmente relevante.

Entre os fitocanabinoides derivados da *C. sativa*, destaca-se o CBD, um dos principais compostos bioativos da planta, caracterizado pela ausência de efeitos psicotomiméticos e pelo crescente interesse científico em seu potencial terapêutico em diferentes condições neuropsiquiátricas (Campos et al., 2016; Atalay; Jarocka-Karpowicz; Skrzydlewska, 2020). Estudos pré-clínicos e clínicos indicam que o CBD apresenta amplo espectro farmacológico, incluindo propriedades ansiolíticas, antidepressivas, neuroprotetoras, imunomoduladoras e anti-inflamatórias, atribuídas à sua interação com múltiplos alvos moleculares envolvidos na regulação da neurotransmissão, da plasticidade sináptica e da resposta inflamatória (Campos et al., 2016; Linge et al., 2016; Atalay; Jarocka-Karpowicz; Skrzydlewska, 2020).

O CBD apresenta baixa afinidade direta pelos receptores canabinóides clássicos CB1 e CB2, exercendo seus efeitos por mecanismos indiretos e multifatoriais (Campos et al., 2016; Atalay; Jarocka-Karpowicz; Skrzydlewska, 2020). Entre esses mecanismos, destaca-se a modulação indireta do SEC por meio do aumento da disponibilidade de AEA, possivelmente por interferência em sua recaptação e/ou degradação mediada pela FAAH, favorecendo o aumento da sinalização endocanabinoide fisiológica (Bisogno et al., 2001; Henson et al., 2021). Além disso, evidências sugerem que o CBD pode atuar como modulador alostérico negativo do receptor CB1, alterando sua responsividade à ativação por ligantes endógenos ou exógenos (Laprairie et al., 2015; Henson et al., 2021).

Para além de sua interação com o SEC, o CBD apresenta perfil farmacológico pleiotrópico, interagindo com diferentes sistemas neurobiológicos implicados na regulação emocional e na resposta ao estresse. Entre esses alvos, destacam-se os receptores de serotonina 1A (5-HT1A), associados a efeitos ansiolíticos e antidepressivos; os receptores de potencial transitório vaniloide 1 (TRPV1),

relacionados à excitabilidade neuronal e à neuroplasticidade; e o receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR- γ), envolvido em mecanismos anti-inflamatórios e neuroprotetores (Campos et al., 2016; Linge et al., 2016; Atalay; Jarocka-Karpowicz; Skrzydlewska, 2020).

Evidências pré-clínicas têm demonstrado que o CBD apresenta efeitos compatíveis com perfil antidepressivo em diferentes modelos animais, incluindo reversão de anedonia, redução de comportamentos de desamparo e melhora de alterações comportamentais induzidas por estresse (Linge et al., 2016; Sales et al., 2019; Campos et al., 2016). Esses efeitos parecem envolver múltiplos mecanismos neurobiológicos, incluindo modulação da neurotransmissão serotoninérgica e glutamatérgica, com participação de 5-HT_{1A}, além do favorecimento de processos relacionados à neuroplasticidade, como aumento da sinalização do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e da expressão de proteínas sinápticas (Linge et al., 2016; Sales et al., 2018). Em conjunto, esses achados sugerem que o CBD pode contribuir para a restauração de alterações funcionais em circuitos neurais envolvidos na regulação emocional, particularmente em regiões límbicas e corticais frequentemente implicadas na fisiopatologia do TDM.

Considerando a crescente evidência do envolvimento da neuroinflamação, particularmente de mediadores como a IL-6, na fisiopatologia do TDM, a capacidade potencial do CBD de modular processos neurobiológicos e inflamatórios, e a relevância da amígdala na regulação emocional e na resposta ao estresse, esse composto desponta como potencial agente terapêutico no contexto do transtorno. Nesse cenário, a investigação de seus efeitos sobre o comportamento do tipo depressivo e sobre a expressão de IL-6 na amígdala mostra-se relevante para a compreensão de seus possíveis mecanismos de ação.

5 METODOLOGIA

5.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo integra um projeto de pesquisa de maior abrangência, previamente submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), sob o protocolo CEUA/UFFS nº 1974170225, em conformidade com as normas vigentes para pesquisa com animais. O parecer de aprovação encontra-se apresentado no Anexo A.

As pesquisadoras envolvidas na execução deste estudo pré-clínico realizaram um curso de capacitação em manejo de animais de laboratório, atendendo às exigências para a realização de pesquisas experimentais com modelos animais. Os certificados de conclusão encontram-se apresentados no Anexo B.

Todos os procedimentos experimentais foram conduzidos de modo a minimizar o sofrimento dos animais, seguindo os princípios dos 3Rs (*Replacement, Reduction and Refinement*).

5.2 MODELO EXPERIMENTAL

Foram utilizados ratos machos da linhagem Wistar, provenientes do Biotério Setorial da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *Campus* Chapecó (BIOCHUFFS). Os animais foram mantidos em ambiente controlado de temperatura (22 ± 1 °C), umidade ($55 \pm 5\%$) e ciclo claro-escuro de 12h, com acesso livre à água e ração padrão. Os animais foram alojados em grupos de 5 (cinco) animais por gaiola, exceto aqueles submetidos ao protocolo de IS, que permaneceram individualizados por 30 dias.

5.3 PROTOCOLO DE ESTRESSE PRECOCE

Para a indução de estresse precoce, foi utilizado um protocolo combinado de PM e IS, previamente validado em modelos de depressão em roedores (Ignácio et al., 2017). Durante o período neonatal, nos 10 (dez) primeiros dias, os filhotes do grupo experimental foram privados diariamente da mãe por um período de 3 (três) horas. Durante esse tempo, os filhotes foram alocados em gaiolas termicamente controladas,

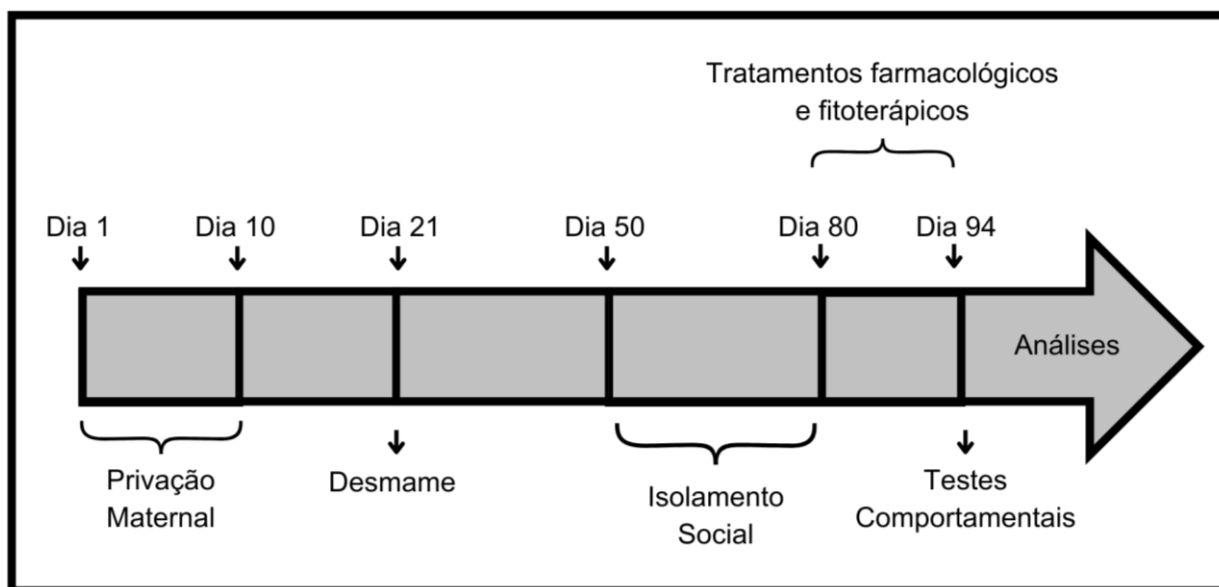
sem contato com a mãe ou outros estímulos externos. Os animais do grupo controle não foram submetidos à PM, permanecendo continuamente com suas mães na gaiola original.

Após esse período, o grupo experimental retornou ao convívio materno até o 21º (vigésimo primeiro) dia, quando ocorreu o desmame. A partir do 50º (quinquagésimo) dia, foi aplicado o protocolo de IS, no qual os animais foram mantidos em alojamento individual por 30 (trinta) dias consecutivos, a fim de simular ausência de suporte social durante a adolescência. Os animais do grupo controle não foram submetidos a qualquer procedimento de estresse, permanecendo em alojamento coletivo, em 5 (cinco) indivíduos por gaiola, durante todo o período experimental.

5.4 INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA

Após o término do IS, ou a partir do 80º dia no grupo controle, os animais foram submetidos ao tratamento farmacológico crônico por 14 (catorze) dias consecutivos (Figura 1). A administração foi realizada por via oral, por gavagem, uma vez ao dia.

Figura 1 – Desenho experimental



Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

Os animais foram distribuídos em grupos experimentais (n = 10 por grupo), organizados de acordo com o histórico de estresse e o tipo de intervenção recebida.

O tratamento consistiu na administração de óleo de CBD. A dose utilizada foi de 30 mg/kg, com base nos resultados da literatura científica (Shbiro et al., 2019).

Adicionalmente, foi incluído um grupo tratado com triglicerídeos de cadeia média (MCT), utilizado como veículo e controle negativo do experimento, bem como um grupo tratado com Escitalopram, um antidepressivo clássico da classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) (Pałasz et al., 2016), empregado como controle farmacológico positivo, conforme descrito na literatura (Farahbakhsh; Radahmadi, 2022; Firouzabadi et al., 2021; Grolli et al., 2023; Seo et al., 2017).

5.5 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram distribuídos em 4 (quatro) grupos experimentais, de acordo com a exposição ao estresse precoce e o tratamento farmacológico administrado (Tabela 1). São eles: sem estresse + MCT, utilizado como controle basal; PM + IS + MCT (10 ml/kg), utilizado como controle negativo; PM + IS + escitalopram (10 mg/kg), utilizado como controle positivo; PM + IS + CBD (30 mg/kg), utilizado como grupo experimental. Todos os grupos foram compostos exclusivamente por ratos machos, totalizando 10 animais por grupo, conforme o delineamento experimental.

Tabela 1 – Divisão dos grupos experimentais

Grupo	PM+IS	Papel no estudo	Fármaco	Dose
Sem estresse + veículo	não	controle basal	MCT	10ml/kg
Estresse + veículo	sim	controle negativo	MCT	10ml/kg
Estresse + escitalopram	sim	controle positivo	Escitalopram	10mg/kg
Estresse + CBD	sim	tratamento experimental	Óleo de CBD	30mg/kg

Fonte: Elaborado pelas autoras, 2026.

5.6 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LOCOMOTORA: TESTE DE CAMPO ABERTO

A atividade locomotora espontânea foi avaliada por meio do teste de campo aberto, conforme descrito por Réus et al. (2013), com o objetivo de verificar possíveis

alterações motoras induzidas pelos protocolos experimentais ou pelo tratamento com CBD, que pudessem interferir na interpretação dos testes comportamentais subsequentes. O teste foi realizado em aparato constituído por uma arena medindo 40 × 60 cm, delimitada por três paredes de madeira e uma parede frontal de vidro, com o assoalho dividido em nove retângulos iguais por linhas pretas. Cada animal foi colocado individualmente no centro da arena e autorizado a explorar livremente o ambiente por 5 minutos. Durante esse período, foram registrados os cruzamentos entre os quadrantes, como parâmetro de atividade locomotora, e o número de levantamentos (*rearing*), como medida de atividade exploratória.

5.7 AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL: BORRIFAÇÃO DE SACAROSE (*SPLASH TEST*)

O *splash test* foi utilizado para avaliar alterações comportamentais relacionadas ao autocuidado, *grooming* e motivação, parâmetros frequentemente associados a comportamento do tipo depressivo em modelos animais (Talty; Murphy; Vandevord, 2025). Trata-se de um teste amplamente empregado para investigar déficits comportamentais decorrentes de estressores, sendo sensível à ação de fármacos com potencial antidepressivo (Grolli et al., 2023).

Durante o teste, uma solução de sacarose foi borrifada sobre a região dorsal do animal, o que induziu comportamento de limpeza corporal (*grooming*). Após a aplicação, os animais foram observados individualmente por 5 (cinco) minutos, sendo registrado o tempo total despendido em *grooming*.

A redução do tempo de *grooming* foi interpretada como indicativa de prejuízo no autocuidado e na motivação, refletindo alterações comportamentais compatíveis com fenótipo depressivo. Por outro lado, o aumento desse comportamento após intervenções farmacológicas sugere um possível efeito modulador sobre tais alterações (Grolli et al., 2023; Talty; Murphy; Vandevord, 2025).

5.8 ANÁLISE BIOQUÍMICA: ELISA

Após a eutanásia, as amostras de amígdala foram coletadas e armazenadas a -80°C até o processamento. No dia anterior ao ensaio, as amostras foram descongeladas e homogeneizadas em solução salina tamponada com fosfato (PBS)

gelada na proporção de 1:9 (peso:volume), para obtenção do homogenato tecidual. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a $10.000 \times g$ por 15 minutos, sendo o sobrenadante utilizado para as análises.

Posteriormente, a concentração proteica total das amostras foi determinada em duplicata pelo método do ácido bicinconínico (BCA), utilizando o kit comercial *BCA Protein Concentration Determination Kit* (ELK Biotechnology, catálogo BC016). Considerando a faixa analítica do ensaio (125–2000 $\mu\text{g/mL}$), as amostras foram previamente diluídas em PBS (1:8) para adequação ao intervalo de leitura. A análise foi realizada com solução de trabalho preparada na proporção 50:1 entre as soluções A e B, conforme instruções do fabricante. Após incubação das amostras e padrões a 37°C por 30 minutos, a leitura da absorbância foi realizada em leitor de microplacas a 562 nm, permitindo a determinação da concentração proteica total por comparação com curva padrão.

A quantificação dos níveis de IL-6 foi realizada em duplicata por meio da técnica de ensaio imunoenzimático do tipo ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), utilizando kit comercial específico para IL-6 de rato (*Rat IL6 ELISA Kit*, ELK Biotechnology, catálogo ELK1158), baseado no princípio de imunensaio sanduíche.

Para o ensaio, foram adicionados 100 μL de amostras ou padrões aos poços da microplaca previamente revestida com anticorpo específico, seguidos de incubação a 37°C por 80 minutos. Após lavagem com tampão apropriado, foram adicionados 100 μL de anticorpo biotinilado específico, com incubação a 37°C por 50 minutos, seguidos de nova etapa de lavagem e adição de 100 μL de estreptavidina conjugada à peroxidase (HRP), com incubação por 50 minutos a 37°C . Após nova lavagem, foram adicionados 90 μL de substrato cromogênico tetrametilbenzidina (TMB), com incubação de 20 minutos a 37°C , protegida da luz. A reação foi interrompida com 50 μL de solução de parada, e a leitura da absorbância foi realizada imediatamente em leitor de microplacas a 450 nm.

A concentração de IL-6 foi determinada a partir da curva padrão fornecida pelo fabricante, com faixa de detecção entre 7,82 e 500 pg/mL . Os resultados foram normalizados pela concentração proteica total das amostras.

5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados por meio de análise de variância de uma via (*one-way ANOVA*), seguida do teste *post hoc* de Tukey para comparações múltiplas. As análises estatísticas foram realizadas no software GraphPad Prism, versão 9.3. Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (EPM), sendo considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$. Para representação dos níveis de significância, adotou-se: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; e **** $p < 0,0001$.

6 RESULTADOS

6.1 AVALIAÇÃO LOCOMOTORA NO TESTE DE CAMPO ABERTO

No teste de campo aberto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos experimentais quanto à atividade locomotora e exploratória, avaliadas pelo número de cruzamentos e levantamentos, respectivamente. Esses achados sugerem que os protocolos de estresse e o tratamento com CBD não promoveram alterações motoras capazes de interferir na interpretação dos demais testes comportamentais.

6.2 EFEITOS DO PROTOCOLO DE ESTRESSE PRECOCE NO SPLASH TEST

Os efeitos do estresse precoce e das intervenções farmacológicas sobre o comportamento do tipo depressivo foram avaliados por meio do *splash test*.

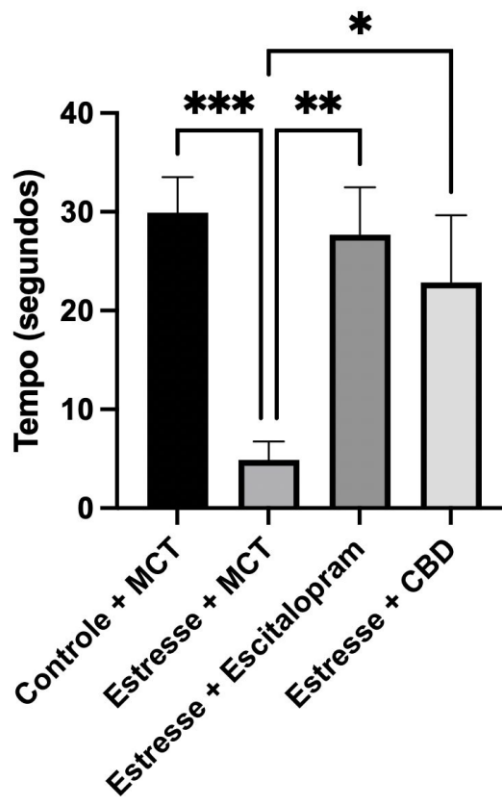
Observou-se redução significativa do tempo de *grooming* nos animais submetidos ao protocolo de estresse e tratados com MCT, quando comparados ao grupo controle + MCT ($***p < 0,001$).

O tratamento com escitalopram promoveu aumento significativo no tempo de *grooming* em relação ao grupo estresse + MCT ($**p < 0,01$). De forma semelhante, os animais tratados com CBD também apresentaram aumento significativo no tempo de *grooming* em comparação ao grupo estresse + MCT ($*p < 0,05$), equiparando-se ao grupo controle sem estresse.

Os dados obtidos estão apresentados na Figura 2.

Figura 2 – Tempo de *grooming* no *splash test*

Splash test - grooming (machos)



Fonte: Dados da pesquisa, 2026.

Nota: Efeitos do protocolo de estresse precoce e dos tratamentos com escitalopram e óleo de CBD sobre o tempo despendido em *grooming* durante o *splash test*. Os dados são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média e a significância estatística foi definida para valores de p de *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; e ****p < 0,0001.

6.3 EFEITOS DO ESTRESSE PRECOCE E DO TRATAMENTO SOBRE OS NÍVEIS DE INTERLEUCINA 6 NA AMÍGDALA

Os efeitos do protocolo de estresse precoce e das intervenções farmacológicas sobre os níveis de IL-6 na amígdala foram avaliados por meio da técnica de ELISA.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos controle + MCT e estresse + MCT, indicando que a exposição ao protocolo de estresse precoce (PM+IS) não alterou os níveis de IL-6 nessa região cerebral.

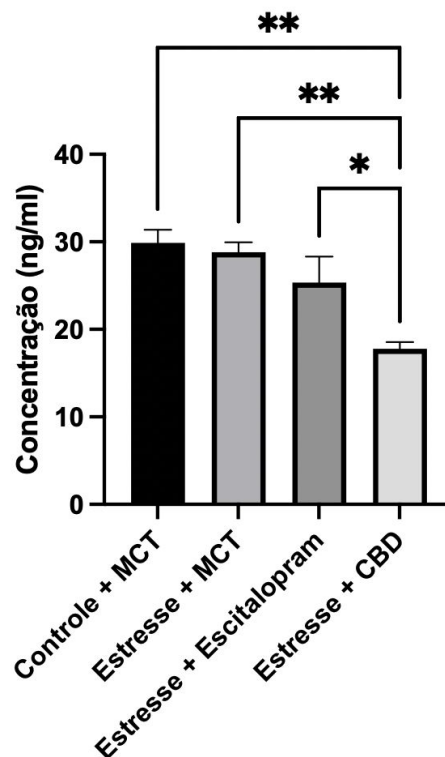
O tratamento com escitalopram também não promoveu alterações significativas em relação ao grupo estresse + MCT.

Em contraste, os animais tratados com CBD apresentaram redução significativa dos níveis de IL-6 em comparação aos grupos estresse + MCT (** $p < 0,01$), controle + MCT (** $p < 0,01$) e estresse + escitalopram (* $p < 0,05$).

Os resultados estão apresentados na Figura 3.

Figura 3 – Níveis de IL-6 na amígdala

ELISA - IL-6 (machos) - Amígdala - CBD



Fonte: Dados da pesquisa, 2026.

Nota: Efeitos do protocolo de estresse precoce e dos tratamentos com escitalopram e óleo de CBD sobre os níveis de IL-6 na amígdala de ratos machos adultos. Os dados são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média, e a significância estatística foi definida para valores de * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

7 DISCUSSÃO

O *splash test* é amplamente utilizado na avaliação de comportamentos relacionados ao autocuidado em modelos experimentais de transtornos do humor, sendo o comportamento de *grooming* considerado um índice de higiene e motivação comportamental. A redução desse comportamento tem sido associada a fenótipos do tipo depressivo, refletindo prejuízo em comportamentos espontâneos de autocuidado (Yalcin et al., 2011).

Os tratamentos com CBD e escitalopram mostraram eficácia na atenuação dos efeitos comportamentais induzidos pela PM + IS. Esses achados corroboram evidências da literatura que apontam o CBD como um potencial agente antidepressivo, com efeitos do tipo antidepressivo já demonstrados em modelos pré-clínicos, incluindo reversão de alterações comportamentais associadas à depressão (Campos et al., 2016; Linge et al., 2016).

Estudos prévios sugerem que os efeitos antidepressivos do CBD envolvem a modulação de múltiplos sistemas neurobiológicos relacionados à regulação emocional e à resposta ao estresse. Entre os mecanismos propostos, destacam-se suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, com potencial para modular a produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a IL-6, e atenuar processos de neuroinflamação associados à exposição crônica ao estresse (Atalay; Jarocka-Karpowicz; Skrzydlewska, 2020).

Considerando o crescente reconhecimento da neuroinflamação na fisiopatologia do TDM, esse mecanismo tem recebido atenção especial como possível via mediadora dos efeitos terapêuticos do CBD. Adicionalmente, o composto também pode atuar sobre a neurotransmissão serotoninérgica, especialmente por meio da ativação de receptores 5-HT_{1A}, mecanismo igualmente associado aos seus efeitos antidepressivos em modelos experimentais (Zanelati et al., 2010). Em conjunto, esses achados indicam que o CBD atua sobre múltiplos alvos moleculares implicados na resposta ao estresse e na regulação neuroimune, o que pode contribuir para explicar sua capacidade de influenciar citocinas mesmo em condições nas quais o estressor não tenha produzido alterações detectáveis nesses marcadores.

A melhora observada no grupo tratado com escitalopram reforça a validade do modelo experimental empregado, uma vez que esse fármaco é um antidepressivo amplamente estabelecido na prática clínica e frequentemente utilizado como controle

positivo em modelos experimentais de depressão. A reversão das alterações comportamentais induzidas pelo estresse sugere que o protocolo utilizado foi sensível à detecção de respostas farmacológicas antidepressivas.

A ausência de alterações significativas na atividade locomotora no teste de campo aberto sugere que os efeitos observados nos demais testes comportamentais não podem ser atribuídos a alterações motoras inespecíficas induzidas pelos protocolos de estresse ou pelo tratamento com CBD. Esse achado reforça a interpretação de que as alterações comportamentais observadas refletem, de fato, mudanças associadas ao fenótipo tipo depressivo.

Além das alterações comportamentais, este estudo avaliou os níveis de IL-6 na amígdala, considerando o papel dos processos neuroinflamatórios na fisiopatologia do TDM (Miller; Raison, 2016; Köhler et al., 2017). A amígdala foi selecionada como região de interesse em razão de seu papel central na integração de respostas emocionais e neuroendócrinas ao estresse, bem como por sua reconhecida participação em circuitos neurais implicados na fisiopatologia dos transtornos depressivos (Drevets; Price; Furey, 2008; Roozendaal; McEwen; Chatterji, 2009).

Diferentemente do esperado, a exposição ao protocolo de PM+IS não promoveu alteração significativa nos níveis de IL-6 em comparação ao grupo controle, sugerindo que, nas condições experimentais adotadas, as alterações comportamentais observadas podem não estar diretamente associadas a modificações detectáveis desse marcador inflamatório específico na amígdala. Esse achado pode estar relacionado ao caráter dinâmico e heterogêneo da resposta neuroinflamatória ao estresse, a qual pode variar conforme o tipo e duração do estressor, o tempo decorrido até a coleta das amostras e a região cerebral analisada (Calcia et al., 2016). A ausência de alterações detectáveis de IL-6 na amígdala, contudo, não exclui a participação da IL-6 em outras regiões cerebrais ou de outros mediadores inflamatórios ou de alterações neuroimunes em outras regiões cerebrais potencialmente envolvidas na resposta ao estresse.

Apesar do protocolo de estresse não ter promovido alterações significativas nos níveis de IL-6, o tratamento com CBD promoveu redução significativa dessa citocina na amígdala, enquanto o escitalopram não produziu efeito semelhante. Esse resultado reforça evidências da literatura acerca das propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras do CBD, incluindo sua capacidade de modular mediadores pró-inflamatórios (Campos et al., 2016; Atalay; Jarocka-Karpowicz; Skrzydlewska, 2020).

Os efeitos do escitalopram sobre marcadores inflamatórios apresentam resultados heterogêneos na literatura, variando conforme o modelo experimental, região cerebral analisada e estado inflamatório basal. Alguns estudos demonstraram redução do RNA mensageiro (mRNA) da IL-6 no hipotálamo de ratos submetidos ao modelo de déficit de escape crônico após tratamento com escitalopram (Benatti et al., 2018), enquanto estudos em humanos reportam ausência de alterações significativas na IL-6 plasmática após tratamento prolongado (Halaris et al., 2015), apesar da melhora clínica. A ausência de modulação de IL-6 na amígdala pelo escitalopram no presente estudo pode também estar relacionada à especificidade regional da resposta anti-inflamatória desse fármaco. Considerando que ambos os tratamentos promoveram melhora comportamental, mas apenas o CBD modulou significativamente os níveis de IL-6, é plausível que seus efeitos terapêuticos envolvam mecanismos neurobiológicos parcialmente distintos, sugerindo que a ação do CBD possa incluir um componente imunomodulador adicional não observado com o escitalopram nas condições experimentais deste estudo.

Esta pesquisa apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos achados. Inicialmente, a utilização exclusiva do *splash test* restringe a caracterização do fenótipo comportamental, uma vez que outros paradigmas experimentais poderiam complementar a avaliação de diferentes dimensões comportamentais associadas ao TDM, como desesperança comportamental e alterações locomotoras. Além disso, a avaliação da resposta neuroinflamatória concentrou-se exclusivamente na quantificação de IL-6 na amígdala. Embora essa citocina seja amplamente implicada na fisiopatologia do TDM e na resposta ao estresse, a neuroinflamação constitui um processo complexo e multifatorial, envolvendo diversos mediadores inflamatórios, vias de sinalização e interações celulares que não foram contemplados neste estudo. Da mesma forma, a análise restrita à amígdala limita uma compreensão mais abrangente das alterações neurobiológicas associadas ao modelo experimental, considerando que outras regiões cerebrais diretamente envolvidas na fisiopatologia dos transtornos depressivos, como o hipocampo e o córtex pré-frontal, também podem apresentar alterações relevantes.

A ausência de diferenças significativas nos níveis de IL-6 entre os grupos controle e estresse levanta questionamentos acerca dos mecanismos biológicos subjacentes às alterações comportamentais observadas. É importante considerar que

a resposta neuroinflamatória ao estresse pode apresentar cinética temporal específica, com picos de expressão de citocinas que podem não coincidir com o momento da coleta das amostras. Além disso, alterações em outros mediadores inflamatórios, como TNF- α e IL-1 β , ou em marcadores de ativação microglial poderiam estar presentes mesmo na ausência de alterações detectáveis de IL-6. Complementarmente, embora a neuroinflamação represente um mecanismo importante na resposta ao estresse, outros processos, como alterações neuroendócrinas, modificações na neurotransmissão e adaptações em circuitos neurais relacionados à regulação emocional, também podem estar envolvidos e merecem investigação em estudos futuros.

Por fim, os mecanismos moleculares envolvidos nos efeitos observados com o CBD não foram diretamente investigados neste estudo, de modo que a interpretação de seu potencial efeito imunomodulador baseia-se na associação entre os achados experimentais e evidências previamente descritas na literatura. Embora existam evidências pré-clínicas consistentes demonstrando efeitos antidepressivos do CBD em modelos animais, ainda não há ensaios clínicos controlados publicados especificamente avaliando seu uso no TDM em humanos (Kirkland et al., 2022). Reforçando essa limitação translacional, uma revisão recente concluiu que as evidências ainda são insuficientes para recomendar substâncias derivadas da *C. sativa* ou canabinóides para tratamento de qualquer transtorno psiquiátrico (Hsu et al., 2026). Apesar disso, achados pré-clínicos promissores sustentam a relevância da continuidade dessas investigações, incluindo efeitos antidepressivos de início rápido, observados 30 (trinta) minutos após administração única em modelos animais (Linge et al., 2016), bem como efeitos sustentados por até 7 (sete) dias após dose única (Sales et al., 2019). Nesse contexto, a ausência de evidências clínicas robustas não invalida o potencial terapêutico do CBD, mas evidencia a necessidade de ensaios clínicos bem delineados, randomizados e controlados, capazes de estabelecer sua eficácia e segurança no TDM. Adicionalmente, estudos futuros poderão se beneficiar de múltiplas regiões cerebrais e da investigação mais aprofundada dos mecanismos moleculares envolvidos na ação do CBD em modelos de estresse precoce.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A exposição sequencial à PM no período neonatal e ao IS na adolescência foi capaz de induzir alterações comportamentais compatíveis com comportamento do tipo depressivo em ratos machos Wistar adultos, evidenciadas pela redução do comportamento de *grooming* no *splash test*. Embora esse protocolo não tenha promovido alterações significativas nos níveis de IL-6 na amígdala, os achados comportamentais reforçam o impacto da exposição a estressores em fases críticas do desenvolvimento sobre desfechos relacionados aos transtornos depressivos.

Os tratamentos com CBD e escitalopram demonstraram eficácia na reversão dos comportamentos do tipo depressivo induzidos pelo protocolo experimental. No entanto, apenas o tratamento com CBD promoveu redução significativa dos níveis de IL-6 na amígdala, sugerindo que seus efeitos terapêuticos possam envolver mecanismos neurobiológicos adicionais, incluindo possível modulação de processos neuroinflamatórios.

Esses resultados contribuem para a compreensão dos efeitos do estresse precoce sobre alterações comportamentais associadas aos transtornos depressivos e reforçam o potencial terapêutico do CBD como estratégia promissora em modelos experimentais relacionados ao estresse. Além disso, destacam a importância da investigação de múltiplos mecanismos biológicos envolvidos na resposta ao estresse e na ação de intervenções farmacológicas, contribuindo para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais direcionadas e eficazes.

REFERÊNCIAS

- ABATE, B. B.; SENDEKIE, A. K.; MERCHAW, A.; ABEBE, G. K.; AZMERAW, M.; ALAMAW, A. W.; ZEMARIAM, A. B.; KITAW, T. A.; KASSAW, A.; WODAYNEW, T.; KASSIE, A. M.; YILAK, G.; KASSA, M. A. Adverse childhood experiences are associated with mental health problems later in life: an umbrella review of systematic reviews and meta-analysis. **Neuropsychobiology**, v. 84, n. 1, p. 48–64, 2025. DOI: 10.1159/000542392.
- AKIF, A.; KADIR, M. F.; ISLAM, M. R. Interleukins in major depressive disorder: lessons from autoimmune diseases and pathways to clinical translation. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 32, n. 2, p. e70791, 2026. DOI: 10.1002/cns.70791.
- AKIL, H.; NESTLER, E. J. The neurobiology of stress: vulnerability, resilience, and major depression. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 120, 2023. DOI: 10.1073/pnas.2312662120.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5-TR**. 5. ed. rev. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2022. Disponível em: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787>. Acesso em: 20 mar. 2026.
- ANDA, R. F.; FELITTI, V. J.; BREMNER, J. D.; WALKER, J. D.; WHITFIELD, C.; PERRY, B. D.; DUBE, S. R.; GILES, W. H. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood: a convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 256, n. 3, p. 174–186, 2006. DOI: 10.1007/s00406-005-0624-4.
- ATALAY, S.; JAROCKA-KARPOWICZ, I.; SKRZYDLEWSKA, E. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. **Antioxidants**, v. 9, n. 1, 2020. DOI: 10.3390/antiox9010021.
- BAUMEISTER, D.; AKHTAR, R.; CIUFOLINI, S.; PARIANTE, C. M.; MONDELLI, V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . **Molecular Psychiatry**, v. 21, n. 5, p. 642–649, 2016. DOI: 10.1038/mp.2015.67.
- BENATTI, C.; ALBONI, S.; BLOM, J. M. C.; MENDLEWICZ, J.; TASCEDDA, F.; BRUNELLO, N. Molecular changes associated with escitalopram response in a stress-based model of depression. **Psychoneuroendocrinology**, v. 87, p. 74–82, 2018. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.10.011.
- BERTOLLO, A. G. **Efeito intergeracional do estresse na infância sobre comportamentos tipo depressivos e função dos glicocorticóides no núcleo accumbens: potencial terapêutico da *Centella asiatica***. 2024. Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas) — Universidade Federal da Fronteira Sul, Chapecó, 2024.

BISOGNO, T.; HANUS, L.; DE PETROCELLIS, L.; TCHILIBON, S.; PONDE, D. E.; BRANDI, I.; SCHIANO MORIELLO, A.; DAVIS, J. B.; MECHOULAM, R.; DI MARZO, V. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. **British Journal of Pharmacology**, v. 134, n. 4, p. 845–852, 2001. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704327.

CALCIA, M. A.; BONSALE, D. R.; BLOOMFIELD, P. S.; SELVARAJ, S.; BARICHELLO, T.; HOWES, O. D. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. **Psychopharmacology**, v. 233, n. 9, p. 1637–1650, 2016. DOI: 10.1007/s00213-016-4218-9.

CAMPOS, A. C.; FOGAÇA, M. V.; SONEGO, A. B.; GUIMARÃES, F. S. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 119–127, 2016. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.033.

CHAPMAN, D. P.; WHITFIELD, C. L.; FELITTI, V. J.; DUBE, S. R.; EDWARDS, V. J.; ANDA, R. F. Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. **Journal of Affective Disorders**, v. 82, n. 2, p. 217–225, 2004. DOI: 10.1016/j.jad.2003.12.013.

COHODES, E. M.; KITT, E. R.; BASKIN-SOMMERS, A.; GEE, D. G. Influences of early-life stress on frontolimbic circuitry: harnessing a dimensional approach to elucidate the effects of heterogeneity in stress exposure. **Developmental Psychobiology**, v. 63, n. 2, p. 153–172, 2021. DOI: 10.1002/dev.21969.

DANESE, A.; MCEWEN, B. S. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. **Physiology & Behavior**, v. 106, n. 1, p. 29–39, 2012. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.08.019.

DANTZER, R.; O'CONNOR, J. C.; FREUND, G. G.; JOHNSON, R. W.; KELLEY, K. W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, n. 1, p. 46–56, 2008. DOI: 10.1038/nrn2297.

DJORDJEVIC, J.; DJORDJEVIC, A.; ADZIC, M.; RADOJCIC, M. B. Effects of chronic social isolation on Wistar rat behavior and brain plasticity markers. **Neuropsychobiology**, v. 66, n. 2, p. 112–119, 2012. DOI: 10.1159/000338605.

DREVETS, W. C.; PRICE, J. L.; FUREY, M. L. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. **Brain Structure and Function**, v. 213, n. 1–2, p. 93–118, 2008. DOI: 10.1007/s00429-008-0189-x.

DUMAN, R. S.; MONTEGGIA, L. M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. **Biological Psychiatry**, v. 59, n. 12, p. 1116–1127, 2006. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013.

FARAHBAKHSH, Z.; RADAHMADI, M. The protective effects of escitalopram on synaptic plasticity in the CA1 region of chronically stressed and non-stressed male

rats. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 82, n. 8, p. 748–758, 2022. DOI: 10.1002/jdn.10224.

FELGER, J. C.; LOTRICH, F. E. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. **Neuroscience**, v. 246, p. 199–229, 2013. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.04.060.

FIROUZABADI, N.; ALIMORADI, N.; NAJAFIZADEH, M.; NAJAFIZADEH, P. Effect of escitalopram on an acetic acid-induced ulcerative colitis model. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 48, p. 782–790, 2021. DOI: 10.1111/1440-1681.13474.

GARCÍA-JUÁREZ, M.; CAMACHO-MORALES, A. Defining the role of anti- and pro-inflammatory outcomes of interleukin-6 in mental health. **Neuroscience**, v. 492, p. 32–46, 2022. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2022.03.020.

GREEN, J. G.; MCLAUGHLIN, K. A.; BERGLUND, P. A.; GRUBER, M. J.; SAMPSON, N. A.; ZASLAVSKY, A. M.; KESSLER, R. C. Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. **Archives of General Psychiatry**, v. 67, n. 2, p. 113–123, 2010. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.186.

GROLI, R. E.; BERTOLLO, A. G.; BEHENCK, J. P.; DE ARAUJO BORBA, L.; PLISSARI, M. E.; SOARES, S. J. B.; MANICA, A.; DA SILVA JOAQUIM, L.; PETRONILHO, F.; QUEVEDO, J.; BAGATINI, M. D.; RÉUS, G. Z.; IGNÁCIO, Z. M. Quetiapine effect on depressive-like behaviors, oxidative balance, and inflammation in serum of rats submitted to chronic stress. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 396, n. 7, p. 1423–1433, 2023. DOI: 10.1007/s00210-023-02406-8.

HAKAMATA, Y.; HORI, H.; MIZUKAMI, S.; IZAWA, S.; YOSHIDA, F.; MORIGUCHI, Y.; HANAKAWA, T.; INOUE, Y.; TAGAYA, H. Blunted diurnal interleukin-6 rhythm is associated with amygdala emotional hyporeactivity and depression: a modulating role of gene-stressor interactions. **Frontiers in Psychiatry**, v. 14, p. 1196235, 2023. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1196235.

HALARIS, A.; MYINT, A.-M.; SAVANT, V.; MERESH, E.; LIM, E.; GUILLOU, G.; DUBRA HOPPENSTEADT, D.; FAREED, J.; SINACORE, J. Does escitalopram reduce neurotoxicity in major depression? **Journal of Psychiatric Research**, v. 66–67, p. 118–126, 2015. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.04.026.

HAMILTON, J. P.; ETKIN, A.; FURMAN, D. J.; LEMUS, M. G.; JOHNSON, R. F.; GOTLIB, I. H. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of baseline activation and neural response data. **American Journal of Psychiatry**, v. 169, n. 7, p. 693–703, 2012. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.11071105.

HAROON, E.; RAISON, C. L.; MILLER, A. H. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, n. 1, p. 137–162, 2012. DOI: 10.1038/npp.2011.205.

HEIM, C.; NEMEROFF, C. B. Neurobiology of early life stress: clinical studies. **Seminars in Clinical Neuropsychiatry**, v. 7, n. 2, p. 147–159, 2002. DOI: 10.1053/scnp.2002.33127.

HEIM, C.; NEWPORT, D. J.; MLETZKO, T.; MILLER, A. H.; NEMEROFF, C. B. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. **Psychoneuroendocrinology**, v. 33, n. 6, p. 693–710, 2008. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.03.008.

HENSON, J. D.; VITETTA, L.; QUEZADA, M.; HALL, S. Enhancing endocannabinoid control of stress with cannabidiol. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 24, p. 5852, 2021. DOI: 10.3390/jcm10245852.

HERMAN, J. P.; OSTRANDER, M. M.; MUELLER, N. K.; FIGUEIREDO, H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 29, n. 8, p. 1201–1213, 2005. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2005.08.006.

HILL, M. N.; GORZALKA, B. B. The endocannabinoid system and the treatment of mood and anxiety disorders. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**, v. 8, n. 6, p. 451–458, 2009. DOI: 10.2174/187152709789824660.

HIRSCHFELD, R. M. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 61, suppl. 6, p. 4–6, 2000.

HSU, M.; SHAH, A.; JORDAN, A.; GOLD, M. S.; HILL, K. P. Therapeutic use of cannabis and cannabinoids: a review. **JAMA**, v. 335, n. 4, p. 345–359, 2026. DOI: 10.1001/jama.2025.19433.

IERACI, A.; MALLEI, A.; POPOLI, M. Social isolation stress induces anxious-depressive-like behavior and alterations of neuroplasticity-related genes in adult male mice. **Neural Plasticity**, 2016, 6212983. DOI: 10.1155/2016/6212983.

IGNÁCIO, Z. M.; RÉUS, G. Z.; ABELAIRA, H. M.; MACIEL, A. L.; DE MOURA, A. B.; MATOS, D.; DEMO, J. P.; DA SILVA, J. B. I.; GAVA, F. F.; VALVASSORI, S. S.; CARVALHO, A. F.; QUEVEDO, J. Quetiapine treatment reverses depressive-like behavior and reduces DNA methyltransferase activity induced by maternal deprivation. **Behavioural Brain Research**, v. 320, p. 225–232, 2017. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.11.044.

JANAK, P. H.; TYE, K. M. From circuits to behaviour in the amygdala. **Nature**, v. 517, n. 7534, p. 284–292, 2015. DOI: 10.1038/nature14188.

KIRKLAND, A. E.; FADUS, M. C.; GRUBER, S. A.; GRAY, K. M.; WILENS, T. E.; SQUEGLIA, L. M. A scoping review of the use of cannabidiol in psychiatric disorders. **Psychiatry Research**, v. 308, p. 114347, 2022. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.114347.

KÖHLER, C. A.; FREITAS, T. H.; MAES, M.; DE ANDRADE, N. Q.; LIU, C. S.; FERNANDES, B. S.; STUBBS, B.; SOLMI, M.; VERONESE, N.; HERRMANN, N.; RAISON, C. L.; MILLER, B. J.; LANCTÔT, K. L.; CARVALHO, A. F. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies.

Acta Psychiatrica Scandinavica, v. 135, n. 5, p. 373–387, 2017. DOI: 10.1111/acps.12698.

KRISHNAN, V.; NESTLER, E. J. The molecular neurobiology of depression. **Nature**, v. 455, n. 7215, p. 894–902, 2008. DOI: 10.1038/nature07455.

LAM, R. W.; KENNEDY, S. H.; ADAMS, C.; BAHJI, A.; BEAULIEU, S.; BHAT, V.; BLIER, P.; BLUMBERGER, D. M.; BRIETZKE, E.; CHAKRABARTY, T.; DO, A.; FREY, B. N.; GIACOBBE, P.; GRATZER, D.; GRIGORIADIS, S.; HABERT, J.; HUSAIN, M. I.; ISMAIL, Z.; MCGIRR, A.; MCINTYRE, R. S.; MICHALAK, E. E.; MÜLLER, D. J.; PARIKH, S. V.; QUILTY, L. C.; RAVINDRAN, A. V.; RAVINDRAN, N.; RENAUD, J.; ROSENBLAT, J. D.; SAMAAAN, Z.; SARAF, G.; SCHADE, K.; SCHAFFER, A.; SINYOR, M.; SOARES, C. N.; SWAINSON, J.; TAYLOR, V. H.; TOURJMAN, S. V.; UHER, R.; VAN AMERINGEN, M.; VAZQUEZ, G.; VIGOD, S.; VOINESKOS, D.; YATHAM, L. N.; MILEV, R. V. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 update on clinical guidelines for management of major depressive disorder in adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023: mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. **Canadian Journal of Psychiatry**, v. 69, n. 9, p. 641–687, 2024. DOI: 10.1177/07067437241245384.

LAPRAIRIE, R. B.; BAGHER, A. M.; KELLY, M. E. M.; DENOVAN-WRIGHT, E. M. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 20, p. 4790–4805, 2015. DOI: 10.1111/bph.13250.

LEDOUX, J. The amygdala. **Current Biology**, v. 17, n. 20, p. R868–R874, 2007. DOI: 10.1016/j.cub.2007.08.005.

LINGE, R.; JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, L.; CAMPA, L.; PILAR-CUÉLLAR, F.; VIDAL, R.; PAZOS, A.; ADELL, A.; DÍAZ, Á. 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. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.12.017.

LUPIEN, S. J.; MCEWEN, B. S.; GUNNAR, M. R.; HEIM, C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 6, p. 434–445, 2009. DOI: 10.1038/nrn2639.

MAERCKER, A.; CLOITRE, M.; BACHEM, R.; SCHLUMPF, Y. R.; KHOURY, B.; HITCHCOCK, C.; BOHUS, M. Complex post-traumatic stress disorder. **The Lancet**, v. 400, n. 10345, p. 60–72, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00821-2.

MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **The Lancet**, v. 392, n. 10161, p. 2299–2312, 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.

MANZONI, O. J.; MANDUCA, A.; TREZZA, V. Therapeutic potential of cannabidiol polypharmacology in neuropsychiatric disorders. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 46, n. 2, p. 145–162, 2025. DOI: 10.1016/j.tips.2024.12.005.

MARX, W.; PENNINX, B. W. J. H.; SOLMI, M.; FURUKAWA, T. A.; FIRTH, J.; CARVALHO, A. F.; BERK, M. Major depressive disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 9, n. 1, 2023. DOI: 10.1038/s41572-023-00454-1.

MAYER, S. E.; PECKINS, M.; KUHLMAN, K. R.; RAJARAM, N.; LOPEZ-DURAN, N. L.; YOUNG, E. A.; ABELSON, J. L. The roles of comorbidity and trauma exposure and its timing in shaping HPA axis patterns in depression. **Psychoneuroendocrinology**, v. 120, 104776, 2020. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104776.

MCGOWAN, P. O.; KATO, T. Epigenetics in mood disorders. **Environmental Health and Preventive Medicine**, v. 13, n. 1, p. 16–24, 2008. DOI: 10.1007/s12199-007-0002-0.

MEHTA, N. D.; HAROON, E.; XU, X.; WOOLWINE, B. J.; LI, Z.; FELGER, J. C. Inflammation negatively correlates with amygdala-ventromedial prefrontal functional connectivity in association with anxiety in patients with depression: preliminary results. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 73, p. 725–730, 2018. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.07.026.

MERKULOV, V. M.; MERKULOVA, T. I.; BONDAR, N. P. Mechanisms of brain glucocorticoid resistance in stress-induced psychopathologies. **Biochemistry (Moscow)**, v. 82, n. 3, p. 351–365, 2017. DOI: 10.1134/S0006297917030142.

MILLER, A. H.; RAISON, C. L. Immune system contributions to the pathophysiology of depression. **Focus**, v. 6, n. 1, p. 36–45, 2008. DOI: 10.1176/foc.6.1.foc36.

MILLER, A. H.; RAISON, C. L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 1, p. 22–34, 2016. DOI: 10.1038/nri.2015.5.

MORENA, M.; PATEL, S.; BAINS, J. S.; HILL, M. N. Neurobiological interactions between stress and the endocannabinoid system. **Neuropsychopharmacology**, v. 41, n. 1, p. 80–102, 2016. DOI: 10.1038/npp.2015.166.

NELSON, C. A.; SCOTT, R. D.; BHUTTA, Z. A.; HARRIS, N. B.; DANESE, A.; SAMARA, M. Adversity in childhood is linked to mental and physical health throughout life. **The BMJ**, v. 371, 2020. DOI: 10.1136/bmj.m3048.

NESTLER, E. J.; HYMAN, S. E. Animal models of neuropsychiatric disorders. **Nature Neuroscience**, v. 13, n. 10, p. 1161–1169, 2010. DOI: 10.1038/nn.2647.

PAŁASZ, A.; SUSZKA-ŚWITEK, A.; FILIPCZYK, Ł.; BOGUS, K.; ROJCZYK, E.; WORTHINGTON, J.; KRZYSTANEK, M.; WIADERKIEWICZ, R. Escitalopram affects spexin expression in the rat hypothalamus, hippocampus and striatum. **Pharmacological Reports**, v. 68, n. 6, p. 1326–1331, 2016. DOI: 10.1016/j.pharep.2016.09.002.

PARIANTE, C. M.; LIGHTMAN, S. L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. **Trends in Neurosciences**, v. 31, n. 9, p. 464–468, 2008. DOI: 10.1016/j.tins.2008.06.006.

RESSLER, K. J.; MAYBERG, H. S. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. **Nature Neuroscience**, v. 10, p. 1116–1124, 2007. DOI: 10.1038/nn1944.

RESSLER, K. J. Amygdala activity, fear, and anxiety: modulation by stress. **Biological Psychiatry**, v. 67, n. 12, p. 1117–1119, 2010. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.04.027.

RÉUS, G. Z.; ABELAIRA, H. M.; DOS SANTOS, M. A. B.; FRIES, A.; TOMAZ, D. B.; NEOTTI, M.; LIRANÇO, J. L.; GUBERT, C.; BARTH, M.; KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J. Ketamine and imipramine in the nucleus accumbens regulate histone deacetylation induced by maternal deprivation and are critical for associated behaviors. **Behavioural Brain Research**, v. 256, p. 451–456, 2013. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.08.034.

ROOZENDAAL, B.; MCEWEN, B. S.; CHATTERJI, S. Stress, memory and the amygdala. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 6, p. 423–433, 2009. DOI: 10.1038/nrn2651.

SALES, A. J.; FOGAÇA, M. V.; SARTIM, A. G.; PEREIRA, V. S.; WEGENER, G.; GUIMARÃES, F. S.; JOCA, S. R. L. 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. DOI: 10.1007/s12035-018-1143-4.

SEO, M. K.; CHOI, C. M.; MCINTYRE, R. S.; CHO, H. Y.; LEE, C. H.; MANSUR, R. B.; LEE, Y.; LEE, J. H.; KIM, Y. H.; PARK, S. W.; LEE, J. G. Effects of escitalopram and paroxetine on mTORC1 signaling in the rat hippocampus under chronic restraint stress. **BMC Neuroscience**, v. 18, n. 1, 2017. DOI: 10.1186/s12868-017-0357-0.

SHBIRO, L.; HEN-SHOVAL, D.; HAZUT, N.; RAPPS, K.; DAR, S.; ZALSMAN, G.; MECHOULAM, R.; WELLER, A.; SHOVAL, G. Effects of cannabidiol in males and females in two different rat models of depression. **Physiology & Behavior**, v. 201, p. 59–63, 2019. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.12.019.

SHEN, S.-Y.; LIANG, L.-F.; SHI, T.-L.; SHEN, Z.-Q.; YIN, S.-Y.; ZHANG, J.-R.; LI, W.; MI, W.-L.; WANG, Y.-Q.; ZHANG, Y.-Q.; YU, J. Microglia-derived interleukin-6 triggers astrocyte apoptosis in the hippocampus and mediates depression-like behavior. **Advanced Science**, v. 12, p. 2412556, 2025. DOI: 10.1002/advs.202412556.

STENZ, L.; SCHECHTER, D. S.; SERPA, S. R.; PAOLONI-GIACOBINO, A. Intergenerational transmission of DNA methylation signatures associated with early life stress. **Current Genomics**, v. 19, n. 8, p. 665–675, 2018. DOI: 10.2174/1389202919666171229145656.

TALTY, C.-E.; MURPHY, S.; VANDEVORD, P. **Splash Test in Adult Rats**, v1, 2025. DOI: 10.17504/protocols.io.n2bvj9em5lk5/v1.

TAKAHASHI, M.; SHELTON, R. C. From trauma to depression: structural, synaptic, epigenetic, and molecular pathways linking early stress to lifelong vulnerability. **Frontiers in Psychiatry**, v. 16, p. 1666599, 2025. DOI: 10.3389/fpsyt.2025.1666599.

TEICHER, M. H.; SAMSON, J. A. Annual research review: enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 57, n. 3, p. 241–266, 2016. DOI: 10.1111/jcpp.12507.

THE LANCET PSYCHIATRY. Global Burden of Disease 2021: mental health messages. **The Lancet Psychiatry**, v. 11, p. 573, 2024.

TING, E. Y. C.; YANG, A. C.; TSAI, S. J. Role of interleukin-6 in depressive disorder. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 6, 2020. DOI: 10.3390/ijms21062194.

TROUBAT, R.; BARONE, P.; LEMAN, S.; DESMIDT, T.; CRESSANT, A.; ATANASOVA, B.; BRIZARD, B.; EL HAGE, W.; SURGET, A.; BELZUNG, C.; CAMUS, V. Neuroinflammation and depression: a review. **European Journal of Neuroscience**, v. 53, n. 1, p. 151–171, 2021. DOI: 10.1111/ejn.14720.

VARGAS, J.; JUNCO, M.; GOMEZ, C.; LAJUD, N. Early life stress increases metabolic risk, HPA axis reactivity, and depressive-like behavior when combined with postweaning social isolation in rats. **PLoS ONE**, v. 11, n. 9, e0162665, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0162665.

VEZZANI, A.; VIVIANI, B. Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. **Neuropharmacology**, v. 96, p. 70–82, 2015. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.027.

VITALIS, T.; VERNEY, C. Stress during the first 1,000 days of life in humans, when everything begins. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 20, 2026. DOI: 10.3389/fnhum.2026.1781545.

WEISS, M. J. S.; WAGNER, S. H. What explains the negative consequences of adverse childhood experiences on adult health? Insights from cognitive and neuroscience research. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 14, n. 4, p. 356–360, 1998. DOI: 10.1016/S0749-3797(98)00011-7.

WILLNER, P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: history, evaluation and usage. **Neurobiology of Stress**, v. 6, p. 78–93, 2017. DOI: 10.1016/j.ynstr.2016.08.002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and other common mental disorders: global health estimates**. Geneva: World Health Organization, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>. Acesso em: 16 maio 2026.

YALCIN, I.; BOHREN, Y.; WALTISPERGER, E.; SAGE-CIOCCA, D.; YIN, J. C.; FREUND-MERCIER, M. J.; BARROT, M. A time-dependent history of mood disorders in a murine model of neuropathic pain. **Biological Psychiatry**, v. 70, n. 10, p. 946–953, 2011. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.07.017.

ZANELATI, T. V.; BIOJONE, C.; MOREIRA, F. A.; GUIMARÃES, F. S.; JOCA, S. R. L. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT_{1A} receptors. **British Journal of Pharmacology**, v. 159, n. 1, p. 122–128, 2010. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00521.x.

ANEXO A – Parecer de aprovação da CEUA



Universidade Federal da Fronteira Sul

Comissão de Ética no
Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Envolvimento da imunofilina FKBP51 com o efeito protetor dos óleos a base de canabidiol e full espectro sobre comportamentos tipo depressivos e mecanismos biológicos associados em roedores submetidos ao estresse durante o neurodesenvolvimento", protocolada sob o CEUA nº 1974170225 (no processo), sob a responsabilidade de **Zuleide Maria Ignácio e equipe; Zuleide Maria Ignácio; Nicolay Glembotzky; Laysa Anacleto Schuh; Kelli Maria Kreuz; Marina Kipper; Amanda Gollo Bertollo; Maiqueli Eduarda Dama Mingoti** - 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/UFS) na reunião de 10/06/2025.

We certify that the proposal "Involvement of the immunophilin FKBP51 in the protective effect of cannabidiol-based and full-spectrum oils on depression-like behaviors and associated biological mechanisms in rodents subjected to stress during neurodevelopment.", utilizing 360 Heterogenics rats (males and females), protocol number CEUA 1974170225 (no process), under the responsibility of **Zuleide Maria Ignácio and team; Zuleide Maria Ignácio; Nicolay Glembotzky; Laysa Anacleto Schuh; Kelli Maria Kreuz; Marina Kipper; Amanda Gollo Bertollo; Maiqueli Eduarda Dama Mingoti** - 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/UFS) in the meeting of 06/10/2025.

Finalidade da Proposta: Pesquisa (Acadêmica)

Vigência da Proposta: de 04/2025 a 03/2028 Área: Ciências Biológicas

Origem: Aplicável ao Biotério

Espécie: Ratos heterogênicos

Linhagem: Wistar

sexo: Machos e Fêmeas

Idade: 0 a 95 dias

Quantidade: 360

Peso: 6 a 400 g

Realeza, 10 de junho 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-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal da Fronteira Sul



ANEXO B – Certificados do curso de manejo de animais de laboratório

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró-Reitoria de Extensão

Certificado

Certificamos que Joana Perardt
 CPF 071.716.969-36
 atuou como Participante do(a) Curso de Manejo de Animais de Laboratório para Alunos de Graduação - Edição XI - 2024
 realizado no período de 16/01/2025 a 31/02/2025
 Carga horária: 45 horas, com aproveitamento
 Esta atividade está amparada pelo Projeto de Extensão intitulado: Curso Básico para Capacitação em Ética e Manejo de
 Animais de Laboratório Protocolo: 202414901

TÓPICOS ABORDADOS
 Fundamentos Básicos de Ética e Bioética, dignidade animal e Princípio dos 3Rs;
 Noções básicas de delineamento experimental e a importância do cálculo do tamanho amostral;
 Legislação nacional referente ao uso de animais em ensino e pesquisa científica;
 Definição, significado e importância dos Métodos Alternativos ao uso de animais em ensino e pesquisa científica;
 Definição de bem-estar animal e seus indicadores;
 Definições, critérios e desafios na escolha do modelo animal;
 Noções básicas de biologia e comportamento do modelo animal;
 Definição, reconhecimento, medidas preventivas e monitoramento de dor, estresse e sofrimento e noções básicas de
 anestesia e analgesia;
 Técnicas humanitárias para manipulação, contenção, transporte e procedimentos experimentais utilizando de animais;
 Pontos finais humanitários e Eutanásia.

Coordenador: Carlos Rogerio Tonussi

UFSC - PROEX
 Campus Reitor João David Ferreira Lima
 Florianópolis - Santa Catarina - Brasil
 CNPJ: 83.899.526/0001-82



Ministério da Saúde
 FIOCRUZ
 Fundação Oswaldo Cruz

CERTIFICADO DE CONCLUSÃO

A Fundação Oswaldo Cruz, por meio da Unidade Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos, certifica que o(a) aluno(a),

Rafaella Peixoto Abreu Da Silva

documento: 034.850.530-45, concluiu o curso livre **Iniciação em Ciência em Animais de Laboratório (1ª Oferta)**
 com duração de 30 hora(s), obtendo desempenho de 88% , no período de 08/04/2025 a 24/04/2025.
 Rio de Janeiro / RJ, 24/04/2025.








Documento emitido digitalmente pelo [Campus Virtual da FioCruz](#), código para consulta de autenticidade: [\\$1\\$hxE/](#)
[https://campusvirtual.fiocruz.br/gestao/cursos/portal/cyf-node-30225-submission-6534/\\$1\\$hxE/](https://campusvirtual.fiocruz.br/gestao/cursos/portal/cyf-node-30225-submission-6534/1hxE/)