

EFEITO DO COMPOSTO ATIVO CANABIDIOL SOBRE COMPORTAMENTOS TIPO DEPRESSIVOS EM ANIMAIS SUBMETIDOS A ESTRESSE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

KELLI MARIA KREUZ ¹, MAIQUELI EDUARDA DAMA MINGOTI ², MARINA KIPPER ³, NICOLY GLEMBOTZKY ⁴, LAYSA ANACLETO SCHUH ⁵, BRUNNA VARELA ⁶, ZULEIDE MARIA IGNÁCIO ⁷

1 Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição grave com grande impacto na qualidade de vida. Estímulos estressores precoces, como a privação materna (PM) (Ignácio *et al.*, 2017), e a falta de suporte social na vida adulta, representada pelo isolamento social (IS) (Djordjevic *et al.*, 2010), estão associados ao surgimento e agravamento do TDM. Além disso, experiências adversas na infância também contribuem para a resistência aos tratamentos antidepressivos (Sabawoon *et al.*, 2022; Tunnard *et al.*, 2014).

O hipocampo, estrutura cerebral fundamental para a regulação do humor e da cognição, é sensível ao estresse e à exposição a drogas psicoativas, apresentando redução da neurogênese nessas condições (Binder; Scharfman, 2004). A limitada eficácia de antidepressivos tradicionais, como o escitalopram, tem impulsionado a busca por terapias alternativas, incluindo compostos derivados da *Cannabis sativa*, como o canabidiol (CBD).

O CBD interage com os receptores endocanabinoides CB1 e CB2, além de canais iônicos, receptores acoplados à proteína G e receptores nucleares (Howlett *et al.*, 2002; Kano *et al.*, 2009). O CB1 é amplamente expresso no sistema nervoso central, especialmente no hipocampo, onde participa da regulação da neurogênese. Já o CB2 está mais envolvido na modulação de processos inflamatórios e imunológicos, mas também exerce funções neurológicas relevantes. Ambos integram o sistema endocanabinoide (SEC), que regula funções como dor, resposta imunológica, apetite, metabolismo, humor e estresse (Zou; Kumar,

1Graduanda do curso de enfermagem da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Chapecó, grupo de Pesquisa Neurociência Translacional, Clínica e Epidemiológica - NeuroTCE, kellikreuz@gmail.com

2Enfermeira. Mestranda em Ciências Biomédicas, UFFS, campus Chapecó

3Graduanda de enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Chapecó.

4Graduanda de enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Chapecó.

5Graduanda de enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Chapecó.

6Biomédica e mestre em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Chapecó.

7Doutora em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Chapecó, **Orientadora**

2018).

2 Objetivos

Avaliar o efeito do estresse de privação maternal (PM) e do isolamento social (IS) por meio dos parâmetros de mobilidade e imobilidade no teste de natação forçada e campo aberto, além de avaliar o potencial terapêutico do tratamento crônico com óleos de canabidiol isolado e de espectro completo da *Cannabis sativa* em ratos machos adultos.

3 Metodologia

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UFFS, sob o protocolo CEUA/UFFS nº 5042181124. Os animais foram divididos em 5 grupos, composto por 22 animais, sendo 11 machos e 11 fêmeas: controle sem estresse + veículo; PM + veículo; PM + escitalopram (10 mg/kg); PM + óleo de *Cannabis sativa* de espectro completo (1 mg/kg); PM + óleo de *Cannabis sativa* com canabidiol isolado (30 mg/kg). Os animais foram submetidos à PM por 10 dias após o nascimento e IS do dia 50 ao dia 80 de idade. Depois de 80 dias de vida, os animais foram submetidos ao tratamento crônico por 14 dias e, ao final, foram submetidos aos testes de campo aberto (Tejada; Chaim; Morato, 2018) e de natação forçada (Porsolt *et al.*, 1977). Após a conclusão dos testes comportamentais, os animais foram submetidos à anestesia inalatória utilizando isoflurano (3 ml), administrado em sistema aberto por meio de algodão embebido, para a coleta das estruturas cerebrais. A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Para comparações entre grupos, foi aplicada a análise de variância one-way (ANOVA), seguida do teste post-hoc de Tukey para análises múltiplas, adotando um nível de significância de $p < 0,05$. Os dados são expressos como média \pm erro padrão da média (EPM), e os níveis de significância são representados como * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$. Todas as análises foram realizadas no software PRISMA 9.0.0.

4 Resultados e Discussão

No teste de campo aberto, foram avaliados os efeitos da PM, IS e dos tratamentos com canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo full spectrum (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg),

conforme apresentado na Figura 1. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos controle e aqueles submetidos à PM e IS. Da mesma forma, não se verificou alterações relevantes na atividade locomotora, mensurada pelos cruzamentos e levantamentos. Dessa forma, os modelos de estresse e os tratamentos empregados não exerceram influência expressiva sobre o comportamento exploratório e motor dos animais.

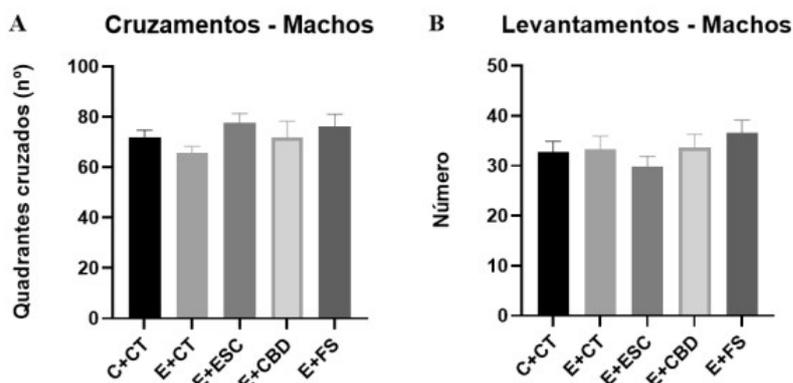


Figura 1. Atividade locomotora dos ratos machos no campo aberto. Efeitos do estresse induzido por PM e IS e dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo full spectrum (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) na atividade motora exploratória de ratos machos. A análise estatística foi realizada por meio de ANOVA one-way. **A** - Número médio de quadrantes cruzados por animal. Sem significância ($F = 1,255$; $p = 0,3025$). **B** - Número médio de levantamentos por animal. Sem significância ($F = 0,9869$; $p = 0,4248$). Dados expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). Grupos: **C** = Controle; e **E** = Estresse; Tratamentos: **CT** = veículo; **ESC** = escitalopram (10 mg/kg); **CBD** = óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg); e **FS** = óleo full spectrum (1 mg/kg)

No teste de natação forçada com ratos machos, observou-se diferença significativa no tempo de imobilidade entre os grupos experimentais. A exposição à PM e ao IS promoveu aumento desse parâmetro em relação ao grupo controle. O escitalopram e o canabidiol isolado reduziram significativamente o tempo de imobilidade, aproximando-se dos níveis do grupo controle. Já o óleo full spectrum não teve efeito significativo. Não houve diferença nos parâmetros de escalada e nado.

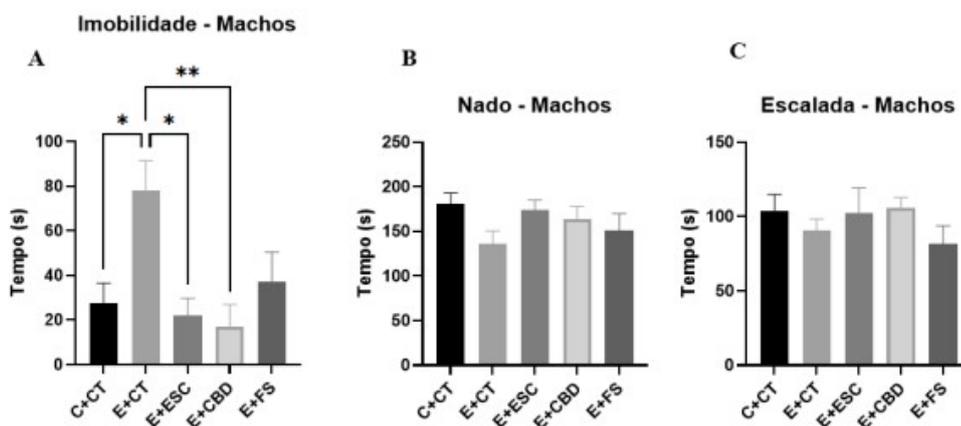


Figura 2. Teste de nado forçado nos ratos machos. Efeitos do estresse induzido por privação maternal (PM) e isolamento social (IS) e dos tratamentos com óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg), óleo full spectrum (1 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) no comportamento de natação forçada dos ratos machos. A análise estatística foi realizada por meio de ANOVA one-way. **A** - Tempo de imobilidade. Diferença significativa entre os grupos ($F = 4,503$; $p = 0,0062$). PM e IS aumentaram significativamente o tempo de imobilidade em comparação ao grupo controle (C+CT vs. E+CT, $p = 0,0157$). Os tratamentos com escitalopram ($p = 0,0145$) e óleo de canabidiol isolado ($p = 0,0049$) reduziram significativamente o tempo de imobilidade. O óleo full spectrum não teve efeito significativo ($p = 0,1497$). **B** - Tempo de nado ativo. Sem diferenças significativas entre os grupos ($F = 0,6669$; $p = 0,6205$). **C** - Tempo de escalada. Sem diferenças significativas entre os grupos ($F = 0,1284$; $p = 0,9714$). Dados expressos como média \pm erro padrão da média (EPM), e significância estatística definida para valores de p de $*p < 0,05$ e $**p < 0,01$. Grupos: **C** = Controle; **E** = Estresse; Tratamentos: **CT** = veículo; **ESC** = escitalopram (10 mg/kg); **CBD** = óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg); **FS** = óleo full spectrum (1 mg/kg).

5 Conclusão

Os resultados desta pesquisa mostram que a PM e o IS provocam alterações comportamentais compatíveis com fenótipos depressivos, evidenciando a importância desses modelos para o estudo de transtornos psiquiátricos associados ao estresse precoce (Cryan; Holmes, 2005). Em ratos machos, PM e IS aumentaram significativamente o tempo de imobilidade no teste de nado forçado, indicando comportamento depressivo. O tratamento com óleo de canabidiol isolado (CBD, 30 mg/kg) mostrou-se eficaz na reversão de comportamentos depressivos, promovendo redução significativa do tempo de imobilidade, em concordância com achados previamente descritos na literatura (Fogaça *et al.*, 2015). Por outro lado, o óleo full spectrum (1 mg/kg) e o escitalopram (10 mg/kg) não demonstraram efeitos significativos nesse parâmetro. A ausência de efeitos significativos dos tratamentos sobre a atividade locomotora indica que as alterações comportamentais observadas não resultam de alterações na motricidade geral, reforçando a especificidade dos efeitos antidepressivos testados.

Referências Bibliográficas

IGNÁCIO Z.M, Réus GZ, Abelaira HM, Maciel AL, de Moura AB, Matos D, Demo JP, da Silva JB, Gava FF, Valvassori SS, Carvalho AF, Quevedo J. Quetiapine treatment reverses depressive-like behavior and reduces DNA methyltransferase activity induced by maternal deprivation. **Behav Brain Res.** 2017; 320:225-232.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nº de Registro no sistema Prisma: PES-2024-0540

Financiamento

