

EFEITO DO ÓLEO A BASE DE CANABIDIOL SOBRE COMPORTAMENTOS TIPO DEPRESSIVOS E NEUROPROTEÇÃO EM ANIMAIS SUBMETIDOS A ESTRESSE NA INFÂNCIA.

NICOLY GLEMBOTZKY^{1,2}, MAIQUELI EDUARDA DAMA MINGOTI^{2,5}, KELLI MARIA KREUZ^{2,3}, LAYSA ANACLETO SCHUH^{2,3}, AMANDA GOLLO BERTOLLO^{2,6}, RAFAELLA PEIXOTO ABREU DA SILVA^{2,4}, HANS FIEDLER BASTOS RIEVERS^{2,4}, FERNANDA PILATTI^{2,7}, MARIELI PHILIPPSSEN^{2,8}, ZULEIDE MARIA IGNÁCIO^{2,9/}

1 Introdução

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um dos principais problemas de saúde pública, estando frequentemente associado à exposição ao estresse durante a infância. O estresse na infância pode provocar alterações neurobiológicas persistentes e aumentar a vulnerabilidade ao desenvolvimento do TDM (Solek et al., 2019). Em modelos experimentais, a privação maternal (PM) e o isolamento social (IS) reproduzem aspectos do estresse precoce e promovem alterações comportamentais semelhantes às observadas na depressão (Ignácio et al., 2017; Djordjevic et al., 2012; Vargas et al., 2016).

Apesar da disponibilidade de antidepressivos na prática clínica, muitos pacientes apresentam resposta insuficiente ao tratamento. Nesse contexto, o canabidiol (CBD), um dos principais compostos medicinais da *Cannabis sativa*, tem sido investigado como uma alternativa terapêutica devido às suas propriedades antidepressivas e neuroprotetoras (Campos et al., 2016).

O CBD atua por meio da modulação do sistema endocanabinoide e da interação com

1 Graduanda em Enfermagem, UFFS, *Campus* Chapecó (nicolylembotzky@gmail.com)

2 Grupo de Pesquisa Neurociência Translacional, Clínica e Epidemiológica - NeuroTCE

3 Enfermeira, UFFS, *Campus* Chapecó

4 Graduando em Medicina, UFFS, *Campus* Chapecó

5 Enfermeira, Mestre em Ciências Biomédicas, UFFS, *Campus* Chapecó

6 Enfermeira, Mestre em Ciências Biomédicas (UFFS), estudante de Doutorado em Neurociências (UFSC)

7 Biomédica, mestranda em Ciências Biomédicas, UFFS, *Campus* Chapecó

8 Psicóloga, mestranda em Ciências Biomédicas, UFFS, *Campus* Chapecó

9 Doutora em Ciências da Saúde, UFFS, *Campus* Chapecó, **Orientadora.**

mecanismos relacionados à neurotransmissão e à neuroplasticidade, podendo reduzir as alterações induzidas pelo estresse precoce (Sales et al., 2019; Zou; Kumar, 2018). Dessa forma, o presente estudo avaliou o potencial terapêutico do CBD sobre comportamento tipo depressivo e proteção neuronal em ratos submetidos à PM nos primeiros dias de vida e ao IS na adolescência.

2 Objetivo Geral

Investigar o efeito do tratamento crônico com o composto ativo CBD da espécie *Cannabis sativa* sobre comportamentos tipo depressivos e proteção neuronal em ratos machos submetidos a estresse no início da vida e na adolescência.

2.1 Objetivos Específicos

- Avaliar comportamentos tipo depressivos em ratos adultos machos submetidos a estresse de privação maternal (PM) nos primeiros dias de vida e isolamento social (IS) na adolescência;
- Avaliar a expressão do marcador fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo de ratos adultos machos submetidos a estresse de privação maternal (PM) nos primeiros dias de vida e isolamento social (IS) na adolescência;
- Avaliar o efeito do tratamento crônico com óleo a base do composto ativo canabidiol nos possíveis comportamentos tipo depressivos a partir do estresse de PM e IS;
- Avaliar o efeito do tratamento crônico com óleo a base do composto ativo canabidiol na expressão do BDNF no hipocampo de ratos adultos machos submetidos a estresse de privação maternal (PM) nos primeiros dias de vida e isolamento social (IS) na adolescência.

3 Metodologia

Foi realizado estudo experimental com ratos Wistar machos provenientes do Biotério Setorial da UFFS (BIOCHUFFS), seguindo a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica (DBCA), conforme a Resolução Normativa CONCEA nº 55/2022, e as recomendações para roedores da Resolução Normativa CONCEA nº 33/2016, alterada pela RN nº 35/2017, além dos princípios éticos do COBEA (1991). O estudo foi aprovado pela CEUA/UFFS, sob CEUA nº 1974170225 (ID 000855), em 10 de junho de 2025. Os animais foram submetidos à privação maternal nos primeiros 10 dias

pós-natais e ao isolamento social por 30 dias a partir do 50º dia de vida. Posteriormente, foram distribuídos em quatro grupos ($n = 10/\text{grupo}$): controle, estresse + veículo, estresse + escitalopram (10 mg/kg) e estresse + CBD (30 mg/kg), com tratamento por gavagem durante 14 dias. Foram realizados o teste de campo aberto (TCA) e o teste de natação forçada (TNF). Após teste de Shapiro-Wilk, os dados foram analisados por ANOVA one-way, seguida de Tukey, considerando $p < 0,05$ como significante. Foi utilizado o programa PRISMA 9.3.0.

4 Resultados e Discussão

O protocolo de estresse precoce foi eficaz em induzir alterações comportamentais compatíveis com um fenótipo tipo depressivo, evidenciadas pelo aumento do tempo de imobilidade no TNF. O tratamento com CBD reduziu significativamente esse parâmetro, indicando efeito tipo antidepressivo.

Os efeitos da PM, do IS e dos tratamentos com CBD isolado (30 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg) foram avaliados no TNF. Houve aumento significativo do tempo de imobilidade nos animais submetidos ao estresse de PM e IS ($F = 4,503$; $p = 0,0062$), enquanto os tratamentos com escitalopram e CBD isolado reduziram significativamente esse comportamento. Não foram observadas diferenças entre os grupos nos parâmetros de escalada e tempo de nado ativo. Esses achados reforçam o potencial terapêutico do CBD no tratamento de alterações comportamentais induzidas pelo estresse precoce (Campos et al., 2016; Sales et al., 2019).

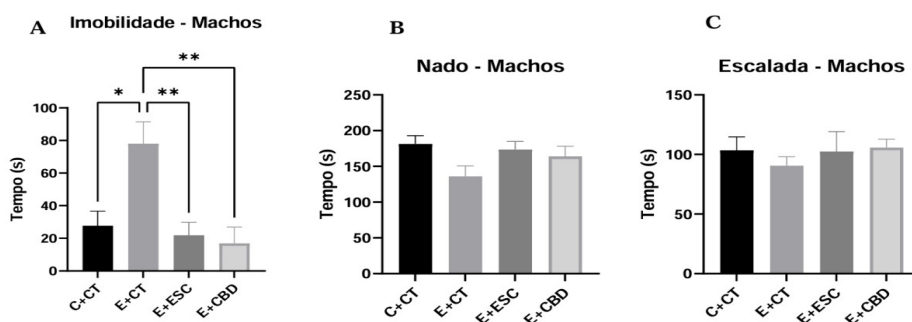


Figura 02. Efeitos da privação maternal (PM), do isolamento social (IS) e dos tratamentos com canabidiol isolado (30 mg/kg), e escitalopram (10 mg/kg) no Teste de Natação Forçada. Houve aumento significativo do tempo de imobilidade nos animais estressados ($F = 4,503$; $p = 0,0062$), revertido pelos tratamentos com escitalopram e canabidiol isolado. Não foram observadas diferenças no tempo de nado ativo e de escalada. Dados expressos como média $\pm$ EPM ($n = 11/\text{grupo}$; $p < 0,05$).

A ausência de alterações locomotoras demonstra que a redução do tempo de imobilidade

no Teste de Natação Forçada não decorreu de aumento da atividade motora, mas de um efeito específico do canabidiol sobre o comportamento tipo depressivo (Cryan; Mombereau, 2004).

A análise dos níveis de BDNF no hipocampo de machos demonstrou redução significativa no grupo estressado tratado com veículo (E+CT) em comparação ao controle (C+CT) ($p = 0,0164$). Entretanto, não foram observadas diferenças significativas entre o grupo E+CT e os tratamentos com escitalopram, CBD isolado ou óleo full spectrum, indicando que os tratamentos não promoveram alterações significativas nos níveis de BDNF.

Níveis de BDNF no hipocampo - Machos

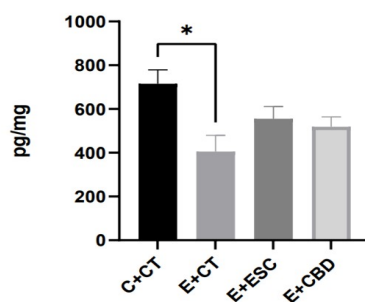


Imagem 01: Níveis de BDNF (pg/mg) no hipocampo de ratos machos. O protocolo de estresse (PM e IS) reduziu significativamente os níveis de BDNF no grupo E+CT em relação ao controle (C+CT vs. E+CT, $p = 0,0164$). Nenhum dos tratamentos apresentou efeito de reversão estatisticamente significativo em comparação com o grupo E+CT. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média (EPM), e significância estatística definida para valores de p de $*p < 0,05$ e $**p < 0,01$. Grupos ($n = 5/\text{grupo}$): C = Controle; E = Estresse; Tratamentos: CT = veículo; ESC = escitalopram (10 mg/kg); CBD = óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg).

5 Conclusão

O modelo experimental empregado foi eficaz em reproduzir alterações comportamentais compatíveis com sintomas depressivos decorrentes da exposição ao estresse precoce. O tratamento crônico com canabidiol promoveu redução significativa do comportamento tipo depressivo avaliado pelo Teste de Natação Forçada, sem alterar a atividade locomotora dos animais no Teste de Campo Aberto.

Os resultados reforçam o potencial terapêutico do canabidiol como alternativa promissora para o tratamento do TDM associado à exposição ao estresse durante o desenvolvimento. Além disso, os achados contribuem para a compreensão dos mecanismos envolvidos na ação antidepressiva do CBD e incentivam a realização de novos estudos voltados à elucidação de seus efeitos neurobiológicos e sua futura aplicação clínica.

Referências Bibliográficas:

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

CRYAN, J. F.; MOMBÉREAU, C. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Molecular Psychiatry*, London, v. 9, n. 4, p. 326-357, 2004.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações. Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. Resolução Normativa CONCEA nº 33, de 18 de novembro de 2016. Baixa o capítulo “Roedores e lagomorfos mantidos em instalações de instituições de ensino ou pesquisa científica”. Brasília, DF, 2016.

DJORDJEVIC, A. et al. Effects of chronic social isolation on Wistar rat behavior and brain plasticity. *Behavioural Brain Research*, Amsterdam, v. 235, n. 2, p. 312-319, 2012.

IGNÁCIO, Z. M. et al. Maternal deprivation induces depressive-like behavior and alters neurobiological mechanisms in rats. *Behavioural Brain Research*, Amsterdam, v. 301, p. 24-33, 2017.

SALES, A. J. et al. Cannabidiol induces rapid and sustained antidepressant-like effects through increased BDNF signaling and synaptogenesis in the prefrontal cortex. *Molecular Neurobiology*, New York, v. 56, n. 2, p. 1070-1081, 2019.

SOLEK, C. M. et al. Maternal separation and the developmental origins of depression. *Behavioural Brain Research*, Amsterdam, v. 363, p. 29-42, 2019.

VARGAS, J. et al. Early life stress and social isolation increase depressive-like behavior and HPA axis reactivity in rats. *Neuroscience Letters*, Amsterdam, v. 619, p. 114-120, 2016.

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

Palavras-chave: Privação maternal. Isolamento social. Sistema endocanabinoide. Modelo experimental. Transtorno depressivo maior.

Nº de Registro no sistema Prisma: PES-2025-0324

Financiamento: Universidade Federal da Fronteira Sul.