

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

Maiqueli Eduarda Dama Mingoti

Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) e bolsista do CAPES

Laysa Anacleto Schuh

Graduanda do Curso de Enfermagem da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)

Marina Kipper

Graduanda do Curso de Enfermagem da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)

Kelli Maria Kreuz

Graduanda do Curso de Enfermagem da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)

Nicolý Glembotzky

Graduanda do Curso de Enfermagem da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)

Chaiane Lunelli Saretro

Graduanda do Curso de Farmácia da Universidade Comunitária da Região de Chapecó

Brunna Varela

Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)

Zuleide Maria Ignácio

Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)
zuleide@uffs.edu.br

1. Introdução

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição psiquiátrica grave, cujo tratamento se torna um desafio quando associado à exposição a estressores no início da vida (APA, 2013). Tais adversidades são um fator crucial não apenas para o desenvolvimento do TDM, mas também para a resistência aos tratamentos (Sabawoon et al., 2022). A Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) representa um desafio clínico significativo devido à persistência dos sintomas depressivos mesmo após múltiplas intervenções terapêuticas (Sabawoon et al., 2022).

Diante da limitada eficácia dos antidepressivos convencionais para a DRT, a busca por novas estratégias farmacológicas é justificada. Nesse sentido, o sistema endocanabinoide surge como um alvo promissor, por seu papel central na regulação do humor, do estresse e da neuroplasticidade (Zou; Kumar, 2018). O hipocampo, uma estrutura cerebral diretamente implicada na depressão, possui alta densidade de

receptores canabinoides e é influenciado pelo Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), essencial para a sobrevivência e plasticidade neuronal (Binder; Scharfman, 2004). Compostos da *Cannabis sativa*, como o canabidiol (CBD), demonstram um possível potencial terapêutico por suas propriedades ansiolíticas, antidepressivas e neuroprotetoras (Elsaid; Kloiber; Le Foll, 2019).

A elucidação desses mecanismos representa uma contribuição de significativa relevância social, pois pode fundamentar o desenvolvimento de terapias mais eficazes para indivíduos refratários aos tratamentos convencionais. Nesse contexto, o presente estudo buscou investigar se o tratamento crônico com óleos de canabidiol isolado e de espectro completo é capaz de reverter alterações comportamentais análogas à depressão, induzidas por um protocolo de privação maternal e isolamento social em ratos machos e fêmeas.

2. Metodologia

O presente estudo experimental *in vivo* utilizou ratos Wistar de ambos os sexos (n=11/grupo), submetidos a protocolo de estresse de privação maternal por 3 horas diárias durante os primeiros 10 dias de vida, seguido de 30 dias de isolamento social na fase jovem. Após o período de estresse, os animais foram tratados cronicamente por 14 dias, via oral. Os animais foram divididos em cinco grupos (N=11 para cada grupo de machos e fêmeas): C+CT = Sem estresse + veículo; E+CT = Estresse + veículo; E+ESC = Estresse + Escitalopram (10mg/kg); E+CBD = Estresse + Óleo de *Cannabis sativa* com Canabidiol isolado (CBD 30 mg/kg); E+FS = Estresse + Óleo de *Cannabis sativa* full spectrum (CBD FS 1 mg/kg). Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA), UFFS, SC, Brasil, sob o protocolo 0201182019.

Ao final do tratamento, os animais foram submetidos a teste comportamentais tanto para avaliar a atividade locomotora no Campo Aberto e a depressão no Teste de Natação Forçada. Os dados foram analisados através da ANOVA de uma via e teste Pós hoc de Tukey. Todos os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média, e a significância estatística foi definida para valores de p de $*p<0,05$, e $**p<0,01$.

3. Resultados preliminares e discussão

A análise do comportamento no campo aberto não revelou alterações significativas na atividade locomotora, número de cruzamentos e levantamentos, em ratos machos ou fêmeas, tanto em decorrência do estresse quanto dos tratamentos. Este achado indica que os efeitos observados no teste subsequente não são um artefato de alterações motoras ou sedação.

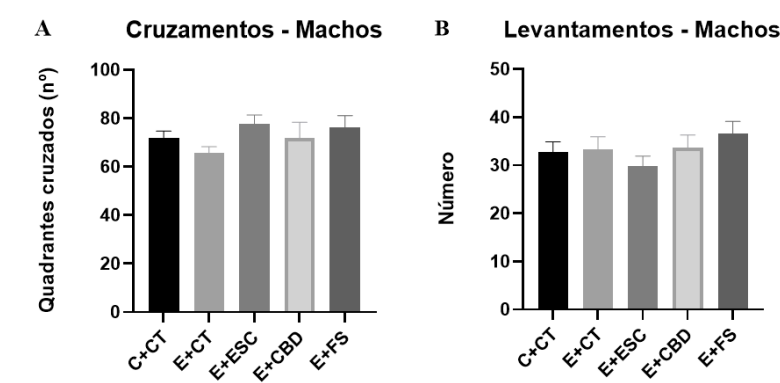


Figura 1: Fig. Atividade locomotora de machos no campo aberto. O estresse de PM + IS não alterou a atividade locomotora, e os tratamentos com escitalopram, óleo de CBD isolado e óleo full spectrum também não modificaram este comportamento ($p>0,05$).

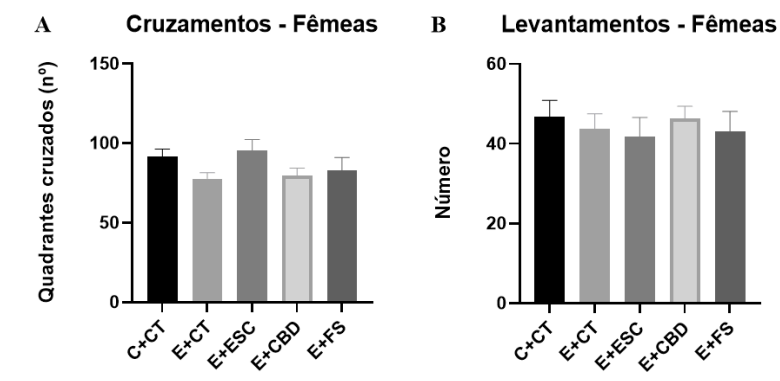


Figura 2. Atividade locomotora de fêmeas no campo aberto. O estresse de PM + IS e os tratamentos subsequentes não alteraram significativamente a atividade locomotora das fêmeas ($p>0,05$).

No teste de nado forçado, o protocolo de estresse combinando privação maternal e isolamento social foi eficaz em induzir um fenótipo análogo à depressão, verificado pelo aumento significativo do tempo de imobilidade em ambos os sexos quando comparados ao grupo controle não estressado, corroborando a validade do modelo experimental (Cryan; Holmes, 2005).

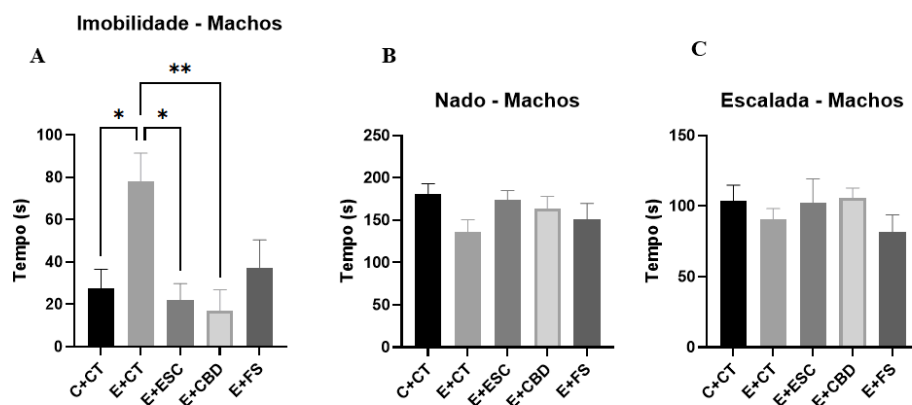


Fig. 4. Efeito da PM e IS no teste de nado forçado em machos. O estresse aumentou a imobildade ($p<0,05$), e os tratamentos com escitalopram ($p<0,05$) e óleo de CBD isolado ($p<0,01$) reverteram esta alteração, enquanto o óleo *full spectrum* não teve efeito significativo ($p>0,05$).

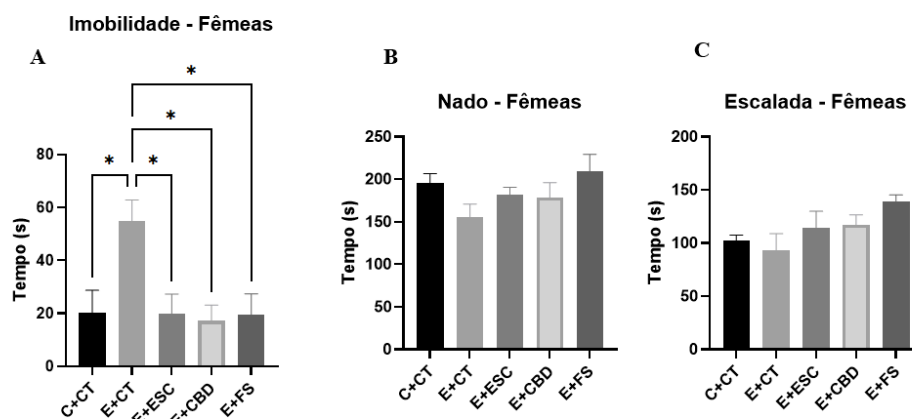


Fig. 5. Efeito da PM e IS no teste de nado forçado em fêmeas. O estresse aumentou a imobildade ($p<0,05$), e todos os tratamentos, escitalopram ($p<0,05$), óleo de CBD isolado ($p<0,05$) e óleo *full spectrum* ($p<0,05$), foram eficazes em reverter esta alteração.

Em relação às intervenções terapêuticas, o tratamento com o escitalopram (10 mg/kg) e com o óleo de canabidiol isolado (30 mg/kg) reverteu eficazmente o comportamento depressivo, reduzindo de forma significativa a imobildade em machos e fêmeas. A eficácia do CBD pode ser associada à modulação da via serotoninérgica via receptores 5-HT_{1A} (De Gregorio *et al.* 2028). No tratamento com o óleo de espectro completo (1 mg/kg) observou-se uma resposta sexo-dependente. O tratamento foi eficaz em reduzir a imobildade nas fêmeas, mas não nos machos, o que se alinha à literatura sobre a influência de fatores hormonais no sistema endocanabinoide (Ney et al., 2018)



4. Considerações finais

Este estudo demonstrou que o estresse precoce induz comportamentos análogos à depressão e ansiedade, os quais foram revertidos por tratamentos com óleos de *Cannabis sativa*. O canabidiol (CBD) isolado (30 mg/kg) foi eficaz em ambos os sexos, enquanto o óleo de espectro completo (1 mg/kg) apresentou um efeito terapêutico sexo-dependente, beneficiando apenas as fêmeas. Os resultados reforçam o potencial dos canabinoides e sublinham a importância de considerar o sexo como variável em estudos de transtornos psiquiátricos.

Referências

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. Fifth Editioned. [S. l.]: American Psychiatric Association, 2013.

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

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.

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

NEY, L. J.; MATTHEWS, A.; BRUNO, R.; FELMINGHAM, K. L. Modulation of the endocannabinoid system by sex hormones: Implications for posttraumatic stress disorder. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 94, p. 302-320, nov. 2018.

ELSAID, Sonja; KLOIBER, Stefan; LE FOLL, Bernard. Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders: A review of pre-clinical and clinical findings. In: **PROGRESS IN MOLECULAR BIOLOGY AND TRANSLATIONAL SCIENCE**. [S. l.]: Elsevier, 2019. v. 167, p. 25–75.

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.

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.