



## **ESTRESSE NA INFÂNCIA, FKBP51 E MECANISMOS BIOLÓGICOS DE VULNERABILIDADE À DEPRESSÃO: POTENCIAL TERAPÊUTICO DA *CANNABIS SATIVA***

**Maria Franciely Paz Araújo Albuquerque**

Mestranda em Ciências Biomédicas - Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) e bolsista do FAPESC  
maria.franciely@estudante.uffs.edu.br

**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 um dos transtornos mentais mais prevalentes e incapacitantes no mundo, afetando a funcionalidade e a qualidade de vida de milhões de indivíduos. Entre os principais fatores de risco para seu desenvolvimento estão os traumas vivenciados na infância e adolescência, considerados eventos adversos capazes de modificar, de forma duradoura, os mecanismos biológicos de resposta ao estresse (Mcintyre et al., 2014). A exposição precoce ao estresse pode induzir disfunções no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), aumentando a vulnerabilidade ao desenvolvimento de sintomas depressivos graves e recorrentes na vida adulta (Al-Harbi, 2012).

Um fator crítico associado à depressão resistente ao tratamento (DRT) é a resistência aos glicocorticoides, reguladores centrais do eixo HPA. A imunofilina FKBP51 (FK506 binding protein 51) é uma proteína chaperona que regula negativamente a sensibilidade ao receptor de glicocorticoide, e sua expressão exacerbada tem sido associada à diminuição da plasticidade neuronal, à redução da neurogênese e ao envelhecimento celular (Ruberto; Jha; Murrough, 2020). A inibição seletiva da FKBP51 tem sido explorada como estratégia terapêutica para casos de TDM e DRT.

Dentre os compostos com potencial antagonista à FKBP51 destaca-se o canabidiol (CBD), principal componente não psicoativo da *Cannabis sativa*. O CBD tem demonstrado efeitos neuroprotetores e antidepressivos em modelos animais de estresse



crônico, com vantagens farmacológicas em relação aos inibidores sintéticos, especialmente no que se refere à toxicidade e segurança (Mrazek et al., 2014).

Neste contexto, esta revisão de literatura tem como objetivo apresentar e discutir os principais mecanismos biopsicossociais associados à vulnerabilidade à depressão em modelos animais submetidos a estressores precoces, bem como explorar o potencial terapêutico do óleo de canabidiol como alternativa aos antidepressivos convencionais, com ênfase em seu efeito modulador sobre a FKBP51.

## **2. Metodologia**

Este trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura científica sobre os mecanismos biológicos envolvidos na vulnerabilidade à depressão e no potencial terapêutico do canabidiol. Foram utilizadas bases de dados como PubMed, Scielo, ScienceDirect e Google Acadêmico, com recorte temporal prioritário entre os anos de 2010 e 2024. Os descritores empregados incluíram: "depressão resistente ao tratamento", "FKBP51", "estresse precoce", "eixo HPA", "canabidiol", "CBD", "modelos animais de depressão" e "*Cannabis sativa*". Os critérios de inclusão abrangeram artigos originais, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos pré-clínicos com foco nos temas mencionados.

## **3. Estresse precoce, vulnerabilidade biológica e modelos animais**

Experiências adversas na infância, como abuso, negligência e ausência de suporte afetivo, têm sido amplamente associadas a alterações epigenéticas e neurobiológicas que aumentam a vulnerabilidade ao TDM e à DRT (American Psychiatric Association, 2013). Modelos animais que combinam privação maternal (PM) nos primeiros dias de vida e isolamento social (IS) na adolescência têm sido eficazes em mimetizar os efeitos do estresse precoce observado em humanos, induzindo comportamentos tipo depressivo, como anedonia, imobilidade e desesperança (Bertollo et al., 2024; Vargas et al., 2016).

Esses modelos permitem a investigação de alterações em estruturas cerebrais como o hipocampo, que regula funções cognitivas e emocionais e é particularmente sensível ao



estresse (Al-Harbi, 2012). A exposição ao estresse precoce está associada à redução na expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), proteína essencial para a neuroplasticidade e regeneração neuronal (Mcintyre et al., 2014).

#### **4. FKBP51 e a resistência aos tratamentos convencionais**

A proteína FKBP51 regula a sensibilidade do receptor de glicocorticoide (GR), influenciando diretamente a resposta ao estresse. A superexpressão da FKBP51, desencadeada por eventos estressores, reduz a eficácia do GR, provocando disfunções no eixo HPA e contribuindo para a manutenção de estados depressivos crônicos (Ruberto; Jha; Murrough, 2020). Estudos demonstram que a inibição seletiva da FKBP51 por compostos como o SAFit2 pode promover a restauração da resposta ao estresse e melhorar os sintomas depressivos em modelos animais (Mrazek et al., 2014). Contudo, os efeitos colaterais e a toxicidade de inibidores sintéticos despertam interesse pelo desenvolvimento de terapias alternativas, como os compostos naturais derivados da *Cannabis sativa*.

#### **5. Canabidiol e depressão: uma alternativa terapêutica promissora**

O canabidiol (CBD) é um composto fitocanabinoide não psicoativo que tem demonstrado efeitos positivos em modelos animais de depressão, atuando sobre múltiplos sistemas biológicos. Além da possível ação antagonista sobre a FKBP51, o CBD apresenta efeitos ansiolíticos, anti-inflamatórios, neuroprotetores e moduladores da neurotransmissão serotoninérgica (Ruberto; Jha; Murrough, 2020).

Estudos pré-clínicos apontam que o tratamento com óleo de CBD pode reverter alterações comportamentais e moleculares induzidas por estresse crônico, promovendo aumento da expressão de BDNF, normalização da atividade do eixo HPA e melhoria dos parâmetros comportamentais (Mrazek et al., 2014).

Comparado aos antidepressivos tradicionais, o CBD possui um perfil mais seguro e menos efeitos adversos, o que o torna um candidato promissor para o tratamento da DRT.

#### **3. Considerações Finais**

A compreensão dos mecanismos biopsicossociais envolvidos na depressão,



para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. A modulação da proteína FKBP51 surge como alvo relevante na fisiopatologia do TDM e DRT, e tanto os inibidores sintéticos quanto o canabidiol apresentam potencial para intervir nesse sistema. Dentre as opções terapêuticas, o CBD destaca-se por sua versatilidade biológica e segurança farmacológica. Estudos adicionais são necessários para consolidar seu uso clínico, mas os achados atuais sustentam sua aplicação como tratamento coadjuvante ou alternativo para casos de depressão resistente.

**Nota:** Este trabalho faz parte de um projeto de pesquisa em andamento no Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS). Os dados apresentados referem-se à fundamentação teórica e ao delineamento metodológico da pesquisa, ainda em fase de execução experimental.

## Referências

AL-HARBI, Khalid. Depressão resistente ao tratamento: tendências terapêuticas, desafios e direções futuras. **Patient Preference and Adherence** , v. 6, p. 369-388, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/PPA.S29716> . Acesso em: 2 dez. 2024.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders . 5. ed. Arlington: APA, 2013.

ANDA, R. F. et al. 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. Acesso em: jun. 2024.

BERTOLLO, A. G. et al. Hydroalcoholic Extract of Centella Asiatica and Madecassic Acid Reverse Depressive-Like Behaviors, Inflammation and Oxidative Stress in Adult Rats Submitted to Stress in Early Life. **Molecular Neurobiology** , maio 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04198-1> . Acesso em: jun. 2024.

BINDER, E. B. et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. **Nature Genetics** , v. 36, n. 12, p. 1319–1325, 2004. Acesso em: jun. 2024.

BINDER, E. B. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor, in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. **Psychoneuroendocrinology** , v. 34, 2009. Acesso em: jun. 2024.

CAMPOS, A. C. et al. Plastic and Neuroprotective Mechanisms Involved in the Therapeutic Effects of Cannabidiol in Psychiatric Disorders. **Frontiers in**



COUTTS, F. et al. The polygenic nature of telomere length and the anti-ageing properties of lithium. **Neuropsychopharmacology**, v. 44, n. 4, p. 757-765, 2019.

DAVIES, T. H. et al. A New First Step in Activation of Steroid Receptors. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 7, p. 4597-600, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.C100531200>. Acesso em: jun. 2024.

DJORDJEVIC, J. et al. Effects of Chronic Social Isolation on Wistar Rat Behavior and Brain Plasticity Markers. **Neuropsychobiology**, v. 66, n. 2, p. 112-119, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000338605>. Acesso em: jun. 2024.

DUMAN, R. S. et al. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. **Nature Medicine**, v. 22, n. 3, p. 238-249, 2016. Acesso em: jun. 2024.

ECHEVERRIA, C.; PICARD, Didier. Molecular Chaperones, Essential Partners of Steroid Hormone Receptors for Activity and Mobility. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v. 1803, n. 6, p. 641-49, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2009.11.012>. Acesso em: jun. 2024.

FERRARINI, Eduarda Gomes; PAES, Rodrigo Sebben; BALDASSO, Gabriela Mantovani et al. Broad-spectrum cannabis oil ameliorates reserpine-induced fibromyalgia model in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 154, p. 113552, 2022.

GABANI, B. B. et al. Validated LC-MS/MS Method for Simultaneous Quantitation of SAFit-1 and SAFit-2 in Mice Plasma: Application to a Pharmacokinetic Study. **Drug Res (Stuttg)**, v. 70, n. 7, p. 325-332, 2020.

GREEN, J. G. et al. 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, fev. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.186>. Acesso em: jun. 2024.

VARGAS, Javier; JUNCO, Mariana; GOMEZ, Carlos; et al.. 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, p. e0162665, 2016.