

DOI: 10.58731/2965-0771.2025.104

**EFEITO DO ESTRESSE NA INFÂNCIA SOBRE COMPORTAMENTOS
DEPRESSIVOS NA VIDA ADULTA: POTENCIAL ESTRATÉGIA
TERAPÊUTICA DO ÓLEO DE *CANNABIS SATIVA* DE ESPECTRO
COMPLETO**

**EFFECT OF CHILDHOOD STRESS ON DEPRESSIVE BEHAVIORS IN
ADULTHOOD: POTENTIAL THERAPEUTIC STRATEGY OF FULL
SPECTRUM *CANNABIS SATIVA* OIL**

Brunna Varela da Silva¹, Amanda Gollo Bertollo², Maiqueli Eduarda Dama Mingoti³,
Jesiel de Medeiros⁴, Zuleide Maria Ignácio⁵

¹Laboratório de Fisiologia, Farmacologia e Psicopatologia, Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó, SC, Brasil; brunnavbiomed@gmail.com

²Doutoranda em Neurociências, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Brasil; amandagollo@gmail.com

³Laboratório de Fisiologia, Farmacologia e Psicopatologia, Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó, SC, Brasil; maiqueli.eduarda@gmail.com

⁴Graduando em Medicina, Laboratório de Fisiologia, Farmacologia e Psicopatologia, Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó, SC, Brasil; jesielpsico@gmail.com

⁵Laboratório de Fisiologia, Farmacologia e Psicopatologia, Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó, SC, Brasil; zuleideignacio@gmail.com

Resumo

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição psiquiátrica multifatorial, na qual fatores como estresse crônico e eventos traumáticos resultam em disfunções neurais e sistêmicas. Evidências indicam que adversidades precoces, incluindo privação maternal (PM), comprometem o desenvolvimento cerebral e, quando combinadas ao isolamento social (IS) na vida adulta, aumentam a vulnerabilidade ao desenvolvimento de sintomas depressivos e resistência ao tratamento convencional. As limitações das terapias atuais motivam a investigação de novas abordagens, incluindo compostos vegetais com potencial antidepressivo. Este estudo avaliou o comportamento tipo depressivo e a modulação pelo sistema endocanabinoide em ratos submetidos ao estresse por PM nos primeiros dias de vida, seguido de IS na idade adulta, além de investigar o efeito do tratamento com óleo de *Cannabis sativa* de espectro completo. Ratos Wistar machos foram distribuídos em quatro grupos experimentais (N=10 por grupo): controle sem estresse + salina; PM+IS + salina; PM+IS + Escitalopram; e PM+IS + óleo de *C. sativa* de espectro completo. O protocolo de estresse foi seguido de tratamento crônico por 14 dias e posterior avaliação comportamental por meio dos testes de atividade locomotora e natação forçada. Os resultados demonstraram que o grupo PM+IS + salina apresentou um aumento significativo no tempo de imobilidade no teste de natação forçada em comparação ao grupo controle, indicando um fenótipo tipo depressivo. O tratamento com óleo de *C. sativa* reduziu significativamente o tempo de imobilidade, sugerindo um efeito antidepressivo semelhante ao do Escitalopram. A ausência de diferenças na atividade locomotora sugere que o comportamento do tipo depressivo identificado no teste de nado forçado não foi influenciado por déficits locomotores. Esses achados destacam o potencial terapêutico do óleo de *C. sativa* no manejo do TDM e reforçam a necessidade de estudos adicionais para elucidar seus mecanismos de ação.

Palavras-chave: Transtorno depressivo maior; Privação maternal; *Cannabis sativa*.

Abstract

Major Depressive Disorder (MDD) is a multifactorial psychiatric condition in which factors such as chronic stress and traumatic events lead to neural and systemic dysfunctions. Evidence indicates that early-life adversities, including maternal deprivation (MD), impair brain development and, when combined with social isolation (SI) in adulthood, increase vulnerability to depressive symptoms and resistance to conventional treatment. The limitations of current therapies drive the investigation of new approaches, including plant-based compounds with potential antidepressant effects. This study evaluated depressive-like behavior and modulation by the endocannabinoid system in rats subjected to stress induced by MD in the early days of life, followed by SI in adulthood, as well as the therapeutic effect of treatment with full-spectrum *Cannabis sativa* oil. Male Wistar rats were divided into four experimental groups (N=10 per group): non-stressed control + saline; MD+SI + saline; MD+SI + Escitalopram; and MD+SI + *C. sativa* full-spectrum oil. The stress protocol was followed by chronic treatment for 14 days and subsequent behavioral assessment through locomotor activity and forced swim tests. The results demonstrated that the MD+SI + saline group exhibited a significant increase in immobility time in the forced swim test compared to the control group, indicating a depressive-like phenotype. Treatment with *C. sativa* oil significantly reduced immobility time, suggesting an antidepressant effect similar to that of Escitalopram. The absence of differences in locomotor activity suggests that the depressive-like behavior identified in the forced swim test was not influenced by locomotor impairments. These findings highlight the therapeutic potential of *C. sativa* oil in managing MDD and reinforce the need for further studies to elucidate its mechanisms of action.

Keywords: Major depressive disorder; Maternal deprivation; *Cannabis sativa*.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um transtorno neuropsiquiátrico complexo, caracterizado por disfunções na regulação do humor, anedonia e redução da responsividade emocional, com sintomas persistentes por pelo menos duas semanas ¹. Atualmente, é uma das principais causas de incapacidade global, afetando mais de 300 milhões de indivíduos e impondo um impacto socioeconômico significativo ².

A etiopatogênese do TDM é multifatorial, envolvendo interações entre predisposição genética, estressores ambientais e alterações neurobiológicas. Adversidades precoces, como estresse no início da vida e a falta de suporte social na vida adulta, mimetizados pelos protocolos de privação materna (PM) e isolamento social (IS) em roedores, impactam o neurodesenvolvimento, predispondo a alterações nos circuitos corticolímbicos responsáveis pela regulação do humor e resposta ao estresse. Essas alterações promovem vulnerabilidade psiquiátrica ao longo da vida, potencializando sintomas depressivos e reduzindo a eficácia de intervenções terapêuticas ³. Além disso, episódios depressivos graves estão associados a um aumento da morbimortalidade, evidenciando a necessidade de estratégias terapêuticas mais eficazes ⁴.

Embora a fisiopatologia do TDM ainda não esteja completamente elucidada, sabe-se que fatores ambientais e genéticos promovem alterações estruturais e funcionais em circuitos neurais relacionados à modulação do humor ^{5,6}. O Sistema Endocanabinoide, constituído pelos receptores CB1 e CB2, endocanabinoides e enzimas reguladoras, desempenha um papel fundamental na homeostase neuronal e na resposta ao estresse. Disfunções na sinalização dos receptores CB2, predominantemente expressos em células imunológicas e astrócitos, têm sido documentadas em indivíduos com TDM, sugerindo sua relevância na modulação da neuroinflamação e na plasticidade sináptica ⁷. Estudos indicam que a ativação desses receptores pode exercer efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios, contribuindo para a regulação da neurotransmissão e para a redução da reatividade

ao estresse crônico ⁸.

O manejo farmacológico do TDM permanece desafiador, pois os antidepressivos convencionais, que atuam predominantemente na neurotransmissão monoaminérgica, apresentam eficácia limitada, com remissão completa em menos de 50% dos pacientes e um período de latência terapêutica prolongado ⁹. Essa latência terapêutica é particularmente crítica para pacientes com episódios graves, ressaltando a necessidade de novas abordagens terapêuticas que apresentam ação mais rápida e maior eficácia ¹⁰.

Nesse contexto, compostos bioativos derivados de *Cannabis sativa* têm despertado interesse pelo seu potencial modulador na fisiopatologia do TDM. Canabinoides como Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD) demonstram propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias, atuando em vias neuroquímicas envolvidas na regulação do humor e resposta ao estresse ¹¹. O óleo de *Cannabis sativa* (*C. sativa*) de espectro completo tem mostrado efeitos promissores em modelos pré-clínicos e ensaios clínicos iniciais, sugerindo um efeito sinérgico entre seus compostos, potencializando a eficácia terapêutica ^{12,13}. No entanto, são necessários estudos adicionais para elucidar seus mecanismos de ação e avaliar sua aplicabilidade clínica no manejo do TDM resistente ao tratamento convencional.

2. METODOLOGIA

Este estudo adota uma metodologia experimental de natureza quantitativa analítica. Foram selecionadas variáveis específicas que foram controladas rigorosamente para observar seus efeitos sobre o objeto de estudo. As condições experimentais foram predefinidas, e as variáveis foram quantificadas em termos de dados numéricos, sendo posteriormente classificadas e analisadas utilizando métodos estatísticos.

2.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), sob o protocolo nº 2911170423 (Anexo A).

O emprego de modelos animais durante o trabalho teve como único propósito o avanço do conhecimento científico. O uso do número mínimo de animais necessário foi adotado para garantir a obtenção de resultados confiáveis, minimizando, assim, o sacrifício desnecessário. Foram dedicadas as atenções ao bem-estar dos animais, proporcionando-lhes condições adequadas de alojamento, alimentação e higiene.

Os experimentadores passaram por treinamento específico para garantir o mínimo de desconforto durante a manipulação dos animais. Em consonância com esses princípios, os testes foram realizados apenas após a conclusão do treinamento, visando evitar qualquer forma de sofrimento desnecessário. Após os testes, os animais foram eutanasiados através do método de decapitação, justificado pela não interferência nos resultados bioquímicos essenciais durante o estudo e pela capacidade de extrair estruturas encefálicas sem causar alterações biológicas. Este método foi escolhido considerando que outras técnicas de eutanásia poderiam comprometer os resultados comportamentais.

2.2 ANIMAIS EXPERIMENTAIS

Foram utilizados quarenta ratos machos da linhagem Wistar, provenientes do Biotério Setorial da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Chapecó - BIOCHUFFS. O experimento com o uso de animais foi realizado nas instalações do BIOCHUFFS, o qual possui uma infraestrutura de criação e experimentação registrada no Cadastro de Instituições de Uso Científico de Animais (CIUCA), com o CIAEP/CONCEA nº 02.0118.2019 e seguiu rigorosamente as orientações do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). Os animais foram acondicionados em grupos de cinco por caixa, exceto para os grupos que passaram pelo protocolo de IS por 30 dias, com ciclo claro/escuro de 12 horas (07:00 às 19:00, com luz iniciando às 07:00), comida e água *ad libitum*. O ambiente foi mantido à temperatura de $23 \pm 1^\circ\text{C}$. Os protocolos experimentais foram realizados de acordo com os princípios éticos de experimentação animal, adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Todos os procedimentos experimentais foram realizados somente após aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS).

2.3 TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

2.3.1 Óleo de *Cannabis sativa* de espectro completo

O óleo de *C. sativa* de espectro completo foi produzido e analisado pela Associação Alternativa de Apoio à Cannabis Medicinal do Brasil - AAACMB (Imbituba - SC) inscrita no Cadastro da Pessoa Jurídica (CNPJ) sob o número 45.458.633/0001-86. Apresentado em forma líquida contendo CBD e THC em uma proporção de 20:1, respectivamente, com *medium-chain triglycerides* (MCT) como veículo. O MCT, amplamente utilizado em formulações lipídicas, favorece a solubilidade e biodisponibilidade dos compostos bioativos. O certificado de análise foi fornecido como suporte informativo (Anexo B), revelando que o óleo possui 81,31% de canabinoides totais. O CBD é o principal canabinoide, representando 71,76%, seguido pelo THC com 3,61%, enquanto outros componentes totalizam 24,63%. A análise foi realizada utilizando Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), um método cromatográfico reconhecido por sua precisão na quantificação de resinas e óleos, conforme descrito por Carvalho *et al.* ¹⁴ (2020). Estudos recentes demonstraram efeitos significativos no comportamento do tipo anedônico, além de diminuir o comportamento do tipo depressivo com a administração oral repetida do óleo de *C. sativa* de espectro completo na dose de 1 mg/kg ¹⁵. Considerando as evidências e limitações para obtenção da substância e tratamento em diferentes concentrações, a dose do óleo de *C. sativa* de espectro completo foi realizada de acordo com modelos de estresse crônico semelhantes a estudos anteriores.

2.3.2 Escitalopram

No grupo de controle positivo, o escitalopram foi administrado como tratamento. Em um modelo de estresse crônico leve de depressão em ratos, o escitalopram demonstrou eficácia, destacando-se por iniciar a ação mais rapidamente em comparação com outros antidepressivos disponíveis ¹⁶. A dose de escitalopram foi determinada conforme descrito na literatura científica ¹⁷. O medicamento foi adquirido na forma líquida, em frascos de 15 mL, com uma concentração de 20 mg/mL do princípio ativo, produzido pela Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., localizada em

Guarulhos, estado de São Paulo, Brasil.

2.4 PRIVAÇÃO MATERNA E ISOLAMENTO SOCIAL

A PM envolveu a remoção diária dos filhotes da gaiola da mãe por 3 horas nos primeiros 10 dias após o nascimento ¹⁷. Durante este período, os filhotes foram transferidos para uma gaiola separada e posteriormente reintegrados à gaiola compartilhada com a mãe após o período de privação. Os animais que não passaram por essa privação constituíram o grupo controle sem estresse, permanecendo sem interrupções na gaiola original com a mãe. Ao completarem 21 dias de vida, tanto os filhotes privados quanto os não privados foram desmamados e transferidos permanentemente para outras gaiolas, mantidos em grupos de cinco animais por gaiola e separados por sexo. No dia 50, iniciou-se o protocolo de IS, no qual cada animal foi alojado individualmente por um período de 30 dias ¹⁸. Após o período de isolamento, foram iniciados os tratamentos experimentais específicos durante os 14 dias subsequentes, conforme o grupo experimental designado. Os animais que não foram isolados foram mantidos em grupos de cinco por gaiola durante todo o experimento. O detalhamento do desenho experimental foi descrito na figura 1.

2.5 PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Os quarenta animais (N= 40) foram divididos em 4 grupos (N= 10 cada grupo). O grupo controle sem estresse foi tratado com veículo salina (soro fisiológico 0,9%). O grupo estresse + tratamento controle também foi tratado com salina. O grupo estresse + tratamento controle positivo foi tratado com escitalopram 10 mg/kg. Enquanto que o grupo estresse + óleo de espectro completo de *Cannabis sativa* recebeu 1 mg/kg. Todos os tratamentos foram realizados pelo método de gavagem (figura 1) .

Figura 1 - Desenho experimental

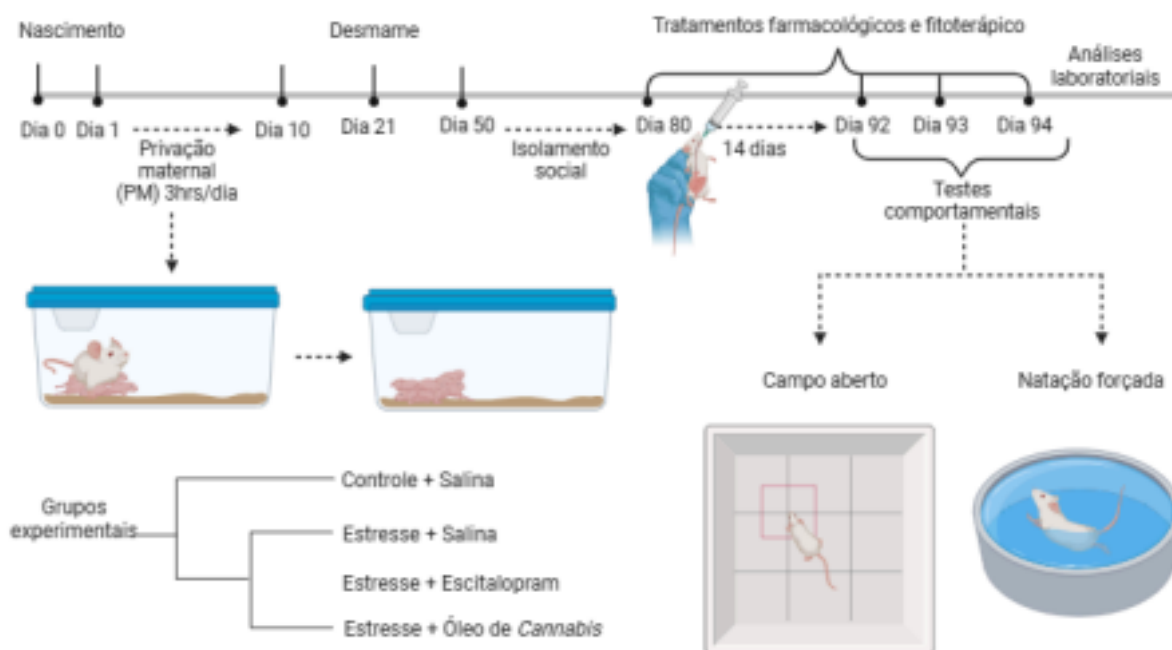


Figura 1 - Desenho experimental do protocolo de PM + IS, tratamentos farmacológicos e testes comportamentais.

2.6 TESTES COMPORTAMENTAIS

Todos os testes comportamentais foram conduzidos por um observador cego aos grupos experimentais, durante o período da manhã (8:00 - 12:00) e foram iniciados 60 minutos após cada tratamento.

2.6.1 Teste de campo aberto

A avaliação da atividade locomotora dos animais foi conduzida no teste de campo aberto, utilizando uma caixa de dimensões 40 x 60 cm cercada por três paredes de madeira, uma parede frontal de vidro e assoalho dividido em 9 retângulos iguais por linhas pretas. Cada rato foi posicionado no centro da caixa e pode explorar livremente o ambiente por 5 minutos. Durante este período, foi registrado o número de cruzamentos das linhas pretas e a frequência com que o rato se ergueu nas patas traseiras para explorar o ambiente (levantamentos). O teste de campo aberto foi utilizado para avaliar a resposta exploratória e locomotora do animal frente aos tratamentos e intervenções ¹⁹.

2.6.2 Teste de nado forçado

O teste de nado forçado (TNF), desenvolvido por Porsolt ²⁰ (1977), é um protocolo comportamental amplamente usado para testar a eficácia de novos antidepressivos. Este teste envolve a colocação de roedores, geralmente ratos, em um cilindro de água do qual não podem escapar. Durante a primeira exposição ao teste, os animais nadam vigorosamente e tentam escalar as paredes do cilindro. Após essa fase inicial de esforço, os ratos entram em um estado de desamparo, onde realizam apenas os movimentos necessários para manter a cabeça acima da água. Este comportamento de imobilidade é interpretado como um sinal de desespero comportamental, sugerindo que o animal reconhece a impossibilidade de escapar da situação estressante ²⁰. A eficácia dos antidepressivos é medida pela capacidade desses fármacos de reduzir o tempo de imobilidade. Antidepressivos eficazes tendem a diminuir significativamente a duração da imobilidade, indicando uma ação tipo antidepressiva. Para a realização do teste, cada animal foi colocado individualmente em um cilindro de água mantido a $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, com água suficiente para impedir que apoiassem as patas no fundo. O teste foi conduzido em dois dias: no 13º dia de tratamento, os ratos foram submetidos ao pré-teste, durante 15 minutos, e no 14º dia, foram submetidos ao teste por 5 minutos. Durante esse tempo foram avaliados parâmetros de imobilidade, incluindo imobilidade completa ou movimento apenas para manter a cabeça fora da água sem intenção de escapar. Parâmetros de locomoção, como o tempo que os animais passaram nadando e escalando as paredes do cilindro na tentativa de escapar, também foram analisados.

3. RESULTADOS

3.1 EFEITOS DA PM, DO IS E DOS TRATAMENTOS NO TESTE DE NATAÇÃO FORÇADA

Os efeitos da PM + IS e dos tratamentos com óleo de *C. sativa* de espectro completo (1 mg/kg), e escitalopram (10 mg/kg) nos parâmetros avaliados no teste de natação forçada estão ilustrados na figura 2. No protocolo de natação forçada a ANOVA de uma via revelou uma interação significativa no tempo de imobilidade entre os grupos sem estresse e os grupos privados maternalmente e isolados socialmente e entre os

tratamentos ($F = 10,34$; $p < 0,0001$). O teste Post hoc de Tukey revelou que a PM + IS elevou significativamente o tempo de imobilidade ($p < 0,05$) no teste de natação forçada e os tratamentos com óleo de *C. sativa* de espectro completo ($p < 0,01$) e escitalopram ($p < 0,05$) reverteram o efeito da PM + IS. Em relação ao tempo de nado, observou-se na ANOVA de uma via uma interação significativa entre os grupos sem estresse e os grupos privados maternalmente e isolados socialmente e entre os tratamentos ($F = 5,622$; $p = 0,0030$). O teste de Post hoc de Tukey revelou que a PM + IS apresentou menor tempo de natação em comparação ao grupo sem estresse ($p < 0,01$) e em relação ao grupo tratado com óleo de *C. sativa* de espectro completo ($p < 0,05$). Por fim, no teste de escalada, houve diferença estatística significativa entre os grupos privados maternalmente e isolados socialmente e entre os tratamentos ($F = 4,108$; $p = 0,0148$). O teste Post hoc de Tukey revelou que o grupo estressado apresentou números menos reduziu significativamente a escalada e os tratamentos reverteram este comportamento ($p < 0,05$).

Figura 2 - Teste de Natação Forçada

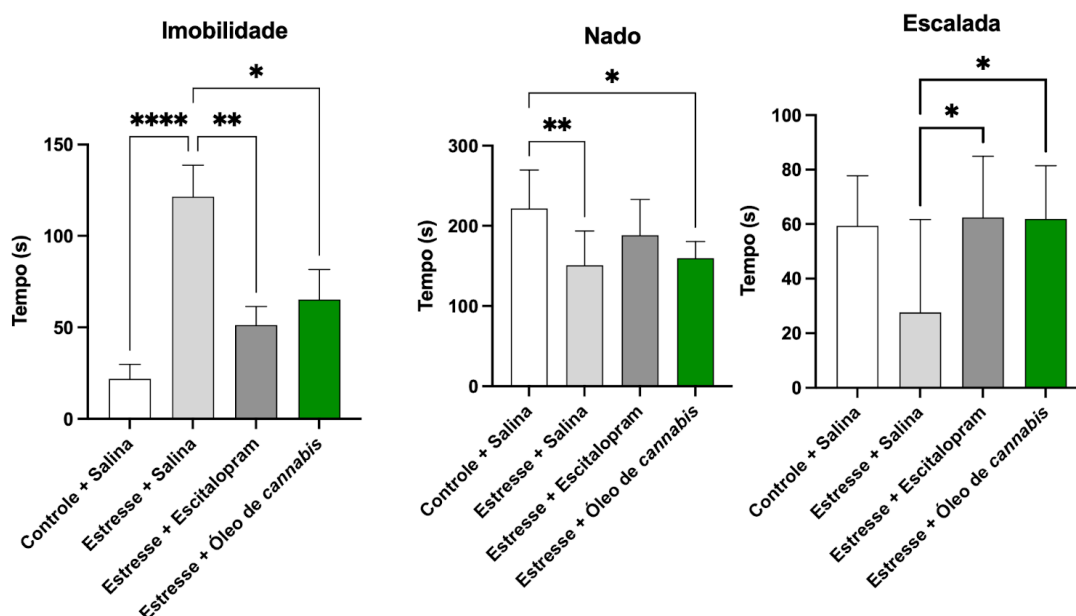


Figura 2 - Avaliação da mobilidade no teste de natação forçada. Efeitos do estresse de PM + IS e dos tratamentos com óleo de *C. sativa* de espectro completo (1 mg/kg), e escitalopram (10 mg/kg) sobre a os parâmetros de mobilidade no teste de natação forçada em machos. Os dados são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média, e significância estatística foi definida para valores de p de $*p < 0,05$, $**p < 0,01$, e $****p < 0,0001$.

3.2 EFEITOS PM + IS E TRATAMENTOS NO TESTE DE CAMPO ABERTO

Os efeitos da PM + IS e dos tratamentos com óleo de *C. sativa* de espectro completo (1 mg/kg), e escitalopram (10 mg/kg) nos parâmetros avaliados no teste de campo aberto estão ilustrados na figura 3. No teste de campo aberto, a ANOVA de uma via não revelou interação significativa entre os grupos sem estresse e os grupos estressados. Tanto os protocolos de PM + IS quanto os tratamentos não induziram alterações significativas na atividade locomotora, avaliada através dos números de cruzamentos ($F = 1,145$; $p = 0,3398$) e levantamentos ($F = 1,596$; $p = 0,2015$) no teste do campo aberto.

Figura 3 - Teste de Campo Aberto

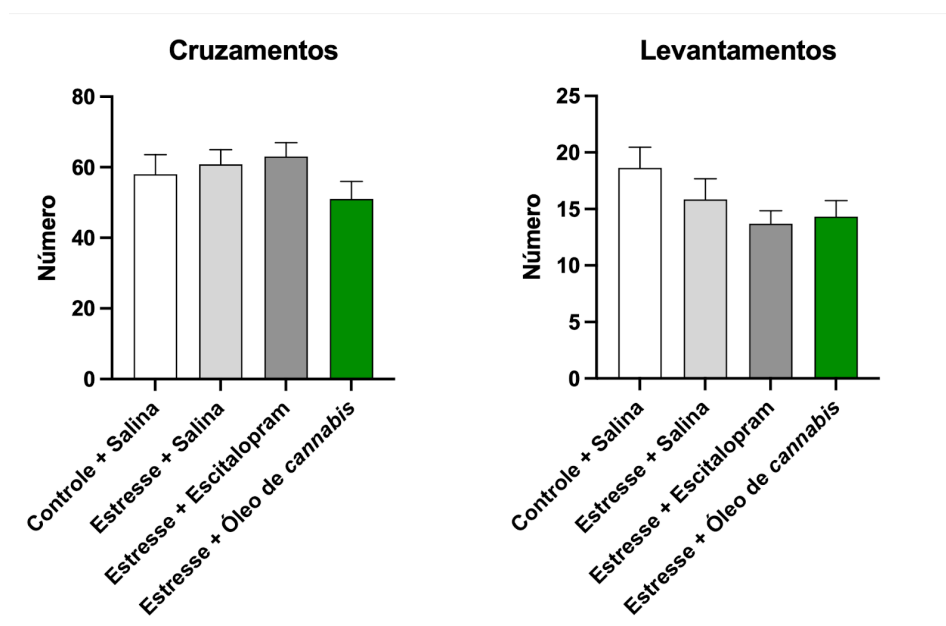


Figura 3 - Atividade locomotora no teste de campo aberto. Efeitos do estresse de PM + IS e dos tratamentos com óleo de *C. sativa* de espectro completo (1 mg/kg), e escitalopram (10 mg/kg) sobre a atividade motora exploratória em machos. Os dados são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média.

4. DISCUSSÃO

Este estudo avaliou o efeito do estresse na infância sobre comportamentos depressivos na vida adulta, assim como o efeito do tratamento com óleo de *C. sativa* de espectro completo sobre os comportamentos tipo depressivos em ratos adultos jovens.

4.1 COMPORTAMENTO DO TIPO DEPRESSIVO EM ANIMAIS SUBMETIDOS A PRIVAÇÃO MATERNAL E ISOLAMENTO SOCIAL

Evidências sugerem que a exposição a eventos estressantes durante os estágios iniciais da vida tem impactos profundos e duradouros no desenvolvimento cerebral e no comportamento, elevando o risco de desenvolver transtornos de humor, como o TDM ²¹. Em modelos animais, a PM é capaz de simular o estresse crônico precoce, semelhante ao vivido em situações de abandono, abuso e negligência ²². Nesse contexto, os achados atuais indicam que a PM pode induzir comportamentos semelhantes aos depressivos em ratos machos adultos ²³.

Em roedores, a ausência de interação social, especialmente durante períodos críticos do desenvolvimento, pode resultar em alterações comportamentais e neurobiológicas que se assemelham aos sintomas do TDM em humanos. Ratos privados de interação social exibem uma resposta exacerbada ao estresse, incluindo níveis elevados de corticosterona, o equivalente ao cortisol humano. Isso sugere uma hiperatividade do eixo HPA, que é frequentemente associado ao TDM ²⁴.

Os resultados obtidos corroboram com pesquisas anteriores que demonstraram que a PM e o IS induzem comportamentos semelhantes aos do TDM em animais submetidos a essas condições. Isso é evidenciado pelo aumento do tempo de imobilidade no teste de natação forçada (TNF) em comparação com os animais controle. O aumento no tempo de imobilidade no TNF reflete uma diminuição na persistência do comportamento de fuga, uma alteração frequentemente associada à fisiopatologia do TDM ¹⁷. Este aumento do tempo de imobilidade no TNF já foi descrito em estudos anteriores que avaliaram ratos machos submetidos à PM e IS ¹⁷.

Além disso, o tratamento farmacológico com antidepressivos, especialmente os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), têm demonstrado eficácia na redução da imobilidade no TNF ²⁵. A diminuição da imobilidade após tratamento agudo com antidepressivos apoia o uso do TNF como uma ferramenta rápida para a triagem de compostos com potencial atividade antidepressiva ²⁶.

No teste de campo aberto, a atividade locomotora foi utilizada como um importante indicador dos efeitos sedativos dos tratamentos ¹⁹. Os dados obtidos demonstram que os tratamentos farmacológicos não provocaram modificações nos parâmetros de locomoção durante o teste. Dessa forma, não há evidências de que as drogas administradas tenham causado um efeito sedativo significativo capaz de influenciar a mobilidade dos testes comportamentais. A atividade locomotora preservada no campo aberto valida os resultados obtidos através do TNF.

4.2 EFEITOS DO TRATAMENTO SOBRE O COMPORTAMENTO DO TIPO DEPRESSIVO EM RATOS QUE SOFRERAM PRIVAÇÃO MATERNAL E ISOLAMENTO SOCIAL

Os tratamentos com óleo de *C. sativa* de espectro completo e escitalopram demonstraram significativa redução no tempo de imobilidade no TNF em ratos submetidos à PM+IS. Esses resultados indicam que tanto o óleo de *C. sativa* de espectro completo quanto o escitalopram são capazes de reverter o comportamento tipo depressivo induzido pela PM+IS no início da vida. O escitalopram foi utilizado como controle positivo, sendo um antidepressivo da classe dos ISRS conhecido por atuar de maneira positiva em diversos mecanismos biológicos relevantes para a proteção neuronal e redução da inflamação. Este tratamento reverteu o comportamento tipo depressivo observado nos animais submetidos à PM+IS no TNF, corroborando estudos anteriores ^{27,28}.

No contexto do potencial terapêutico da *C. sativa*, o grupo tratado com o óleo de espectro completo também exibiu menor imobilidade no TNF. Esses resultados são condizentes com estudos anteriores que investigaram o CBD em modelos animais de depressão, nos quais o tratamento demonstrou redução no tempo de imobilidade e

aumento no tempo de natação no TNF ²⁹.

A redução do tempo de imobilidade observada no TNF no grupo tratado com *C. sativa* sugere que o óleo desta planta possui potencial efeito antidepressivo. Estudos adicionais têm explorado os efeitos neuroprotetores e antidepressivos, bem como o potencial aumento do desempenho cognitivo associado ao tratamento com óleo de *C. sativa*, tanto de espectro completo quanto com canabinoides isolados ³⁰.

Em relação ao tempo de escalada no TNF, os tratamentos com óleo de *C. sativa* de espectro completo e escitalopram demonstraram aumento significativo no tempo de escalada no TNF em ratos submetidos à PM+IS. Pesquisas sugerem que o aumento do tempo de escalada está associado a um efeito positivo no sistema noradrenérgico dos animais ³¹. Para corroborar essa afirmação, um estudo investigou o papel da serotonina na mediação de comportamentos ativos no TNF após o tratamento com dois medicamentos antidepressivos, o inibidor seletivo da recaptação da serotonina, a fluoxetina e o inibidor seletivo da recaptação da norepinefrina, a desipramina. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina aumentaram o tempo de natação, enquanto as drogas que atuam principalmente para aumentar os níveis extracelulares de norepinefrina ou dopamina aumentaram o tempo de escalada ³². Nesse sentido, os benefícios observados da *C. sativa* no TNF podem ser atribuídos ao seu potencial aumento da neurotransmissão noradrenérgica.

Outro resultado avaliado no TNF é o tempo de natação. O grupo estresse salina apresentou diminuição do tempo de natação em relação ao grupo controle. O grupo PM+IS tratado com óleo de *C. sativa* de espectro completo apresentou maior tempo de natação quando comparado ao grupo submetido à PM+IS. O aumento do tempo de natação e a redução do tempo de imobilidade no TNF estão associados à ativação do sistema serotoninérgico e ao aumento da concentração de serotonina na fenda sináptica ³³. De maneira semelhante, tratamentos com antidepressivos clássicos que modulam o sistema serotoninérgico têm sido observados reduzindo o tempo de imobilidade e aumentando o tempo de natação ³⁴. Outros estudos apontam demais mecanismos que aumentam a biodisponibilidade de serotonina na fenda sináptica, conforme descrevem Khanzode *et al.*, ³⁵ (2003), ao apontarem o papel de antioxidantes na diminuição da recaptação de serotonina. Paralelamente, as propriedades

antioxidantes da *C. sativa* têm sido extensivamente estudadas.

Com base nos resultados do TNF, foi observado que o tratamento com óleo de *C. sativa* de espectro completo foi capaz de reverter comportamentos do tipo depressivo induzidos pela PM e IS em ratos adultos machos. Esses efeitos podem estar relacionados ao potencial neuroprotetor do óleo administrado.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados deste estudo indicam que a exposição ao estresse precoce decorrente da PM associada ao IS na vida adulta induz alterações comportamentais compatíveis com um fenótipo depressivo. Animais submetidos a PM+IS sem intervenção terapêutica apresentaram um aumento significativo no tempo de imobilidade no teste de natação forçada, corroborando a hipótese de que o estresse precoce exerce um impacto duradouro sobre a regulação emocional e comportamental.

O tratamento com óleo de *Cannabis sativa* de espectro completo e escitalopram reduziu significativamente o tempo de imobilidade no teste de natação forçada, evidenciando a eficácia desses compostos na reversão de comportamentos do tipo depressivo induzidos pelo estresse precoce. O escitalopram, um ISRS, atuou como controle positivo, confirmando seu efeito antidepressivo amplamente descrito na literatura. O óleo de *C. sativa*, por sua vez, demonstrou efeito semelhante, o que pode estar relacionado às suas propriedades moduladoras do sistema endocanabinoide e suas potenciais ações neuroprotetoras.

Os resultados reforçam a relevância dos modelos experimentais de PM+IS para a investigação das bases neurobiológicas do transtorno depressivo maior, além de sugerirem o óleo de *C. sativa* de espectro completo como uma potencial alternativa terapêutica para o manejo de transtornos psiquiátricos associados ao estresse precoce. Estudos adicionais são necessários para elucidar os mecanismos celulares e moleculares subjacentes a esses efeitos, bem como para avaliar a viabilidade clínica dessa abordagem terapêutica em humanos.

6. REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013.; doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
2. Evans-Lacko S, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychol Med* 2018;48(9):1560–1571; doi: 10.1017/S0033291717003336.
3. Franklin TB, Russig H, Weiss IC, et al. Epigenetic Transmission of the Impact of Early Stress Across Generations. *Biol Psychiatry* 2010;68(5):408–415; doi: 10.1016/j.biopsych.2010.05.036.
4. Nemeroff CB, Owens MJ. Treatment of mood disorders. *Nat Neurosci* 2002;5(S11):1068–1070; doi: 10.1038/nn943.
5. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, et al. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;102:139–152; doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.010.
6. Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N, et al. Childhood Stress, Serotonin Transporter Gene and Brain Structures in Major Depression. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(6):1383–1390; doi: 10.1038/npp.2010.8.
7. Maes M, Rachayon M, Jirakran K, et al. Role of T and B Lymphocyte Cannabinoid Type 1 and 2 Receptors in Major Depression and Suicidal Behaviors: Effects of in Vitro Cannabidiol Administration. 2023; doi: 10.1101/2023.04.19.23288847.
8. Morcuende A, García-Gutiérrez MS, Tambaro S, et al. Immunomodulatory Role of CB2 Receptors in Emotional and Cognitive Disorders. *Front Psychiatry* 2022;13:866052; doi: 10.3389/fpsy.2022.866052.
9. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *The Lancet* 2012;379(9820):1045–1055; doi: 10.1016/S0140-6736(11)60602-8.
10. Cunha MDF, Gandini RDC. Adesão e não-adesão ao tratamento farmacológico para depressão. *Psicol Teor E Pesqui* 2009;25(3):409–418; doi: 10.1590/S0102-37722009000300015.
11. Poleszak E, Wośko S, Sławińska K, et al. Cannabinoids in depressive disorders. *Life Sci* 2018;213:18–24; doi: 10.1016/j.lfs.2018.09.058.
12. Ferber SG, Namdar D, Hen-Shoval D, et al. The “Entourage Effect”: Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders. *Curr Neuropharmacol* 2020;18(2):87–96; doi: 10.2174/1570159X17666190903103923.

13. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol* 2011;163(7):1344–1364; doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x.
14. Carvalho PM de M, Moreira MM, de Oliveira MNA, et al. The psychiatric impact of the novel coronavirus outbreak. *Psychiatry Res* 2020;286:112902; doi: 10.1016/j.psychres.2020.112902.
15. Ferrarini EG, Paes RS, Baldasso GM, et al. Broad-spectrum cannabis oil ameliorates reserpine-induced fibromyalgia model in mice. *Biomed Pharmacother* 2022;154:113552; doi: 10.1016/j.biopha.2022.113552.
16. Montgomery SA, Loft H, Sánchez C, et al. Escitalopram (S-Enantiomer of Citalopram): Clinical Efficacy and Onset of Action Predicted from a Rat Model: ESCITALOPRAM: CLINICAL EFFICACY AND ONSET OF ACTION. *Pharmacol Toxicol* 2008;88(5):282–286; doi: 10.1111/j.1600-0773.2001.880511.x.
17. Bertollo AG, Mingoti MED, Medeiros J, 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. 2024; doi: 10.21203/rs.3.rs-3800401/v1.
18. Djordjevic J, Djordjevic A, Adzic M, et al. Chronic Social Isolation Compromises the Activity of Both Glutathione Peroxidase and Catalase in Hippocampus of Male Wistar Rats. *Cell Mol Neurobiol* 2010;30(5):693–700; doi: 10.1007/s10571-009-9493-0.
19. Vuralli D, Wattiez A-S, Russo AF, et al. Behavioral and cognitive animal models in headache research. *J Headache Pain* 2019;20(1):11; doi: 10.1186/s10194-019-0963-6.
20. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1977;229(2):327–336.
21. Anacker C, O'Donnell KJ, Meaney MJ. Early life adversity and the epigenetic programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Dialogues Clin Neurosci* 2014;16(3):321–333; doi: 10.31887/DCNS.2014.16.3/anacker.
22. Ignácio ZM, Réus GZ, Abelaira HM, et al. Quetiapine treatment reverses depressive-like behavior and reduces DNA methyltransferase activity induced by maternal deprivation. *Behav Brain Res* 2017;320:225–232; doi: 10.1016/j.bbr.2016.11.044.
23. Marais L, van Rensburg SJ, van Zyl JM, et al. Maternal separation of rat pups increases the risk of developing depressive-like behavior after subsequent chronic stress by altering corticosterone and neurotrophin levels in the hippocampus. *Neurosci Res* 2008;61(1):106–112; doi: 10.1016/j.neures.2008.01.011.
24. Lukkes JL, Mokin MV, Scholl JL, et al. Adult rats exposed to early-life social isolation exhibit increased anxiety and conditioned fear behavior, and altered hormonal stress responses. *Horm Behav* 2009;55(1):248–256; doi:

10.1016/j.yhbeh.2008.10.014.

25. Bogdanova OV, Kanekar S, D'Anci KE, et al. Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiol Behav* 2013;118:227–239; doi: 10.1016/j.physbeh.2013.05.012.
26. Hoffman KL. What Can Animal Models Tell Us about Depressive Disorders? In: *Modeling Neuropsychiatric Disorders in Laboratory Animals* Elsevier; 2016; pp. 35–86; doi: 10.1016/B978-0-08-100099-1.00002-9.
27. Dionisie V, Ciobanu AM, Toma VA, et al. Escitalopram Targets Oxidative Stress, Caspase-3, BDNF and MeCP2 in the Hippocampus and Frontal Cortex of a Rat Model of Depression Induced by Chronic Unpredictable Mild Stress. *Int J Mol Sci* 2021;22(14):7483; doi: 10.3390/ijms22147483.
28. Seo MK, Lee JG, Park SW. Effects of escitalopram and ibuprofen on a depression-like phenotype induced by chronic stress in rats. *Neurosci Lett* 2019;696:168–173; doi: 10.1016/j.neulet.2018.12.033.
29. Réus GZ, Stringari RB, Ribeiro KF, et al. Administration of cannabidiol and imipramine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases brain-derived neurotrophic factor levels in the rat amygdala. *Acta Neuropsychiatr* 2011;23(5):241–248; doi: 10.1111/j.1601-5215.2011.00579.x.
30. Bhunia S, Kolishetti N, Arias AY, et al. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: A comprehensive review. *Front Pharmacol* 2022;13:989717; doi: 10.3389/fphar.2022.989717.
31. Detke MJ, Johnson J, Lucki I. Acute and chronic antidepressant drug treatment in the rat forced swimming test model of depression. *Exp Clin Psychopharmacol* 1997;5(2):107–112; doi: 10.1037/1064-1297.5.2.107.
32. Page ME, Detke MJ, Dalvi A, et al. Serotonergic mediation of the effects of fluoxetine, but not desipramine, in the rat forced swimming test. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;147(2):162–167; doi: 10.1007/s002130051156.
33. Abdul Aziz NU, Chiroma SM, Mohd Moklas MA, et al. Antidepressant-Like Properties of Fish Oil on Postpartum Depression-Like Rats Model: Involvement of Serotonergic System. *Brain Sci* 2020;10(10):733; doi: 10.3390/brainsci10100733.
34. Krügel U, Fischer J, Radicke S, et al. Antidepressant effects of TNF- α blockade in an animal model of depression. *J Psychiatr Res* 2013;47(5):611–616; doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.01.007.
35. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, et al. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Rep* 2003;8(6):365–370; doi: 10.1179/135100003225003393.