



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA – *CAMPUS SOBRAL*
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
LINHA DE PESQUISA EM NEUROCIÊNCIAS
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**EFEITOS DO CANABIDIOL SOBRE MODELOS PREDITIVOS DE
DEPRESSÃO EM CAMUNDONGOS**

Mestrando: Antonio Renan Santana

Orientadora: Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar

SOBRAL-CE

2025

ANTONIO RENAN SANTANA

**EFEITOS DO CANABIDIOL SOBRE MODELOS PREDITIVOS DE
DEPRESSÃO EM CAMUNDONGOS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Doenças neurodegenerativas e distúrbios do humor. Linha de Pesquisa: Neurociências.

Orientadora: Prof.^a Dra. Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar.

SOBRAL-CE

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S223e Santana, Antonio Renan.

Efeitos do Canabidiol Sobre Modelos Preditivos de Depressão em Camundongos / Antonio Renan Santana. – 2025.
81 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Sobral, 2025.

Orientação: Prof. Dr. Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar.

1. Depressão. 2. Canabidiol. 3. Antidepressivos. 4. Estresse Oxidativo . 5. Neurotransmissão. I. Título.
CDD 610

ANTONIO RENAN SANTANA

EFEITOS DO CANABIDIOL SOBRE MODELOS PREDITIVOS DE DEPRESSÃO
EM CAMUNDONGOS

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Doenças neurodegenerativas e distúrbios do humor. Linha de Pesquisa: Neurociências.

Orientadora: Prof.^a Dra. Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar.

Aprovado em: / /

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a. Dra. Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Filipe Nobre Chaves (Examinador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Carla Thiciane Vasconcelos de Melo (Examinadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Maria Isabel Linhares (Examinadora)
Centro Universitário INTA-UNINTA

Dedico esta conquista aos meus pais, meu maior exemplo e minha inspiração. Sem vocês, esse sonho jamais teria se tornado realidade.

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte de força e inspiração, que me sustentou nos momentos difíceis e me mostrou oportunidades quando eu mais precisei. Sua presença foi fundamental em cada passo desta jornada, dando-me coragem e perseverança para seguir em frente.

Aos meus pais, Alberto e Lucinete, que sempre acreditaram no poder transformador da educação. Seu investimento nos estudos não apenas me possibilitou trilhar esse caminho, mas também abriu portas para mim e para meus irmãos. Obrigado por acreditarem no meu potencial e por tornarem concretas as oportunidades que surgiram ao longo da minha vida acadêmica.

Aos meus irmãos, Raquel, Daniel e Cleide, pelo apoio incondicional e pela presença constante em minha caminhada. Cada um de vocês, de maneira concreta e amorosa, contribuiu para que eu chegassem até aqui, e sou imensamente grato por isso.

Ao meu amigo e companheiro Alexandre, que, além de estar ao meu lado, me ensinou sobre mansidão e paciência. Seu apoio e ensinamentos foram essenciais ao longo desse percurso.

Aos meus amigos especiais, Mirlly, Andressa, Breno, Vic, Yana, Júlia e Júnior, que tornaram minha trajetória mais leve, cheia de risadas e momentos inesquecíveis. A amizade de vocês foi um alívio em meio aos desafios e uma força motivadora para continuar.

À minha querida orientadora, Lissiana, pela oportunidade de aprendizado e crescimento. Sua paciência, dedicação e orientação foram fundamentais para que eu pudesse evoluir como pesquisador e concluir este trabalho.

Ao Francisco, técnico do Laboratório de Neurociência, por sua presteza, paciência e dedicação em ensinar. Seu suporte foi essencial para que eu pudesse conduzir os experimentos e compreender melhor o mundo da pesquisa.

Aos colegas mestrandos Milena, Lorrana, Jordania, Carlito e Beatriz, que me ensinaram tudo o que sei sobre laboratório e experimentos. Sem vocês, essa trajetória teria sido muito mais difícil.

Aos ICs do laboratório, Yana, Raul, Mário, Gabriel, Dani e D'Lucas, que me ajudaram imensamente na condução dos experimentos e se tornaram verdadeiros amigos ao longo dessa jornada.

À veterinária do biotério, Alana, pelo tempo, paciência e dedicação em me ensinar a manejar e cuidar dos animais. E à Jordania, do biotério, por sua solicitude e disponibilidade.

Aos meus amigos de sala do mestrado, Amanda, Victor e Filizola, pelos momentos compartilhados e pelo apoio ao longo do curso.

À minha banca examinadora, os professores doutores Filipe, Carla Thiciane e Maria Isabel, pelo tempo dedicado à minha dissertação e pelas contribuições valiosas para o aprimoramento deste trabalho.

Ao Jessé, da coordenação, por sua solicitude e gentileza no suporte às demandas acadêmicas.

A toda equipe de vigilantes e zeladores, Rodrigo, Seu Almino e Seu Carlos, que sempre foram prestativos e gentis.

Ao meu antigo orientador de TCC, Professor Alex Sandro, que me apresentou ao programa de mestrado e contribuiu para a construção do meu projeto de pesquisa. Sua orientação foi essencial para que eu pudesse dar os primeiros passos na pesquisa científica.

À CAPES, pelo financiamento da minha bolsa, o que me permitiu dedicar-me integralmente à pesquisa e à realização deste mestrado. Sem esse suporte, minha trajetória acadêmica teria sido muito mais difícil.

E, por fim, um agradecimento especial aos animais utilizados neste estudo. Seus pequenos corpos sustentaram o peso do progresso científico, permitindo que aprendêssemos mais sobre os mecanismos da depressão e o potencial terapêutico do canabidiol. Que sua contribuição jamais seja esquecida e que a ciência continue evoluindo para que, um dia, métodos alternativos possam substituir a necessidade de suas vidas em prol do conhecimento.

A cada pessoa e ser que, direta ou indiretamente, esteve ao meu lado durante essa caminhada, meu sincero obrigado. Cada palavra de incentivo, cada gesto de apoio e cada momento compartilhado fizeram toda a diferença para que eu pudesse chegar até aqui.

"Para ser grande, sé inteiro: nada teu exagera ou exclui.

Sê todo em cada coisa. Põe quanto és no mínimo que fazes.

Assim em cada lago a lua toda brilha, porque alta vive."

— Fernando Pessoa

RESUMO

A depressão é um transtorno psiquiátrico grave, caracterizado por disfunções emocionais, cognitivas e comportamentais, com impacto significativo na qualidade de vida. O tratamento convencional, baseado no uso de antidepressivos, apresenta limitações como latência para o efeito terapêutico, taxa de resposta variável e efeitos colaterais adversos. O canabidiol (CBD), um composto derivado da *Cannabis sativa*, tem emergido como um potencial agente antidepressivo, com propriedades ansiolíticas, neuroprotetoras e anti-inflamatórias. Este estudo investigou os efeitos do CBD em modelos preditivos de depressão em camundongos *Swiss*, visando avaliar sua ação antidepressiva e os mecanismos neuroquímicos envolvidos. Foram utilizados 103 camundongos *Swiss*, machos (25-30g), divididos em grupos experimentais. O protocolo envolveu três experimentos: (i) administração de diferentes doses de CBD (3, 10 e 30 mg/kg, i.p.) e fluoxetina (5 e 10 mg/kg, i.p.), (ii) associação de uma subdose de fluoxetina (5 mg/kg) com CBD, e (iii) investigação do envolvimento dopaminérgico na resposta antidepressiva do CBD por meio do antagonista D2, sulpirida (50 mg/kg, i.p.). Os animais foram submetidos a testes comportamentais, incluindo Teste do Nado Forçado (TNF), Teste de Suspensão pela Cauda (TSC), Teste do Campo Aberto (TCA), Teste de Reconhecimento de Objetos (TRO), Hole Board (HB), Labirinto em T (TLT) e Labirinto em Y (TLY). Após os testes, foram realizadas análises neuroquímicas no hipocampo, corpo estriado e córtex pré-frontal, incluindo dosagem de peroxidação lipídica (TBARS), nitrito/nitrato e glutatona reduzida (GSH). Os resultados mostraram que o CBD reduziu significativamente o tempo de imobilidade nos testes TNF e TSC, indicando efeito antidepressivo. A associação de CBD 10 mg/kg com fluoxetina 5 mg/kg potencializou essa resposta, sugerindo um possível sinergismo entre os fármacos. A administração de sulpirida reverteu os efeitos do CBD no TSC, reforçando o papel da via dopaminérgica nos efeitos antidepressivos do composto. No TCA realizado no último dia do experimento, o CBD não induziu alterações locomotoras significativas, reforçando que sua ação antidepressiva não se deve a efeitos estimulantes inespecíficos. O TRO revelou que o CBD 10 mg/kg e 30 mg/kg melhoraram a memória de reconhecimento, sugerindo um efeito pró-cognitivo. No Labirinto em T, o CBD promoveu efeitos ansiolíticos, aumentando a exploração dos braços abertos, principalmente na associação com fluoxetina. As análises neuroquímicas demonstraram que a fluoxetina aumentou significativamente os níveis de peroxidação lipídica (TBARS), enquanto o CBD apresentou um efeito neuroprotetor, reduzindo o estresse oxidativo em algumas áreas cerebrais. O CBD 3 mg/kg modulou significativamente os níveis de nitrito/nitrato, sugerindo um efeito antioxidante e neuroprotetor. A análise de GSH revelou que o CBD 30 mg/kg aumentou significativamente a atividade antioxidante nos núcleos da base, enquanto a dose de 3 mg/kg mostrou efeito antioxidante no córtex pré-frontal. Os achados reforçam o potencial terapêutico do CBD no tratamento da depressão, sugerindo que sua ação envolve a modulação do sistema dopaminérgico, além de propriedades antioxidantes e neuroprotetoras. A combinação do CBD com antidepressivos convencionais pode representar uma estratégia promissora para otimizar o tratamento da depressão, reduzindo doses e minimizando efeitos adversos. Estudos futuros devem aprofundar a investigação dos mecanismos subjacentes e avaliar o potencial translacional do CBD em ensaios clínicos.

Palavras-chave: Depressão; Canabidiol; Antidepressivos; Estresse Oxidativo; Neurotransmissão.

ABSTRACT

Depression is a severe psychiatric disorder characterized by emotional, cognitive, and behavioral dysfunctions that significantly impact quality of life. Conventional treatment, based on antidepressants, has limitations such as delayed therapeutic effects, low response rates, and adverse side effects. Cannabidiol (CBD), a compound derived from *Cannabis sativa*, has emerged as a potential antidepressant agent due to its anxiolytic, neuroprotective, and anti-inflammatory properties. This study investigated the antidepressant effects of CBD in predictive models of depression in Swiss mice, aiming to evaluate its action and the neurochemical mechanisms involved. A total of 103 male Swiss mice (25–30g) were divided into experimental groups. The protocol included three experiments: (i) administration of different doses of CBD (3, 10, and 30 mg/kg, i.p.) and fluoxetine (5 and 10 mg/kg, i.p.), (ii) combination of a subdose of fluoxetine (5 mg/kg) with CBD, and (iii) investigation of the dopaminergic system's involvement in CBD's antidepressant effects using the D2 antagonist sulpiride (50 mg/kg, i.p.). The animals underwent behavioral tests, including the Forced Swimming Test (FST), Tail Suspension Test (TST), Open Field Test (OFT), Novel Object Recognition Test (NORT), Hole Board Test (HB), T-Maze Test (TMT), and Y-Maze Test (YMT). After the behavioral assessments, neurochemical analyses were conducted in the hippocampus, striatum, and prefrontal cortex, including lipid peroxidation (TBARS), nitrite/nitrate levels, and reduced glutathione (GSH) quantification. The results showed that CBD significantly reduced immobility time in both the FST and TST, indicating an antidepressant effect. The combination of CBD 10 mg/kg with fluoxetine 5 mg/kg enhanced this response, suggesting a possible synergistic effect between the drugs. Additionally, sulpiride administration reversed CBD's effects in the TST, reinforcing the involvement of the dopaminergic system in its antidepressant properties. In the OFT, conducted on the last day of the experiment, CBD did not induce significant locomotor changes, supporting the hypothesis that its antidepressant action is not due to nonspecific stimulating effects. The NORT revealed that CBD 10 mg/kg and 30 mg/kg improved recognition memory, suggesting a pro-cognitive effect. In the T-Maze Test, CBD promoted anxiolytic effects, increasing exploration of the open arms, especially when combined with fluoxetine. Neurochemical analyses demonstrated that fluoxetine significantly increased lipid peroxidation (TBARS) levels, while CBD exhibited a neuroprotective effect by reducing oxidative stress in some brain regions. CBD 3 mg/kg significantly modulated nitrite/nitrate levels, suggesting antioxidant and neuroprotective effects. GSH analysis showed that CBD 30 mg/kg significantly increased antioxidant activity in the basal nuclei, while the 3 mg/kg dose showed effects in the prefrontal cortex. These findings reinforce the therapeutic potential of CBD for depression treatment, suggesting that its effects involve modulation of dopaminergic systems, as well as antioxidant and neuroprotective properties. The combination of CBD with conventional antidepressants may be a promising strategy to optimize depression treatment by reducing drug doses and minimizing adverse effects. Future studies should further investigate the underlying mechanisms and assess the translational potential of CBD in clinical trials.

Keywords: Depression; Cannabidiol; Antidepressants; Oxidative Stress; Neurotransmission.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Experimento 1 para determinação dos efeitos antidepressivos e da melhor dose do CBD. (Página 24)

Figura 2 – Experimento 2 para determinação de efeitos sinérgicos do CBD com uma subdose de fluoxetina. (Página 25)

Figura 3 – Experimento 3 para determinação da participação do sistema dopaminérgico. (Página 26)

Figura 4 – Análise da atividade antidepressiva através do Teste de Nado Forçado. (Página 32)

Figura 5 – Análise da atividade antidepressiva através do teste de Suspensão da Cauda. (Página 33)

Figura 6 – Atividade exploratória espontânea através do teste de Campo Aberto no 1º dia de experimento. (Página 34)

Figura 7 – Atividade exploratória espontânea através do teste de Campo Aberto no 8º dia de experimento. (Página 35)

Figura 8 – Frequência de entradas e tempo de permanência nos braços abertos e fechados. (Página 36)

Figura 9 – Frequência de entradas e tempo de permanência nos braços abertos e fechados. (Página 37)

Figura 10 – Análise da memória de curto prazo através do teste de reconhecimento de objeto. (Página 38)

Figura 11 – Análise da memória de trabalho através do teste do Labirinto em Y. (Página 39)

Figura 12 – Níveis de Peroxidação Lipídica nas Áreas Cerebrais. (Página 40)

Figura 13 – Níveis de nitrito/nitrato nas áreas cerebrais. (Página 41)

Figura 14 – Níveis de Glutationa Reduzida (GSH) nas áreas cerebrais. (Página 42)

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fármacos, dosagens e vias de administração (Página 20)

Quadro 2 – Número de animais por grupo de testes comportamentais e dosagens neuroquímicas (Página 22)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------|---|
| ANOVA | Análise de Variância |
| BDNF | Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro |
| BHE | Barreira Hematoencefálica |
| CBD | Canabidiol |
| CEUA | Comissão de Ética no Uso de Animais |
| CPF | Córtex Pré-Frontal |
| FLU | Fluoxetina |
| GSH | Glutationa |
| HPA | Hipotálamo-Pituitária-Adrenal |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IMAO | Inibidores da Monoamina Oxidase |
| ROS | Espécies Reativas de Oxigênio |
| SBCAL | Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| ISRSs | Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina |
| TBARS | Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico |
| TCA | Teste de Campo Aberto |
| TNF | Teste do Nado Forçado |
| TRO | Teste de Reconhecimento de Objeto |
| TSC | Teste da Suspensão pela Cauda |

Sumário

| | | |
|--------------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 8 |
| 2 | REFERENCIAL TEÓRICO | 10 |
| 2.1 | Definição e classificação da Depressão..... | 10 |
| 2.2 | Epidemiologia da Depressão..... | 11 |
| 2.3 | Fisiopatologia da Depressão | 13 |
| 2.4 | Psicofármacos, tratamentos convencionais e alternativos para os transtornos depressivos | 15 |
| 2.5 | Características do Canabiniol | 17 |
| 3 | MATERIAIS E MÉTODO | 20 |
| 3.1 | Animais Experimentais | 20 |
| 3.2 | Drogas e Soluções | 20 |
| 3.3 | Delineamento Experimental | 21 |
| 3.4 | Testes Comportamentais..... | 25 |
| 3.4.1 | Teste do Campo Aberto (TCA) | 25 |
| 3.4.2 | Teste do Nado Forçado (TNF) | 25 |
| 3.4.3 | Teste de Suspensão pela Cauda (TSC)..... | 26 |
| 3.4.4 | Teste do Labirinto em Cruz Elevado | 26 |
| 3.4.5 | Teste Hole-board (placa perfurada) | 27 |
| 3.4.6 | Teste de Reconhecimento de Objetos (TRO) | 27 |
| 3.4.7 | Teste do Labirinto em Y (YMAZE) | 28 |
| 3.5 | Eutanásia e dissecação das áreas cerebrais | 28 |
| 3.6 | Análises neuroquímicas..... | 29 |
| 3.6.1 | Determinação da peroxidação lipídica (TBARS) | 29 |
| 3.6.2 | Determinação da concentração de Nitrito/Nitrato | 30 |
| 3.6.3 | Determinação da concentração de glutationa reduzida (GSH) | 30 |
| 3.7 | Análise Estatística | 31 |
| 3.8 | Aspetos Éticos | 31 |
| 4 | RESULTADOS..... | 33 |
| 4.1 | Testes Comportamentais..... | 33 |
| 4.1.1 | Teste de Nado Forçado | 33 |
| 4.1.2 | Teste de Suspensão pela Cauda | 34 |
| 4.1.3 | Teste do Campo Aberto | 35 |
| 4.1.4 | Teste do Labirinto em Cruz Elevado (LCE)..... | 39 |
| 4.1.5 | Teste da Placa Perfurada (Hole Board - HP) | 40 |

| | |
|--|-----------|
| 4.1.6 Teste de Reconhecimento de Objetos | 41 |
| 4.1.7 Teste do Labirinto em Y (Y-Maze) | 42 |
| 4.2 Testes Neuroquímicos | 44 |
| 4.2.1 Determinação dos Níveis de Peroxidação Lipídica (TBARS)..... | 44 |
| 4.2.2 Determinação da Concentração de Nitrito (NO₂) / Nitrato (NO₃) | 46 |
| 4.2.3 Determinação dos Níveis de Glutationa Reduzida (GSH) | 49 |
| 5 DISCUSSÃO | 52 |
| 6 CONCLUSÃO | 67 |
| 7 AGRADECIMENTOS | 67 |
| 8 CONFLITOS DE INTERESSE..... | 67 |
| 9 REVISTAS PARA SUBMISSÃO..... | 68 |
| REFERÊNCIAS | 69 |
| ANEXOS – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA | 76 |

1 INTRODUÇÃO

A depressão é classificada como um transtorno psiquiátrico grave e debilitante, caracterizado por alterações no humor que impactam, de forma significativa, a cognição e o comportamento. Esta condição pode se manifestar em diferentes níveis de gravidade, como leve, moderada ou grave, e apresentar um curso episódico ou crônico, o que resulta em prejuízos físicos, psicológicos e sociais (Figuee *et al.*, 2022; Zarazúa-Guzmán *et al.*, 2024). Dentre os principais sintomas que são característicos da doença estão tristeza intensa, perda de interesse ou prazer em atividades que antes eram prazerosas, desesperança, fadiga, irritabilidade, sensação de vazio e ideação suicida, os quais afetam a rotina, a qualidade de vida e o bem-estar dos indivíduos acometidos (American Psychiatric Association, 2023; Maes *et al.*, 2024).

Do ponto de vista epidemiológico, estima-se que mais de 322 milhões de pessoas sejam afetadas pela depressão anualmente em todo o mundo, tornando-a uma das principais causas de incapacidade global (Wang *et al.*, 2022). No Brasil, os índices são alarmantes, com cerca de 12 milhões de brasileiros diagnosticados a cada ano, colocando o país como líder em prevalência na América Latina (Brasil, 2020). Em seu desfecho mais grave, a depressão pode levar ao suicídio, sendo responsável por aproximadamente 800 mil mortes por ano entre pessoas de 15 a 29 anos (WHO, 2018).

Apesar dos avanços farmacológicos, cerca de 30% dos pacientes com transtorno depressivo maior não respondem adequadamente aos antidepressivos convencionais, desenvolvendo o quadro de Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), o que aumenta o risco de cronicidade, incapacitação e suicídio (Teng *et al.*, 2021; Giacobbe *et al.*, 2021). Diante disso, torna-se urgente a busca por novas abordagens terapêuticas mais eficazes, seguras e toleráveis.

Do ponto de vista fisiopatológico, a depressão é uma condição multifatorial, envolvendo alterações em diversos sistemas, como o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, os sistemas monoaminérgico e glutamatérgico, processos neuroinflamatórios e oxidativos, além de alterações na neuroplasticidade e na microbiota intestinal (Quevedo e Izquierdo, 2019; Domingos *et al.*, 2024; Miao *et al.*, 2024). Estudos indicam que fatores como a redução dos níveis de BDNF, aumento de citocinas pró-inflamatórias e disfunções mitocondriais contribuem para a complexidade do quadro clínico (Bright e Akirav, 2025; Kalsoom *et al.*, 2024).

Nesse contexto, o canabidiol (CBD), um fitocanabinoide não psicoativo presente na *Cannabis sativa*, tem se mostrado uma alternativa promissora. Estudos apontam seu

potencial ansiolítico, antipsicótico, neuroprotetor e antidepressivo, com menor perfil de efeitos adversos em comparação aos fármacos tradicionais (García-Gutiérrez *et al.*, 2020; Crippa *et al.*, 2023). Evidências pré-clínicas sugerem que o CBD atua na modulação do sistema endocanabinoide e de vias neurotransmissoras serotoninérgicas, glutamatérgicas e dopaminérgicas, promovendo aumento da neuroplasticidade e redução do estresse oxidativo (Lucindo *et al.*, 2025; Cammà *et al.*, 2025).

Com base nesse cenário, o presente estudo teve como objetivo geral avaliar o potencial antidepressivo do canabidiol (CBD) em modelos animais preditivos de depressão. Para isso, buscou-se verificar os efeitos do CBD sobre alterações comportamentais em testes clássicos de avaliação do tipo depressivo, como o Campo Aberto (TCA), o Teste do Nado Forçado (TNF) e o Teste de Suspensão pela Cauda (TSC). Além disso, investigou-se o possível efeito ansiolítico do composto, por meio da aplicação do Hole Board (HB – placa perfurada) e do Labirinto em T (TLT), bem como sua ação sobre a função cognitiva, utilizando o Teste de Reconhecimento de Objetos (TRO) e o Labirinto em Y (TLY).

Também foram analisados os possíveis efeitos sinérgicos da associação do CBD a uma subdose de fluoxetina (FLU), com o intuito de avaliar se a combinação entre os fármacos poderia potencializar a resposta antidepressiva. Outro ponto investigado refere-se ao papel do sistema dopaminérgico, com a finalidade de compreender sua participação nos efeitos observados após a administração do CBD.

Por fim, avaliou-se o impacto do composto sobre biomarcadores de estresse oxidativo e atividade antioxidante, medindo-se as concentrações de nitrito/nitrato, peroxidação lipídica (TBARS) e glutatona reduzida (GSH) em regiões cerebrais como o córtex pré-frontal, o hipocampo e o corpo estriado.

Essas análises permitiram uma compreensão abrangente dos efeitos comportamentais e neuroquímicos do canabidiol, contribuindo para o avanço das estratégias terapêuticas voltadas ao tratamento da depressão, especialmente em casos de difícil manejo clínico.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Definição e classificação da Depressão

A depressão é classificada como um transtorno psiquiátrico grave e debilitante, caracterizado por alterações no humor que impactam, de forma significativa, a cognição e o comportamento. Esta condição pode se manifestar em diferentes níveis de gravidade, como leve, moderada ou grave, e apresentar um curso episódico ou crônico, o que resulta em prejuízos físicos, psicológicos e sociais (Figuee *et al.*, 2022; Zarazúa-Guzmán *et al.*, 2024).

Dentre os principais sintomas que são característicos da doença estão tristeza intensa, perda de interesse ou prazer em atividades que antes eram prazerosas, desesperança, fadiga, irritabilidade, sensação de vazio e ideação suicida, os quais afetam a rotina, a qualidade de vida e o bem-estar dos indivíduos acometidos (American Psychiatric Association, 2023; Maes *et al.*, 2024).

A depressão possui diferentes subtipos, cada um com características específicas que diferem em duração, curso, gravidade e fatores etiológicos envolvidos. O transtorno depressivo maior (TDM) é o subtipo mais prevalente e se manifesta por alterações no sono, apetite e concentração, além de sentimentos de baixa autoestima, culpa, inutilidade e pensamentos suicidas. O diagnóstico requer a persistência dos sintomas por, pelo menos, duas semanas, causando sofrimento intenso ou comprometimento funcional significativo (Monroe e Harkness, 2022; Bilbao e Spanagel, 2022; Dammann *et al.*, 2024).

Por outro lado, o transtorno depressivo persistente é caracterizado por um curso prolongado, com sintomas como humor deprimido ou irritável, fadiga, baixa autoestima, dificuldades de concentração e na tomada de decisão, com duração mínima de dois anos. Esse subtipo geralmente tem início na adolescência ou no início da vida adulta e pode apresentar um padrão contínuo ou intermitente no decorrer do tempo (Dalgalarrondo, 2019; Crichton *et al.*, 2024).

Além desses, existe outro subtipo, chamado de transtorno disruptivo da desregulação do humor, caracterizado por irritabilidade persistente e explosões de raiva, sendo comum em crianças e adolescentes. Já o transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) afeta mulheres em idade reprodutiva e envolve sintomas de irritabilidade e sensação de ansiedade aumentada (Bright e Akirav, 2025).

Por fim, outros dois subtipos são conhecidos, como o transtorno depressivo induzido por substâncias, que ocorre como consequência da utilização ou abstinência de

compostos psicoativos (Poudel *et al.*, 2024) e o transtorno depressivo advindo de outras condições médicas, que decorre de patologias como Parkinson e Alzheimer (Jha *et al.*, 2024). Apesar de compartilharem sintomas em comum, tais subtipos requerem diagnóstico e abordagem específicas para promover o tratamento mais adequado (American Psychiatric Association, 2023; Pinto *et al.*, 2024).

Além do impacto supracitado, a depressão também é considerada um fator de risco para diversas doenças sistêmicas, tais como obesidade, acidente vascular cerebral (AVC), diabetes e doenças cardiovasculares. Essas associações acontecem devido a alterações metabólicas, aumento dos níveis de cortisol e desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Dalgalarrodo, 2019; Alexander *et al.*, 2025). Outrossim, a depressão está frequentemente associada a diversos transtornos psiquiátricos, como ansiedade, transtorno bipolar (TB), esquizofrenia e transtornos relacionados ao uso de substâncias, fato que evidencia sua complexidade e impacto multidimensional para a saúde do indivíduo (Als *et al.*, 2023; Giacobbe *et al.*, 2021; Cárdenas-Rodríguez *et al.*, 2024).

2.2 Epidemiologia da Depressão

A depressão é um transtorno mental prevalente e com índices crescentes, que afeta aproximadamente 322 milhões de pessoas por ano em todo o mundo (Wang *et al.*, 2022). A pandemia de COVID-19 teve um impacto significativo na saúde mental global, com um aumento estimado de 25% nos casos novos de depressão e ansiedade após o primeiro ano de pandemia. Esse crescimento, que representa cerca de 129 milhões de casos novos, foi impulsionado por diversos fatores, como isolamento social, estresse, desemprego, luto, insegurança econômica, dentre outros (WHO, 2022; Santomauro *et al.*, 2021; Khansa *et al.*, 2021).

Além disso, a depressão é caracterizada como um dos principais transtornos que geram incapacidade a nível global e contribui, de forma expressiva, para a carga global de doenças, o que afeta a qualidade de vida e a produtividade dos indivíduos (Pinto *et al.*, 2020). Embora possa acometer pessoas de todas as idades e gêneros, sua prevalência é consideravelmente maior entre as mulheres, o que pode ter relação com as diferenças hormonais, psicossociais e maior suscetibilidade a eventos estressores (Bright e Akirav, 2025; Dammann *et al.*, 2024).

Em seu desfecho mais grave, a depressão pode levar ao suicídio. Estima-se que, anualmente, cerca de 800 mil pessoas entre 15 e 29 anos tirem a própria vida em decorrência de algum transtorno mental, sobretudo a depressão (WHO, 2018). Estudos

indicam que a depressão e outros transtornos mentais, como ansiedade, esquizofrenia e transtorno bipolar, estão fortemente associados ao risco de suicídio, com indivíduos deprimidos apresentando risco aumentado de cometer suicídio em até 20 vezes quando comparado à população geral (Söderholm *et al.*, 2023; Maes *et al.*, 2024).

No Brasil, os índices de depressão são alarmantes, colocando o país como líder em prevalência da doença na América Latina. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2018), aproximadamente 12 milhões de brasileiros são diagnosticados com depressão a cada ano. A Pesquisa Nacional de Saúde de 2019, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), revelou um aumento de 34% nos casos de depressão em comparação à pesquisa anterior, realizada em 2013. Esse crescimento elevou a taxa de prevalência da depressão entre adultos brasileiros de 7,6% (11,2 milhões de pessoas) para 10,2% (16,3 milhões de pessoas), representando um acréscimo de 5,1 milhões de novos casos (Brasil, 2020).

A distribuição espacial da depressão no Brasil não é uniforme, com maiores taxas observadas nas regiões urbanas (10,7%) em comparação às áreas rurais (7,6%). Esse fenômeno pode estar relacionado a fatores como maior carga de estresse nas cidades, competitividade do mercado de trabalho, dificuldades financeiras e, paradoxalmente, maior isolamento social (Cárdenas-Rodríguez *et al.*, 2024). Além disso, a distribuição regional dos diagnósticos de depressão mostra que as regiões Sul e Sudeste apresentam as maiores taxas, com 15,2% e 11,5%, respectivamente, seguidas pelas regiões Centro-Oeste (10,4%), Nordeste (6,9%) e Norte (5%) (Brasil, 2020).

Em relação ao perfil demográfico, há uma diferença significativa entre os gêneros, com mulheres apresentando uma prevalência de 14,7%, enquanto entre os homens a taxa é de 5,1%. Tal fato pode estar relacionado a elementos hormonais, biológicos e socioculturais, incluindo maior exposição a múltiplas jornadas de trabalho, desigualdade de gênero, maior propensão a buscar diagnóstico e tratamento, além do impacto de transtornos hormonais, como o transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), mencionado anteriormente (Alexander *et al.*, 2025). Quanto à faixa etária, os idosos entre 60 e 64 anos apresentam a maior taxa de diagnósticos (Lucindo *et al.*, 2025).

Outro fator inquietante é a alta prevalência da Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), condição em que os pacientes não respondem adequadamente ao tratamento com fármacos antidepressivos convencionais. Estudos sugerem que aproximadamente 30% dos indivíduos diagnosticados com depressão maior apresentam quadros de DRT, o que dificulta a remissão completa dos sintomas e aumenta o risco de cronicidade,

incapacitação e suicídio (Teng *et al.*, 2021; Giacobbe *et al.*, 2021). Essa realidade evidencia a necessidade urgente de novas estratégias terapêuticas, que possam oferecer alternativas mais eficazes, maior tolerabilidade com menos efeitos adversos para os pacientes (Domingos *et al.*, 2024; Banerjee *et al.*, 2024).

2.3 Fisiopatologia da Depressão

A etiologia da depressão é multifatorial e complexa, envolvendo tanto mecanismos biológicos quanto neuroquímicos e ambientais. Apesar dos avanços na compreensão da doença, sua patogênese ainda não está completamente elucidada. Entre as principais hipóteses que buscam explicar o desenvolvimento da depressão, destacam-se a teoria monoaminérgica, a hipótese glutamatérgica, as alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), os processos inflamatórios e oxidativos, as alterações na neuroplasticidade e o papel da microbiota intestinal, indicando uma interdependência entre diferentes sistemas na regulação do humor e da resposta ao estresse (Quevedo e Izquierdo, 2019; Maes *et al.*, 2024).

A hipótese monoaminérgica sugere que a depressão está associada a uma redução na atividade de neurotransmissores como serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA) no sistema nervoso central (Alexander *et al.*, 2025). Essa teoria é sustentada pelo efeito de fármacos antidepressivos que aumentam a disponibilidade dessas monoaminas na fenda sináptica, seja inibindo sua recaptação, como ocorre com os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), seja bloqueando sua degradação enzimática por meio da inibição da monoamina oxidase (MAO) (Bilbao e Spanagel, 2022). No entanto, essa hipótese não explica completamente a fisiopatologia do transtorno, uma vez que um número significativo de pacientes não responde adequadamente aos antidepressivos convencionais, sugerindo o envolvimento de outros mecanismos envolvidos (Pinto *et al.*, 2024; Banerjee *et al.*, 2024).

Desse modo, outras hipóteses foram levantadas e testadas para explicar a etiologia de um quadro depressivo. A hipótese glutamatérgica propõe que o sistema glutamatérgico, um dos principais moduladores da plasticidade sináptica e da função neuronal, desempenha um papel crítico na depressão (Guldager *et al.*, 2024). O glutamato, sendo o principal neurotransmissor excitatório, está envolvido em funções cognitivas e emocionais, e alterações em sua sinalização no córtex pré-frontal e hipocampo foram associadas a sintomas depressivos (Jha *et al.*, 2024; Domingos *et al.*, 2024).

Evidências indicam que fármacos como a cetamina, um antagonista do receptor NMDA do glutamato, promovem efeitos antidepressivos rápidos e sustentados, sugerindo que a modulação desse sistema pode ser uma estratégia terapêutica promissora (Wright, 2024). No entanto, a hiperativação glutamatérgica pode levar à excitotoxicidade, caracterizada pelo excesso de influxo de cálcio neuronal, gerando estresse oxidativo e danos celulares, fenômeno amplamente documentado em distúrbios psiquiátricos e neurodegenerativos (Candee *et al.*, 2023; Cárdenas-Rodríguez *et al.*, 2024).

Outras teorias, como a teoria do estresse como fator desencadeante da depressão, também buscam explicar a etiologia do quadro. Esta baseia-se no impacto dos eventos estressores crônicos sobre o sistema nervoso simpático (SNS) e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) (Lee *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2023). A exposição prolongada ao estresse ativa esse eixo, levando ao aumento da liberação de glicocorticoides, como o cortisol, que, por sua vez, pode reduzir a neurogênese no hipocampo e aumentar a vulnerabilidade a transtornos psiquiátricos (Dammann *et al.*, 2024; Akcay e Karatas, 2024).

Outro fator relevante para explicar a etiologia da depressão é a neuroplasticidade, representada pela capacidade do sistema nervoso de se remodelar e adaptar-se a novas condições (Guldager *et al.*, 2024). O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) é um dos principais reguladores da plasticidade sináptica e desempenha um papel fundamental no aprendizado, memória e regulação do humor. Estudos demonstram que níveis reduzidos de BDNF estão associados à depressão, enquanto o aumento desse fator, induzido por antidepressivos ou pela atividade física, pode contribuir para a recuperação neuronal (Bright e Akirav, 2025). Além disso, compostos naturais como o CBD têm sido investigados por seu potencial de aumentar a expressão do BDNF e promover neuroplasticidade, o que pode justificar seus efeitos ansiolíticos e antidepressivos observados (Domingos *et al.*, 2024; Pinto *et al.*, 2024).

A neuroinflamação e o estresse oxidativo também desempenham um papel importante na fisiopatologia da depressão. Indivíduos com depressão frequentemente apresentam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, além de aumento da peroxidação lipídica e acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs) (Poyatos-Pedrosa *et al.*, 2024; Kalsoom *et al.*, 2024). Esses processos inflamatórios e oxidativos podem comprometer a integridade neuronal, afetar a função mitocondrial e intensificar a disfunção sináptica associada à depressão (Sarris *et al.*, 2020; Poudel *et al.*, 2024).

Por fim, evidências emergentes apontam para o papel da microbiota intestinal no desenvolvimento da depressão (Miao *et al.*, 2024). O eixo intestino-microbiota-cérebro regula a homeostase do sistema nervoso central e influencia processos neuroinflamatórios e metabólicos que podem contribuir para a depressão (Shukla *et al.*, 2025). Estudos indicam que indivíduos com depressão apresentam disbiose intestinal, caracterizada por redução da diversidade microbiana e aumento de bactérias pró-inflamatórias, afetando a produção de serotonina e a regulação do humor (Cammà *et al.*, 2025; Banerjee *et al.*, 2024). Além disso, a suplementação com probióticos e prebióticos tem mostrado potencial terapêutico na modulação da microbiota intestinal e redução de sintomas depressivos (Chang *et al.*, 2022).

A depressão, portanto, é uma doença de origem multifatorial, envolvendo a interação de sistemas neuroquímicos, inflamatórios, endócrinos e imunológicos. O estudo desses mecanismos é essencial para desenvolver novas abordagens terapêuticas, ampliando as possibilidades de tratamento para pacientes que não respondem de forma adequada aos fármacos convencionais (Zarazúa-Guzmán *et al.*, 2024).

2.4 Psicofármacos, tratamentos convencionais e alternativos para os transtornos depressivos

O tratamento da depressão deve levar em consideração múltiplos fatores, como a gravidade do quadro, as especificidades de cada paciente, os sintomas predominantes, a resposta a tratamentos prévios, a segurança e a tolerabilidade dos fármacos, além de aspectos como disponibilidade, custo e adesão ao tratamento (Dammann *et al.*, 2024). A psicoeducação e o fortalecimento da relação terapêutica entre o profissional de saúde e o paciente são componentes fundamentais para a eficácia do tratamento, pois garantem melhor adesão e compreensão dos desafios envolvidos (Kandel, 2023; Sarris *et al.*, 2020).

Dentre os tratamentos disponíveis, o tratamento farmacológico dos transtornos depressivos tem como objetivo principal a remissão dos sintomas e a recuperação da funcionalidade do paciente. Ele ocorre em três fases: a fase aguda, que compreende as primeiras 12 semanas de tratamento e busca alcançar resposta clínica e remissão dos sintomas; a fase de continuação, que ocorre entre 4 e 9 meses após o início do tratamento, sendo crucial para evitar recaídas e consolidar a melhora clínica; e a fase de manutenção, que ocorre após um ano de tratamento e tem como objetivo reduzir o risco de recorrência do transtorno (Paraventi e Chaves, 2016; Bilbao e Spanagel, 2022). Durante essas fases, a escolha do antidepressivo deve considerar a tolerabilidade do paciente, o perfil de

efeitos colaterais da medicação e o histórico de resposta a tratamentos anteriores (Shen *et al.*, 2024).

Desse modo, os antidepressivos são classificados de acordo com seu mecanismo de ação e atuam na modulação de neurotransmissores envolvidos na regulação do humor. Entre as principais classes, destacam-se os inibidores da recuperação de neurotransmissores, os inibidores da degradação de neurotransmissores e os bloqueadores de receptores neurotransmissores (Da Cruz *et al.*, 2020; Guldager *et al.*, 2024). Dentre os inibidores da recuperação de neurotransmissores, encontram-se os inibidores seletivos da recuperação de serotonina (ISRS), que bloqueiam a recuperação da serotonina na fenda sináptica, aumentando sua disponibilidade, sendo exemplos fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram. Também fazem parte dessa classe os inibidores da recuperação de serotonina e noradrenalina (IRSN), como venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina, além dos inibidores seletivos da recuperação de noradrenalina (ISRN) e os inibidores da recuperação de noradrenalina e dopamina (IRND), que afetam a disponibilidade desses neurotransmissores (Sadock *et al.*, 2016; Miao *et al.*, 2024).

Os inibidores da degradação de neurotransmissores, conhecidos como inibidores da monoamina oxidase (IMAOs), impedem a degradação das monoaminas, prolongando sua ação (Wright, 2024). Tramadol e moclobemida são exemplos dessa classe, porém seu uso é limitado devido ao risco de interações medicamentosas e efeitos colaterais mais severos (Banerjee *et al.*, 2024). Já os bloqueadores de receptores neurotransmissores incluem os antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos (ANASE) e os antagonistas serotoninérgicos/inibidores da recuperação de serotonina (ASIR), como mirtazapina, trazodona e agomelatina, que modulam a neurotransmissão e são indicados para pacientes que não respondem bem às classes convencionais (Shukla *et al.*, 2025).

O efeito terapêutico dos antidepressivos não é imediato, e o início da ação geralmente ocorre após a segunda semana de tratamento, com resposta plena observada entre 4 a 8 semanas (Kverno e Mangano, 2021). Durante esse período, é essencial monitorar a evolução clínica, pois alguns pacientes podem apresentar piora dos sintomas iniciais, incluindo risco de ideação suicida (Zarazúa-Guzmán *et al.*, 2024). Caso não haja melhora significativa, estratégias como ajuste de dose, troca do medicamento ou associação com outros fármacos podem ser necessárias (Binkowska *et al.*, 2024).

Um dos desafios do tratamento da depressão é a Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), na qual os pacientes não respondem adequadamente aos

antidepressivos convencionais (Marcas, 2023; Cárdenas-Rodríguez *et al.*, 2024). Estima-se que cerca de 30% dos pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior apresentem DRT, necessitando de estratégias terapêuticas mais complexas, como associação de fármacos, estimulação magnética transcraniana (EMT) e intervenções psicoterapêuticas mais intensivas (Domingos *et al.*, 2024). Além da resistência ao tratamento, a tolerabilidade dos antidepressivos é um fator crítico para a adesão dos pacientes. Efeitos colaterais são comuns e podem incluir fadiga, insônia ou sonolência excessiva, boca seca, visão turva, alterações no apetite e peso, disfunção sexual e sintomas ansiosos (Kelly e Posternak, 2022). Essas reações adversas podem levar à descontinuação precoce do tratamento, aumentando o risco de recaídas e recorrência da depressão (Sarris *et al.*, 2020; Crichton *et al.*, 2024).

Diante dos desafios associados ao uso de antidepressivos, há uma busca crescente por novas abordagens terapêuticas que ofereçam maior eficácia e menor carga de efeitos adversos. Entre as alternativas promissoras, destaca-se o canabidiol (CBD), um composto derivado da planta *Cannabis sativa*, que tem demonstrado potencial antidepressivo, ansiolítico, antipsicótico e neuroprotetor (García-Gutiérrez *et al.*, 2020; Akcay e Karatas, 2024). Estudos pré-clínicos indicam que o CBD atua na modulação do sistema endocanabinoide, além de interagir com sistemas neurotransmissores como serotoninérgico, glutamatérgico e dopaminérgico (Cammà *et al.*, 2025; Giacobbe *et al.*, 2021). Sua ação parece envolver a redução da neuroinflamação, do estresse oxidativo e da excitotoxicidade, fatores frequentemente implicados na fisiopatologia da depressão (Lucindo *et al.*, 2025).

Embora os estudos clínicos sobre o CBD ainda sejam limitados, os achados até o momento sugerem que ele pode representar uma opção terapêutica complementar ou alternativa para pacientes que não respondem bem aos antidepressivos convencionais ou que apresentam intolerância a seus efeitos colaterais (Shen *et al.*, 2024). Assim, o avanço das pesquisas nessa área pode ampliar significativamente as possibilidades de tratamento para os transtornos depressivos, trazendo novas perspectivas para o manejo da doença (Jha *et al.*, 2024).

2.5 Características do Canabidiol

O canabidiol (CBD) é um fitocanabinoide presente na planta *Cannabis sativa* que, ao contrário do Δ9-tetraidrocannabinol (THC), não possui propriedades psicoativas e tem se destacado pelo seu potencial terapêutico em diversas condições médicas (Alexander *et*

al., 2025). Estudos demonstram que o CBD é eficaz no tratamento da espasticidade na esclerose múltipla e das convulsões associadas às síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet, condições graves que acometem crianças (Bilbao e Spanagel, 2022). Além disso, suas propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas, antitumorais e antieméticas indicam uma ampla aplicabilidade clínica (Jha *et al.*, 2024). Na esfera dos transtornos neurodegenerativos e psiquiátricos, o CBD tem se mostrado promissor devido ao seu potencial ansiolítico, antidepressivo e antipsicótico, o que sugere sua utilidade como uma abordagem terapêutica alternativa ou complementar para diversas condições psiquiátricas (Crippa *et al.*, 2023).

No que diz respeito ao efeito antidepressivo, evidências pré-clínicas indicam que o CBD promove uma resposta rápida e sustentada, associada a modificações na neuroplasticidade e ao aumento dos níveis do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), principalmente no córtex pré-frontal e no hipocampo, regiões intimamente ligadas à regulação do humor (García-Gutiérrez *et al.*, 2020). Além disso, estudos sugerem que o CBD exerce um efeito neuroprotetor, prevenindo alterações comportamentais de caráter ansiogênico e depressogênico em modelos experimentais de estresse (Domingos *et al.*, 2024). Acredita-se que esses efeitos estejam relacionados à modulação do sistema endocanabinoide e à interação com vias neurotransmissoras envolvidas no processamento emocional e na resposta ao estresse, incluindo os sistemas serotoninérgico, glutamatérgico e dopaminérgico (Lucindo *et al.*, 2025).

O sistema endocanabinoide (SEC) é um importante modulador do Sistema Nervoso Central (SNC) e está envolvido na regulação de funções como humor, cognição e homeostase imunológica (Banerjee *et al.*, 2024). Ele é composto por dois receptores principais: o CB1, associado ao controle comportamental e às funções cognitivas, e o CB2, relacionado à regulação da resposta imune e processos anti-inflamatórios (Wright, 2024). Além dos ligantes endógenos que ativam esses receptores, também existem os fitocanabinoides, moléculas presentes na Cannabis sativa, que interagem com o SEC e promovem efeitos neurobiológicos distintos (Binkowska *et al.*, 2024). O CBD é um desses fitocanabinoides e, apesar de sua afinidade pelos receptores CB1 e CB2 ser relativamente baixa, sua atuação envolve mecanismos indiretos que influenciam diversos sistemas neurotransmissores, incluindo o serotoninérgico, glutamatérgico e dopaminérgico, contribuindo para sua ação antidepressiva e ansiolítica (Gallego-Landin *et al.*, 2021).

Apesar dos resultados promissores em estudos pré-clínicos, os ensaios clínicos que avaliam a eficácia do CBD no tratamento da depressão ainda são limitados (Shen *et al.*, 2024). Algumas pesquisas sugerem que a administração oral de CBD reduz sintomas depressivos e ansiosos, além de melhorar funções cognitivas, como atenção, memória e aprendizado verbal (Akcay e Karatas, 2024). Além disso, estudos com pacientes bipolares indicam que o CBD pode estar associado à melhora do humor e da estabilidade emocional, reforçando seu potencial terapêutico para transtornos psiquiátricos (Cammà *et al.*, 2025; Crichton *et al.*, 2024). No entanto, ainda são necessários mais estudos clínicos controlados para estabelecer a segurança, eficácia e mecanismos exatos de ação do CBD no tratamento da depressão (Miao *et al.*, 2024).

Com base nas evidências apresentadas sobre o potencial antidepressivo do CBD, o presente estudo foi conduzido para testar as seguintes hipóteses: (i) O CBD apresenta efeito antidepressivo, revertendo alterações cognitivas em modelos animais preditivos de depressão; (ii) O CBD pode potencializar o efeito de uma subdose de fluoxetina, sugerindo um possível efeito sinérgico entre os compostos; (iii) O sistema dopaminérgico desempenha um papel essencial nos efeitos antidepressivos do CBD, dado seu impacto sobre a motivação e reforço positivo, mecanismos fundamentais na regulação do humor; (iv) O CBD reduz os níveis de nitrito/nitrato e peroxidação lipídica, ao mesmo tempo em que aumenta os níveis de glutatona nas áreas cerebrais analisadas, o que pode sugerir um efeito neuroprotetor significativo. Essas hipóteses foram testadas experimentalmente, e seus resultados são apresentados e discutidos nos capítulos seguintes.

3 MATERIAIS E MÉTODO

3.1 Animais Experimentais

Os camundongos são amplamente utilizados como modelo experimental em pesquisas biomédicas devido à sua facilidade de manejo, pequeno porte, reprodução rápida em cativeiro e grande similaridade genética com humanos. Além disso, esses animais permitem a obtenção de dados fisiológicos e comportamentais reprodutíveis, viabilizando o estudo de mecanismos biológicos e a testagem de novas abordagens terapêuticas (Chorilli; Michelin; Salgado, 2007). A escolha dos camundongos Swiss para este estudo justifica-se por sua robustez, resistência e ampla utilização em modelos de pesquisa em neurociências (Pitkanen; Schwartzkroin; Moshe, 2005).

Desse modo, foram utilizados 103 camundongos da variedade Swiss, machos, com peso variando entre 25 e 30 gramas, provenientes do Biotério Setorial do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará (UFC). Os animais foram mantidos em gaiolas de polipropileno, com até seis animais por gaiola, em condições padronizadas de temperatura controlada ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) e ciclo claro/escuro de 12 horas. Durante todo o experimento, os animais tiveram acesso irrestrito à ração padrão e água, sendo adotados protocolos rigorosos de higienização e bem-estar animal, para garantir a manutenção das condições adequadas para a pesquisa.

3.2 Drogas e Soluções

A substância teste utilizada neste estudo foi o Canabidiol (CBD) (Canabidiol 20mg/ml Prati Donaduzzi 30ml Solução Oral), administrado nas doses de 3, 10 e 30 mg/kg. Devido à sua baixa solubilidade em água, o CBD foi diluído em solução salina (NaCl 0,9%) contendo Tween 80 na proporção 2:1, para garantir melhor dispersão da substância. A administração foi realizada por via intraperitoneal (i.p.) nos camundongos.

Os animais do grupo controle foram tratados apenas com solução salina em concentração equimolar, também por via intraperitoneal. Já os animais do grupo controle positivo foram tratados com Fluoxetina (FLU; 5 ou 10 mg/kg; Medley, i.p.), fármaco amplamente utilizado como referência em modelos experimentais de depressão.

Para investigar a participação do sistema dopaminérgico, os camundongos foram tratados com CBD na melhor dose identificada (10 mg/kg), sendo que, no sétimo dia, alguns animais foram pré-tratados (30 minutos antes da administração do CBD) com sulpirida (SUL; 50 mg/kg; i.p.), um antagonista do receptor D2 da dopamina. Trinta

minutos após os tratamentos, os animais foram submetidos ao teste de suspensão pela cauda para avaliar os efeitos antidepressivos das substâncias testadas.

Todos os fármacos e reagentes utilizados foram de pureza analítica, garantindo a qualidade dos experimentos. O Quadro 1 apresenta um resumo das substâncias testadas e suas respectivas doses.

Quadro 1: Fármacos, dosagens e vias de administração

| | |
|----------------------|-----------------------|
| Fármaco/Outros | Canabidiol |
| Dose | 3, 10 e 30 mg/kg |
| Via de administração | Intraperitoneal |
| Frequência | 24/24h durante 8 dias |

| | |
|----------------------|------------------------|
| Fármaco/Outros | Fluoxetina |
| Dose | 5 e 10 mg/kg |
| Via de administração | Intraperitoneal |
| Frequência | 24/24 h durante 8 dias |

| | |
|----------------------|-----------------------|
| Fármaco/Outros | Sulpirida |
| Dose | 50mg/kg |
| Via de administração | Intraperitoneal |
| Frequência | 24/24 h durante 1 dia |

Fonte: Os autores (2025)

3.3 Delineamento Experimental

Neste estudo, os animais foram divididos em 9 grupos experimentais. Para a dosagem de TBARS, nitrito/nitrito e glutationa, foram utilizados animais de grupos distintos, uma vez que as análises neuroquímicas foram realizadas em espectrofotômetro, equipamento que requer um volume maior de amostra para a mensuração precisa dos biomarcadores avaliados. O Quadro 2 apresenta a distribuição dos animais.

Quadro 2: Distribuição de animais por grupos, testes e dosagens neuroquímicas.

| EXPERIMENTO 1 - COMPORTAMENTO + BIOQUÍMICO | | | |
|---|-----------------|--------------------------------------|--------------|
| Grupos | Dosagens | Leva e Testes Comportamentais | Qtde. |
| Controle (solução salina) | TBARS | Grupo 1 – TCA, TSC, TLT, Y-MAZE, TCA | 6 |
| | Nitrito/nitrato | Grupo 2 – TCA, TNF, HB, TRO, TCA | 6 |
| | GSH | Grupo 3 – TCA, TSC, TLT, Y-MAZE, TCA | 6 |
| CBD (3mg/kg) | TBARS | Grupo 1 – TCA, TSC, TLT, Y-MAZE, TCA | 6 |
| | Nitrito/nitrato | Grupo 2 – TCA, TNF, HB, TRO, TCA | 6 |
| | GSH | Grupo 3 – TCA, TSC, TLT, Y-MAZE, TCA | 6 |
| CBD (10mg/kg) | TBARS | Grupo 1 – TCA, TSC, TLT, Y-MAZE, TCA | 6 |
| | Nitrito/nitrato | Grupo 2 – TCA, TNF, HB, TRO, TCA | 6 |
| | GSH | Grupo 3 – TCA, TSC, TLT, Y-MAZE, TCA | 6 |
| CBD (30mg/kg) | TBARS | Grupo 1 – TCA, TSC, TLT, Y-MAZE, TCA | 6 |
| | Nitrito/nitrato | Grupo 2 – TCA, TNF, HB, TRO, TCA | 6 |
| | GSH | Grupo 3 – TCA, TSC, TLT, Y-MAZE, TCA | 6 |
| FLU (5mg/kg) | TBARS | Grupo 4 – TCA, TSC, TLT, Y-MAZE, TCA | 6 |
| FLU (10mg/kg) | TBARS | Grupo 4 – TCA, TSC, TLT, Y-MAZE, TCA | 6 |
| EXPERIMENTO 2 – COMPORTAMENTO + BIOQUÍMICO | | | |
| Grupos | Dosagens | Leva e Testes Comportamentais | Qtde. |
| CBD 10 (melhor dose) + FLU (5mg/kg) | TBARS | Grupo 4 – TCA, TSC, TLT, Y-MAZE, TCA | 6 |
| EXPERIMENTO 3 – SISTEMA DOPAMINÉRGICO | | | |
| Grupos | Dosagens | Leva e Testes Comportamentais | Qtde. |
| CBD 10 + SULP | Não se aplica | Grupo 4 – TCA, TSC | 6 |
| ANIMAIS PARA TREINO | | | |
| Grupo para treino | Não se aplica | Grupo 1 – Tratamento | 7 |
| | | TOTAL | 103 |

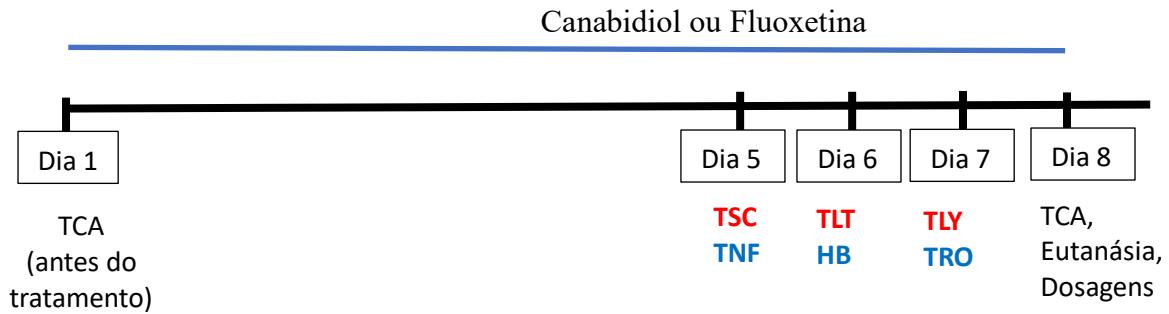
Fonte: Os autores (2025)

Para o tratamento dos animais, foram realizados três experimentos. No primeiro experimento, os camundongos receberam canabidiol (CBD) nas doses de 3, 10 ou 30 mg/kg, ou fluoxetina (FLU; 5 e 10 mg/kg), administrados por via intraperitoneal (i.p.) durante oito dias, com o objetivo de determinar os efeitos antidepressivos, a melhor dose do CBD e os efeitos da subdose da FLU. No segundo experimento, a melhor dose de CBD foi associada a uma dose ineficaz de fluoxetina para avaliar um possível efeito sinérgico

entre os fármacos. Além disso, para avaliar a participação do sistema dopaminérgico, os camundongos foram tratados com CBD na melhor dose e, apenas no sétimo dia de tratamento, foram pré-tratados (30 minutos antes da administração do CBD) com sulpirida (SUL; 50 mg/kg; i.p.), um antagonista do receptor D2 da dopamina. Os controles foram tratados com salina (grupo controle negativo). Trinta minutos após os tratamentos, os animais foram submetidos aos testes. Todos os fármacos e reagentes utilizados foram de pureza analítica, garantindo a qualidade dos experimentos. A fluoxetina (FLU; 10 mg/kg; i.p.) foi utilizada como fármaco padrão de referência.

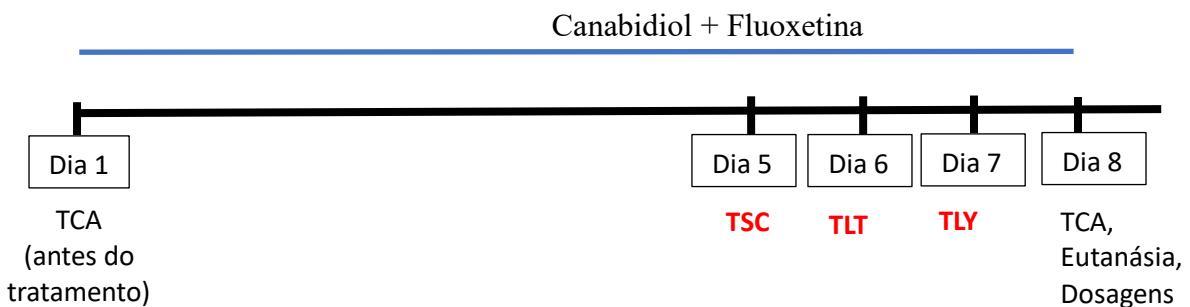
Todos os protocolos experimentais seguiram um período de tratamento com CBD de oito dias. No primeiro dia de tratamento, antes da administração das substâncias, todos os animais foram submetidos ao teste comportamental de Campo Aberto (TCA) para avaliar possíveis déficits motores prévios que pudesse comprometer sua participação nos experimentos. No 5º dia de tratamento, foram realizados os testes de Nado Forçado (TNF) e Teste de Suspensão da Cauda (TSC). No 6º dia, foram aplicados os testes de Hole Board (HB) e Teste do Labirinto em T (TLT). No 7º dia, os camundongos foram submetidos ao Teste de Reconhecimento de Objetos (TRO) e Y-maze (Labirinto em Y - TLY). No 8º dia, foram submetidos novamente ao teste de Campo Aberto (TCA). Para evitar efeitos de fadiga e interferência entre os testes, os animais foram distribuídos em dois subgrupos: um grupo foi submetido aos testes de Suspensão da Cauda (TSC), Labirinto em T (TLT) e Y-maze (TLY), enquanto o outro realizou os testes de Nado Forçado (TNF), Hole Board (HB) e Teste de Reconhecimento de Objetos (TRO). Todos os animais foram submetidos ao Teste de Campo Aberto (TCA) no 8º dia de experimento para avaliação final da atividade locomotora.

No protocolo experimental 3, os animais foram submetidos apenas ao Teste de Campo Aberto (TCA) no primeiro dia, antes do início dos tratamentos, e ao Teste de Suspensão da Cauda (TSC) ao final dos tratamentos, no sétimo dia. Todos os ensaios comportamentais foram conduzidos entre 08:00h e 15:00h, período de maior atividade dos animais. Ainda no 8º dia, foi realizada a eutanásia dos grupos experimentais, seguida pela coleta das áreas cerebrais, que foram armazenadas para posterior realização das análises neuroquímicas. As Figuras 1, 2 e 3 ilustram o delineamento experimental adotado no estudo.



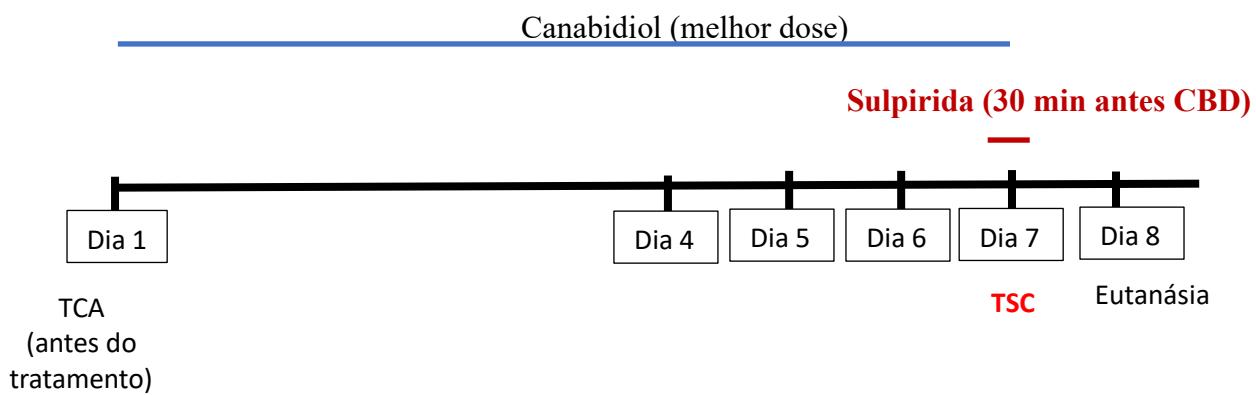
Experimento 1: Determinação dos efeitos antidepressivos e da melhor dose do CBD

Grupos: Controle, CBD (3, 10, 30 mg/kg), FLU (5, 10 mg/kg)



Experimento 2: Determinação de efeitos sinérgicos do CBD com uma subdose de fluoxetina

Grupo: CBD (melhor dose) + FLU (5mg/kg)



Experimento 3: Determinação da participação do sistema dopaminérgico

Grupo: CBD (melhor dose) + SULP (50 mg/kg)

3.4 Testes Comportamentais

3.4.1 Teste do Campo Aberto (TCA)

O Teste do Campo Aberto, descrito inicialmente por Sielgel (1946) e posteriormente validado por Archer (1973), é amplamente utilizado para avaliar a atividade locomotora dos animais. Além disso, permite a investigação dos efeitos estimulantes, depressores ou ansiolíticos de uma determinada substância.

Neste experimento, os animais foram distribuídos aleatoriamente nos diferentes grupos experimentais, recebendo tratamento com veículo (solução salina 0,9%, i.p.) ou com a substância teste (CDB). Após trinta minutos da administração, cada animal foi individualmente colocado no centro de uma arena de campo aberto, caracterizada por um piso preto dividido em nove quadrantes. Após um período de adaptação de um minuto, foram avaliados, por cinco minutos, os seguintes parâmetros comportamentais: número de cruzamentos com as quatro patas (indicador de movimentação espontânea), tempo imóvel, número de levantamentos (rearing) e frequência de comportamentos de autolimpeza (grooming) (Archer, 1973).

O teste foi conduzido em um ambiente controlado, silencioso e livre de estímulos externos que pudessem interferir no comportamento dos animais. Além disso, foi utilizada uma iluminação vermelha para minimizar possíveis fatores de estresse. Após cada sessão, a arena foi higienizada adequadamente, a fim de eliminar odores residuais que pudessem influenciar os próximos testes.

3.4.2 Teste do Nado Forçado (TNF)

O Teste do Nado Forçado foi conduzido conforme o protocolo descrito por Porsolt *et al.* (1977) para avaliar o efeito de substâncias com potencial antidePRESSivo. Para a realização do teste, utilizou-se um tanque cilíndrico com 15 cm de diâmetro e 40 cm de altura, contendo aproximadamente 3 litros de água fresca em temperatura ambiente. Trinta minutos após a administração dos tratamentos, cada animal foi individualmente colocado no tanque e, após um período de adaptação de um minuto, seu comportamento foi monitorado por um período de 5 minutos. O principal parâmetro avaliado foi o tempo de imobilidade (em segundos), definido como o período em que o animal permaneceu flutuando passivamente, realizando apenas os movimentos necessários para manter a cabeça acima da água.

3.4.3 Teste de Suspensão pela Cauda (TSC)

O Teste de Suspensão pela Cauda foi conduzido de acordo com o protocolo descrito por Steru *et al.* (1985), que é bastante utilizado para avaliar substâncias com potencial efeito antidePRESSivo. Para a realização do teste, cada animal foi suspenso pela cauda com o auxílio de um esparadrapo fixado a uma plataforma posicionada a aproximadamente 60 cm de altura da superfície da bancada de experimentos. Após adaptação, o comportamento do animal foi monitorado por um período de 5 minutos, e o principal parâmetro analisado foi o tempo de imobilidade (em segundos), definido como o período em que o animal permaneceu imóvel, sem realizar movimentos ativos que indicassem tentativa de escape.

Esse teste é caracterizado como um modelo experimental sensível a substâncias antidePRESSivas, uma vez que compostos com esse efeito tendem a reduzir o tempo de imobilidade, sugerindo um aumento na motivação do animal para escapar da situação aversiva.

3.4.4 Teste do Labirinto em Cruz Elevado

O Teste do Labirinto em Cruz Elevado é um modelo utilizado para verificar comportamentos relacionados à ansiedade e exploração em animais experimentais. O aparato consiste em uma estrutura em formato de cruz elevada, composta por duas vias abertas e duas fechadas, posicionadas acima do solo. No início do teste, os animais são colocados na área central do labirinto e sua atividade exploratória é monitorada ao longo do tempo (Pellow *et al.*, 1985).

A principal variável analisada é o tempo que os animais passam nas vias abertas em relação ao tempo gasto nas vias fechadas, além da frequência de cruzamentos que realizam em cada via. Animais com maior nível de ansiedade tendem a evitar as vias abertas, preferindo as vias fechadas, enquanto aqueles com menor ansiedade tendem a explorar mais as áreas abertas. Além disso, outras variáveis como o número de entradas nas vias abertas e fechadas, frequência de pausas e comportamentos como grooming (autolimpeza) podem ser analisadas para complementar a avaliação do estado emocional e da resposta ansiolítica dos animais.

No experimento realizado no presente protocolo, os parâmetros avaliados foram o tempo gasto nas vias abertas e fechadas e a frequência de cruzamento entre elas. Essas variáveis permitiram avaliar o impacto dos tratamentos testados na modulação do comportamento ansioso dos animais, sendo a maior permanência nas vias abertas

associada a um efeito ansiolítico, enquanto a preferência pelas vias fechadas indicou maior nível de ansiedade. A ansiedade frequentemente se manifesta como uma comorbidade da depressão. Dessa forma, avaliar o comportamento ansioso dos animais permite uma compreensão mais ampla dos efeitos do tratamento testado, investigando não apenas possíveis efeitos antidepressivos, mas também sua influência sobre a ansiedade.

3.4.5 *Teste Hole-board (placa perfurada)*

O teste Hole-Board é um modelo utilizado para avaliar o comportamento exploratório em roedores. O aparato consiste em uma arena suspensa com furos dispostos de forma regular e simétrica, permitindo que os animais explorem livremente o ambiente. Durante o teste, tanto a frequência quanto a duração do comportamento espontâneo de inserção da cabeça nos buracos são registradas ao longo de um período. Isso permite verificar diferentes aspectos da atividade exploratória, além de fornecer informações sobre possíveis efeitos ansiolíticos ou sedativos de determinada substância testada (File e Wardill, 1975).

No experimento realizado no presente protocolo, os parâmetros avaliados foram a frequência de inserção da cabeça nos buracos e o tempo total gasto nesse comportamento. Como a ansiedade e a depressão frequentemente coexistem como comorbidades, a inclusão deste teste possibilita a análise de possíveis efeitos do tratamento na modulação da atividade exploratória dos animais, permitindo inferências sobre estados emocionais e alterações comportamentais associadas.

3.4.6 *Teste de Reconhecimento de Objetos (TRO)*

O Teste de Reconhecimento de Objetos (TRO) foi utilizado para avaliar alterações cognitivas relacionadas à memória dos animais. Esse paradigma baseia-se na tendência natural dos roedores em explorar um objeto novo, em detrimento de um objeto familiar, dentro de um ambiente conhecido de forma prévia (Ennaceur e Delacour, 1988).

No experimento, cada animal foi colocado em uma arena aberta uma hora antes do tratamento, onde foram dispostos dois objetos idênticos. Os animais puderam explorar o ambiente e os objetos por um período de 10 minutos, permitindo a familiarização. Após um intervalo de uma hora, os animais foram colocados novamente na arena, onde um dos objetos foi substituído por um objeto novo, enquanto o outro permaneceu igual. O parâmetro analisado foi o tempo de exploração do objeto novo em relação ao tempo total

do teste. Um aumento na interação com o objeto novo indicou preservação da memória de reconhecimento, enquanto um tempo de exploração semelhante entre os dois objetos sugeriu déficits na memória de curto prazo. Esse teste é amplamente empregado para investigar processos de aprendizagem e memória, além de permitir a avaliação de possíveis efeitos neuroprotetores ou cognitivos das substâncias testadas.

3.4.7 Teste do Labirinto em Y (YMAZE)

O Teste do Labirinto em Y foi utilizado para avaliar a capacidade dos animais em tomar decisões baseadas em escolhas espaciais, permitindo inferências sobre memória, cognição e comportamento exploratório. O aparato consistiu em um dispositivo em forma de Y, composto por três braços idênticos que divergiam de uma área central.

Durante o teste, cada animal foi colocado na área central do labirinto e teve liberdade para explorar os três braços, identificados com as letras A, B e C. O tempo de permanência em cada braço e o padrão de alternâncias espontâneas foram registrados e analisados para avaliar memória e tomada de decisão.

Esse modelo experimental é amplamente utilizado para investigar déficits cognitivos e os efeitos de substâncias sobre a função executiva e aprendizado espacial (Maurice *et al.*, 1994).

3.5 Eutanásia e dissecação das áreas cerebrais

Ao final dos testes comportamentais, todos os animais foram eutanasiados por deslocamento cervical, um método recomendado para garantir a preservação dos índices bioquímicos das áreas cerebrais, que poderiam ser alterados por outras técnicas de eutanásia (Chorilli; Michelin; Salgado, 2007).

O uso de anestésicos poderia interferir nos dados obtidos, uma vez que esses agentes atuam sobre diferentes alvos moleculares, influenciando processos neuroquímicos. Estudos indicam que anestésicos gerais, em concentrações clínicas, aumentam a sensibilidade dos receptores GABA ao neurotransmissor GABA, o que promove a neurotransmissão inibitória e reduz a atividade do sistema nervoso central (SNC) (Evers; Crowder; Balser, 2006). Como esse mecanismo poderia comprometer os resultados das análises neuroquímicas, optou-se pelo método físico de deslocamento cervical, garantindo maior precisão nos achados. Esse procedimento foi realizado por profissional treinado previamente, em um ambiente higienizado e livre de fatores estressores para os animais.

Após a eutanásia, os encéfalos foram rapidamente removidos e colocados sobre papel alumínio em uma placa de Petri com gelo, garantindo a conservação das estruturas. O hipocampo, corpo estriado e córtex pré-frontal foram isolados das estruturas circunjacentes por divulsionamento, utilizando tesoura de microdissecação, após o rebatimento lateral do córtex. Após a dissecação, cada área cerebral foi colocada em papel alumínio sob gelo, pesada e armazenada a -80°C para posterior análise.

Após a remoção das áreas cerebrais, as carcaças dos animais foram acondicionadas em sacos plásticos e armazenadas em freezer, seguindo os protocolos de descarte de resíduos biológicos. O descarte final foi realizado sob responsabilidade do Biotério Setorial da UFC-Sobral, em parceria com a Prefeitura de Sobral e o Curso de Medicina, garantindo a correta coleta e incineração dos resíduos contaminantes de acordo com as normas de biossegurança vigentes.

3.6 Análises neuroquímicas

3.6.1 Determinação da peroxidação lipídica (TBARS)

A quantificação da peroxidação lipídica foi realizada por meio da determinação das substâncias que reagem ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), o que permite a mensuração dos níveis de malondialdeído (MDA), que é um dos principais produtos da degradação dos lipídios de membrana. Para essa análise, foram preparados homogenatos cerebrais a 10% (1:10) em tampão fosfato 150 mM a partir das amostras das áreas cerebrais: hipocampo, corpo estriado e córtex pré-frontal.

Para a precipitação de proteínas, todo o homogenato de cada amostra foi utilizado e tratado com 100 µL de ácido perclórico 35, seguido de centrifugação a 5000 rpm por 10 minutos a 4°C. Em seguida, todo o sobrenadante obtido foi utilizado para a reação com ácido tiobarbitúrico 1,2%, sendo a mistura mantida em banho-maria a 95°C por 30 minutos. Após o aquecimento, as amostras foram resfriadas à temperatura ambiente para estabilização da reação.

Para a leitura espectrofotométrica, todo o volume da amostra foi transferido para cubetas de 1000 µL, e a absorbância foi medida a 535 nm em espectrofotômetro. Os resultados foram expressos em micromol de malonildialdeído (MDA) por mg de proteína, permitindo a comparação dos níveis de peroxidação lipídica entre os diferentes grupos experimentais.

3.6.2 Determinação da concentração de Nitrito/Nitrato

A quantificação dos níveis de nitrito/nitrato foi realizada utilizando o método de Griess, adaptado para leitura em espectrofotômetro. Esse método permite a detecção indireta da produção de óxido nítrico (NO), um marcador bioquímico associado a processos inflamatórios e neuroquímicos.

Para a análise, foram preparados homogenatos cerebrais a 10% (1:10) em tampão fosfato 150 mM. Em seguida, 1.000 µL do homogenato total foram centrifugados a 11.000 rpm por 15 minutos a 4°C, garantindo a separação dos componentes celulares. Após a centrifugação, 500 µL do sobrenadante foram retirados e transferidos para tubos tipo Eppendorf.

Para a reação de quantificação, 500 µL do Reagente de Griess foram adicionados a cada amostra. O reagente foi preparado no dia do experimento e consistia em uma solução de ácido fosfórico 5%, sulfonilamida 1% e NEED 1% (N-(1-Naphthyl)ethylenediamine dihydrochloride) diluído em água destilada. As amostras foram incubadas por 10 minutos à temperatura ambiente, permitindo o desenvolvimento da coloração resultante da interação com os metabólitos do óxido nítrico.

A leitura espectrofotométrica foi realizada a 570 nm, utilizando um espectrofotômetro, e os valores obtidos foram expressos em micromol de nitrito/nitrato por mg de proteína, possibilitando a comparação entre os diferentes grupos experimentais.

3.6.3 Determinação da concentração de glutationa reduzida (GSH)

A quantificação da glutationa reduzida (GSH) foi realizada utilizando um método espectrofotométrico baseado na reação com 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoato) (DTNB), permitindo a detecção da glutationa livre nas amostras biológicas.

Para a análise, foram preparados homogenatos cerebrais a 10% (1:10) em solução de EDTA 0,02M. Em seguida, todo o homogenato de cada amostra foi utilizado para o processamento da reação. Para a precipitação de proteínas, foram adicionados 100 µL de ácido tricloroacético (TCA) a 50% em cada amostra, seguidos de centrifugação a 5000 rpm por 15 minutos a 4°C.

Após a centrifugação, todo o sobrenadante foi retirado e transferido para tubos tipo Eppendorf. Em seguida, foram adicionados 846 µL da solução tampão EDTA-Tris e DTNB 0,01M, permitindo a reação colorimétrica.

A leitura espectrofotométrica foi realizada imediatamente a 412 nm, utilizando um espectrofômetro de cubetas. Os valores obtidos foram expressos em micromol de GSH por mg de proteína, possibilitando a comparação entre os diferentes grupos experimentais (Seldlak e Lindsay, 1988).

3.7 Análise Estatística

As análises estatísticas dos dados obtidos foram realizadas utilizando o programa GraphPad Prism® versão 8.0.1 para Windows (GraphPad Software, Inc., EUA). Os dados foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguida pelos testes de comparações múltiplas de Bonferroni, Tukey ou Holm-Sidak, conforme a adequação de cada conjunto de dados.

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM), permitindo a avaliação da dispersão dos valores em relação à média dos grupos experimentais. Para todas as análises estatísticas, foi adotado um nível de significância de 95% ($p < 0,05$), sendo consideradas estatisticamente significativas as diferenças cujo valor de p estivesse abaixo desse limite.

Além disso, a homogeneidade das variâncias foi verificada antes da aplicação dos testes post hoc, garantindo a validade dos pressupostos estatísticos. Sempre que necessário, ajustes foram realizados para garantir a melhor adequação dos dados ao modelo estatístico aplicado.

3.8 Aspetos Éticos

Os experimentos foram conduzidos em conformidade com as normas estabelecidas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e as diretrizes do Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório, garantindo o rigor ético e metodológico na utilização de animais em pesquisa. O projeto esteve sob análise e foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Campus da Universidade Federal do Ceará (UFC) em Sobral, sob o Protocolo CEUA UFC Sobral nº 02/24, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar. A pesquisa encontra-se em conformidade com a Lei Arouca (Lei nº 11.794/2008), o Decreto nº 6.899/2009 e demais normativas do CONCEA.

Todas as medidas foram adotadas para minimizar o sofrimento dos animais, garantindo condições adequadas de manejo, alojamento e procedimentos experimentais humanitários. Além disso, estratégias foram implementadas para reduzir ao máximo o

número de animais utilizados, respeitando o princípio dos 3Rs (Redução, Refinamento e Substituição), assegurando o equilíbrio entre a obtenção de dados científicos relevantes e a ética no uso de modelos experimentais.

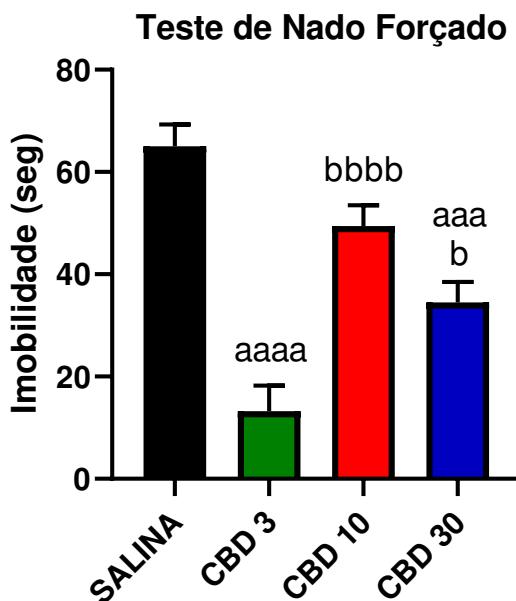
4 RESULTADOS

4.1 Testes Comportamentais

4.1.1 *Teste de Nado Forçado*

Os resultados do Teste do Nado Forçado revelaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais. O grupo tratado com CBD 3 mg/kg apresentou uma redução expressiva no tempo de imobilidade em relação ao grupo Salina ($p < 0.0001$), sugerindo um efeito antidepressivo dessa dose. Por outro lado, os animais tratados com CBD 10 mg/kg apresentaram um aumento significativo no tempo de imobilidade quando comparados ao grupo tratado com CBD 3 mg/kg ($p < 0.0001$), indicando uma possível perda de efeito ou um perfil bifásico da substância. Já o grupo tratado com CBD 30 mg/kg também apresentou redução significativa no tempo de imobilidade em comparação com o grupo Salina ($p < 0.0008$) e com o grupo CBD 10 mg/kg ($p < 0.0122$), mas sem alcançar o mesmo nível de resposta observado na dose de 3 mg/kg. A análise de variância (ANOVA) demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($F(3,21) = 25.41$; $p < 0.0001$), confirmando que os efeitos observados não ocorreram ao acaso. O teste post-hoc de Tukey indicou que a maior redução no tempo de imobilidade ocorreu no grupo CBD 3 mg/kg, reforçando seu potencial efeito antidepressivo. Em contrapartida, o grupo CBD 10 mg/kg apresentou comportamento distinto, com maior tempo de imobilidade, sugerindo uma curva dose-resposta não linear para o efeito antidepressivo do CBD no modelo de nado forçado, conforme figura 4.

Figura 4: Análise da atividade antidepressiva através do Teste de Nado Forçado.



Legenda: Os valores representam a média \pm EPM (n=8-13). ANOVA seguido de Tukey. As diferenças estatisticamente significativas foram indicadas por letras, onde: a (vs. Salina); b (vs. CBD 3). c (vs. CBD 10); d (vs. CBD 30). Os valores de significância estatística foram representados por: a ($p < 0,05$), aa ($p < 0,01$), aaa ($p < 0,001$) e aaaa ($p < 0,0001$), aplicáveis a todas as letras indicadas (a, b, c, d). **Fonte: Autores.**

4.1.2 Teste de Suspensão pela Cauda

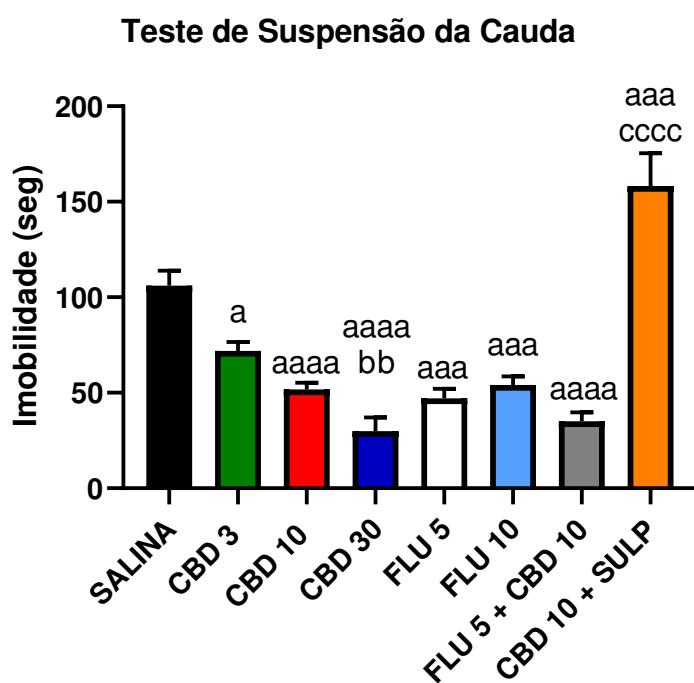
No Teste de Suspensão da Cauda (TSC), observou-se que todas as doses de CBD (3 mg/kg, 10 mg/kg e 30 mg/kg) reduziram significativamente o tempo de imobilidade em comparação com o grupo Salina, indicando um efeito antidepressivo do canabidiol. A dose de CBD 3 mg/kg apresentou uma redução estatisticamente significativa em relação ao controle ($p = 0,0133$), demonstrando que mesmo em doses menores o CBD pode exercer efeitos antidepressivos mensuráveis.

A dose de CBD 10 mg/kg promoveu uma redução ainda maior no tempo de imobilidade ($p < 0,0001$), sugerindo um efeito dependente da dose. O grupo tratado com CBD 30 mg/kg também apresentou uma diminuição significativa na imobilidade ($p < 0,0001$), reforçando a eficácia do canabidiol nesse modelo comportamental.

Os grupos tratados com fluoxetina 5 mg/kg ($p = 0,0002$) e fluoxetina 10 mg/kg ($p = 0,0005$) também apresentaram redução na imobilidade, como esperado, dada a ação antidepressiva conhecida desse fármaco. A associação de CBD 10 mg/kg com fluoxetina 5 mg/kg não demonstrou um efeito superior ao da fluoxetina 10 mg/kg isolada.

Por outro lado, o grupo que recebeu sulpirida (SULP 50 mg/kg, um antagonista do receptor D2 de dopamina) antes do CBD 10 mg/kg apresentou um aumento expressivo no tempo de imobilidade, significativamente maior do que todos os outros grupos, inclusive o grupo controle ($p < 0,0005$). Esse achado sugere que a ação antidepressiva do CBD pode estar associada à via dopaminérgica, uma vez que o bloqueio dos receptores D2 com sulpirida reverteu seus efeitos, levando a um comportamento do tipo depressivo, conforme figura 5.

Figura 5: Análise da atividade antidepressiva através do teste de Suspensão da Cauda



Legenda: Os valores representam a média \pm EPM (n=5-14). ANOVA seguido de Tukey. As diferenças estatisticamente significativas foram indicadas por letras, onde: a (vs. Salina); b (vs. CBD 3); c (vs. CBD 10); d (vs. CBD 30); e (vs. FLU 5); f (vs. FLU 10); g (vs. FLU 5 + CBD 10); h (vs. CBD 10 + SULP). Os valores de significância estatística foram representados por: a ($p < 0,05$), aa ($p < 0,01$), aaa ($p < 0,001$) e aaaa ($p < 0,0001$), aplicáveis a todas as letras indicadas (a, b, c, d, e, f, g, h). **Fonte:** Autores.

4.1.3 Teste do Campo Aberto

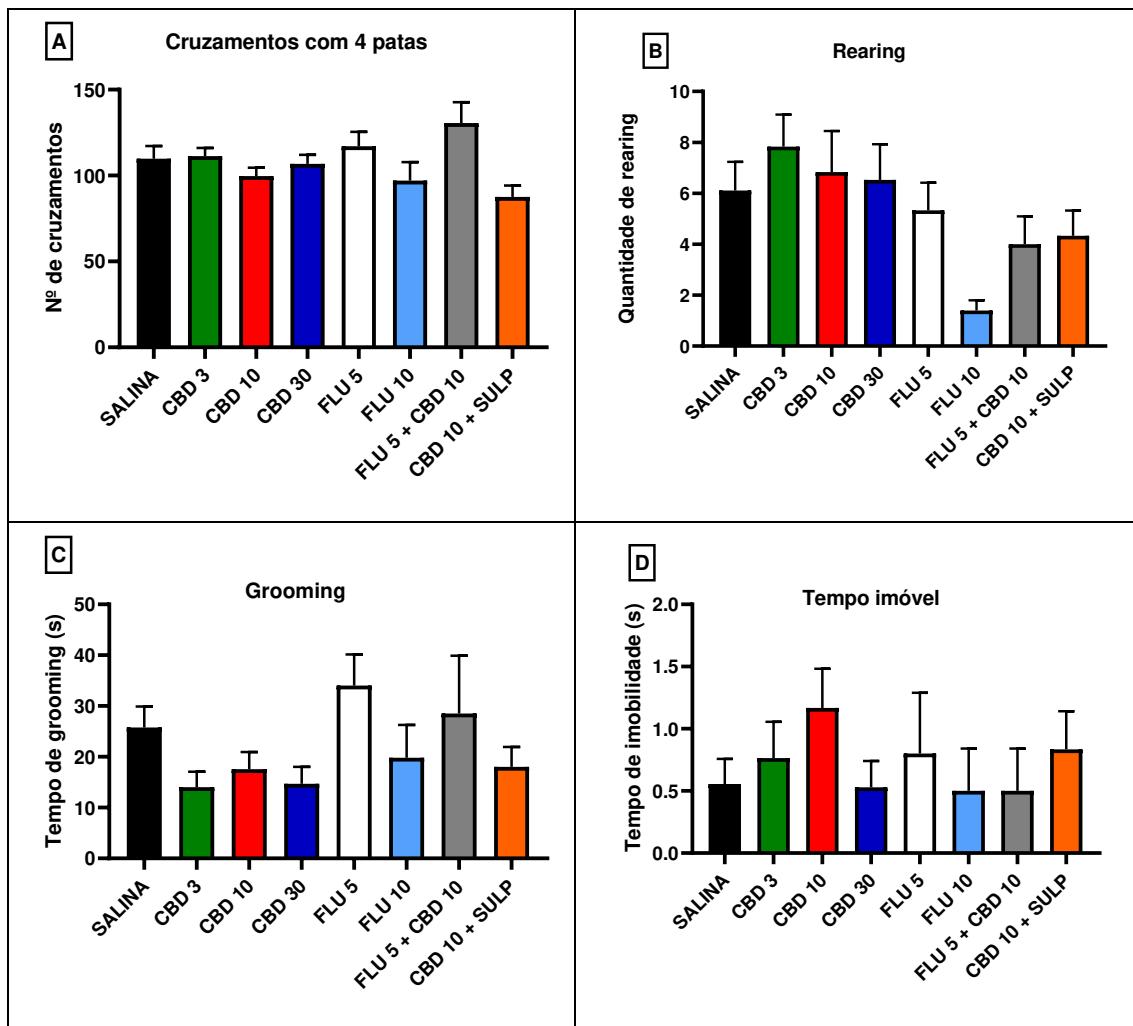
Os resultados obtidos no Teste do Campo Aberto no primeiro dia de experimento indicam que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação às variáveis analisadas, incluindo o número de cruzamentos, tempo de imobilidade, número de rearings (levantamentos) e grooming (autolimpeza).

A análise de variância (ANOVA) demonstrou que as médias das diferentes condições experimentais não apresentaram variações expressivas entre si, sugerindo que, antes do início dos tratamentos, os animais possuíam um estado basal semelhante em relação à atividade locomotora, comportamento exploratório e padrões de grooming. Dessa forma, os resultados confirmam que as diferenças observadas posteriormente podem ser atribuídas aos efeitos das intervenções farmacológicas e não a variações pré-existentes entre os grupos experimentais.

Já os resultados obtidos nos testes comportamentais do Campo Aberto no oitavo dia revelaram diferenças sutis entre os grupos experimentais, sem alterações estatisticamente significativas para a maioria dos parâmetros analisados. No parâmetro de cruzamentos com quatro patas, observou-se que os grupos tratados com CBD 3 mg/kg e CBD 10 mg/kg apresentaram um aumento na atividade locomotora em relação ao grupo Salina. O comportamento de grooming apresentou um aumento significativo apenas no grupo Fluoxetina 5 mg/kg em comparação com os grupos Salina e CBD 10.

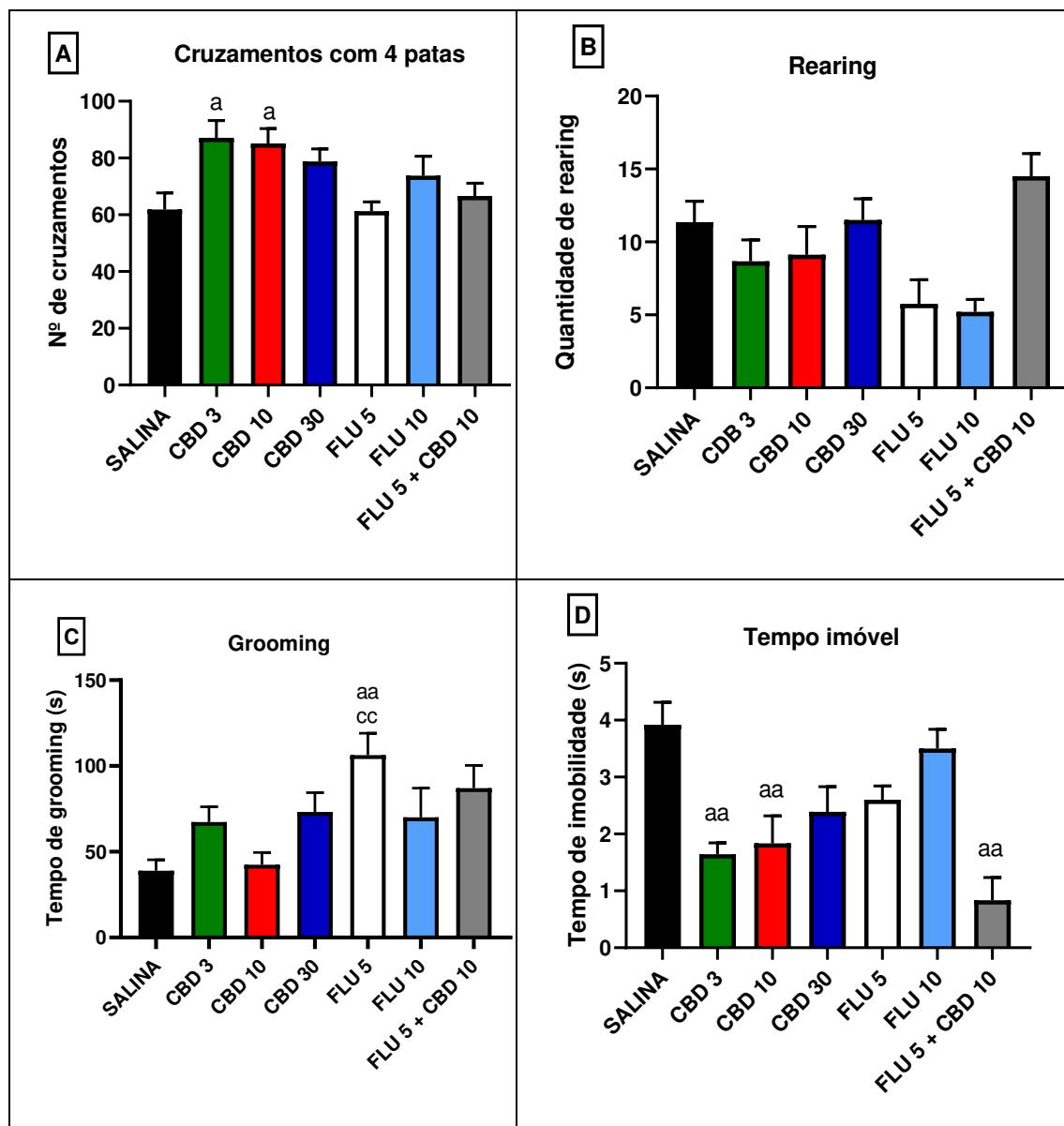
No que diz respeito ao parâmetro da imobilidade, os achados mostraram que os grupos tratados com CBD 3 mg/kg, CBD 10mg/kg e a associação de Fluoxetina 5 mg/kg com CBD 10 mg/kg apresentaram uma redução significativa em relação ao grupo controle salina, enquanto os demais grupos não apresentaram diferenças relevantes. No rearing, um comportamento exploratório vertical associado à atividade locomotora e ao nível de ansiedade, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, sugerindo que os tratamentos administrados não afetaram esse comportamento, conforme figura 6 e 7.

Figura 6: Atividade exploratória espontânea através do teste de Campo Aberto no 1º dia de experimento.



Legenda: Os valores representam a média \pm EPM (n=6-18). ANOVA seguido de Tukey. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nas variáveis analisadas, incluindo cruzamentos, tempo de imobilidade, grooming e rearing, no primeiro dia do experimento. Esses resultados indicam que os animais apresentavam um estado basal semelhante antes do início dos tratamentos. **Fonte: Autores.**

Figura 7: Atividade exploratória espontânea através do teste de Campo Aberto no 8º dia de experimento



Legenda: Os valores representam a média \pm EPM (n=5-18). ANOVA seguido de Tukey. As diferenças estatisticamente significativas foram indicadas por letras, onde: a (vs. Salina); b (vs. CBD 3); c (vs. CBD 10); d (vs. CBD 30); e (vs. FLU 5); f (vs. FLU 10); g (vs. FLU 5 + CBD 10). Os valores de significância estatística foram representados por: a ($p < 0,05$), aa ($p < 0,01$), aaa ($p < 0,001$) e aaaa ($p < 0,0001$), aplicáveis a todas as letras indicadas (a, b, c, d, e, f, g, h). **Fonte: Autores.**

4.1.4 Teste do Labirinto em Cruz Elevado (LCE)

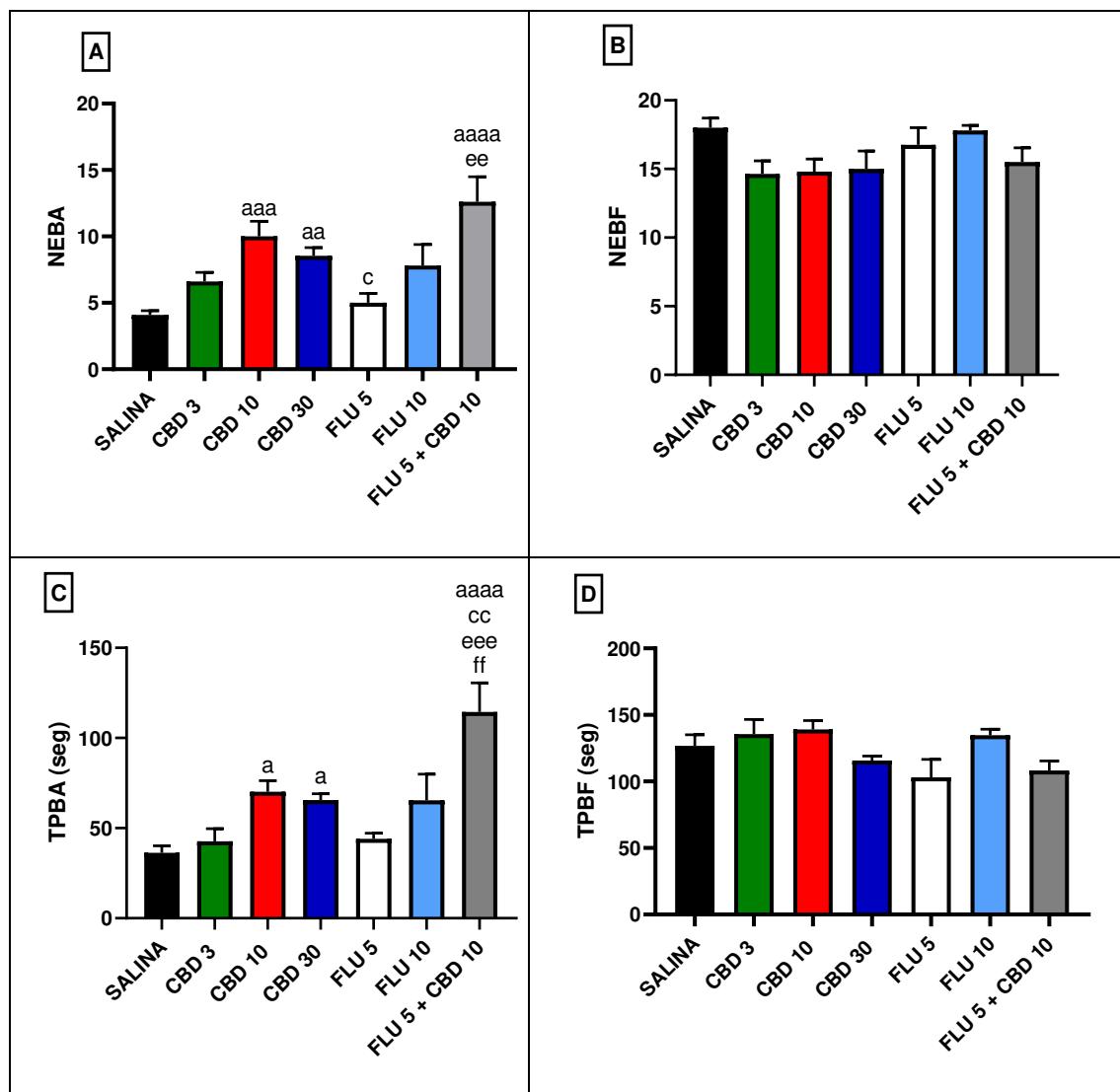
A análise do número de entradas nos braços abertos do Labirinto em T revelou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais. O grupo tratado com CBD na dose de 10 mg/kg apresentou um aumento significativo no número de entradas em comparação ao grupo controle ($p < 0.001$), sugerindo um efeito potencial na redução da aversão aos braços abertos. Além disso, o grupo tratado com CBD 30 mg/kg também demonstrou um aumento significativo nas entradas nos braços abertos quando comparado ao grupo controle ($p < 0.01$). Por outro lado, o grupo tratado com a combinação de Fluoxetina 5 mg/kg + CBD 10 mg/kg apresentou uma diferença altamente significativa ($p < 0.0001$) em relação ao grupo controle, indicando um possível efeito ansiolítico sinérgico entre os compostos.

Na análise do tempo gasto nos braços abertos, também foi observada uma diferença estatisticamente significativa. Os grupos tratados com CBD 10 mg/kg e 30 mg/kg passaram significativamente mais tempo nos braços abertos em comparação ao grupo controle ($p < 0.05$ e $p < 0.05$ respectivamente). O grupo tratado com a combinação Fluoxetina 5 mg/kg + CBD 10 mg/kg apresentou um aumento ainda maior no tempo de permanência nos braços abertos ($p < 0.0001$), reforçando a hipótese de um efeito potencial ansiolítico.

Em contrapartida, a análise da frequência de entradas nos braços fechados não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais ($p = 0.0938$), o que também ocorreu com o tempo nos braços fechados ($p = 0,0536$), o que sugere que os tratamentos não alteraram significativamente o comportamento exploratório geral dos animais.

Esses achados indicam que o CBD, particularmente nas doses de 10 e 30 mg/kg, promove um aumento da exploração dos braços abertos, bem como do tempo gasto neles, sugerindo um efeito ansiolítico. A combinação de Fluoxetina 5 mg/kg + CBD 10 mg/kg potencializou ainda mais esse efeito, reforçando a hipótese de um possível sinergismo entre os compostos, conforme figura 8.

Figura 8: Frequência de entradas e tempo de permanência nos braços abertos e fechados.



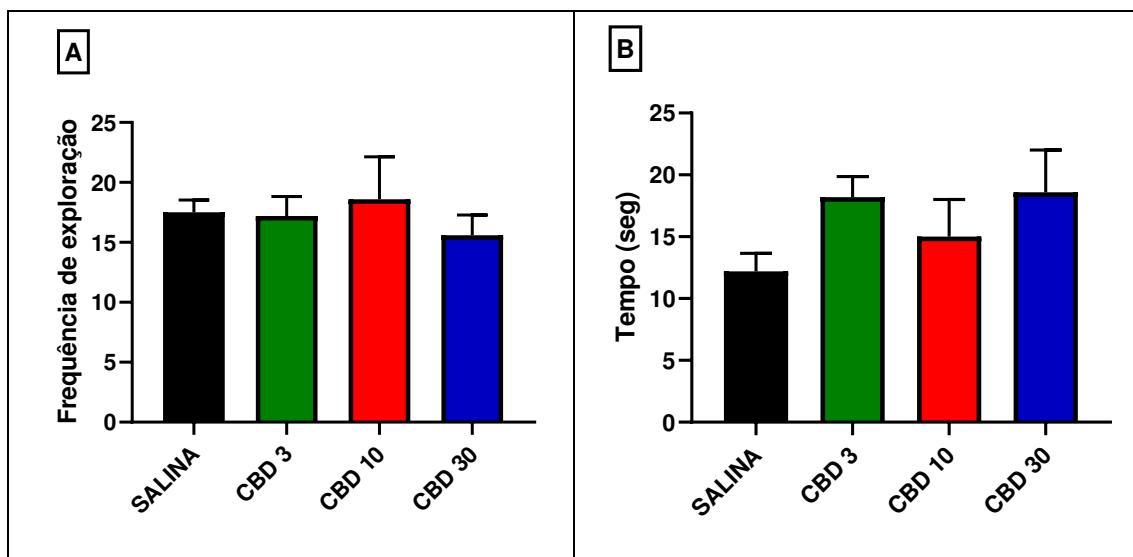
Legenda: Os valores representam a média \pm EPM (n=5-12). ANOVA seguido de Tukey. As diferenças estatisticamente significativas foram indicadas por letras, onde: a (vs. Salina); b (vs. CBD 3). c (vs. CBD 10); d (vs. CBD 30); e (vs. FLU 5); f (vs. FLU 10); g (vs. FLU 5 + CBD 10). Os valores de significância estatística foram representados por: a ($p < 0,05$), aa ($p < 0,01$), aaa ($p < 0,001$) e aaaa ($p < 0,0001$), aplicáveis a todas as letras indicadas (a, b, c, d, e, f, g, h). **Fonte: Autores.**

4.1.5 Teste da Placa Perfurada (Hole Board - HP)

Os resultados obtidos no teste Hole Board (HB) indicaram que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais nas variáveis analisadas, incluindo frequência e tempo de exploração dos buracos. Isso indica que os tratamentos com CBD nas doses testadas não alteraram significativamente o comportamento exploratório dos animais. A falta de diferenças significativas sugere que o CBD não

afetou diretamente a curiosidade ou a motivação exploratória espontânea dos camundongos, conforme figura 9.

Figura 9: Frequência de entradas e tempo de permanência nos braços abertos e fechados.



Legenda: Os valores representam a média \pm EPM (n=6). ANOVA seguido de Tukey. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nas variáveis analisadas: frequência de exploração e tempo de permanência. Esses resultados indicam que o CBD não afetou diretamente a curiosidade ou a motivação exploratória espontânea dos animais. **Fonte: Autores.**

4.1.6 Teste de Reconhecimento de Objetos

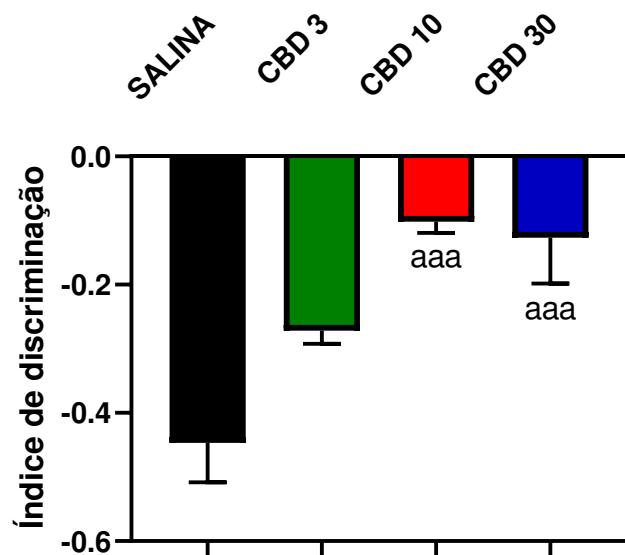
Os resultados obtidos no Teste de Reconhecimento de Objetos (TRO) demonstraram uma diferença estatisticamente significativa no Índice de Discriminação (ID) entre os grupos experimentais. Isso indica um efeito significativo do tratamento, sugerindo que os grupos tratados com CBD 10 mg/kg e CBD 30 mg/kg apresentaram um melhor desempenho na tarefa de reconhecimento do objeto novo em comparação ao grupo Salina ($p = 0,0004$ e $p = 0,0009$, respectivamente). No entanto, a dose de CBD 3 mg/kg não apresentou diferença significativa quando comparada ao grupo controle ($p = 0.0876$), indicando que o efeito sobre a memória pode ser dependente da dose.

Além disso, o grupo Salina teve o menor Índice de Discriminação (Média = -0.4467 ± 0.1511), enquanto os grupos CBD 10 mg/kg (-0.1017 ± 0.0426) e CBD 30 mg/kg (-0.1267 ± 0.1755) apresentaram valores mais próximos do que seria esperado para um melhor desempenho na tarefa de reconhecimento. Esses resultados indicam que doses

intermediárias e altas de CBD podem ter melhorado a memória de reconhecimento nos camundongos.

Esses achados sugerem que o CBD 10 mg/kg e 30 mg/kg melhoraram a capacidade dos animais de distinguir entre o objeto familiar e o novo, um indicativo de melhora da memória de reconhecimento. No entanto, o grupo CBD 3 mg/kg não apresentou um efeito significativo, sugerindo que doses mais baixas podem ser insuficientes para promover esse efeito cognitivo, conforme figura 10.

Figura 10: Análise da memória de curto prazo através do teste de reconhecimento de objeto



Legenda: Os valores representam a média \pm EPM (n=5-12). ANOVA seguido de Tukey. As diferenças estatisticamente significativas foram indicadas por letras, onde: a (vs. Salina); b (vs. CBD 3). c (vs. CBD 10); d (vs. CBD 30). Os valores de significância estatística foram representados por: a ($p < 0,05$), aa ($p < 0,01$), aaa ($p < 0,001$) e aaaa ($p < 0,0001$), aplicáveis a todas as letras indicadas (a, b, c, d). **Fonte: Autores.**

4.1.7 Teste do Labirinto em Y (Y-Maze)

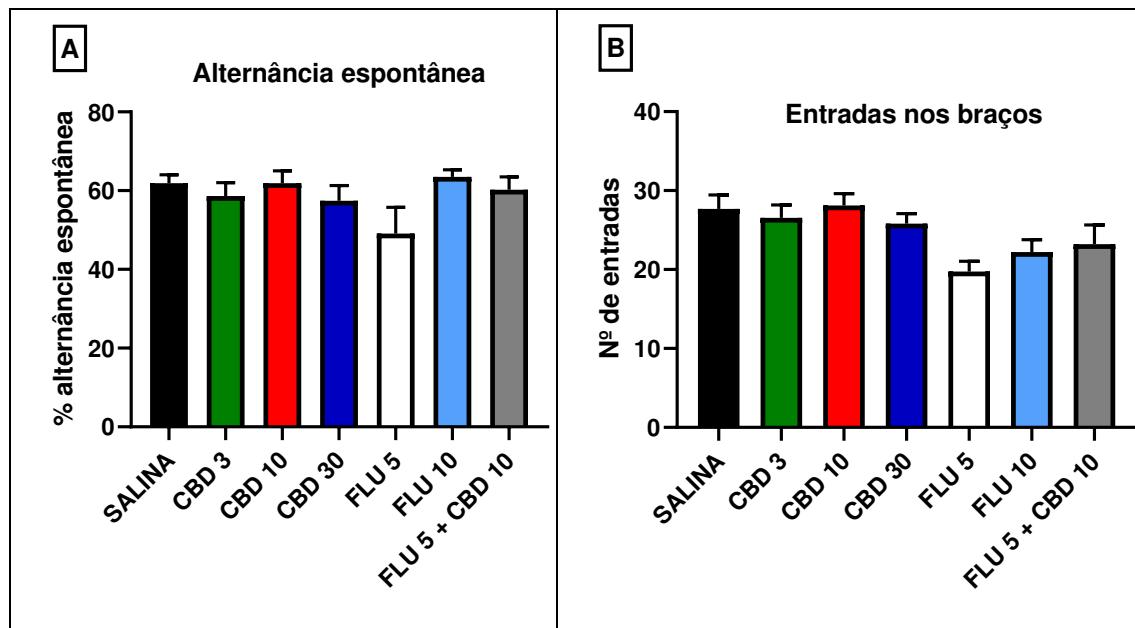
Os resultados obtidos no teste do Labirinto em Y (Y-Maze) foram analisados a partir de dois parâmetros principais: taxa de alternância espontânea e frequência de entradas nos braços A, B e C. A taxa de alternância espontânea e a frequência de entrada

nos braços refletem a capacidade do animal de explorar novos braços do labirinto sem repetir o mesmo trajeto consecutivamente.

Os resultados do teste do Labirinto em Y (Y-Maze) indicaram que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais na taxa de alternância espontânea nem na frequência de entradas nos braços A, B e C. Esses achados sugerem que o tratamento com CBD e fluoxetina não influenciou significativamente a memória de trabalho espacial nem a exploração espontânea dos camundongos nesse modelo comportamental.

Esses resultados indicam que, no contexto desse experimento, o CBD não alterou significativamente a memória de trabalho espacial dos camundongos no teste do Labirinto em Y. Embora a ANOVA tenha identificado um efeito significativo para a alternância espontânea, a ausência de diferenças individuais nos testes post-hoc sugere que o impacto do tratamento pode ser sutil e dependente de outros fatores não controlados diretamente nesse experimento, conforme figura 11.

Figura 11: Análise da memória de trabalho através do teste do Labirinto em Y



Legenda: Os valores representam a média \pm EPM (n=6). ANOVA seguido de Tukey. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nas variáveis analisadas: % de alternância espontânea e frequência de entrada nos braços. Esses resultados indicam que o CBD não afetou significativamente a memória de trabalho espacial dos camundongo. **Fonte: Autores.**

4.2 Testes Neuroquímicos

4.2.1 Determinação dos Níveis de Peroxidação Lipídica (TBARS)

Os resultados da análise de peroxidação lipídica (TBARS) no hipocampo revelaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais ($p < 0,0001$). O grupo tratado com fluoxetina 10 mg/kg apresentou os níveis mais elevados de TBARS quando comparado ao grupo salina ($p < 0,0001$), indicando um aumento expressivo do estresse oxidativo nessa região cerebral.

Além disso, o grupo fluoxetina 5 mg/kg também apresentou um aumento significativo em relação ao grupo salina ($p < 0,05$). O grupo tratado com CBD 10 mg/kg não diferiu significativamente do grupo controle ($p = 0,9994$), enquanto os grupos CBD 3 mg/kg e CBD 30 mg/kg não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo controle, sugerindo que essas doses não promoveram um efeito relevante na peroxidação lipídica hipocampal.

Quando analisadas as comparações entre os grupos tratados com CBD e fluoxetina, observou-se que a associação fluoxetina 5 mg/kg + CBD 10 mg/kg apresentou uma redução significativa nos níveis de TBARS em relação ao grupo tratado apenas com fluoxetina 10 mg/kg ($p < 0,0001$), sugerindo um possível efeito protetor do CBD contra o aumento do estresse oxidativo induzido pela fluoxetina.

Esses achados indicam que a fluoxetina pode estar associada a um aumento da peroxidação lipídica no hipocampo, um efeito que pode estar relacionado ao seu impacto sobre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). Por outro lado, a administração de CBD isolado não elevou os níveis de TBARS, e a associação de CBD 10 mg/kg com fluoxetina 5 mg/kg reduziu significativamente os efeitos oxidativos da fluoxetina, sugerindo um possível efeito antioxidante do CBD em determinadas condições experimentais.

Os resultados da análise de peroxidação lipídica (TBARS) no corpo estriado também revelaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais ($p < 0,0001$). O grupo tratado com fluoxetina 10 mg/kg apresentou os níveis mais elevados de TBARS em comparação ao grupo salina ($p < 0,0001$), indicando um aumento expressivo do estresse oxidativo nessa região cerebral.

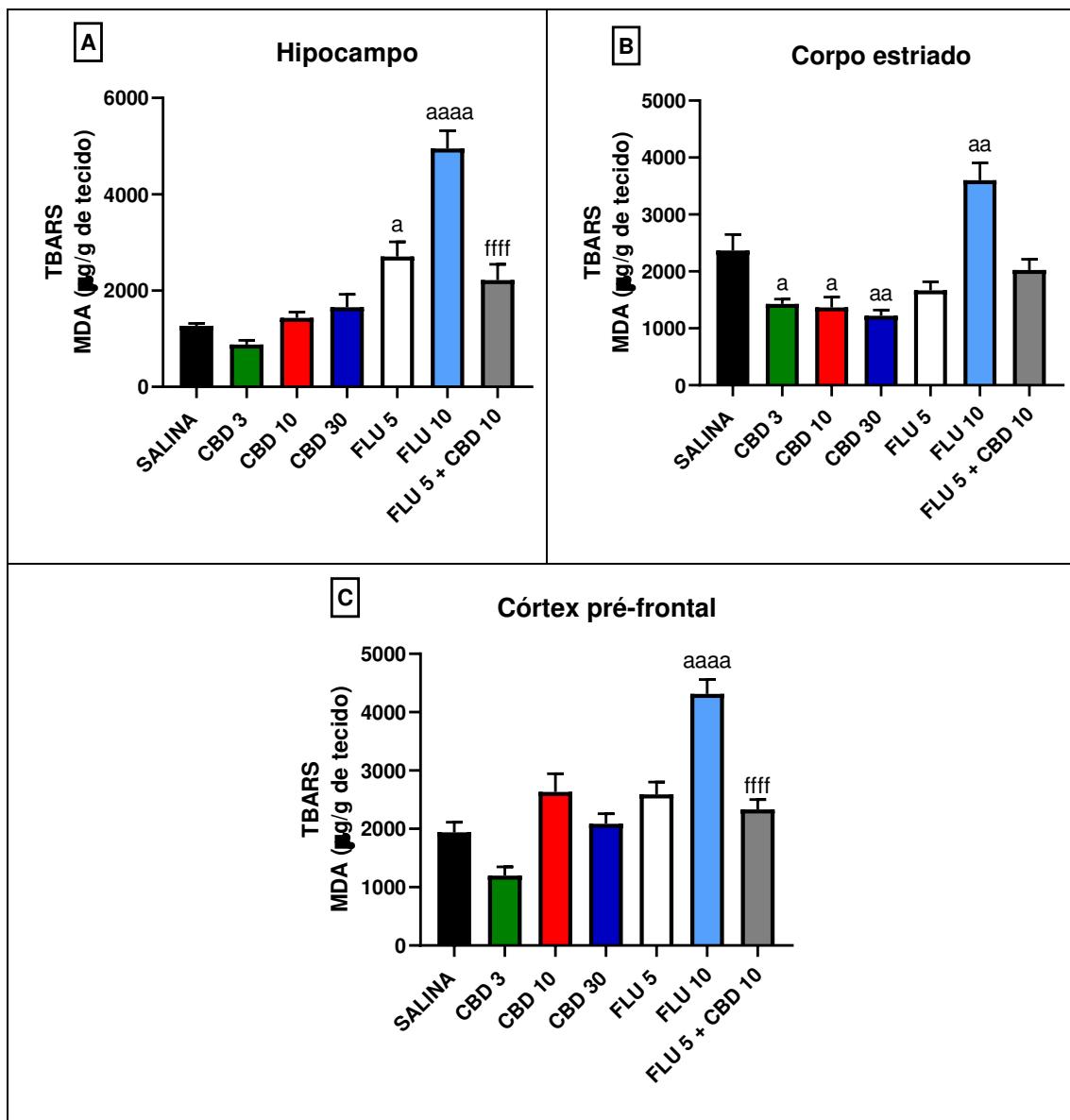
Além disso, os grupos CBD 3 mg/kg, CBD 10 mg/kg e CBD 30 mg/kg apresentaram reduções estatisticamente significativas nos níveis de TBARS em comparação ao grupo salina, sugerindo um efeito antioxidante do CBD no corpo estriado.

Esses achados indicam que, enquanto a fluoxetina está associada a um aumento da peroxidação lipídica nos núcleos da base, o CBD demonstrou um efeito neuroprotetor, reduzindo os níveis de estresse oxidativo. Em relação aos resultados da análise de peroxidação lipídica (TBARS) no córtex pré-frontal, os achados demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais ($p < 0,0001$), indicando variações nos níveis de estresse oxidativo entre os diferentes tratamentos.

O grupo tratado com fluoxetina 10 mg/kg apresentou um aumento significativo nos níveis de TBARS em comparação ao grupo salina ($p < 0,0001$), sugerindo um possível efeito pró-oxidativo da fluoxetina nessa região cerebral. Por outro lado, os grupos tratados com CBD 3 mg/kg, CBD 10 mg/kg e CBD 30 mg/kg não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando comparados ao grupo salina, sugerindo que o canabidiol não alterou significativamente os níveis de peroxidação lipídica nessa região cerebral.

A combinação de fluoxetina 5 mg/kg com CBD 10 mg/kg resultou em uma redução significativa nos níveis de TBARS em relação ao grupo fluoxetina 10 mg/kg ($p < 0,0001$), indicando um possível efeito protetor do CBD contra o aumento do estresse oxidativo induzido pela fluoxetina, conforme figura 12.

Figura 12: Níveis de Peroxidação Lipídica nas Áreas Cerebrais



Legenda: Os valores representam a média \pm EPM (n=5-6). ANOVA seguido de Tukey. As diferenças estatisticamente significativas foram indicadas por letras, onde: a (vs. Salina); b (vs. CBD 3); c (vs. CBD 10); d (vs. CBD 30); e (vs. FLU 5); f (vs. FLU 10); g (vs. FLU 5 + CBD 10). Os valores de significância estatística foram representados por: a ($p < 0,05$), aa ($p < 0,01$), aaa ($p < 0,001$) e aaaa ($p < 0,0001$), aplicáveis a todas as letras indicadas (a, b, c, d, e, f, g, h). **Fonte: Autores.**

4.2.2 Determinação da Concentração de Nitrito (NO₂) / Nitrato (NO₃)

Os resultados da análise de nitrito/nitrato no hipocampo indicaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais ($p < 0,0001$), sugerindo variações na produção de óxido nítrico nessa região cerebral.

O grupo salina apresentou os níveis mais elevados de nitrito/nitrato ($25,04 \pm 4,78$). O tratamento com CBD 3 mg/kg reduziu significativamente esses níveis em relação ao

grupo controle ($p < 0,0001$), sugerindo um efeito redutor na produção de óxido nítrico. Já o grupo CBD 10 mg/kg não apresentou diferença significativa em relação ao grupo controle ($p = 0,74$), indicando que essa dose não alterou os níveis de nitrito/nitrato no hipocampo. O grupo CBD 30 mg/kg, por outro lado, apresentou uma redução estatisticamente significativa em relação ao controle ($p = 0,0036$), o que sugere um possível efeito dose-dependente.

Na comparação entre os grupos tratados com CBD, observou-se que CBD 3 mg/kg reduziu significativamente os níveis de nitrito/nitrato em relação ao CBD 10 mg/kg e ao CBD 30 mg/kg ($p < 0,0001$ e $p = 0,0047$, respectivamente), sugerindo que a menor dose teve um efeito mais pronunciado na modulação do estresse oxidativo mediado por óxido nítrico. Além disso, o grupo CBD 10 mg/kg apresentou níveis significativamente mais altos do que o grupo CBD 30 mg/kg ($p = 0,0343$).

Esses resultados indicam que o CBD modulou os níveis de nitrito/nitrato no hipocampo de maneira dependente da dose, com efeitos mais marcantes na dose de 3 mg/kg e um impacto intermediário na dose de 30 mg/kg. O CBD 10 mg/kg não alterou significativamente esse marcador em relação ao grupo controle, sugerindo uma possível janela terapêutica específica para sua ação no estresse oxidativo hipocampal.

Os resultados da análise de nitrito/nitrato nos núcleos da base indicaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais ($p < 0,0001$), sugerindo alterações na produção de óxido nítrico nessa região cerebral.

O grupo salina apresentou os níveis mais elevados de nitrito/nitrato ($18,67 \pm 4,26$). O tratamento com CBD 3 mg/kg resultou em uma redução significativa desses níveis em comparação ao grupo controle ($p < 0,0001$), sugerindo um efeito redutor do CBD na produção de óxido nítrico. Por outro lado, os grupos CBD 10 mg/kg ($18,60 \pm 1,30$) e CBD 30 mg/kg ($18,18 \pm 2,78$) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo salina, indicando que essas doses não modificaram de forma relevante os níveis de nitrito/nitrato nos núcleos da base.

Comparando os grupos tratados com CBD 3 mg/kg e CBD 10 mg/kg, observou-se uma diferença significativa entre eles ($p < 0,0001$), reforçando a ideia de que a menor dose do CBD foi mais eficaz na redução dos níveis de nitrito/nitrato nessa região cerebral. Além disso, o grupo CBD 3 mg/kg também apresentou redução significativa quando comparado ao grupo CBD 30 mg/kg ($p < 0,0001$), sugerindo uma possível resposta inversamente proporcional à dose.

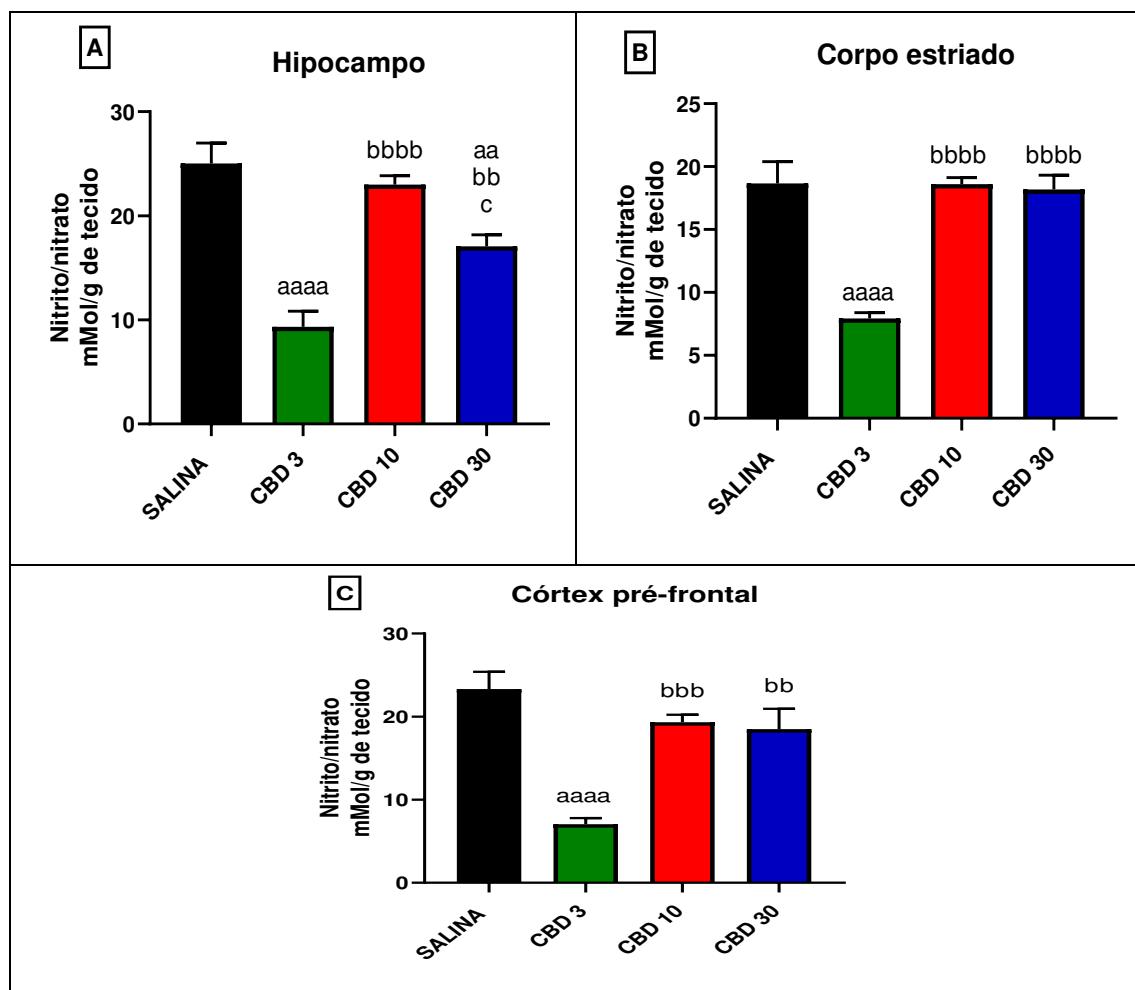
Esses resultados sugerem que o CBD na dose de 3 mg/kg promoveu uma redução significativa nos níveis de nitrito/nitrato nos núcleos da base, enquanto as doses mais altas (10 mg/kg e 30 mg/kg) não alteraram esse parâmetro em relação ao grupo controle. Isso pode indicar que o efeito do CBD na modulação do óxido nítrico pode ser dependente da dose e do contexto neuroquímico específico dessa região cerebral.

Por fim, os resultados da análise de nitrito/nitrato no córtex pré-frontal revelaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais ($p < 0,0001$). O grupo salina apresentou os níveis mais elevados de nitrito/nitrato ($23,32 \pm 5,09$). O tratamento com CBD 3 mg/kg resultou em uma redução significativa dos níveis de nitrito/nitrato em comparação ao grupo controle ($p < 0,0001$), sugerindo um efeito modulador do CBD na produção de óxido nítrico. Já os grupos CBD 10 mg/kg ($19,32 \pm 2,21$) e CBD 30 mg/kg ($18,49 \pm 5,50$) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo salina, indicando que essas doses não alteraram significativamente os níveis de nitrito/nitrato no córtex pré-frontal.

Ao comparar os grupos tratados com CBD 3 mg/kg e CBD 10 mg/kg, observou-se uma diferença significativa entre eles ($p = 0,0004$), demonstrando que a menor dose foi mais eficaz na redução dos níveis de nitrito/nitrato nessa região cerebral. Além disso, o grupo CBD 3 mg/kg apresentou uma redução significativa em relação ao grupo CBD 30 mg/kg ($p = 0,0013$), reforçando a ideia de um possível efeito diferencial de dose do CBD na modulação da produção de óxido nítrico.

Esses achados indicam que o CBD na dose de 3 mg/kg promoveu uma redução significativa dos níveis de nitrito/nitrato no córtex pré-frontal, enquanto as doses mais altas (10 mg/kg e 30 mg/kg) não apresentaram impacto relevante. Isso sugere um possível efeito neuroprotetor do CBD na modulação do estresse oxidativo mediado por óxido nítrico, sendo a dose de 3 mg/kg a mais eficaz nesse contexto, conforme figura 13.

Figura 13: Níveis de nitrito/nitrato nas áreas cerebrais



Legenda: Os valores representam a média \pm EPM (n=6). ANOVA seguido de Tukey. As diferenças estatisticamente significativas foram indicadas por letras, onde: a (vs. Salina); b (vs. CBD 3); c (vs. CBD 10); d (vs. CBD 30). Os valores de significância estatística foram representados por: a ($p < 0,05$), aa ($p < 0,01$), aaa ($p < 0,001$) e aaaa ($p < 0,0001$), aplicáveis a todas as letras indicadas (a, b, c, d). **Fonte: Autores.**

4.2.3 Determinação dos Níveis de Glutationa Reduzida (GSH)

Os resultados da análise de glutationa reduzida (GSH) no hipocampo não revelaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais ($p = 0,3944$), indicando que o tratamento com CBD em diferentes doses (3 mg/kg, 10 mg/kg e 30 mg/kg) não alterou significativamente os níveis desse marcador antioxidante nessa região cerebral.

A comparação entre o grupo salina e os grupos tratados com CBD 3 mg/kg, CBD 10 mg/kg e CBD 30 mg/kg mostrou que nenhuma das doses testadas induziu um aumento ou redução expressiva nos níveis de GSH ($p > 0,05$ para todas as comparações). Da

mesma forma, as comparações entre os grupos tratados com diferentes doses de CBD também não apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

Esses achados sugerem que o CBD, nas condições experimentais utilizadas, não exerceu um efeito modulador significativo sobre os níveis de glutationa reduzida no hipocampo. A ausência de mudanças nos níveis de GSH pode indicar que o sistema antioxidante dessa região não foi fortemente ativado pelo tratamento, ou que os níveis basais de GSH foram suficientes para lidar com o estresse oxidativo sem necessidade de indução adicional pelo CBD.

Os resultados da análise de glutationa reduzida (GSH) nos núcleos da base demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais ($p < 0,0001$). Na comparação entre o grupo salina e CBD 3 mg/kg, não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,1287$), sugerindo que essa dose não alterou os níveis de GSH nessa região cerebral. Da mesma forma, o grupo CBD 10 mg/kg não apresentou diferença em relação ao grupo salina ($p = 0,8455$).

Por outro lado, o grupo CBD 30 mg/kg exibiu um aumento significativo nos níveis de GSH em relação ao grupo salina ($p = 0,0056$), indicando um efeito antioxidante nessa dose. Além disso, a comparação entre CBD 3 mg/kg e CBD 30 mg/kg revelou uma diferença altamente significativa ($p < 0,0001$), demonstrando que a maior dose de CBD promoveu um aumento expressivo da GSH. Quando comparado ao grupo CBD 10 mg/kg, o grupo CBD 30 mg/kg também apresentou uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0006$), reforçando a ideia de um efeito dependente da dose.

Esses achados indicam que o CBD modulou os níveis de GSH nos núcleos da base de maneira dose-dependente, com um aumento significativo na dose de 30 mg/kg, enquanto as doses menores (3 mg/kg e 10 mg/kg) não promoveram mudanças relevantes. O aumento significativo observado no grupo CBD 30 mg/kg sugere um efeito neuroprotetor potencial do CBD, associado à ativação de mecanismos antioxidantes nessa região cerebral.

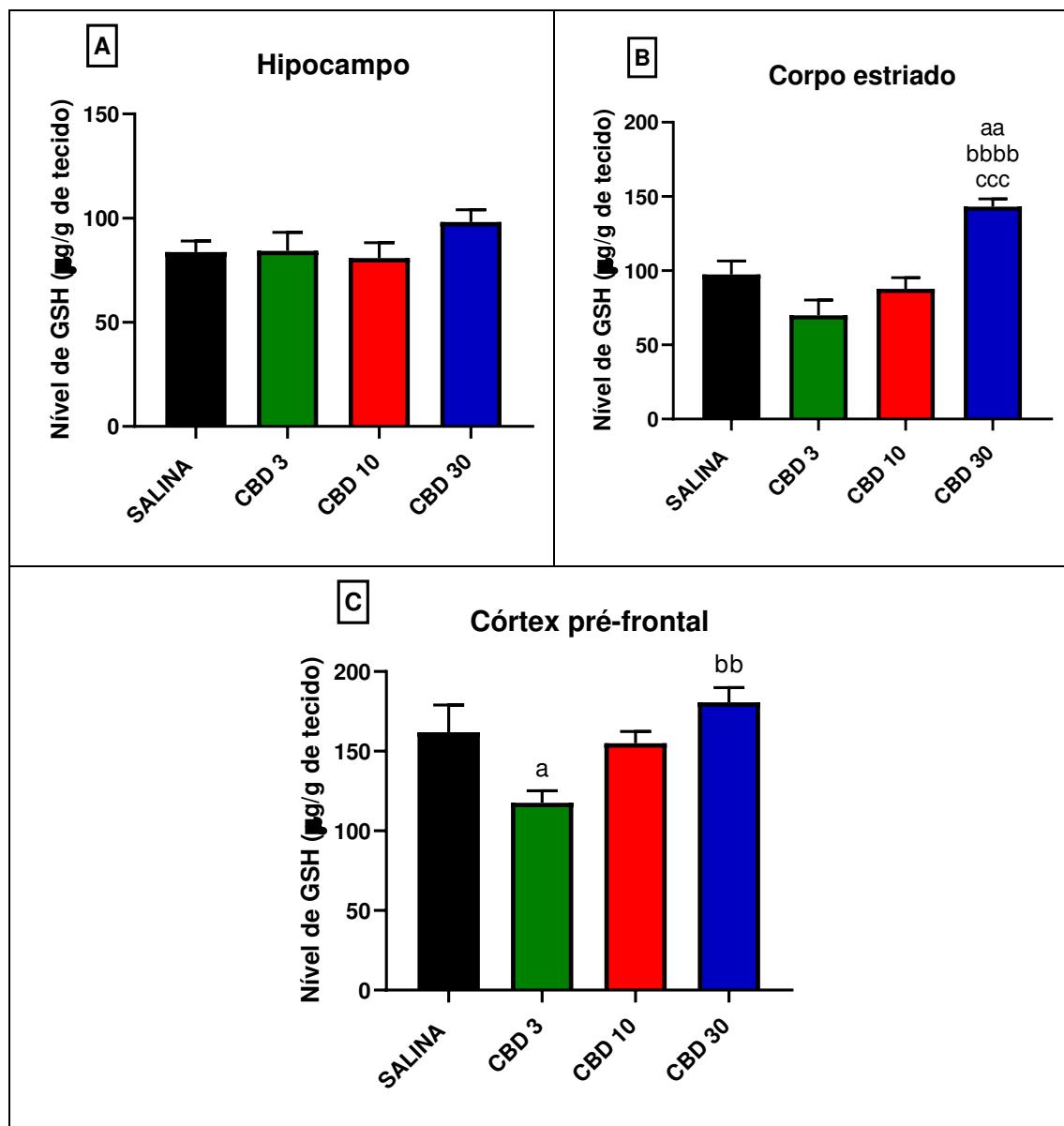
Os resultados da análise de glutationa reduzida (GSH) no córtex pré-frontal indicaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais ($p = 0,0031$), sugerindo uma modulação antioxidante pelo tratamento com CBD.

A comparação entre salina e CBD 3 mg/kg revelou um aumento significativo nos níveis de GSH no grupo CBD 3 mg/kg ($p = 0,0403$), sugerindo um efeito positivo dessa dose na atividade antioxidante. Por outro lado, os grupos CBD 10 mg/kg e CBD 30 mg/kg não apresentaram diferenças significativas em relação ao grupo controle ($p = 0,9714$ e p

= 0,6081, respectivamente), indicando que essas doses não alteraram os níveis de GSH no córtex pré-frontal.

Quando comparadas entre si, as doses CBD 3 mg/kg e CBD 30 mg/kg demonstraram uma diferença altamente significativa ($p = 0,0019$), sugerindo que a dose mais baixa apresentou um efeito antioxidante mais relevante, conforme figura 14.

Figura 14: Níveis de Glutationa Reduzida (GSH) nas áreas cerebrais



Legenda: Os valores representam a média \pm EPM (n=6). ANOVA seguido de Tukey. As diferenças estatisticamente significativas foram indicadas por letras, onde: a (vs. Salina); b (vs. CBD 3). c (vs. CBD 10); d (vs. CBD 30). Os valores de significância estatística foram representados por: a ($p < 0,05$), aa ($p < 0,01$), aaa ($p < 0,001$) e aaaa ($p < 0,0001$), aplicáveis a todas as letras indicadas (a, b, c, d). **Fonte: Autores.**

5 DISCUSSÃO

A fim de avaliar o potencial antidepressivo do canabidiol (CBD), foram realizados dois testes que são modelos preditivos seguros para induzir depressão símila em camundongos, a saber: o Teste do Nado Forçado (TNF) e o Teste de Suspensão pela Cauda (TSC), amplamente utilizados na literatura para rastrear novas substâncias com potencial antidepressivo (Lucindo *et al.*, 2025). Esses testes comportamentais, quando associados a fármacos que regulam a neurotransmissão de monoaminas, como a fluoxetina (FLU), que atua como inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), ajudam a validar os efeitos antidepressivos observados (Alexander *et al.*, 2025).

Os resultados do presente estudo demonstraram que o CBD reduziu, de forma significativa, o tempo de imobilidade em ambos os testes, sugerindo um efeito antidepressivo rápido e sustentado, tendo em vista que o protocolo adotado foi de apenas 8 dias. No TNF, as doses de 3 mg/kg e 30 mg/kg resultaram em reduções do tempo de imobilidade de forma expressiva, o que corrobora estudos prévios que indicam a capacidade do CBD de induzir efeito antidepressivo de início rápido e duradouro (Shen *et al.*, 2024). Esse efeito pode estar associado à modulação do sistema endocanabinoide e ao aumento da expressão do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), um marcador indicativo de neuroplasticidade, que desempenha um papel essencial na promoção de adaptações sinápticas associadas ao efeito de antidepressivos (Guldager *et al.*, 2024).

Resultados semelhantes foram observados no TSC, onde todas as doses testadas de CBD (3 mg/kg, 10 mg/kg e 30 mg/kg) foram capazes de reduzir o tempo de imobilidade no teste quando comparadas ao grupo salina. Além disso, quando o CBD 10 mg/kg foi administrado em combinação com fluoxetina 5 mg/kg, houve um efeito potencializado na redução do comportamento de imobilidade, o que indica um possível sinergismo entre o CBD e os antidepressivos serotoninérgicos (Guldager *et al.*, 2024). Esse achado sugere que a associação de CBD com antidepressivos convencionais pode ser uma estratégia eficaz para reduzir doses de antidepressivos com o objetivo de minimizar possíveis efeitos colaterais (Bilbao e Spanagel, 2022).

Ademais, a administração de sulpirida, um antagonista do receptor D2 da dopamina, reverteu completamente o efeito do CBD no TSC, aumentando significativamente o tempo de imobilidade, que inclusive foi maior quando comparado ao grupo salina. Esse achado aponta que a neurotransmissão dopaminérgica pode desempenhar um papel fundamental nos efeitos antidepressivos do CBD, um mecanismo

que vem sendo amplamente investigado na literatura (Zarazúa-Guzmán *et al.*, 2024). Além disso, a interação do CBD com os receptores dopaminérgicos pode contribuir para a melhora do humor e da motivação, aspectos considerados primordiais quando se trata do tratamento da depressão (Miao *et al.*, 2024).

Com a finalidade de garantir que os efeitos observados nesses testes não fossem influenciados por alterações motoras pré-existentes nos animais, foi conduzido o Teste do Campo Aberto (TCA) no primeiro dia do experimento, antes do início dos tratamentos. Esse teste teve como objetivo avaliar a atividade locomotora, comportamento exploratório na horizontal e vertical, bem como padrões de autolimpeza (grooming), permitindo descartar possíveis diferenças basais que poderiam comprometer a interpretação dos resultados dos demais testes comportamentais (Lucindo *et al.* 2025).

Os achados do TCA no primeiro dia indicaram que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais nas variáveis analisadas, incluindo número de cruzamentos, tempo de imobilidade, quantidade de levantamentos (rearing) e tempo de comportamento de autolimpeza (grooming). Isso sugere que todos os grupos apresentavam um estado basal semelhante antes do início das intervenções com os fármacos, garantindo que os efeitos observados posteriormente em TNF e TSC ocorreram em decorrência dos tratamentos com CBD e outras drogas, e não a diferenças locomotoras ou comportamentais preexistentes. Esses achados são consistentes com estudos como os de Shen e colaboradores (2024), que demonstram que, antes do início de intervenções farmacológicas, os camundongos apresentam padrões locomotores homogêneos, sem diferenças espontâneas entre grupos experimentais.

Além disso, a ausência de alterações no tempo de imobilidade e no comportamento de grooming sugere que os animais não apresentavam sinais de desmotivação, apatia ou aumento da ansiedade antes do início do tratamento. O comportamento de grooming tem sido associado a alterações no estado emocional dos animais, podendo refletir tanto ansiedade quanto efeitos calmantes, dependendo do contexto experimental. Assim, a ausência de diferenças no grooming antes do tratamento reforça a homogeneidade inicial dos grupos e possivelmente, uma execução da metodologia do teste adequada por parte dos pesquisadores (Poudel *et al.* 2024).

Dessa forma, os resultados do TCA no primeiro dia validam a confiabilidade dos achados nos testes TNF e TSC, garantindo que os efeitos antidepressivos observados não são derivados de diferenças basais entre os grupos. De acordo com Poudel e

colaboradores (2024), essa análise prévia é fundamental em estudos comportamentais, pois permite excluir possíveis influências de fatores motores ou emocionais prévios.

O TCA foi reaplicado no 8º dia de experimento, o que permitiu avaliar os efeitos dos tratamentos sobre a atividade locomotora e comportamentos exploratórios dos animais após o protocolo completo de administração das substâncias. Esse teste, amplamente utilizado para medir a atividade locomotora e possíveis efeitos sobre a ansiedade basal, pode não ser tão sensível quanto os testes específicos de depressão na detecção de mudanças emocionais induzidas pelo tratamento, como os testes do Nado Forçado e da Suspensão pela Cauda, que demonstraram alterações significativas em resposta ao tratamento com CBD e Fluoxetina (Shen *et al.* 2024).

Os resultados obtidos no Teste do Campo Aberto (TCA) do oitavo dia demonstraram um aumento significativo da atividade locomotora nos grupos tratados com CBD 3 mg/kg e CBD 10 mg/kg, enquanto o comportamento de grooming foi acentuado apenas no grupo tratado com Fluoxetina 5 mg/kg. Esses achados convergem com os resultados de Lucindo *et al.* (2025) e Shen *et al.* (2024), que utilizando modelos experimentais de depressão induzida por isolamento social e comportamento depressivo em animais submetidos a dor neuropática, respectivamente, relataram aumento na atividade locomotora após a administração de CBD, sugerindo um possível efeito estimulante sobre circuitos motores. Por outro lado, Poudel *et al.* (2024) e Guldager *et al.* (2024) observaram que a administração isolada de CBD não impactou significativamente a locomoção, sugerindo que esse efeito pode ser dependente da dose, da duração do tratamento ou do modelo experimental utilizado.

No que se refere ao comportamento de grooming, nossos resultados indicam que apenas a fluoxetina na dose de 5 mg/kg aumentou esse comportamento, enquanto a dose de 10 mg/kg ou a combinação com CBD não produziram o mesmo efeito. Estudos prévios apontam que antidepressivos podem modular comportamentos de autolimpeza em modelos animais de ansiedade e depressão (Poudel *et al.*, 2024; Alexander *et al.*, 2025), o que corrobora a hipótese de que a fluoxetina, em baixa dose, pode exercer um leve efeito ansiolítico. No entanto, a ausência desse efeito na dose de 10 mg/kg ou na combinação com CBD sugere um possível efeito bifásico ou interação moduladora entre os compostos administrados, o que está em consonância com os achados de Guldager *et al.* (2024) e Bilbao e Spanagel (2022), que destacam a complexa interação entre CBD, serotonina e dopamina no controle do comportamento.

Os dados referentes à imobilidade mostraram que os grupos tratados com CBD 3 mg/kg, CBD 10 mg/kg e a combinação de Fluoxetina 5 mg/kg com CBD 10 mg/kg apresentaram uma redução significativa nesse parâmetro quando comparados ao grupo Salina. Esse achado sugere que, embora o TCA não seja uma ferramenta primária para avaliar efeitos antidepressivos, a redução da imobilidade pode estar relacionada à diminuição de comportamentos passivos, o que se alinha aos achados obtidos nos testes do Nado Forçado (TNF) e da Suspensão pela Cauda (TSC). Esses resultados reforçam a hipótese de que o CBD pode exercer efeitos antidepressivos por meio da modulação da neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica (Shen *et al.*, 2024; Lucindo *et al.*, 2025; Alexander *et al.*, 2025). Entretanto, Khansa *et al.* (2021) argumentam que a redução da imobilidade no TCA pode não estar exclusivamente associada a efeitos emocionais, mas sim a um aumento da excitabilidade motora, o que sugere que a interpretação desse parâmetro deve ser cautelosa.

No que se refere ao rearing, um comportamento de exploração vertical associado à atividade locomotora e ao nível de ansiedade, não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, sugerindo que os tratamentos administrados não alteraram significativamente esse parâmetro. Esse resultado é coerente com estudos como Pinto *et al.* (2024) e Cárdenas-Rodríguez *et al.* (2024), que indicam que o CBD e a fluoxetina, dentro das doses testadas, não impactam de maneira relevante o comportamento exploratório espontâneo em modelos animais de depressão.

De modo geral, os achados obtidos no Campo Aberto realizado no último dia de experimento reforçam a especificidade dos efeitos observados nos testes TNF e TSC, indicando que o CBD pode modular circuitos neurais relacionados à depressão sem comprometer a atividade motora dos animais. Essa característica é fundamental para considerar o CBD como uma estratégia terapêutica viável para transtornos do humor, uma vez que substâncias que impactam a locomoção de maneira indiscriminada podem apresentar limitações clínicas significativas.

Em consonância com nossos resultados, Bilbao e Spanagel (2022) destacam que os cannabinoides podem ter efeitos ansiolíticos e antidepressivos sem comprometer a função motora, o que reforça seu potencial terapêutico. No entanto, divergências ainda persistem na literatura quanto aos mecanismos neurobiológicos subjacentes a esses efeitos, com alguns estudos sugerindo o envolvimento serotoninérgico e dopaminérgico (Guldager *et al.*, 2024; Alexander *et al.*, 2025), enquanto outros apontam para

mecanismos mediados pelo sistema endocanabinoide e inflamação neurogênica (Akcay e Karatas, 2024; Dammann *et al.*, 2024).

Nesse sentido, buscando investigar possíveis efeitos ansiolíticos das substâncias testadas, foi conduzido o Teste do Labirinto em T, um modelo experimental bem estabelecido para avaliar níveis de ansiedade e comportamento exploratório. Esse teste baseia-se na aversão dos animais aos braços abertos, de modo que um aumento na exploração desses braços sugere um efeito ansiolítico da substância administrada.

Os resultados indicaram que o CBD, especialmente nas doses de 10 mg/kg e 30 mg/kg, aumentou significativamente o tempo de permanência e o número de entradas nos braços abertos, sugerindo um efeito ansiolítico. Além disso, a associação de Fluoxetina 5 mg/kg com CBD 10 mg/kg potencializou esse efeito, sugerindo um possível sinergismo entre os compostos na redução da ansiedade. Esses achados convergem com estudos anteriores que indicam que o CBD exerce efeitos ansiolíticos por meio da ativação dos receptores 5-HT1A, um mecanismo semelhante ao de ansiolíticos convencionais (Alexander *et al.*, 2025; Guldager *et al.*, 2024). A ativação dos receptores 5-HT1A está associada à regulação da resposta ao estresse e ao controle da ansiedade, sendo um mecanismo amplamente explorado no desenvolvimento de fármacos ansiolíticos (Shen *et al.*, 2024; Dammann *et al.*, 2024).

Além disso, a ausência de diferenças significativas no número de entradas nos braços fechados sugere que os tratamentos não alteraram a atividade locomotora dos animais, reforçando a especificidade do efeito ansiolítico observado. Esse dado é fundamental, pois indica que a maior exploração dos braços abertos não decorreu de um aumento inespecífico da atividade locomotora, mas sim de uma redução seletiva da esquiva induzida pela ansiedade.

Esses resultados estão em conformidade com Lucindo *et al.* (2025) e Bilbao e Spanagel (2022), que relataram que o CBD pode reduzir a esquiva ansiosa sem comprometer parâmetros locomotores. No entanto, alguns estudos apontam que o efeito ansiolítico do CBD pode ser dependente da dose e do contexto experimental, com doses muito altas podendo induzir efeitos paradoxais ou sedativos, o que não foi observado no presente estudo (Poudel *et al.*, 2024; Miao *et al.*, 2024).

Embora os efeitos ansiolíticos do CBD isolado tenham sido evidentes, a associação de fluoxetina 5 mg/kg com CBD 10 mg/kg produziu uma potencialização do efeito ansiolítico, o que pode indicar uma ação sinérgica entre essas substâncias. Estudos recentes sugerem que essa interação pode ser mediada por um efeito conjunto sobre os

sistemas serotoninérgico e endocanabinoide, potencializando a resposta ansiolítica (Guldager *et al.*, 2024; Poudel *et al.*, 2024). Por outro lado, Akcay e Karatas (2024) sugerem que o CBD também pode atuar modulando a resposta inflamatória, o que poderia contribuir para sua ação ansiolítica, especialmente em quadros de ansiedade associada à neuroinflamação.

É importante ressaltar que alguns autores apontam divergências sobre a robustez do efeito ansiolítico do CBD. Enquanto estudos como os de Sarris *et al.* (2020) e Denson *et al.* (2023) reforçam sua eficácia em modelos pré-clínicos e clínicos, outras pesquisas sugerem que o efeito ansiolítico pode não ser replicável em todos os contextos experimentais. Binkowska *et al.* (2024), por exemplo, argumentam que fatores como sexo dos animais, protocolo de administração e duração do tratamento podem influenciar os efeitos observados.

No conjunto, os resultados do Labirinto em T complementam os achados dos testes TNF e TSC, sugerindo que o CBD não apenas possui efeito antidepressivo, mas também apresenta propriedades ansiolíticas. Essa dualidade de efeitos torna o CBD um potencial candidato terapêutico para transtornos afetivos que envolvem tanto sintomas depressivos quanto ansiosos, reforçando sua relevância clínica. Entretanto, são necessários mais estudos para esclarecer a influência de variáveis como dose, tempo de tratamento e contexto experimental, a fim de determinar o real potencial do CBD como estratégia terapêutica para transtornos emocionais complexos.

Além dos resultados obtidos no Labirinto em T, foi conduzido o Teste Hole Board (HB), um modelo bastante utilizado para avaliar a curiosidade exploratória espontânea dos animais. Esse teste é fundamental para diferenciar substâncias que alteram seletivamente estados emocionais daquelas que influenciam a atividade locomotora de maneira inespecífica.

Os dados obtidos no HB revelaram que o CBD, em nenhuma das doses testadas, alterou significativamente a frequência ou o tempo de exploração dos buracos, sugerindo que seus efeitos ansiolíticos e antidepressivos não podem ser atribuídos a uma ativação locomotora inespecífica. Essa ausência de efeito é coerente com os achados de Lucindo *et al.* (2025) e Bilbao e Spanagel (2022), que indicam que o CBD pode modular estados emocionais sem comprometer a atividade espontânea dos animais.

Além disso, esses achados corroboram estudos como o de Shukla *et al.* (2025), que avaliaram a relação entre cannabis, sono e distúrbios do humor e não encontraram evidências de que o CBD cause hiperatividade ou inquietação motora, diferenciando-o de

psicoestimulantes clássicos. Essa distinção é essencial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas baseadas em cannabinoides, visto que substâncias que induzem hiperatividade podem limitar a aplicabilidade clínica de tratamentos ansiolíticos e antidepressivos.

A ausência de efeito do CBD no HB também apoia a hipótese de que suas propriedades ansiolíticas e antidepressivas ocorrem via modulação de circuitos neurais específicos, e não por aumento inespecífico da ativação motora. Estudos como os de Miao *et al.* (2024) e Alexander *et al.* (2025) destacam que esses efeitos são mediados principalmente pelo sistema serotoninérgico, com envolvimento direto dos receptores 5-HT1A, CB1 e GPR55, o que sugere um mecanismo de ação distinto de outros fármacos psicotrópicos.

Outro aspecto relevante é que a ausência de efeito locomotor do CBD também diferencia seu perfil farmacológico de outros cannabinoides. Wright (2024) realizou uma análise detalhada dos principais alvos dos cannabinoides, indicando que, enquanto o THC pode aumentar a atividade motora via receptores CB1, o CBD não ativa esse mecanismo da mesma forma, o que reforça sua especificidade para a regulação emocional sem comprometer a função motora.

Adicionalmente, os achados do presente estudo sustentam hipóteses sobre o papel da neuroinflamação na depressão e ansiedade, visto que Akcay e Karatas (2024) demonstraram que o CBD pode modular o sistema imune via o receptor P2X7 e a via do inflamassoma NLRP3, promovendo efeitos ansiolíticos e antidepressivos mediados pela redução da neuroinflamação. Essa teoria também é apoiada por Cárdenas-Rodríguez *et al.* (2024), que propõem o uso de cannabinoides no controle da neuroinflamação em condições psiquiátricas e neurodegenerativas.

Por outro lado, Denson *et al.* (2023) apontam que o CBD pode ter efeitos variáveis dependendo do perfil dos indivíduos tratados, sugerindo que fatores como idade, gênero e estado basal do sistema endocanabinoide podem influenciar sua eficácia. Essas diferenças individuais são reforçadas por Bright e Akirav (2025), que observaram que o CBD pode modular vias inflamatórias e estrogênicas de maneira sexo-específica, o que pode explicar discrepâncias observadas entre estudos pré-clínicos e clínicos.

No conjunto, os resultados do Teste Hole Board consolidam os achados obtidos nos testes TNF, TSC e Labirinto em T, indicando que o CBD não interfere na motivação exploratória espontânea, reforçando que seus efeitos ansiolíticos e antidepressivos ocorrem por mecanismos neurobiológicos específicos.

Além de atuar na regulação do humor e da ansiedade, há evidências de que o CBD também pode influenciar processos cognitivos, incluindo a memória e a aprendizagem, por meio da plasticidade sináptica e da neurogênese (Domingos *et al.*, 2024; Banerjee *et al.*, 2024).

Para investigar esse aspecto, foi realizado o Teste de Reconhecimento de Objetos (TRO), um modelo que é utilizado para avaliar a memória de reconhecimento e a capacidade de discriminar estímulos novos de estímulos previamente conhecidos. Esse teste é relevante em estudos envolvendo o CBD, pois pesquisas anteriores indicam que esse composto pode modular neurotransmissores envolvidos na memória e cognição (Jha *et al.*, 2024; Wright, 2024).

Os resultados do TRO indicaram que o CBD, nas doses de 10 mg/kg e 30 mg/kg, melhorou significativamente a memória de reconhecimento, aumentando o índice de discriminação dos animais. Esses achados sugerem que o CBD pode ter um efeito pró-cognitivo, facilitando a consolidação e recuperação da memória, o que está de acordo com estudos que demonstram efeitos positivos do CBD em modelos animais de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (Jha *et al.*, 2024; Zarazúa-Guzmán *et al.*, 2024). Além disso, evidências indicam que o CBD pode modular a expressão de genes relacionados à plasticidade sináptica, promovendo adaptações neurais essenciais para a cognição (Banerjee *et al.*, 2024; Crichton *et al.*, 2024).

Entretanto, a literatura apresenta resultados contrastantes. Enquanto alguns estudos apontam um efeito pró-cognitivo do CBD, outros sugerem que suas propriedades podem variar conforme a dose administrada e o estado fisiológico do indivíduo. Dammann *et al.* (2024) e Pinto *et al.* (2020) relataram efeitos neutros ou até negativos na memória, dependendo do modelo experimental e do tempo de administração. Essa discrepância pode estar relacionada a diferenças nos protocolos de estudo, interações do CBD com outros sistemas neuroquímicos e variabilidade entre espécies (Poyatos-Pedrosa *et al.*, 2024; Binkowska *et al.*, 2024).

Outro fator relevante é que a dose de 3 mg/kg não apresentou efeito significativo, sugerindo um possível efeito dose-dependente. Essa relação dose-resposta já foi descrita na literatura, com estudos demonstrando que doses muito baixas podem não ser suficientes para ativar mecanismos neuroplásticos, enquanto doses mais altas podem otimizar essa resposta, ademais deve-se atentar também ao tempo de tratamento (Poudel *et al.*, 2024; Kalsoom *et al.*, 2024). Além disso, a influência do CBD sobre a cognição pode ser modulada por fatores genéticos e ambientais, conforme sugerido por Bright e

Akirav (2025), que observaram diferenças nos efeitos do CBD com base no sexo e na exposição ao estresse crônico.

Dessa forma, os resultados do TRO sugerem que o CBD pode melhorar a memória de reconhecimento em um padrão dose-dependente, reforçando seu potencial de aplicação terapêutica em transtornos cognitivos. No entanto, a variabilidade dos achados na literatura ressalta a necessidade de mais estudos para compreender completamente seus mecanismos de ação, otimizando sua aplicação clínica em distúrbios neurodegenerativos e psiquiátricos.

Por fim, para complementar e avaliar os impactos do CBD na cognição e memória, foi conduzido o Teste do Labirinto em Y, conhecido popularmente como Y-Maze. Os resultados apontaram que o tratamento com CBD e fluoxetina não conseguiu produzir alterações estatisticamente significativas na taxa de alternância espontânea ou na frequência de entradas nos braços A, B e C do aparato testado nos camundongos. Esses achados sugerem que, nas condições experimentais aplicadas, tanto o CBD quanto a fluoxetina não tiveram influência direta sobre a memória de trabalho espacial ou o comportamento exploratório dos animais.

A literatura científica recente indica resultados divergentes em relação aos efeitos do CBD na cognição. Por exemplo, Jha *et al.* (2024) e Zarazúa-Guzmán *et al.* (2024) demonstraram que o CBD pode melhorar a memória espacial e de reconhecimento em modelos animais preditivos de doenças neurodegenerativas, sugerindo que sua ação neuroprotetora pode estar relacionada à plasticidade sináptica e modulação do sistema endocanabinoide. Além disso, Domingos *et al.* (2024) observaram que o tratamento repetido com CBD foi capaz de alterar a sinalização neuroplástica e endocanabinoide no córtex pré-frontal, o que pode contribuir para melhorias cognitivas.

Entretanto, há evidências conflitantes sobre seus efeitos em animais saudáveis. Poyatos-Pedrosa *et al.* (2024) e Binkowska *et al.* (2024) sugerem que o CBD pode não ter efeitos significativos ou até prejudicar a memória em indivíduos sem comprometimento cognitivo, possivelmente devido a modulações indiretas dos sistemas serotoninérgico e dopaminérgico. Dammann *et al.* (2024) reforçam que o CBD pode interagir com outros sistemas neuroquímicos de maneira variável, dependendo da dose, do tempo de administração e do estado fisiológico basal do organismo.

Em relação à fluoxetina, embora seja amplamente utilizada como antidepressivo, seus efeitos na memória de trabalho espacial ainda não são totalmente esclarecidos. Alguns estudos sugerem que o aumento da neurogênese hipocampal induzido pela

fluoxetina pode facilitar processos de memória e aprendizado (Bilbao e Spanagel, 2022; Sarris *et al.*, 2020). No entanto, Bright e Akirav (2025) sugerem que a eficácia da fluoxetina na cognição pode ser modulada pelo sexo e pelo estado de estresse prévio dos animais, o que pode explicar as discrepâncias observadas entre estudos.

Outro ponto relevante é que a ausência de efeitos significativos do CBD e da fluoxetina no presente estudo pode estar relacionada a fatores metodológicos, como a dosagem, a duração do tratamento e as condições específicas do experimento. Poudel *et al.* (2024) e Kalsoom *et al.* (2024) sugerem que os efeitos do CBD na cognição podem ser dose-dependentes e modulados pela ativação de receptores como CB1, CB2 e PPAR γ , enquanto Maes *et al.* (2024) destacam que sua interação com receptores canabinoides pode variar de acordo com a condição basal do sistema nervoso.

Além disso, estudos indicam que o impacto dessas substâncias na memória de trabalho espacial pode ser mais pronunciado em modelos de comprometimento cognitivo ou estresse, diferindo dos efeitos observados em animais saudáveis. Cárdenes-Rodríguez *et al.* (2024) destacam que o CBD pode desempenhar um papel crucial na redução da neuroinflamação associada ao declínio cognitivo, mas esses efeitos podem ser menos evidentes em indivíduos sem processos inflamatórios significativos.

Dessa forma, os resultados do Labirinto em Y reforçam a necessidade de investigações adicionais para determinar o real impacto do CBD e da fluoxetina na cognição, considerando fatores como tempo de exposição, interação com outros neurotransmissores e estado basal do sistema nervoso. Pesquisas futuras poderiam explorar modelos experimentais mais específicos, como testes de memória sob condições de estresse crônico ou déficits cognitivos induzidos, para avaliar melhor a potencial aplicação dessas substâncias na modulação cognitiva.

A depressão está sendo cada vez mais entendida como uma interação complexa de alterações em vários sistemas, incluindo respostas inflamatórias e vias de neurotransmissão no cérebro. Esse entendimento levou ao desenvolvimento da hipótese neurodegenerativa da depressão. Essa hipótese, que está ganhando ampla aceitação, postula que tanto o estresse oxidativo quanto a inflamação desempenham papéis significativos na fisiopatologia da depressão. Foi verificado que, além do aumento do estresse oxidativo e dos níveis de NO, indivíduos que sofrem de depressão apresentam níveis de antioxidantes totais séricos mais baixos, incluindo defesas antioxidantes enzimáticas. Nesse sentido, muitos antidepressivos usados clinicamente apresentam efeitos antioxidantes (Hall *et al.*, 2024).

Os resultados da análise de TBARS, um marcador da peroxidação lipídica e do estresse oxidativo, indicaram que o tratamento com fluoxetina, especialmente na dose de 10 mg/kg, elevou significativamente o estresse oxidativo em todas as áreas analisadas. Esse achado sugere que a fluoxetina pode aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), resultando em danos celulares e disfunção mitocondrial, conforme já descrito em estudos prévios (Maes *et al.*, 2024; Dammann *et al.*, 2024). Além disso, pesquisas indicam que antidepressivos serotoninérgicos podem, paradoxalmente, induzir estresse oxidativo em neurônios, um efeito que pode estar relacionado à sua ação sobre a plasticidade sináptica e neurogênese (Bilbao e Spanagel, 2022; Pinto *et al.*, 2024).

Por outro lado, a administração isolada de canabidiol (CBD) nas doses de 3 mg/kg, 10 mg/kg e 30 mg/kg não resultou em alterações significativas nos níveis de TBARS em nenhuma das regiões cerebrais estudadas. Esse achado corrobora estudos que sugerem que o CBD possui propriedades antioxidantes e neuroprotetoras, sendo capaz de neutralizar radicais livres e reduzir o estresse oxidativo (Jha *et al.*, 2024; Zarazúa-Guzmán *et al.*, 2024). Akcay e Karatas (2024) destacam que o CBD pode atuar na via do inflamassoma NLRP3, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e o dano oxidativo subsequente.

Notavelmente, a combinação de fluoxetina 5 mg/kg com CBD 10 mg/kg resultou em uma redução significativa nos níveis de TBARS em comparação ao grupo tratado apenas com fluoxetina 10 mg/kg, em todas as regiões cerebrais analisadas. Esse efeito sugere uma ação protetora do CBD contra o estresse oxidativo induzido pela fluoxetina, possivelmente devido à sua capacidade de modular vias antioxidantes, como a ativação da glutationa (GSH) e da superóxido dismutase (SOD), conforme proposto por Giacobbe *et al.* (2021) e Cárdenas-Rodríguez *et al.* (2024). Além disso, Banerjee *et al.* (2024) apontam que o CBD pode modular epigeneticamente genes envolvidos na resposta antioxidante, o que poderia explicar sua capacidade de neutralizar os efeitos pró-oxidativos da fluoxetina.

Entretanto, a literatura ainda apresenta divergências sobre a real extensão dos efeitos antioxidantes do CBD. Enquanto Shen *et al.* (2024) e Kalsoom *et al.* (2024) relatam efeitos neuroprotetores robustos, outros estudos, como Binkowska *et al.* (2024), sugerem que a ação antioxidante do CBD pode variar dependendo da dose, do tempo de exposição e do estado basal do sistema nervoso. Essa variação pode ser particularmente relevante em modelos de neuroinflamação crônica, onde os efeitos do CBD podem ser mais evidentes do que em condições fisiológicas normais.

Esses achados destacam o potencial do CBD como agente terapêutico complementar, capaz de mitigar os efeitos pró-oxidativos associados ao uso de certos antidepressivos, como a fluoxetina. No entanto, é fundamental considerar fatores como dosagem, duração do tratamento e possíveis interações medicamentosas ao avaliar a aplicação clínica dessa combinação terapêutica. Pesquisas futuras devem focar em modelos experimentais de longo prazo, a fim de compreender melhor como a combinação de CBD e fluoxetina pode ser otimizada para maximizar seus benefícios terapêuticos, reduzindo potenciais efeitos adversos.

Para dar continuidade à análise dos marcadores de estresse oxidativo, além da peroxidação lipídica avaliada por TBARS, foi investigada a produção de óxido nítrico (NO), um importante modulador da homeostase cerebral. O NO desempenha um papel duplo no sistema nervoso central, podendo atuar tanto como neuroprotetor quanto como agente pró-oxidativo, dependendo de sua concentração e do contexto fisiopatológico. Assim, a seguir, apresentamos os resultados das análises de nitrito/nitrato, que refletem indiretamente os níveis de NO nas regiões cerebrais analisadas.

Os resultados das análises de nitrito/nitrato nas três regiões cerebrais — hipocampo, corpo estriado e córtex pré-frontal — indicaram que o tratamento com CBD na dose de 3 mg/kg promoveu uma redução significativa nos níveis desses marcadores em comparação ao grupo controle. Em contrapartida, as doses de 10 mg/kg e 30 mg/kg de CBD não apresentaram alterações estatisticamente significativas nos níveis de nitrito/nitrato nessas regiões.

Esses achados sugerem que a administração de CBD em doses mais baixas pode modular a produção de óxido nítrico (NO) no sistema nervoso central, um neurotransmissor essencial para a regulação do fluxo sanguíneo cerebral, neurotransmissão e plasticidade sináptica (Giacobbe *et al.*, 2021; Cárdenas-Rodríguez *et al.*, 2024). No entanto, níveis excessivos de NO podem levar ao estresse oxidativo, contribuindo para danos neuronais e inflamação, o que destaca a importância do equilíbrio na regulação desse mediador bioquímico.

A redução significativa dos níveis de nitrito/nitrato observada com a dose de 3 mg/kg de CBD pode indicar um efeito neuroprotetor, possivelmente mediado por suas propriedades antioxidantes. Estudos prévios indicam que o CBD pode reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERO e ERN), protegendo as células neuronais contra o dano oxidativo (Banerjee *et al.*, 2024; Kalsoom *et al.*, 2024). Além disso, pesquisas sugerem que a ação antioxidante do CBD pode estar associada à

modulação da via do inflamassoma NLRP3, um mecanismo essencial na resposta inflamatória cerebral (Akçay e Karatas, 2024).

Por outro lado, as doses mais elevadas de CBD (10 mg/kg e 30 mg/kg) não resultaram em alterações significativas nos níveis de nitrito/nitrato, sugerindo uma possível janela terapêutica, na qual doses mais baixas são mais eficazes na modulação do estresse oxidativo mediado por NO. Esse achado está de acordo com a literatura, que indica que o CBD pode apresentar um perfil bifásico, no qual doses baixas e altas ativam mecanismos distintos (Bilbao e Spanagel, 2022; Wright, 2024).

Outro fator relevante é que a resposta ao CBD pode variar conforme a região cerebral, visto que diferentes áreas possuem densidades distintas de receptores canabinoides e expressão variável de enzimas relacionadas à síntese e degradação de NO. Jha *et al.* (2024) observaram que o CBD pode ter efeitos diferenciados no hipocampo e no córtex pré-frontal, enquanto Denson *et al.* (2023) destacam que a ação do CBD pode depender do estado basal do sistema nervoso, sendo mais evidente em modelos de inflamação ou estresse crônico.

Dessa forma, os resultados sugerem que o CBD, particularmente na dose de 3 mg/kg, pode reduzir os níveis de nitrito/nitrato em regiões cerebrais chave, indicando um potencial terapêutico na mitigação do estresse oxidativo e inflamação neural. No entanto, a variabilidade dos achados na literatura reforça a necessidade de investigações adicionais para elucidar os mecanismos subjacentes a esses efeitos e determinar as doses ideais para diferentes condições neurológicas. Pesquisas futuras poderiam explorar modelos de neuroinflamação e estresse oxidativo, a fim de avaliar se os efeitos do CBD na regulação do NO são mantidos sob diferentes condições fisiopatológicas.

Após a análise dos níveis de nitrito/nitrato, foi avaliada a glutatona reduzida (GSH), um dos principais antioxidantes endógenos do cérebro. A GSH desempenha um papel fundamental na neutralização de espécies reativas de oxigênio e na manutenção da homeostase redox, sendo essencial para a proteção contra o estresse oxidativo e danos celulares.

Os resultados das análises de glutatona reduzida (GSH) nas três regiões cerebrais — hipocampo, corpo estriado e córtex pré-frontal — indicam que o CBD exerce efeitos distintos na modulação do sistema antioxidante, dependendo da região cerebral e da dosagem administrada.

No hipocampo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais, sugerindo que, nas condições testadas, o CBD não alterou

de maneira relevante a concentração de GSH nessa região. Considerando o papel essencial do hipocampo na regulação emocional e sua vulnerabilidade ao estresse oxidativo, a ausência de modulação dos níveis de GSH pode indicar que essa área já possuía uma homeostase antioxidante eficiente ou que o CBD, nas doses administradas, não foi suficiente para influenciar os mecanismos redox hipocampais. Esses achados estão em conformidade com Shen *et al.* (2024) e Denson *et al.* (2023), que sugerem que o CBD pode ter efeitos variáveis no hipocampo, dependendo do estado basal do sistema antioxidante e do nível de estresse oxidativo prévio.

No corpo estriado, o tratamento com CBD na dose de 30 mg/kg resultou em um aumento significativo nos níveis de GSH em comparação ao grupo controle, sugerindo uma ação potencial do CBD na amplificação das defesas antioxidantes nessa região. Essa área é fundamental para o controle motor e frequentemente afetada em distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Parkinson. O aumento dos níveis de GSH pode refletir um efeito neuroprotetor do CBD, reduzindo o impacto do estresse oxidativo e auxiliando na preservação da integridade neuronal.

Dessa forma, Jha *et al.* (2024) e Zarazúa-Guzmán *et al.* (2024) relataram efeitos semelhantes do CBD na neuroproteção, associando essa resposta ao seu potencial de regular vias antioxidantes e anti-inflamatórias. No entanto, Binkowska *et al.* (2024) sugerem que a ativação do sistema antioxidante pelo CBD pode ser altamente dependente do modelo experimental e da condição basal dos animais, o que pode explicar variações na literatura.

No córtex pré-frontal, a administração de CBD na dose de 3 mg/kg levou a um aumento significativo nos níveis de GSH em relação ao grupo controle, sugerindo que doses mais baixas podem melhorar a capacidade antioxidante dessa região. O córtex pré-frontal desempenha um papel crítico nas funções cognitivas superiores, como tomada de decisão e comportamento social, além de estar envolvido na regulação do humor. O aumento dos níveis de GSH pode indicar uma ação neuroprotetora do CBD, possivelmente benéfica em condições relacionadas ao estresse oxidativo e disfunção cortical. Bilbao e Spanagel (2022) e Akcay e Karatas (2024) destacam que o CBD pode modular o equilíbrio redox e reduzir o dano oxidativo em áreas corticais, contribuindo para seus efeitos ansiolíticos e antidepressivos.

No entanto, as doses mais altas de CBD (10 mg/kg e 30 mg/kg) não alteraram significativamente os níveis de GSH no córtex pré-frontal, o que pode sugerir um efeito não linear ou a ativação de mecanismos compensatórios que limitam a ação antioxidante

do CBD em doses mais elevadas. Esse perfil bifásico do CBD é relatado em estudos como os de Kalsoom *et al.* (2024) e Maes *et al.* (2024), que sugerem que a modulação do sistema antioxidante pode depender da ativação simultânea de vias pró-oxidantes, especialmente em altas doses.

De maneira geral, os resultados sugerem que o efeito do CBD sobre os níveis de GSH é dependente da dose e da região cerebral, com doses mais altas promovendo um aumento nos núcleos da base e uma dose mais baixa sendo eficaz no córtex pré-frontal. A ausência de alterações significativas no hipocampo pode indicar uma especificidade regional na resposta ao CBD ou a necessidade de ajustes na dosagem para afetar essa área.

Esses achados reforçam a importância de considerar a heterogeneidade do cérebro e a sensibilidade das diferentes regiões à modulação antioxidante pelo CBD. Além disso, destacam a necessidade de um ajuste preciso das doses em abordagens terapêuticas voltadas para a redução do estresse oxidativo, visto que a resposta ao CBD pode ser altamente dependente da região cerebral e do contexto neuroquímico específico. Pesquisas futuras devem explorar modelos de estresse oxidativo e neuroinflamação, a fim de determinar se a ação antioxidante do CBD pode ser otimizada por meio de diferentes protocolos de administração.

6 CONCLUSÃO

Com base nos achados deste estudo, conclui-se que o canabidiol (CBD) apresenta um efeito antidepressivo significativo, evidenciado pela redução do tempo de imobilidade nos testes do Nado Forçado e da Suspensão pela Cauda. Além disso, a associação do CBD com a fluoxetina demonstrou um efeito potencializador, sugerindo uma interação benéfica entre esses compostos. A reversão dos efeitos antidepressivos do CBD pela sulpirida reforça o envolvimento do sistema dopaminérgico nesse mecanismo de ação. As análises neuroquímicas indicaram que o tratamento com CBD modulou biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação, corroborando sua influência na plasticidade neuronal e na regulação do humor. Ademais, a ausência de alterações motoras no Campo Aberto reforça a especificidade dos efeitos do CBD sobre os circuitos neurais relacionados à depressão. Em conjunto, esses resultados sustentam o potencial terapêutico do CBD como um agente antidepressivo promissor, abrindo perspectivas para futuras investigações sobre sua aplicabilidade clínica e seus mecanismos de ação.

7 AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Programa PDPG Consolidação Estratégica dos Programas de Pós-Graduação (Código de Financiamento 001). Além disso, contou com o suporte do Laboratório de Neurofarmacologia e Fisiologia (LABNEFI) e da Faculdade de Medicina de Sobral (FAMED). Agradeço também à Universidade Federal do Ceará (UFC) e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, que proporcionaram a estrutura necessária para a realização desta pesquisa.

8 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

9 REVISTAS PARA SUBMISSÃO

FRONTIERS IN PHARMACOLOGY

ISSN: 1663-9812

Qualis: A2

Fator de Impacto: 5.6

CiteScore: 6.3

<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology>

FRONTIERS IN CELLULAR NEUROSCIENCE

ISSN: 1662-5102

Qualis: A3

Fator de Impacto: 5.3

CiteScore: 8.6

<https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience>

BIOMOLECULES

ISSN: 2218-273X

Qualis: B2

Fator de Impacto: 5,5 (2022); Fator de Impacto de 5 anos: 5.8 (2022)

Classificação do Diário: JCR - Q1 (Bioquímica e Biologia Molecular) / CiteScore - Q1 (Bioquímica)

<https://www.mdpi.com/journal/biomolecules>

REFERÊNCIAS

- AKCAY, Elif; KARATAS, Hulya. P2X7 receptors from the perspective of NLRP3 inflammasome pathway in depression: Potential role of cannabidiol. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, v. 41, p. 100853, 2024. DOI: 10.1016/j.bbih.2024.100853.
- ALEXANDER, Claire et al. CBD and the 5-HT1A receptor: A medicinal and pharmacological review. *Biochemical Pharmacology*, v. 233, p. 116742, 2025. DOI: 10.1016/j.bcp.2025.116742.
- ALS, Thomas D. et al. Depression pathophysiology, risk prediction of recurrence and comorbid psychiatric disorders using genome-wide analyses. *Nature Medicine*, v. 29, n. 7, p. 1832-1844, 2023.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR. Porto Alegre: Artmed, 2023.
- ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice: a review. *Animal Behaviour*, v. 21, n. 2, p. 205-235, 1973. DOI: 10.1016/S0003-3472(73)80065-X.
- BANERJEE, Subhadip et al. Phytocannabinoids in neuromodulation: From omics to epigenetics. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 330, p. 118201, 2024. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118201.
- BILBAO, Ainhoa; SPANAGEL, Rainer. Medical cannabinoids: A pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Medicine*, v. 20, p. 259, 2022. DOI: 10.1186/s12916-022-02459-1.
- BINKOWSKA, Alicja Anna et al. Cannabidiol usage, efficacy, and side effects: analyzing the impact of health conditions, medications, and cannabis use in a cross-sectional online pilot study. *Frontiers in Psychiatry*, v. 15, p. 1356009, 2024. DOI: 10.3389/fpsyg.2024.1356009.
- BRIGHT, Uri; AKIRAV, Irit. Cannabidiol modulates neuroinflammatory and estrogen-related pathways in a sex-specific manner in a chronic stress model of depression. *Cells*, v. 14, p. 99, 2025. DOI: 10.3390/cells14020099.
- BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal, Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro: IBGE 2020. 113 p. Disponível em:<<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101764.pdf>>.
- CAMMÀ, Guido et al. Therapeutic potential of minor cannabinoids in psychiatric disorders: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, v. 91, p. 9–24, 2025. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2024.10.006.
- CRICHTON, Megan et al. Does medicinal cannabis affect depression, anxiety, and stress in people with cancer? A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Maturitas*, v. 184, p. 107941, 2024. DOI: 10.1016/j.maturitas.2024.107941

- CÁRDENAS-RODRÍGUEZ, Noemi et al. Possible role of cannabis in the management of neuroinflammation in patients with post-COVID condition. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, p. 3805, 2024. DOI: 10.3390/ijms25073805.
- CANDEE R, WILKENSON R, SCHREIBER M, DECENZO M. O papel da neuroinflamação e da excitotoxicidade glutamatérgica na depressão resistente ao tratamento. *JAAPA*. 2023 Abr 1; 36(4):12-17. DOI: 10.1097/01.JAA.0000921252.57819.4b. PMID: 36913608.
- CARRILLO P, PETIT AC, GAILLARD R, VINCKIER F. As próximas drogas psicoativas: Da imipramina à cetamina. *Bull Acad Natl Med* 2020 Dez; 204(9):e169-e177. DOI: 10.1016/j.banm.2020.09.039. EPub 2020 17 de setembro. PMID: 36879561; PMCID: PMC9977542.
- CHANG L, WEI Y, HASHIMOTO K. Eixo cérebro-intestino-microbiota na depressão: uma visão histórica e direções futuras. *Cérebro Res Bull*. 2022 Maio;182:44-56. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.02.004. EPub 2022 Fev 11. PMID: 35151796.
- CHORILLI, M.; MICHELIN, D. C.; SALGADO, H. R. N. Animais de laboratório: o camundongo. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 28, n. 1, p. 11-23, 2007.
- CRIPPA, José Alexandre de Souza; SOUZA, José Diogo Ribeiro de; GUIMARÃES, Francisco Silveira; ZUARDI, Antonio Waldo (Org.). *Canabidiol na Medicina: da pesquisa à prática clínica*. 1. ed. São Paulo: Manole, 2023. 368 p. ISBN 978-8520464656.
- DA CRUZ, André Fabricio Pereira et al. Fármacos antidepressivos: prevalência, perfil e conhecimento da população usuária. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, v. 2, n. 2, p. 27-34, 2020.
- DAMMANN, Inga et al. Cannabidiol and its potential evidence-based psychiatric benefits – A critical review. *Pharmacopsychiatry*, v. 57, p. 115–132, 2024. DOI: 10.1055/a-2228-6118.
- DALGALARRONDO, Paulo. *Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais*. Artmed, 2019.
- DENSON, Rebecca K. et al. Effects of cannabidiol in adolescent and young adult depressive and anxiety disorders: A systematic review of clinical and preclinical research. *Adolescent Psychiatry* (Hilversum), v. 13, n. 3, p. 176–194, 2023. DOI: 10.2174/012210676623339230919143924
- DOMINGOS, Luana Barreto et al. Repeated cannabidiol treatment affects neuroplasticity and endocannabinoid signaling in the prefrontal cortex of the Flinders Sensitive Line (FSL) rat model of depression. *Neuropharmacology*, v. 248, p. 109870, 2024. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2024.109870.
- ENNACEUR, A.; DELACOUR, J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural Brain Research*, v. 31, n. 1, p. 47-59,

1988. DOI: 10.1016/0166-4328(88)90157-X.

EVERS, Andreas S.; CROWDER, Celia M.; BALSER, Jeffrey R. General Anesthetics. In: BRUNTON, Laurence L.; LAZO, John S.; PARKER, Keith L. (Eds.). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2006. cap. 15, p. 341-368.

FILE, S. E.; WARDILL, A. G. Validity of head-dipping as a measure of exploration in a modified hole-board. *Psychopharmacologia*, v. 44, n. 1, p. 53-59, 1975. DOI: 10.1007/BF00421184.

FERREIRA, Eberto Tibúrcio et al. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos: uma revisão integrativa sobre a atuação do enfermeiro. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 2, n. 3, p. 1511-1523, 2019.

FIGEE, Martijn et al. Deep brain stimulation for depression. *Neurotherapeutics*, v. 19, n. 4, p. 1229-1245, 2022.

GALLEGOS-LANDIN, Ines et al. Reviewing the Role of the Endocannabinoid System in the Pathophysiology of Depression. *Frontiers in pharmacology*, v. 12, p. 762738, 2021.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, María S. et al. Cannabidiol: a potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. *Biomolecules*, v. 10, n. 11, p. 1575, 2020.

GIACOBBE, Juliette et al. A systematic, integrative review of the effects of the endocannabinoid system on inflammation and neurogenesis in animal models of affective disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 93, p. 353-367, 2021. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.12.024.

GULDAGER, Matti Bock et al. New insights into the involvement of serotonin and BDNF-TrkB signalling in cannabidiol's antidepressant effect. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 133, p. 111029, 2024. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2024.111029.

HALL, Susan; PARR, Brie-Anne; HUSSEY, Sarah; ANOOPKUMAR-DUKIE, Shailendra; ARORA, Devinder; GRANT, Gary D. The neurodegenerative hypothesis of depression and the influence of antidepressant medications. *European Journal of Pharmacology*, v. 983, p. 176967, 2024. ISSN 0014-2999. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176967>.

JHA, Saurabh Kumar et al. Cannabidiol and neurodegeneration: From molecular mechanisms to clinical benefits. *Ageing Research Reviews*, v. 100, p. 102386, 2024. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102386.

JI, Na et al. How Oxidative Stress Induces Depression?. *ASN neuro*, v. 15, p. 17590914231181037, 2023.

KANDEL, Eric, et al. *Princípios de neurociências-6*. AMGH Editora, 2023.

KALSOOM, Iqra et al. Unraveling the mechanisms of cannabidiol's pharmacological actions: A comprehensive research overview. *Topics in Current Chemistry*, v. 382, p. 20, 2024. DOI: 10.1007/s41061-024-00465-w

KHANSA, Jag H. et al. COVID-19 and Cannabidiol (CBD). *Journal of Addiction Medicine*, v. 15, n. 5, p. 355–356, 2021. DOI: 10.1097/ADM.0000000000000771.

KELLY, Karen; POSTERNAK, Michael; JONATHAN, E. Alpert. Toward achieving optimal response: understanding and managing antidepressant side effects. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2022.

KVERNO KS, MANGANO E. Depressão resistente ao tratamento: abordagens para o tratamento. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2021 Set; 59(9):7-11. DOI: 10.3928/02793695-20210816-01. EPub 2021 1 de setembro. PMID: 34459676.

LEE MT, PENG WH, KAN HW, WU CC, WANG DW, HO YC. Neurobiologia da depressão: O estresse crônico altera o sistema glutamatérgico no cérebro com foco no receptor AMPA. *Biomedicamentos*. 27 Abr 2022; 10(5):1005. DOI: 10.3390/biomedicines10051005. PMID: 35625742; PMCID: PMC9138646.

LIU L, WANG H, CHEN X, ZHANG Y, ZHANG H, XIE P. Microbiota intestinal e seus metabólitos na depressão: da patogênese ao tratamento. *EBioMedicina*. 2023 Abr;90:104527. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104527. EPub 2023 22 de março. PMID: 36963238; PMCID: PMC10051028

LUCINDO, Marcel S.S. et al. Chronic cannabidiol administration modulates depressive and cognitive alterations induced by social isolation in male mice. *Behavioural Brain Research*, v. 480, p. 115408, 2025. DOI: 10.1016/j.bbr.2024.115408.

MAES, Michael et al. Role of T and B lymphocyte cannabinoid type 1 and 2 receptors in major depression and suicidal behaviours. *Acta Neuropsychiatrica*, v. 36, p. 287–298, 2024. DOI: 10.1017/neu.2023.35

MARCAS S. Uma revisão clínica de antidepressivos, seus efeitos colaterais sexuais, disfunção sexual pós-ISRS, e síndrome serotoninérgica. *Br J Enfermagem*. 27 de julho de 2023; 32(14):678-682. DOI: 10.12968/bjon.2023.32.14.678. PMID: 37495413.

MAURICE, T.; JUNIEN, J. L.; SU, T. P. PRE-084, a sigma selective PCP derivative, attenuates MK-801-induced impairment of learning in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 49, n. 2, p. 859-869, 1994. DOI: 10.1016/0091-3057(94)90178-3.

MIAO, Yang et al. A novel insight into the antidepressant effect of cannabidiol: Possible involvement of the 5-HT1A, CB1, GPR55, and PPAR γ receptors. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 2024, p. pyae064, 2024. DOI: 10.1093/ijnp/pyae064

MONROE SM, HARKNESS KL. Depressão maior e suas recorrências: o curso da vida importa. *Annu Rev Clin Psychol*. 2022 Maio 9;18:329-357. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-072220-021440. EPub 2022 Fev 25. PMID: 35216520.

MURAWSKA-CIAŁOWICZ E, WIATR M, CIAŁOWICZ M, GOMES DE ASSIS G, BOROWICZ W, ROCHA-RODRIGUES S, PAPROCKA-BOROWICZ M, MARQUES A. BDNF Impacto em Marcadores Biológicos de Depressão-Papel do Exercício Físico e Treinamento. *Int J Environ Res Saúde Pública*. 15 de julho de 2021; 18(14):7553. DOI: 10.3390/ijerph18147553. PMID: 34300001; PMCID: PMC8307197.

PARAVENTI, Felipe; CHAVES, Ana Cristina. Manual de psiquiatria clínica. Grupo Gen-Editora Roca Ltda., 2016.

PARKER, Linda A.; ROCK, Erin M. CBD: O que a Ciência nos Diz sobre o Canabidiol. 1. ed. São Paulo: Manole, 2024. 336 p. ISBN 978-8520465639.

PEDROSO, Reginaldo dos Santos; ANDRADE, Géssica; PIRES, Regina Helena. Plantas medicinais: uma abordagem sobre o uso seguro e racional. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 31, 2021.

PELLOW, S.; CHOPIN, P.; FILE, S. E.; BRILEY, M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 14, n. 3, p. 149-167, 1985. DOI: 10.1016/0165-0270(85)90031-7.

PEREZ-CABALLERO L, TORRES-SANCHEZ S, ROMERO-LÓPEZ-ALBERCA C, GONZÁLEZ-SAIZ F, MICO JA, BERROCOSO E. Sistema monoaminérgico e depressão. *Tecido Celular Res*. 2019 Jul; 377(1):107-113. DOI: 10.1007/s00441-018-2978-8. EPub 2019 10 de janeiro. PMID: 30627806.

PINTO, Jairo Vinícius et al. Cannabidiol as a treatment for mood disorders: A systematic review. *The Canadian Journal of Psychiatry*, v. 65, n. 4, p. 213-227, 2020. DOI: 10.1177/0706743719895195.

PINTO, Jairo Vinícius et al. Cannabidiol as an adjunctive treatment for acute bipolar depression: A pilot study. *The Canadian Journal of Psychiatry*, v. 69, n. 4, p. 242-251, 2024. DOI: 10.1177/07067437231209650.

PITKÄNEN, A.; SCHWARTZKROIN, P. A.; MOSHÉ, S. L. Models of seizures and epilepsy. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2006. 669 p.

PORSOLT, Roger D.; ANTON, Giuliani; BLAVET, Nicole; JALFRE, Michel. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, v. 266, p. 730-732, 1977. DOI: 10.1038/266730a0.

POUDEL, Bristi et al. Effects of Cannabidiol (CBD) on Doxorubicin-induced anxiety and depression-like behaviors and mRNA expression of inflammatory markers in rats. *Brain Sciences*, v. 14, p. 999, 2024. DOI: 10.3390/brainsci14100999.

POYATOS-PEDROSA, C. et al. Cannabis and anhedonia: A systematic review. *Psychiatry Research*, v. 339, p. 116041, 2024. DOI: 10.1016/j.psychres.2024.116041.

- QUEVEDO, João; IZQUIERDO, Ivan. Neurobiologia dos transtornos psiquiátricos. Artmed Editora, 2019.
- SADOCK, Benjamin J.; SADOCK, Virginia A.; RUIZ, Pedro. Compêndio de Psiquiatria-: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica. Artmed Editora, 2016.
- SARRIS, Jerome et al. Medicinal cannabis for psychiatric disorders: A clinically-focused systematic review. *BMC Psychiatry*, v. 20, p. 24, 2020. DOI: 10.1186/s12888-019-2409-8.
- SANTOMAURO, Damian F. et al. Prevalência global e carga de transtornos depressivos e de ansiedade em 204 países e territórios em 2020 devido à pandemia de COVID-19. *The Lancet*, v. 10312, pág. 1700-1712, 2021.
- SEDLAK, J.; LINDSAY, R. H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulphydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical Biochemistry*, v. 25, n. 1, p. 192-205, 1968. DOI: 10.1016/0003-2697(68)90092-4.
- SIEGEL, S. Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences. New York: McGraw-Hill, 1956.
- SHEN, Ziyi et al. Neuromolecular and behavioral effects of cannabidiol on depressive-associated behaviors and neuropathic pain conditions in mice. *Neuropharmacology*, v. 261, p. 110153, 2024. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2024.110153.
- SÖDERHOLM, John J. et al. Borderline personality disorder and depression severity predict suicidal outcomes: A six-month prospective cohort study of depression, bipolar depression, and borderline personality disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2023.
- STERU, L.; CHERMAT, R.; THIERRY, B.; SIMON, P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*, v. 85, n. 3, p. 367-370, 1985. DOI: 10.1007/BF00428203.
- SHUKLA, Garima et al. Cannabis use, sleep and mood disturbances among persons with epilepsy – A clinical and polysomnography study from a Canadian tertiary care epilepsy center. *Epilepsy Research*, v. 209, p. 107479, 2025. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2024.107479.
- TENG, Chei Tung et al. Epidemiologia e ônus da depressão resistente ao tratamento no Brasil: análise do subgrupo brasileiro do estudo de observação multicêntrico TRAL. *JBES-Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, 2021.
- WANG, Haixia et al. Microglia in depression: An overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression. *Journal of Neuroinflammation*, v. 19, n. 1, p. 132, 2022.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Classification of Diseases 11th revision, 2018. – ICD 11. Disponível em: <https://www.who.int/classifications/icd/en/>

WRIGHT, Nicholas J. D. A review of the direct targets of the cannabinoids cannabidiol, $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol, N-arachidonylethanolamine and 2-arachidonoylglycerol. *AIMS Neuroscience*, v. 11, n. 2, p. 144–165, 2024. DOI: 10.3934/Neuroscience.2024009.

YANG, Tao et al. The role of BDNF on neural plasticity in depression. *Frontiers in cellular neuroscience*, v. 14, p. 82, 2020.

ZARAZÚA-GUZMÁN, Sergio et al. An overview of major depression disorder: The endocannabinoid system as a potential target for therapy. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 135, p. 669–684, 2024. DOI: 10.1111/bcpt.14089.

ANEXOS – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
Campus de Sobral – Faculdade de Medicina
 Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado: *"Efeitos do canabidiol em modelos preditivos de depressão em camundongos"*, registrado como **Protocolo CEUA UFC Sobral nº 02/24**, sob a responsabilidade da **Profa. Dra. Lissiana Magna Vasconcelos Ágular**, envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica. O projeto encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009 e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), sendo aprovado pela **COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA)** do Campus da UFC em Sobral, em cumprimento à deliberação registrada na primeira reunião ordinária do ano corrente, de 02/04/2024.

| | |
|---------------------------|---|
| Finalidade | () Ensino (x) Pesquisa Científica |
| Vigência da autorização | 21/05/2024 até 28/02/2025 |
| Espécie / linhagem / raça | <i>Mus musculus</i> / Swiss / Camundongos heterogênicos |
| Nº de animais | 157 (cento e cinquenta e sete) |
| Peso/Idade | 20-25 g / 2-3 meses |
| Sexo | Machos (♂) |
| Origem | Biotério Central em Fortaleza (BIOCEN-UFC) |

Sobral, 21 de maio de 2024.

Documento assinado digitalmente
 IGOR IUCO CASTRO DA SILVA
 Data: 21/05/2024 14:31:21-0300
 Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Igor Iuco Castro da Silva
 Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA