

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
CAMPUS A. C. SIMÕES
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

LETÍCIA BARROS MAURÍCIO DE SÁ

**EFEITOS DO CANABIDIOL NOS COMPORTAMENTOS DO TIPO ANSIOSO,
DEPRESSIVO E DÉFICIT COGNITIVO EM RATOS WISTAR EXPOSTOS A
PRODUTOS DA PIRÓLISE DO *CRACK* DURANTE O PERÍODO GESTACIONAL**

Maceió – AL

2025

LETÍCIA BARROS MAURÍCIO DE SÁ

**EFEITOS DO CANABIDIOL NOS COMPORTAMENTOS DO TIPO ANSIOSO,
DEPRESSIVO E DÉFICIT COGNITIVO EM RATOS WISTAR EXPOSTOS A
PRODUTOS DA PIRÓLISE DO *CRACK* DURANTE O PERÍODO GESTACIONAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Bacharelado em Ciências
Biológicas da Universidade Federal de
Alagoas, como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Olagide Wagner de
Castro

Coorientador: Me. Kellysson Bruno Oliveira

Maceió – AL

2025

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

S111e Sá, Leticia Barros Mauricio de.

Efeitos do canabidiol nos comportamentos do tipo ansioso, depressivo e déficit cognitivo em ratos Wistar expostos a produtos da pirólise do *crack* durante o período gestacional / Leticia Barros Mauricio de Sá. – Maceió, 2025.
62 f. : il.

Orientador: Olagide Wagner de Castro.

Co-orientador: Kellysson Bruno Oliveira.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Ciências Biológicas: bacharelado) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Maceió, 2025.

Bibliografia: f. 52-61.

Anexo: f. 62.

1. Drogas ilícitas. 2. Gravidez. 3. Canabidiol. 4. Ansiedade. 5. Depressão. I.
Título.

CDU: 599.323.4:663.992

Folha de Aprovação

LETÍCIA BARROS MAURÍCIO DE SÁ

Efeitos do canabidiol nos comportamentos do tipo ansioso, depressivo e déficit cognitivo em ratos Wistar expostos a produtos da pirólise do *crack* durante o período gestacional

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à banca examinadora do curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Alagoas e aprovado em 07 de Fevereiro de 2025.

(Orientador – Prof Dr Olagide Wagner de Castro, UFAL)

(Co-orientador – Me. Kellysson Bruno Oliveira, UFAL)

Banca examinadora:

(Examinadora Interna – Dra Jucilene Freitas dos Santos, UFAL)

(Examinadora Interna – Dra Tamí Mott, UFAL)

Dedico este trabalho a todos que enfrentam ou já enfrentaram o vício em *crack*. Que este estudo seja uma pequena contribuição para a busca de um tratamento que ajude a trazer esperança e dignidade a essas pessoas.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais, Roberta e Sérgio, que nunca mediram esforços para me proporcionar boa educação, sempre me incentivaram a estudar e me apoiaram na decisão de estudar em outro estado, sem vocês eu não estaria aqui.

Às minhas queridas avós Lulu e Ceíça, que ajudaram a me criar e me educar e sempre rezaram por mim, demonstrando todo o seu zelo e preocupação comigo.

Às minhas tias e tios, tia Renata, tia Rafaela, tia Gracinha, tia Amparo, tia Taninha, tio André, tio Rafa (*in memoriam*), tia Micheli e tio Júnior, que sempre acreditaram em mim e sempre comemoraram todas as minhas conquistas.

À minha professora de Biologia do Ensino Médio, Edna, que me convenceu a cursar Bacharelado em Ciências Biológicas, sem ela eu provavelmente teria escolhido outro curso e minha vida seria totalmente diferente.

À minha companheira e melhor amiga, Karen, que é um exemplo de força e perseverança e sempre me apoia e celebra minhas conquistas, você foi o melhor presente que a UFAL me deu.

À minha querida amiga Auana, que também foi outro grande presente que esse curso me deu. Ela me ajudou muito, em especial nesse ano que passei por momentos muito difíceis. Sua amizade é muito especial para mim.

Aos meus amigos de curso Gabriela, Thales, Geanderson, Isabelle, Alex, Jimena, Mayza, Erick e Max. Foi muito bom conhecer todos vocês, pessoas extremamente inteligentes e divertidas, o curso foi muito mais leve pela presença de vocês.

Aos meus professores da graduação, cada um foi essencial para minha formação. Em especial, agradeço à professora Tamí Mott, que foi minha supervisora no Estágio 1 e me deu muitos conselhos valiosos.

Às minhas companheiras de laboratório, Amanda, Edite, Nanda, Milenna, Bianca, Keylla, Bruna, Coutinho, Mércia, Fernanda e Iasmim, aprendi muito com vocês, agradeço por todas as experiências vividas ao longo dos PIBICs, Extensão e Estágio 2.

Agradeço também aos órgãos de fomento pelo apoio e financiamento das pesquisas e bolsas: Capes, CNPq, Fapeal.

À banca examinadora, Profa Dra Tamí Mott e Dra Jucilene Freitas, obrigada por terem dedicado tempo a ler o meu trabalho, pela disponibilidade e pelas contribuições na avaliação deste estudo.

Ao meu coorientador, Bruno, que é um anjo em minha vida. Sempre muito paciente em me explicar tudo e sempre me dando ótimas ideias para esse trabalho ficar o melhor possível. Sem o seu apoio eu já teria enlouquecido!

E por último, mas não menos importante, agradeço ao meu orientador Olagide, que sempre acreditou no meu potencial e me apresentou um campo de pesquisa que eu amo.

Epígrafe

"Fenômenos tão amplamente disseminados como depressão, agressão e dependência não são compreensíveis a menos que reconheçamos o vazio existencial que os fundamenta."

Viktor E. Frankl

RESUMO

O uso de *crack* é um grave problema de saúde pública, e quando este ocorre durante a gestação prejudica não só a mãe, como também o feto em desenvolvimento. Por atravessar a barreira hematoplacentária, essa droga é capaz de promover alterações placentárias e nascimento prematuro. Crianças expostas ao *crack* durante a gravidez tendem a ter maiores chances de apresentar déficits cognitivos, ansiedade e depressão quando comparadas a crianças não expostas. Nosso grupo de pesquisa desenvolveu um modelo com ratos Wistar capaz de reproduzir com elevado grau de semelhança a condição de exposição pré-natal ao *crack*, e tem constatado o surgimento de diversos transtornos neuropsicofarmacológicos, *e.g.*, comportamento semelhante a ansiedade e depressão. No entanto, até o momento, há uma lacuna significativa na pesquisa sobre intervenções que possam mitigar as alterações negativas induzidas em filhotes pela exposição ao *crack* durante o período gestacional. Com isso, este trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos do óleo *full spectrum* de canabidiol (CBD) na modulação da ansiedade, depressão, atividade locomotora e memória de longo prazo em modelo animal. Para isso, ratas prenhes ($n = 40$) foram expostas ao *crack* (400 mg) do 5º ao 21º dia gestacional (GD). Posteriormente, seus filhotes foram tratados com solução salina (0,9%) ou CBD (10 mg/kg) e, ao final do tratamento, passaram por testes comportamentais para a avaliação do comportamento tipo ansioso e depressivo, locomoção espontânea e memória de longo prazo. Nossos dados demonstraram que a exposição pré-natal ao *crack* foi responsável por induzir comportamento do tipo ansioso em animais machos, ao diminuir seu tempo de permanência nos braços abertos no teste de LCE, e comportamento do tipo depressivo em animais machos e fêmeas ao diminuir a latência para imobilidade e aumentar o tempo total de imobilidade no TNF. Adicionalmente, foi constatado que o *crack* não causou danos na locomoção espontânea e na memória de longo prazo de animais machos e fêmeas. Além disso, observou-se que o CBD foi capaz de mitigar os efeitos negativos causados pelo crack, aumentando o tempo de permanência dos animais nos braços abertos do LCE, além de aumentar a latência para a imobilidade e reduzir a imobilidade total no TNF, indicando potenciais efeitos ansiolíticos e antidepressivos. No entanto, mais estudos são necessários para melhor compreender os mecanismos de ação do CBD e, assim, utilizá-lo em novas abordagens terapêuticas.

Palavras-chave: Drogas ilícitas; Gravidez; CBD; Ansiedade; Depressão.

ABSTRACT

The use of crack is a serious public health issue, and when it occurs during pregnancy, it not only harms the mother but also the developing fetus. By crossing the hematoplacental barrier, this drug can promote placental alterations and premature birth. Children exposed to crack during pregnancy are more likely to develop cognitive deficits, anxiety, and depression compared to non-exposed children. Our research group has developed a model using Wistar rats that closely replicates prenatal crack exposure and has identified the emergence of various neuropsychopharmacological disorders, such as anxiety- and depression-like behaviors. However, to date, there is a significant gap in research regarding interventions that could mitigate the negative alterations induced in offspring by prenatal crack exposure. Thus, this study aimed to evaluate the effects of full-spectrum cannabidiol (CBD) oil on anxiety, depression, locomotor activity, and long-term memory in an animal model. For this purpose, pregnant rats (n = 40) were exposed to crack (400 mg) from the 5th to the 21st gestational day (GD). After birth, their offspring were treated with either saline solution (0.9%) or CBD (10 mg/kg) and, at the end of treatment, underwent behavioral tests to assess anxiety- and depression-like behaviors, spontaneous locomotion, and long-term memory. Our data showed that prenatal crack exposure induced anxiety-like behavior in male animals by reducing their time spent in the open arms in the EPM test and depression-like behavior in both male and female animals by decreasing the latency to immobility and increasing total immobility time in the FST. Additionally, crack did not cause spontaneous locomotion or long-term memory impairments in either male or female animals. Furthermore, CBD was found to mitigate the negative effects of crack by increasing the time spent in the open arms of the EPM, as well as increasing the latency to immobility and reducing total immobility in the FST, indicating potential anxiolytic and antidepressant effects. However, further studies are needed to understand the mechanisms of action of CBD better and, thus, explore its use in new therapeutic approaches.

Keywords: Illicit drugs; Pregnancy; CBD; Anxiety; Depression.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Exposição ao <i>crack</i> e seus metabólitos.....	20
Figura 2	- Interação do <i>crack</i> e cocaína no Sistema Dopaminérgico Mesolímbico.....	23
Figura 3	- <i>Cannabis sativa</i>	26
Figura 4	- Representação esquemática do Sistema Endocanabinoide.....	28
Figura 5	- Metodologia da separação dos animais.....	30
Figura 6	- Metodologia do acasalamento.....	31
Figura 7	- Metodologia da exposição pré-natal ao <i>crack</i>	32
Figura 8	- Metodologia do tratamento.....	34
Figura 9	- Metodologia do LCE.....	35
Figura 10	- Metodologia do CA.....	36
Figura 11	- Metodologia do SD.....	37
Figura 12	- Metodologia do TNF.....	38
Figura 13	- Efeitos da exposição pré-natal ao <i>crack</i> e tratamento com o óleo de CBD nos parâmetros espaço-temporais avaliados no LCE.....	39
Figura 14	- Efeitos da exposição pré-natal ao <i>crack</i> e tratamento com o óleo de CBD nos parâmetros etológicos avaliados no LCE.....	41
Figura 15	- Efeitos da exposição pré-natal ao <i>crack</i> e tratamento com o óleo de CBD na atividade locomotora espontânea avaliada no CA.....	42
Figura 16	- Efeitos da exposição pré-natal ao <i>crack</i> e tratamento com o óleo de CBD na latência para imobilidade e tempo de imobilidade avaliados no TNF.....	44
Figura 17	- Efeitos da exposição pré-natal ao <i>crack</i> e tratamento com o óleo de CBD na consolidação da memória de longo prazo avaliados no SD	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SENAD	Secretaria Nacional de Políticas Sobre Drogas e Gestão de Ativos
Fiocruz	Fundação Osvaldo Cruz
SUS	Sistema Único de Saúde
ISTs	Infeções Sexualmente Transmissíveis
CBD	Canabidiol
THC	Tetrahydrocannabinol
<i>spp.</i>	Espécies
SNC	Sistema Nervoso Central
AEME	Anidroecgonina Metil Éster
SECB	Sistema Endocanabinoide
CB1	Receptor Canabinoide Tipo 1
CB2	Receptor Canabinoide Tipo 2
AEA	Anandamida
2-AG	2-Araquidonoilglicerol
OMS	Organização Mundial da Saúde
TEA	Transtorno do Espectro Autista
F1	Primeira Geração
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
LNFI	Laboratório de Neurofarmacologia e Fisiologia Integrativa
<i>Ad libitum</i>	À Vontade
DG	Dia Gestacional
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
PN	Pré Natal
PG	Período Gestacional
P35	Idade Pós Natal/ Puberdade
EPI	Equipamentos de Proteção Individual
P21	Idade de Desmame
LCE	Labirinto em Cruz Elevado
REA	<i>Rearing</i>
pSAP	<i>Protected Stretch-Attend Posture</i>

uHD	<i>Unprotected Head Dipping</i>
GRO	<i>Grooming</i>
CA	Campo Aberto
SD	<i>Step Down</i>
TNF	Teste de Nado Forçado

LISTA DE SÍMBOLOS

μL	Microlitro
%	Porcentagem
mg	Miligramma
ml	Mililitro
mA	Miliamperagem
°C	Graus Celsius
kg	Quilograma
cm	Centímetro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
2.1	Um breve histórico do consumo de <i>crack</i> /cocaína.....	17
2.2	Uso de <i>crack</i> e cocaína na gestação.....	18
2.3	Ansiedade e depressão associadas ao uso de <i>crack</i> e cocaína.....	21
2.4	Tratamento com CBD.....	24
2.4.1	O uso de plantas medicinais pela humanidade.....	24
2.4.2	<i>Cannabis sativa</i> e seus derivados contra os transtornos de ansiedade e depressão	24
2.5	Sistema endocanabinoide: como o CBD atua no corpo?.....	26
3	HIPÓTESE.....	29
4	OBJETIVOS.....	29
4.1	Geral.....	29
4.2	Específicos.....	29
5	MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
5.1	Animais.....	29
5.2	Acasalamento.....	30
5.3	<i>Crack</i>	31
5.4	Exposição pré-natal ao <i>crack</i>	31
5.5	CBD.....	33
5.6	Protocolo de tratamento.....	33
5.7	Teste comportamental para avaliar o comportamento do tipo ansioso – Labirinto em Cruz Elevado (LCE).....	34
5.8	Teste comportamental para avaliar o comportamento do tipo ansioso – Teste de Campo Aberto (CA).....	35
5.9	Teste comportamental para avaliar a memória – Evitação Passiva <i>Step Down</i> (SD)	36
5.10	Teste comportamental para avaliar o comportamento do tipo depressivo – Teste de Nado Forçado (TNF).....	37
5.11	Análises estatísticas.....	38
6	RESULTADOS.....	38
6.1	Análises do LCE.....	38
6.2	Análises do CA.....	41
6.3	Análises do TNF.....	43
6.4	Análises do SD.....	44
7	DISCUSSÃO.....	45
7.1	Ansiedade.....	45

7.2	Depressão.....	49
7.3	Déficit cognitivo.....	50
7.4	Limitações do estudo.....	51
8	CONCLUSÃO.....	51
	REFERÊNCIAS.....	52
	ANEXO.....	61

1 INTRODUÇÃO

O *crack* é uma droga produzida a partir da mistura da pasta-base de cocaína com outras substâncias, como o bicarbonato de sódio, resultando em um composto sólido chamado de “pedra”, a qual pode ser queimada, permitindo o consumo inalado da fumaça resultante (Reino e Lawson, 1993). A produção do *crack* a partir da mistura de diferentes substâncias é a responsável pelo barateamento do seu preço em relação ao da cocaína, o que tem facilitado o seu acesso por populações menos favorecidas economicamente (Duailibi *et al.*, 2008).

Por ser consumido de forma inalada, o *crack* apresenta uma alta biodisponibilidade, o que leva a uma rápida disseminação para o cérebro, resultando em efeitos intensos, porém de curta duração (Bell e Lau, 1995; Legido *et al.*, 1988). Esse arranjo é o responsável por provocar um intenso quadro de vício e a chamada “fissura”, que se trata de um comportamento de busca incessante pela droga (Kessler e Pechansky, 2008; Santos *et al.*, 2018). Além disso, a maior capacidade viciante do *crack* também tem sido associada à produção de metabólitos relacionados exclusivamente a sua pirólise, como a metilecgonina (Anidroecgonina Metil Éster; AEME), descrita como uma forte substância neurotóxica (Romero-Noreña, Contreras-Martinez e Mendivil-Perez, 2024).

O preço reduzido e a elevada capacidade de adicção do *crack* têm sido associados ao seu intenso uso, o qual vem sendo considerado um grave problema de saúde pública no Brasil (Bastos e Bertoni, 2014). Segundo a pesquisa realizada entre os anos de 2011 e 2012 pela Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas e Gestão de Ativos (Senad) e pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), o Brasil é o maior consumidor de *crack* do mundo, somando cerca de 370 mil usuários regulares da droga (Bastos e Bertoni, 2014). Ainda segundo a pesquisa, dentre as regiões do país, o Nordeste se destaca como a região mais consumidora, chegando a aproximadamente 150 mil usuários, o que equivale a cerca de 40% de dependentes.

Em relação ao perfil dos usuários de *crack*, foi observado que a maioria (acima de 78%) dos usuários são homens pretos ou pardos, pobres, de até 30 anos, com baixa escolaridade, e que tendem a apresentar um predomínio de poliuso de drogas, além do crack, sendo as mais citadas: tabaco (84%), maconha (61,5%) e álcool (71%) (Opaleye *et al.*, 2021). Entretanto, apesar de as mulheres serem minorias entre os usuários de *crack*, somando cerca de 21% desses (Opaleye *et al.*, 2021), o consumo dessa droga pelo público feminino é considerado ainda mais preocupante que o masculino, especialmente quando existe a associação entre sexo e o *crack*. Um fator agravante é o envolvimento em comportamentos

sexuais de alto risco, como a prostituição, tida como uma forma de obtenção direta ou indireta de droga e manutenção do vício (Opaleye *et al.*, 2021). A prática de sexo por usuárias geralmente ocorre de modo desprotegido, o que pode levar a um alto risco de acometimento de ISTs e gravidez indesejada (Bell e Lau, 1995; Sterk, Elifson e DePadilla, 2014).

Estudos com humanos e também em modelo animal evidenciam que o uso de *crack* e cocaína durante a gestação é capaz de gerar profundas alterações na mãe, na placenta e no feto em desenvolvimento (Pacheco *et al.*, 2021; Santos *et al.*, 2018). Já foi verificado que os metabólitos do *crack* são capazes de atravessar a barreira hematoplacentária e causar efeitos devastadores, como alterações na formação fetal, e desencadear efeitos que se expressam após o nascimento, como a síndrome de abstinência neonatal e outras alterações comportamentais relacionadas diretamente ao consumo da droga durante a gestação (Bell e Lau, 1995; Legido *et al.*, 1988). No longo prazo, as saúdes física e mental das crianças intoxicadas também se mostram comprometidas (Pacheco *et al.*, 2021; Santos *et al.*, 2018). Dentre os efeitos infantis mais significativos do contato com drogas durante a gestação está o comprometimento cerebral das regiões responsáveis pela memória e aprendizado, assim como, nas áreas envolvidas com o controle emocional, resultando em uma maior probabilidade dessas crianças desenvolverem transtornos de ansiedade e depressão, que são os dois transtornos mentais mais comuns entre os usuários de *crack* (Duailibi *et al.*, 2008; Paiva *et al.*, 2017).

Tendo em vista todo o impacto negativo que o *crack* causa em seus usuários e também em seus descendentes, tem-se observado a urgente necessidade de desenvolvimento de novos tratamentos com o intuito de reverter os danos associados ao uso dessa droga, especialmente nas crianças filhas de usuárias (Paulus *et al.*, 2022). Neste cenário, os canabinoides têm se destacado devido as suas inúmeras propriedades neurofisiológicas benéficas (Cohen, Weizman e Weinstein, 2019). O consumo de canabinoides tem sido sugerido como uma estratégia para reduzir o consumo de cocaína e seus derivados, assim como seus efeitos indesejáveis (Paulus *et al.*, 2022). Um dos canabinoides mais abundantes e terapeuticamente promissores é o canabidiol (CBD), que se mostra relevante também por não ser psicomimético (Shannon *et al.*, 2019). Embora promissor, o uso do CBD como ferramenta para a redução de danos para usuários e especialmente para os descendentes de usuários ainda não está bem caracterizado na literatura, existindo inúmeras lacunas a esse respeito. Por essa razão, o presente estudo se mostra relevante por realizar uma avaliação dos efeitos do CBD na modulação da ansiedade, depressão e déficit cognitivo em animais adultos expostos aos produtos da pirólise do *crack* no período gestacional.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Um breve histórico do consumo de *crack*/cocaína

O contato humano com substâncias alucinógenas e/ou estimulantes é milenar, e esteve associado a diferentes práticas culturais e rituais, que vão para além do uso recreativo (Crocq, 2007). Entretanto, principalmente nos séculos XIX e XX, com o desenvolvimento de melhores métodos químicos para a extração e purificação de substâncias a partir de extratos naturais, a relação da humanidade com essas substâncias se intensificou.

Um dos exemplos mais notáveis dessa intensificação é a cocaína e seus derivados. Por milhares de anos, as folhas de coca (*Erythroxylum coca*) foram consumidas por povos originários da América do Sul por estas possuírem propriedades estimulantes e analgésicas (Duailibi *et al.*, 2008). Porém, a partir do século XIX o composto psicoativo responsável por esses efeitos foi extraído da planta, possibilitando obtenção de cocaína pura numa concentração centenas de vezes superior à vista na planta (Duailibi *et al.*, 2008). Esse processo tornou a cocaína uma droga muito popular na Europa e Estados Unidos, tendo sua utilização se disseminado tanto no meio medicinal quanto no recreativo (Duailibi *et al.*, 2008; Karch, 1999). Por muito tempo a cocaína foi usada cotidianamente e era prescrita por médicos como analgésico e remédio para a depressão e outros distúrbios mentais no mundo todo, mas não demorou muito para que os efeitos negativos surgissem em decorrência do uso livre dessa droga, ocasionando a sua proibição e ilegalidade nos anos 1920 em diversos países, como Estados Unidos e Inglaterra (Hamid, 1992).

No entanto, a droga ganhou de volta a sua popularidade nos anos 70 e 80, como uma droga de luxo usada pela elite em suas festas, sendo ligada à glamorização da alta sociedade (Duailibi *et al.*, 2008; Palamar e Ompad, 2014). Tal fato contrastou com a emergência do *crack* menos de uma década depois. Assim, se por um lado a cocaína era consumida pela classe alta, o *crack* se popularizou nos subúrbios, sendo uma droga mais impura e muito mais barata (Cornish e O'brien, 1996), com alto poder viciante. Esse cenário demonstra que as condições socioeconômicas e ambientais podem ser fatores-chaves no desencadear do consumo de drogas por indivíduos (Sterk, Elifson e DePadilla, 2014).

Sabe-se que pessoas que cresceram em lares onde os vínculos familiares são frágeis, e onde o uso de álcool e outras substâncias é comum tem maiores chances de terem contato com drogas, e normalmente iniciam experimentando as mesmas drogas utilizadas pelos familiares, o que pode levar ao vício ou a uma condição que favoreça o contato com outras

drogas (Marchi *et al.*, 2017). O *crack*, muitas vezes não se caracteriza como a primeira droga consumida pelo usuário (Opaleye *et al.*, 2021). Seu uso está associado a um forte estigma social devido ao envolvimento dos usuários em crimes para sustentar o vício e também pelo uso ser presente nas populações pobres em bairros marginalizados (Palamar e Ompad, 2014).

Outra faceta problemática associada ao crack é que evidências indicam que o consumo crônico dessa substância está relacionado a um maior número de problemas de saúde física e mental em comparação com indivíduos que não fazem uso da droga (Falck *et al.*, 2003). Ao mesmo tempo, esses usuários tendem a buscar menos por serviços de saúde (Krawczyk, Filho e Bastos, 2015). De acordo com a pesquisa nacional sobre o uso de *crack* de Bastos e Bertoni (2014) em parceria com a Fiocruz, apenas 27% dos usuários frequentaram uma unidade de saúde no último mês anterior à entrevista. Algumas das razões pelas quais os indivíduos evitam procurar serviços de saúde foram o excesso de burocracia, a falta de atendimento humanizado e o preconceito sofrido (Bastos e Bertoni, 2014; Krawczyk, Filho e Bastos, 2015).

2.2 Uso de *crack* e cocaína na gestação

Apesar de a maioria dos estudos associar o consumo de drogas aos homens, há um número crescente de mulheres usuárias de *crack*. Em um estudo conduzido por Legido *et al.* (1992), de uma amostra de 35 mães usuárias de *crack*, 74,8% afirmaram ter usado a droga durante toda a gestação. O uso de drogas durante a gestação é um problema mundial, que contribui diretamente para o aumento dos gastos com a saúde pública (D'Avila, Limberger e Fröhlich, 2016). Segundo a Pesquisa Nacional Sobre o Uso do *Crack* realizada em 2014, o grupo de mulheres usuárias dessa droga se mostrou formado, majoritariamente, por mulheres em situação de rua, não brancas, com baixa escolaridade e histórico de poliuso de drogas. Adicionalmente, 60% das mulheres relataram ao menos uma gravidez após o início do uso de *crack*, ao passo que cerca de 49% vivenciaram morte fetal.

Diversos estudos evidenciam os efeitos negativos que a cocaína e o *crack* causam: nas mães usuárias, nas crianças nascidas de mães usuárias, e na própria gestação (Aghamohammadi e Zafari, 2016; Bell e Lau, 1995; Legido *et al.*, 1992; Xavier *et al.*, 2017; Yamaguchi *et al.*, 2008) (Fig. 1). No que se refere às mães, já se observou que o uso de *crack* tem sido associado a consequências como: pré-eclâmpsia, ruptura de membranas uterinas e complicações em decorrências de ISTs, a exemplo da hepatite C e infecção pelo vírus HIV, as quais podem ser passadas verticalmente para o feto (Aghamohammadi e Zafari, 2016; Bell e

Lau, 1995). O uso do *crack* e da cocaína pode ainda aumentar a atividade uterina, devido a suas propriedades estimulantes, potencializando as chances de nascimento prematuro, dentre outras complicações. Em um estudo com 267 usuárias de *crack* demonstrou-se que 50% tiveram pré-eclâmpsia, 35% tiveram descolamento prematuro da placenta, 61% tiveram parto prematuro e 55% dos recém-nascidos apresentaram baixo peso ao nascer (Aghamohammadi e Zafari, 2016).

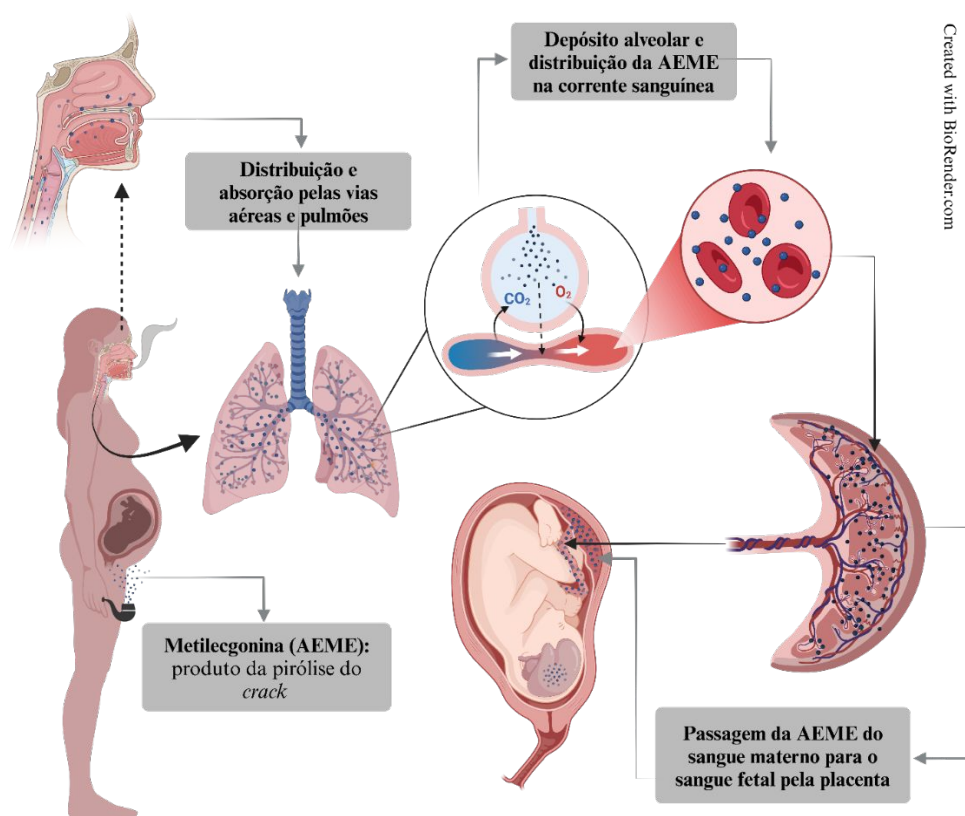
Além disso, profissionais de saúde desaconselham a amamentação em casos de dependência química, uma vez que substâncias como a cocaína e o *crack* podem ser detectadas no leite materno (D'Avila, Limberger e Fröhlich, 2016). Em modelo animal, já se verificou que a cocaína e o *crack* podem estar presentes no leite materno em concentrações superiores às encontradas na corrente sanguínea, ampliando os riscos da exposição ao *crack*, caso o filhote seja amamentado com esse leite (D'Avila, Limberger e Fröhlich, 2016). É de extrema importância que as mães informem o uso de substâncias ilegais durante o pré-natal, visto que a detecção precoce auxilia no melhor tratamento dos recém-nascidos (D'Avila, Limberger e Fröhlich, 2016). Entretanto, na maioria dos casos as mães não têm acesso a serviços de saúde, e se têm, não informam que são usuárias por medo do estigma ou da perda da guarda da criança (Pereira *et al.*, 2018; Yamaguchi *et al.*, 2008).

Sabe-se que, a princípio, o uso de *crack* e cocaína provocam sensações de euforia e estado de alerta. No entanto, com o passar do tempo essas sensações são substituídas por distúrbios do sono e de personalidade, além de aumentar a chance de desenvolvimento de distúrbios como depressão, ansiedade, tendências psicóticas e problemas sociais (Singer *et al.*, 1995). Dito isso, é comum que mães na situação de dependência química apresentem problemas de estresse nas interações interpessoais e falta de interesse imediato pela criança (Singer *et al.*, 1995). Tal comportamento também já foi observado em ratas quando expostas à cocaína durante a gestação, as quais apresentaram comportamento agressivo em relação aos filhotes (Heyser, Molina e Patia Spear, 1992). Juntamente aos danos causados por essas drogas na saúde física e mental dessas mulheres, ainda há a marginalização sofrida devido ao julgamento da sociedade, que as têm como egoístas por colocarem o vício acima de seus filhos (Kearney, Murphy e Rosenbaljm, 1994; Myers, 2018). A negligência de mães usuárias também tem sido associada à geração de consequências negativas para o desenvolvimento infantil (dos Santos, Scheid, 2019; Serino *et al.*, 2018), além de favorecer o abandono dessas crianças por suas mães, assim como dificultar o tratamento para ambas (Xavier *et al.*, 2017).

Para as crianças, os efeitos do *crack* são devastadores e se iniciam desde o período gestacional. Os efeitos na gestação mais descritos na literatura são: morte fetal, aborto

espontâneo, nascimento prematuro, defeitos congênitos, vasculares e anormalidades cerebrais (Bell e Lau, 1995; Legido *et al.*, 1992; Schenker *et al.*, 1993). Também já foi observado que essas crianças geralmente apresentam menor peso ao nascer e menor circunferência craniana, em comparação com as crianças de mães não usuárias (Santos *et al.*, 2018). O *crack* atravessa a barreira hematoplacentária devido à alta solubilidade lipídica, seus efeitos gestacionais são explicados, em grande medida, por sua ação vasoconstritora, a qual diminui o fluxo placentário, prejudicando a passagem de nutrientes e oxigênio para o feto, levando a casos de hipóxia e estresse oxidativo no feto (Hirschel *et al.*, 2024; Parcianello *et al.*, 2018). Após o nascimento, os recém-nascidos podem demonstrar sinais da síndrome de abstinência, a qual se caracteriza por irritabilidade, febre, vômitos e convulsões (Santos *et al.*, 2018; Xavier *et al.*, 2017). Os efeitos das drogas nas crianças podem ser diversos como: déficits cognitivos, agressividade, dificuldades motora e na fala, comprometimento cerebral das regiões responsáveis pela memória e envolvidas nos transtornos de ansiedade e depressão (Cestonaro, Menozzi e Terranova, 2022). Tais comorbidades psiquiátricas podem ser intensificadas por traumas na infância, como ambiente familiar hostil, violência e desinteresse materno (Bell e Lau, 1995; Matijasevich *et al.*, 2023; Xavier *et al.*, 2017).

Figura 1 – Exposição ao *crack* e seus metabólitos



Fonte: Esquema elaborado pela autora.

Modelo esquemático que demonstra o consumo de crack por gestante e a passagem da Anidroecgonina Metil Éster (AEME) do crack para o sangue, e sua posterior passagem pela barreira placentária, alcançando o feto em desenvolvimento, chegando ao cérebro, onde pode gerar consequência neurológicas.

2.3 Ansiedade e depressão associadas ao uso de *crack* e cocaína

A ansiedade é uma emoção humana selecionada evolutivamente por apresentar ganhos ao organismo, tornando-o mais capaz de lidar ou planejar ações diante de situações aversivas ou perigosas, favorecendo a sua sobrevivência (Veit e Browning, 2023). Todavia, quando apresentada em intensidade e/ou frequências elevadas, mesmo em contextos não perigosos, a ansiedade pode se apresentar como um problema para a vida do indivíduo. Isso ocorre porque respostas como luta, fuga ou paralisia tornam-se preponderantes no repertório do organismo, prejudicando o desenvolvimento ou a apresentação de outros repertórios (Rosen; Schulkin, 2022). Enquanto distúrbio mental, a ansiedade se caracteriza como um conjunto de patologias multifacetadas, que podem impactar a sociabilidade e a capacidade de provimento, uma vez que os indivíduos afetados não conseguem responder às demandas ambientais impostas, reagindo a situações cotidianas como situações aversivas e/ou perigosas (Naveen *et al.*, 2024).

Estimativas recentes apontam que a ansiedade afeta cerca de 301 milhões de pessoas no mundo todo (Organização Mundial da Saúde, 2019). Esses dados fazem da ansiedade uma dos distúrbios mentais mais prevalentes na humanidade. Os transtornos de ansiedade, em grande maioria, têm natureza crônica e, muitas vezes, não são tratados de forma adequada. A resposta aos tratamentos disponíveis também podem não ser efetivas para todos os pacientes, o que leva a necessidade de novas propostas terapêuticas em conjunto com terapias psicológicas para melhorar a efetividade do tratamento (Lee *et al.*, 2017). Por apresentar predisposição genética, ela geralmente é hereditária e é uma comorbidade frequentemente associada a outros transtornos, como a depressão.

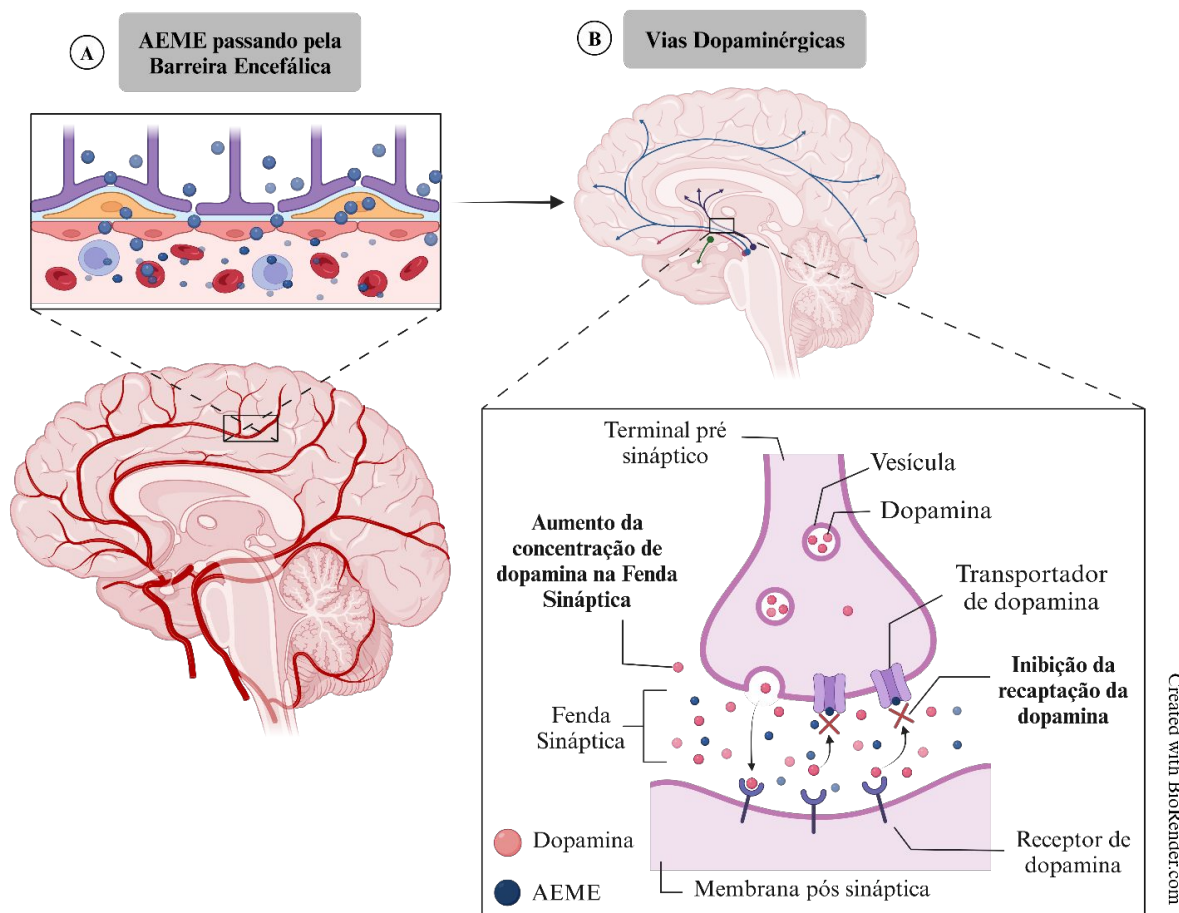
A depressão, por sua vez, é considerada o mal do século XXI, afetando milhões de pessoas todos os anos (Hettema, Neale e Kendler, 2001; Li *et al.*, 2023; Scotti Requena *et al.*, 2023). A depressão é uma patologia mental que se caracteriza, entre outros aspectos, pela perda do prazer em atividades diárias, desengajamento nas tarefas cotidianas, desinteresse, desânimo e tristeza profunda. Normalmente, manifestando-se de forma crônica e ocasionando prejuízos em diversos aspectos da vida de quem a enfrenta (Lopes *et al.*, 2016). Por ser um transtorno multifacetado, onde ainda não se compreende todo o processo patológico, é desafiador encontrar um tratamento que atenda a todas as necessidades dos pacientes. Outro

problema que inspira a busca por novas alternativas terapêuticas é que muitos dos medicamentos disponíveis no mercado, hoje, trazem diversos efeitos colaterais indesejados (Shbiro *et al.*, 2019), dificultando a aceitação e a continuidade do tratamento por parte do paciente.

Além dos fatores genéticos e ambientais, é amplamente evidenciado na literatura científica, que o abuso de substâncias ilícitas e entorpecentes está habitualmente relacionado ao desenvolvimento de ansiedade e depressão, de modo que há alta incidência desses transtornos em usuários de drogas (Barbee e Gourley, 2022). Uma das drogas mais relacionadas ao desenvolvimento dessas patologias mentais é o *crack* (Hettema, Neale e Kendler, 2001).

Sendo o Brasil um grande consumidor de *crack*, sobretudo por parte de gestantes, torna-se relevante o desenvolvimento de terapias para o combate não apenas do vício na droga, como também dos transtornos psiquiátricos que vêm associados ao uso e que podem ser passados para os descendentes (Kessler e Pechansky, 2008; Opaleye *et al.*, 2021). Sabe-se que o *crack* é uma droga estimulante, que age no SNC através da interação de seus produtos com os transportadores do neurotransmissor dopamina, provocando a inibição de sua recaptação (Cornish e O'brien, 1996). Com isso, ocorre uma concentração exacerbada na fenda sináptica desse neurotransmissor, o qual age nos neurônios do sistema dopaminérgico mesolímbico, responsável por controlar respostas emocionais, como prazer e euforia (Adinoff, 2004; Crocq, 2007) (Fig. 2). No entanto, a ação do *crack* é muito mais rápida, tendo em vista a sua rota de administração, dessa forma a sensação prazerosa dura menos tempo e é logo substituída pela fissura, caracterizada por sintomas de ansiedade e busca por mais *crack*, o que leva à dependência (Krawczyk, Filho e Bastos, 2015; Silveira, Oliveira e Alves, 2018).

Figura 2 – Interação do *crack* e cocaína no sistema dopaminérgico mesolímbico



Fonte: Esquema elaborado pela autora.

A) demonstra a passagem de metabólitos do crack, como o AEME, pela barreira hematoencefálica, e a consequente entrada dessas substâncias no SNC. B) representa o mecanismo de inibição de recaptação de monoaminas, em especial da dopamina, apresentado pelo *crack* e cocaína, associado a efeitos de intensificação do prazer, na via dopaminérgica mesolímbica.

Nesse cenário, é muito comum que surjam sintomas de ansiedade e depressão, como desânimo, inquietação, tristeza profunda e pensamentos suicidas (Roglio *et al.*, 2020; Rosário *et al.*, 2020). Em um estudo conduzido por Hess *et al.* (2019) com 46 usuárias de *crack*, 56,5% tentaram o suicídio ao menos uma vez. Ao passo que Roglio *et al.* (2020), em um estudo com 247 homens e 442 mulheres usuários de *crack*, evidenciaram que a porcentagem de tentativa de suicídio foi 34% para os homens e 50% para as mulheres, sendo os abusos físicos e sexuais na infância os principais indicativos para as tentativas.

O surgimento de comorbidades psiquiátricas tem sido associado a fatores neuroquímicos como a desregulação dos níveis de neurotransmissores. Esse fenômeno pode ocorrer como consequência tanto do uso crônico de drogas como o *crack* quanto da existência de fatores sociais desestabilizantes, como problemas familiares, marginalização e desemprego

(Marchi *et al.*, 2017; Paiva *et al.*, 2017). Dessa forma, o estigma associado ao uso de drogas e as dificuldades em manter relacionamentos e empregos podem levar ao isolamento social, o que pode agravar os sintomas de ansiedade e depressão (Hess e Almeida, 2019; Palamar e Ompad, 2014).

Até o momento, não existe nenhum tratamento para o vício de *crack* (Miguel *et al.*, 2017). Contudo, estudos recentes indicam o óleo de CBD como possível intervenção terapêutica para o vício em cocaína (Calpe-López, Pilar García-Pardo e Aguilar, 2019; Rodrigues *et al.*, 2020), o que transforma esse fármaco numa possível alternativa para o vício em *crack* e para os distúrbios provocados pelo seu uso durante a gestação.

2.4 Tratamento com CBD

2.4.1 O uso de plantas medicinais pela humanidade

Desde a Antiguidade, os seres humanos usam as plantas para diversas finalidades (Petrovska, 2012), como alimentação, construção de casas, confecção de materiais de uso cotidiano, e também como medicamentos. Diversas plantas possuem propriedades medicinais, que eram aprendidas por meio da experiência empírica, e esses conhecimentos eram passados de geração em geração (Jamshidi-Kia, Lorigooini e Amini-Khoei, 2018; Khan, 2014). A OMS define as plantas medicinais como “materiais vegetais naturais usados, com pouco ou nenhum processamento industrial, no tratamento de doenças em contextos locais ou regionais” (Mamedov, 2012). O uso de plantas medicinais continua crescendo, tal como os estudos nessa área. Além de gerarem efeitos terapêuticos, também se registram que os efeitos adversos gerados tem a ser mais brandos que alternativas tradicionais (Khan, 2014). Apesar disso, problemas como mudanças na bioatividade dos compostos vegetais devido a diferentes interações bióticas e abióticas podem levar a alterações e diminuição da eficácia do composto (Jamshidi-Kia, Lorigooini e Amini-Khoei, 2018) que devem ser levados em consideração. Por isso, o isolamento dos compostos bioativos de espécies de interesse medicinal, além da manutenção das condições de cultivo controladas, fornece maior consistência aos fármacos produzidos a partir de espécies vegetais (Shinde, Bais e Devmare, 2023).

2.4.2 *Cannabis sativa* e seus derivados contra os transtornos de ansiedade e depressão

As plantas do gênero *Cannabis* têm sua origem na Ásia Central, mas também são amplamente distribuídas em áreas de clima tropical (Breijyeh *et al.*, 2021) (Fig. 3). É milenar

a relação da humanidade com essa espécie, assim como são inúmeros os usos e produtos derivados da mesma (Andre *et al.*, 2016; Rodrigues *et al.*, 2020). Entretanto, suas propriedades entorpecentes ou psicoativas ofuscaram suas outras características, como propriedades terapêuticas para doenças como a epilepsia, e fizeram dessa planta, um elemento de proibição e ilegalidade em todo mundo (Sampson, 2021; Shannon *et al.*, 2019; World Durg Report, 2023).

A *Cannabis* medicinal refere-se ao uso da planta *C. sativa* ou seus extratos integrais para fins terapêuticos, contendo diversos canabinoides, terpenoides e flavonoides. Nos últimos anos, o interesse na pesquisa sobre *Cannabis* medicinal para tratar transtornos mentais cresceu, especialmente em casos onde tratamentos com medicamentos sintéticos falham ou apresentam muitos efeitos adversos, como sedação, alterações de humor, apetite, sono, efeitos extrapiramidais, dentre outros (Efron e Taylor, 2023). Entretanto, tal área de pesquisa enfrenta desafios, sendo o principal a ilegalidade em muitos países, a qual cria impedimentos, como restrições de financiamento e limitações no cultivo, beneficiamento e fornecimento (Bonini *et al.*, 2018; Urits *et al.*, 2021). Ainda assim, muitos indivíduos buscam o tratamento de *Cannabis* de forma autônoma por meios ilegais, o que é arriscado, tendo em vista a falta de regulação dos produtos, os quais podem ter impurezas prejudiciais à saúde em sua composição (Sampson, 2021), além das possíveis implicações jurídicas que esse ato pode desencadear.

Entre as moléculas mais terapeuticamente promissoras presentes na *Cannabis* estão os canabinoides, sendo os mais abundantes o tetrahidrocanabidiol (THC) e o canabidiol (CBD) (Bonini *et al.*, 2018; Cohen, Weizman e Weinstein, 2019). O THC é responsável pelos efeitos psicomiméticos buscados pelos usuários da *Cannabis* recreativa, como relaxamento e alterações sensoriais (Efron e Taylor, 2023). Ao passo que o CBD é um composto não psicomimético e com propriedades antioxidantes, antiinflamatórias, neuroprotetoras e anticonvulsivantes, sendo muito usado em pesquisas sobre epilepsia (Calpe-López, Pilar García-Pardo e Aguilar, 2019). No entanto, seu uso para ansiedade e depressão é recente e ainda não totalmente compreendido.

Uma recente revisão sistemática elaborada por Silva-Júnior *et al.* (2022) sobre o uso da *Cannabis* medicinal em indivíduos com Transtorno do Espectro Autista (TEA) destacou melhorias em uma ampla gama de aspectos, incluindo redução da ansiedade, agitação, agressividade e comportamentos autolesivos, além de avanços no sono, cognição, atenção, interação social e linguagem. Adicionalmente, um experimento conduzido por Bergamaschi *et al.* (2011) demonstrou que indivíduos com ansiedade social ao receberem dose oral de CBD

(600 mg) sentiram menos ansiedade ao falar em público. Outro achado relevante é a capacidade do CBD em induzir a proliferação celular no hipocampo, o que sugere um papel neuroprotetor e potencial de recuperação celular (Campos *et al.*, 2012; Rodrigues *et al.*, 2020). Além de seu uso terapêutico para transtornos psiquiátricos, estudos indicam o potencial do CBD na atenuação da dependência química (Calpe-López, Pilar García-Pardo e Aguilar, 2019). Entretanto, apesar de suas propriedades terapêuticas esse composto também pode provocar efeitos adversos, como sonolência, cansaço, náusea e, em casos graves, hepatotoxicidade, devido à sua metabolização no fígado (Huestis *et al.*, 2019). Além disso, a grande maioria dos estudos ainda são focados em modelo animal, sendo necessários mais ensaios clínicos em humanos (Shannon *et al.*, 2019). Apesar dos pontos negativos, o CBD tem demonstrado grande potencial para o tratamento de diversas condições de saúde física e mental, sendo necessários estudos multidisciplinares para explorar os benefícios potenciais desse composto.

Figura 3 – *Cannabis sativa*



Fonte: Wikipédia.

2.5 Sistema endocanabinoide: como o CBD atua no corpo?

O Sistema Endocanabinoide (SECB) é um sistema biológico complexo e responsável por regular e manter diversos processos fisiológicos vitais. A ativação desse sistema modula diversas funções, como regulação das emoções e da dor, neurotransmissão, respostas

inflamatórias. Além disso, o SECB também apresenta efeitos sobre memória, aprendizagem (Mackie, 2005; Viveros *et al.*, 2012). e homeostase nos mamíferos. Evidências também mostram o seu papel no desenvolvimento da neurogênese (Bermudez-Silva, Cardinal e Cota, 2012; Viveros *et al.*, 2012). A descoberta do SECB é relativamente recente visto que esta se deu apenas em 1988 por Devane *et al.* ao investigarem as propriedades do THC.

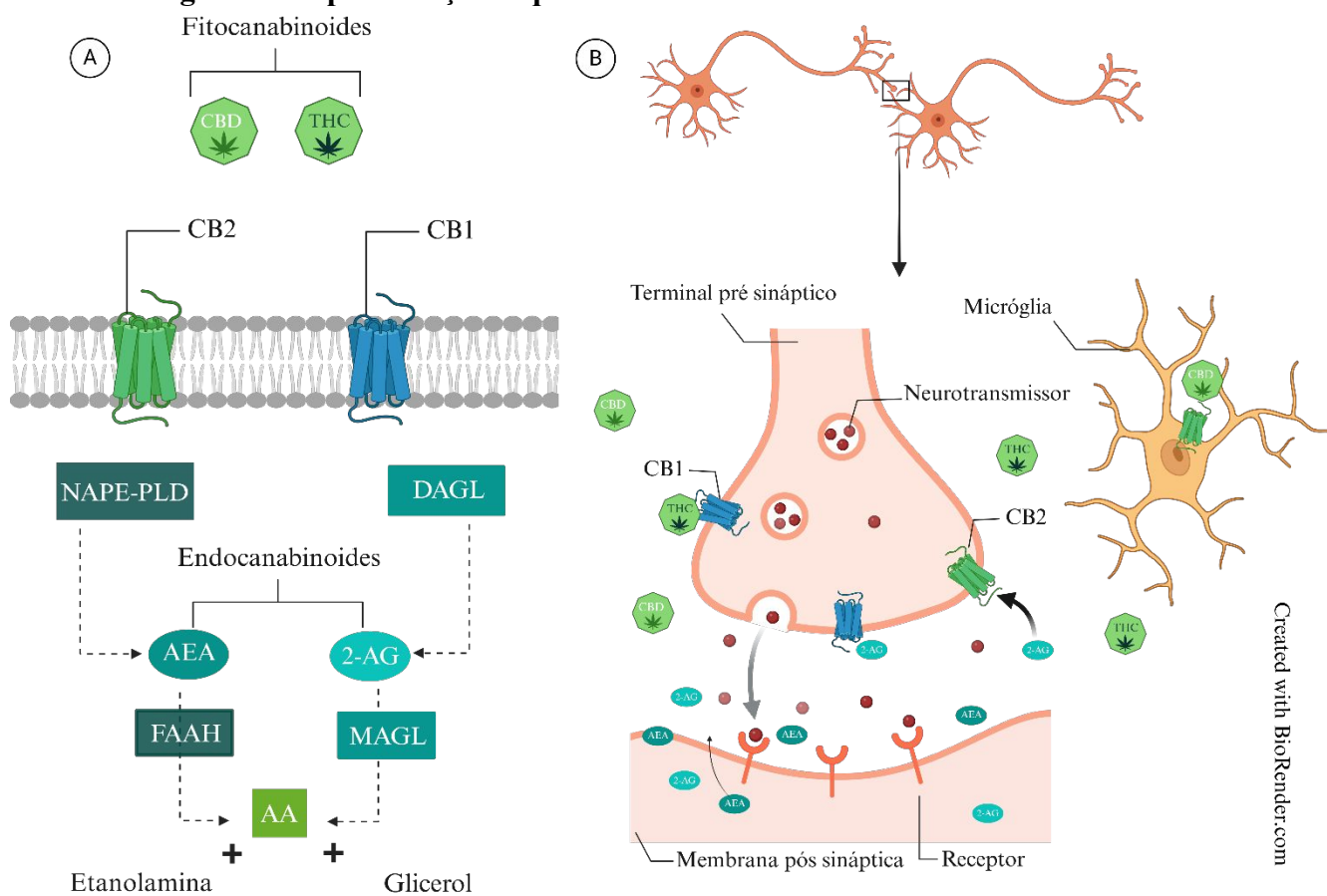
O SECB é composto por três grupos de moléculas: os receptores canabinoides, os ligantes endocanabinoides e enzimas que transformam os ligantes (Cristino, Bisogno e Di Marzo, 2020) (Fig. 4). Os principais receptores canabinoides são o CB1 e o CB2, os quais pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G e são responsáveis pela interação do SECB com os endocanabinoides e canabinoides exógenos, como é o caso do THC e CBD (Breijyeh *et al.*, 2021; Campos *et al.*, 2012). Os receptores CB1 se localizam predominantemente no SNC, em áreas como hipocampo, córtex frontal, cerebelo e corpo estriado e estão envolvidos no processamento emocional, motivação, ativação motora e função cognitiva (Viveros *et al.*, 2012). Os receptores CB2, localizados principalmente nas células dos tecidos periféricos, como macrófagos e linfócitos, e também presentes no SNC, especialmente nas micróglias e no hipocampo, são responsáveis por regular as respostas imunes e inflamatórias (Barbee e Gourley, 2022).

Em relação aos ligantes, existem dois tipos: 1) os exógenos derivados da *cannabis*, como o CBD e o THC, também chamados de fitocannabinóides (Barbee e Gourley, 2022); 2) e os endocanabinoides, que são moléculas endógenas de natureza lipídica, como: a Anandamida (AEA) e o 2-Araquidonoilglicerol (2-AG) e seus metabólitos ativos (Cristino, Bisogno e Marzo, Di, 2020). Ambos os endocanabinoides têm afinidade pelos receptores CB1 e CB2, e atuam assim, regulando processos fisiológicos vitais, homeostase e a resposta inflamatória do organismo. Sobre os canabinoides exógenos, é sabido que o THC atua como agonista parcial dos receptores CB1 e CB2 e é responsável pelos efeitos psicomiméticos associados ao uso da *Cannabis*, como relaxamento e alteração da percepção de tempo e espaço (Gallego-Landin *et al.*, 2021). Adicionalmente, sabe-se que o uso recreativo de THC em altas doses pode causar paranoia, alucinações e psicose (Jackson *et al.*, 2016). Além disso, estudos indicam que uso crônico de THC pode induzir problemas na memória e cognição e de dependência (Jackson *et al.*, 2016; Lowe *et al.*, 2021). De maneira contrária, o CBD atua como modulador alostérico negativo dos agonistas dos receptores CB1 e CB2, dessa forma, ele permite atenuar potencialmente os efeitos psicomiméticos do THC (Andre, Hausman e Guerriero, 2016; Laprairie *et al.*, 2015). Adicionalmente, o CBD é capaz de agir como um agonista parcial dos receptores 5-HT_{1a}, induzindo propriedades antidepressivas e ansiolíticas (Mello Schier *et al.*,

2014; Lowe *et al.*, 2021).

Como mencionado anteriormente, o SECB está envolvido em diversos processos biológicos. No entanto, transtornos neuropsiquiátricos, como a ansiedade e depressão, podem levar a disfunções nesse sistema (Hasbi, Madras e George, 2023), como ativar cronicamente respostas inflamatórias, agravar a neurodegeneração e perturbar o equilíbrio entre agentes pró e anti-inflamatórios, levando a prejuízos na regulação do humor, na recompensa emocional, na cognição e na resposta ao estresse (Boorman *et al.*, 2016). Evidências têm indicado também que a privação materna na infância pode levar ao desequilíbrio no SECB (Viveros *et al.*, 2012). É sabido que o uso de drogas, como *crack* e cocaína, pode provocar um desinteresse da mãe pelo recém-nascido (Xavier *et al.*, 2017), isso podendo ajudar a desregular a sinalização dos endocanabinoides e de neurotransmissores, como a serotonina, em áreas associadas à ansiedade, como a amígdala, o hipocampo e os núcleos da rafe (Viveros *et al.*, 2012). Apesar das descobertas, o entendimento sobre o SECB ainda é limitado, sendo a maioria dos estudos conduzido em modelo animal, sendo necessários mais estudos com humanos, de modo a aprofundar a compreensão desse sistema e de suas implicações.

Figura 4 – representação esquemática do sistema endocanabinoide



Esquema do sistema endocanabinoide. A) a enzima NAPE-PLD sintetiza a AEA, que é degradada pela enzima FAAH em etanolamina e ácido araquidônico. A enzima DAGL produz o 2-AG, que é hidrolisado pela MAGL em glicerol e ácido araquidônico. Os endocanabinoides, assim como os fitocanabinoides, interagem com os receptores CB1 e CB2. B) Ligação de endocanabinoides e fitocanabinoides nos receptores CB1 e CB2 em um neurônio motor e micróglia.

3 HIPÓTESE

O uso do *crack* durante o período gestacional induz comportamentos do tipo ansioso, depressivo e déficit cognitivo na prole e o tratamento com CBD é capaz de atenuar esse quadro.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Avaliar os efeitos do CBD na modulação comportamental em ratos Wistar adultos expostos aos produtos da pirólise do *crack* no período gestacional.

4.2 Específicos

- Investigar se o CBD modula o comportamento tipo ansioso e a atividade locomotora em ratos jovens (F1) expostos aos produtos da pirólise do crack durante o período gestacional.
- Avaliar a influência do CBD no comportamento tipo depressivo em ratos jovens (F1) expostos aos produtos da pirólise do crack durante o período gestacional.
- Examinar os efeitos do CBD sobre memória e aprendizagem em ratos jovens (F1) expostos aos produtos da pirólise do crack durante o período gestacional.

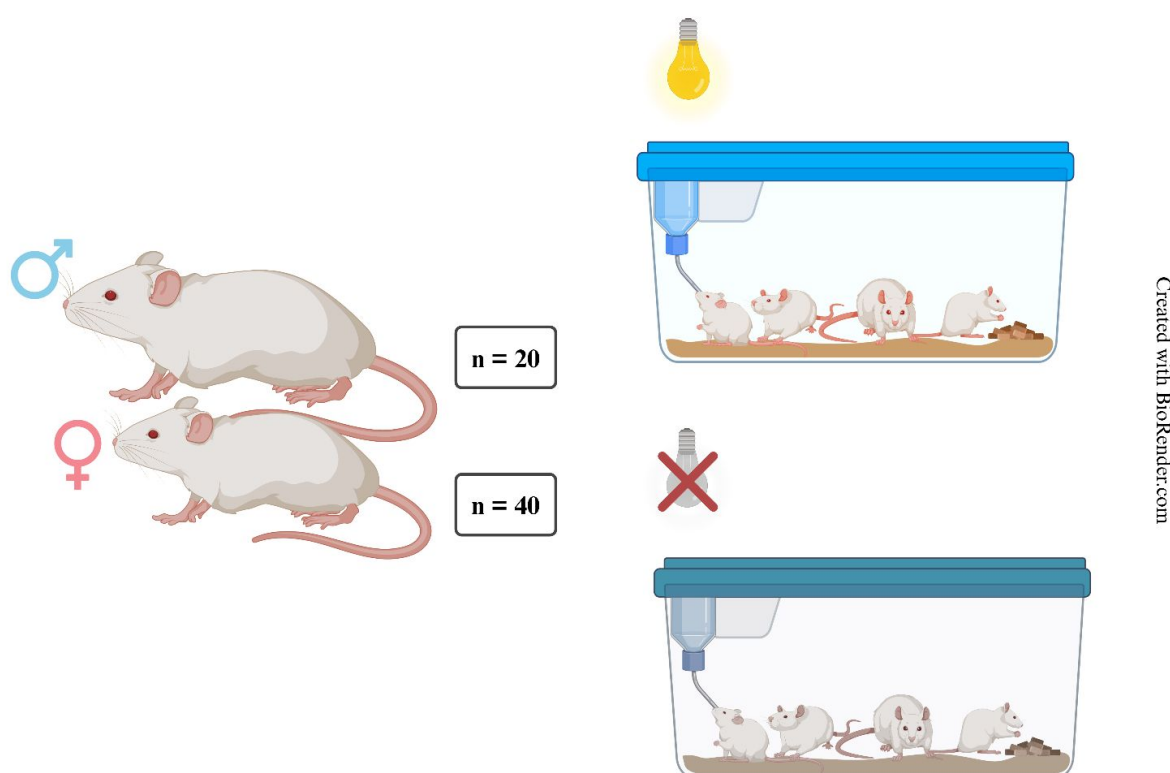
5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Animais

Foram usados ratos Wistar machos (n = 20) e fêmeas (n = 40) provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Esse projeto registrado com o nº 28/2021 foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFAL (Ceua/UFAL).

Após sua chegada, os animais foram acondicionados em caixas de acrílico no biotério do Laboratório de Neurofarmacologia e Fisiologia Integrativa (LNFI). Os animais foram distribuídos em grupos de quatro ratos por gaiola, separando-se os machos das fêmeas, sob temperatura controlada de 25°C e submetidos a ciclo claro/escuro de 12h (07h00/19h00), com água e ração *ad libitum* (Fig. 5). Os animais aclimataram durante sete dias e, em seguida, foi iniciado o protocolo de acasalamento quando os ratos estavam com idade entre 60-90 dias, conforme a metodologia descrita por Pacheco *et al.* (2021).

Figura 5 – Metodologia da separação dos animais



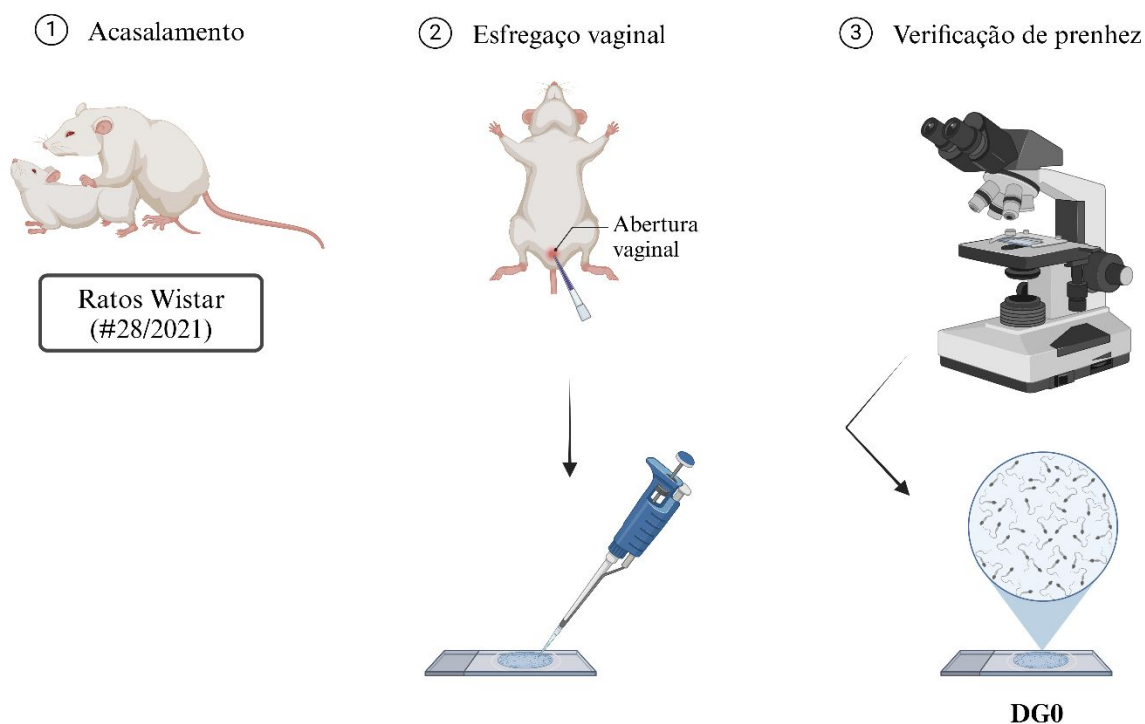
Fonte: Esquema elaborado pela autora.

5.2 Acasalamento

Os animais com idade entre 60-90 dias foram acasalados na proporção de duas fêmeas para um macho (2:1), por meio do esquema de cruzamento com grupos pré-determinados que tem como objetivo aumentar a heterozigose dos animais (Poiley, 1960). De início, os machos foram distribuídos em gaiolas individuais, nas quais permaneceram por 24h. Passado esse tempo, os machos foram retirados e as fêmeas foram alojadas nas mesmas gaiolas e, posteriormente (12h após), os machos foram alojados com as fêmeas (2:1) durante todo o ciclo escuro, sendo removidos 12h depois. Para a confirmação da cópula, foi realizado

lavagem no canal vaginal da fêmea com 20 μ L de solução de cloreto de sódio a 9%, utilizando uma pipeta. O material colhido foi disposto em lâminas de vidro e realizado o esfregaço para verificar a existência de espermatozoides em microscópio ótico (Marcondes *et al.*, 2002) (Fig. 6). Em caso positivo para presença de espermatozoide na amostra, aquele era considerado como dia 0 da gestação (DG0). Em seguida, as ratas foram acomodadas individualmente. Para os casos negativos, o convívio com os machos foi repetido por mais 12h, havendo avaliação no dia posterior, totalizando 4 dias de protocolo de acasalamento (Pacheco *et al.*, 2021).

Figura 6 – Metodologia do acasalamento



Fonte: Esquema elaborado pela autora.

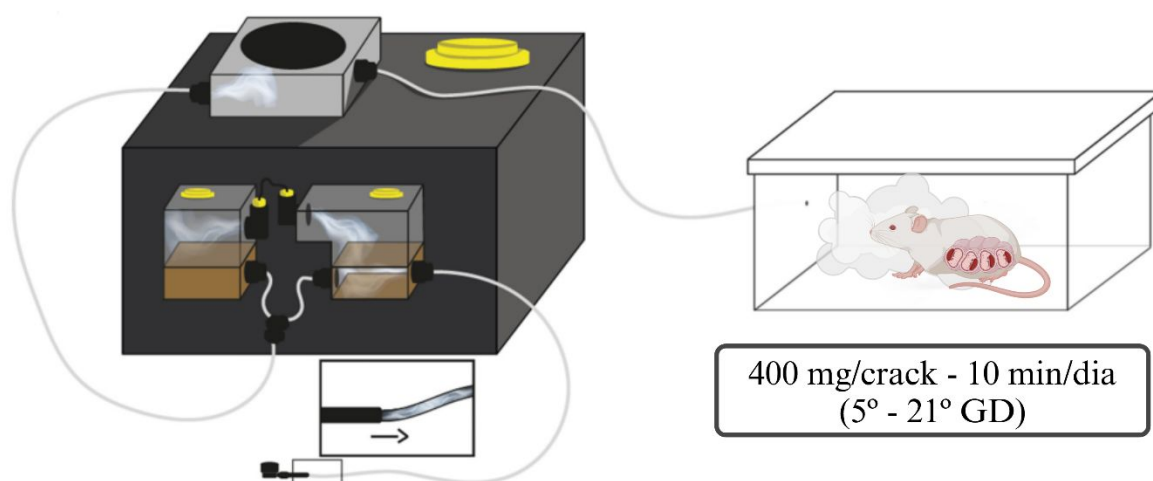
5.3 Crack

As amostras de *crack* foram previamente obtidas na delegacia de entorpecentes da cidade de Maceió – AL, mediante a autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e ordem judicial determinando a entrega e armazenamento da substância ao nosso laboratório (LNFI – UFAL). Todos os documentos foram organizados pela Procuradoria Federal com sede na UFAL, por meio de solicitação por parte do Magnífico Reitor.

5.4 Exposição pré-natal ao *crack*

As ratas prenhes foram randomizadas em dois grupos: controle e exposto. Ambos os grupos foram expostos (ao *crack* ou ar) durante o período pré-natal (PN) do 5º ao 21º do período gestacional (PG). O corpo materno de todas as ratas (controles e expostas) foi pesado para certificar que não houve efeito anorexígeno característico da cocaína presente nas amostras de *crack*. Para a exposição dos animais à droga, foi utilizada uma adaptação de aparato usado na exposição à fumaça de cigarro (Ypsilandis *et al.*, 2012). O sistema consiste em um cachimbo (local onde a substância é queimada) ligado, via mangueiras, a uma bomba pressurizadora, que suga fumaça resultante da pirólise do *crack* e a envia para a caixa de acrílico, na qual a rata prenhe vai estar mantida. A razão de injeção de fumaça na caixa de acrílico é de 150 ml/min (Fig. 7). Cada animal foi colocado individualmente em uma caixa de acrílico do aparelho e, após a aclimação, o cachimbo foi aquecido com maçarico, totalizando 2 min. Após a queima, as ratas prenhes permaneceram por 10 min na caixa de acrílico (recebendo ar ou *crack*), 5 min com a caixa totalmente fechada e 5 min com a caixa parcialmente aberta até atingirem a puberdade (P35). Todo o experimento foi realizado em uma sala própria para exposição em uma capela com filtro, exaustores e com equipamentos de proteção individual (EPI) necessários, seguindo a metodologia proposta por Pacheco *et al.* (2021).

Figura 7 – Metodologia da exposição pré-natal ao *crack*



Created with BioRender.com

Fonte: Esquema elaborado pela autora.

As ratas prenhes foram expostas à 400 mg de *crack* diariamente até o dia anterior ao nascimento dos filhotes, sempre das 8h às 12h. Após o nascimento dos filhotes, todas as

ninhadas foram ajustadas para oito filhotes para que cada mãe tivesse o mesmo número de filhotes (4 machos e 4 fêmeas). Os animais foram desmamados em P21 e alojados para formar os seguintes grupos para o protocolo de tratamento: (1) CRK + SAL (animais expostos ao *crack* e tratados com solução salina); (2) CRK + CBD (animais expostos ao *crack* e tratados com CBD), (3) CTRL + CBD (animais expostos ao ar e que receberam o CBD); e (4) CTRL + SAL (animais expostos ao ar e tratados com solução salina). O tratamento foi mantido até o período de puberdade, que foi alcançado em P35.

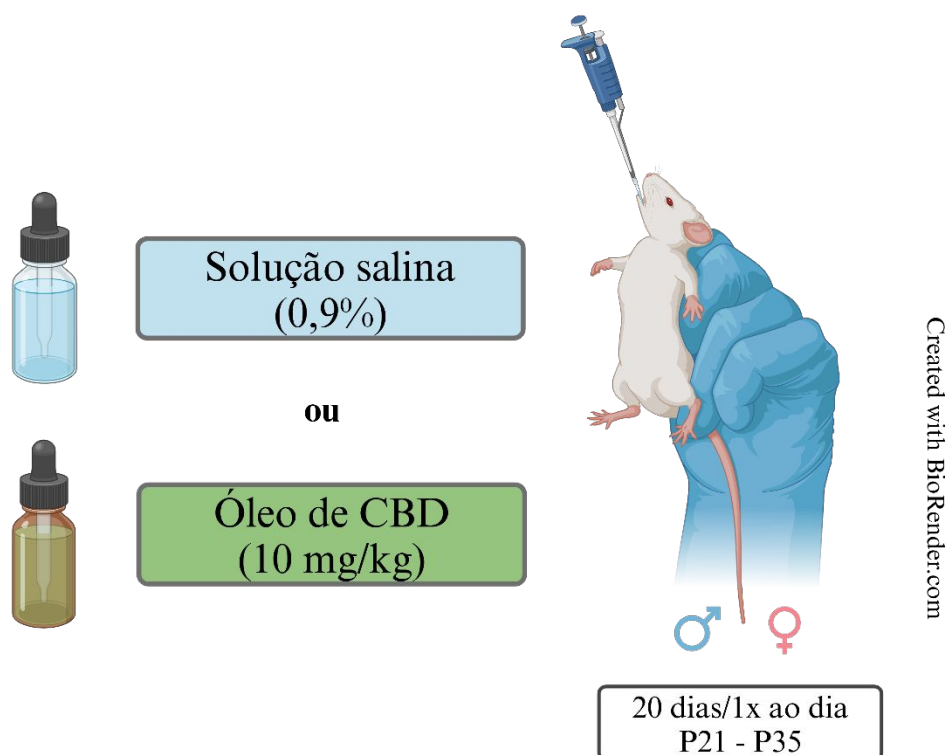
5.5 CBD

O CBD (*full spectrum* + 700 mg de THC; *Canna River*) utilizado foi comprado por meio do grupo Regenera (Associação de Pacientes de *Cannabis* Medicinal, Alagoas). Foi utilizada a concentração de 10 mg/kg, conforme estudos já publicados (Jones *et al.*, 2010, 2012; Sales *et al.*, 2019).

5.6 Protocolo de tratamento

O tratamento com CBD foi realizado uma vez ao dia entre P21 (desmame) e P35, onde os animais foram gentilmente imobilizados e receberam administração oral de CBD com o auxílio de uma pipeta cuidadosamente introduzida na boca do animal. Para o grupo controle, foi realizada a administração de salina (cloreto de sódio a 0,9%) (Fig. 8).

Figura 8 – Metodologia do tratamento

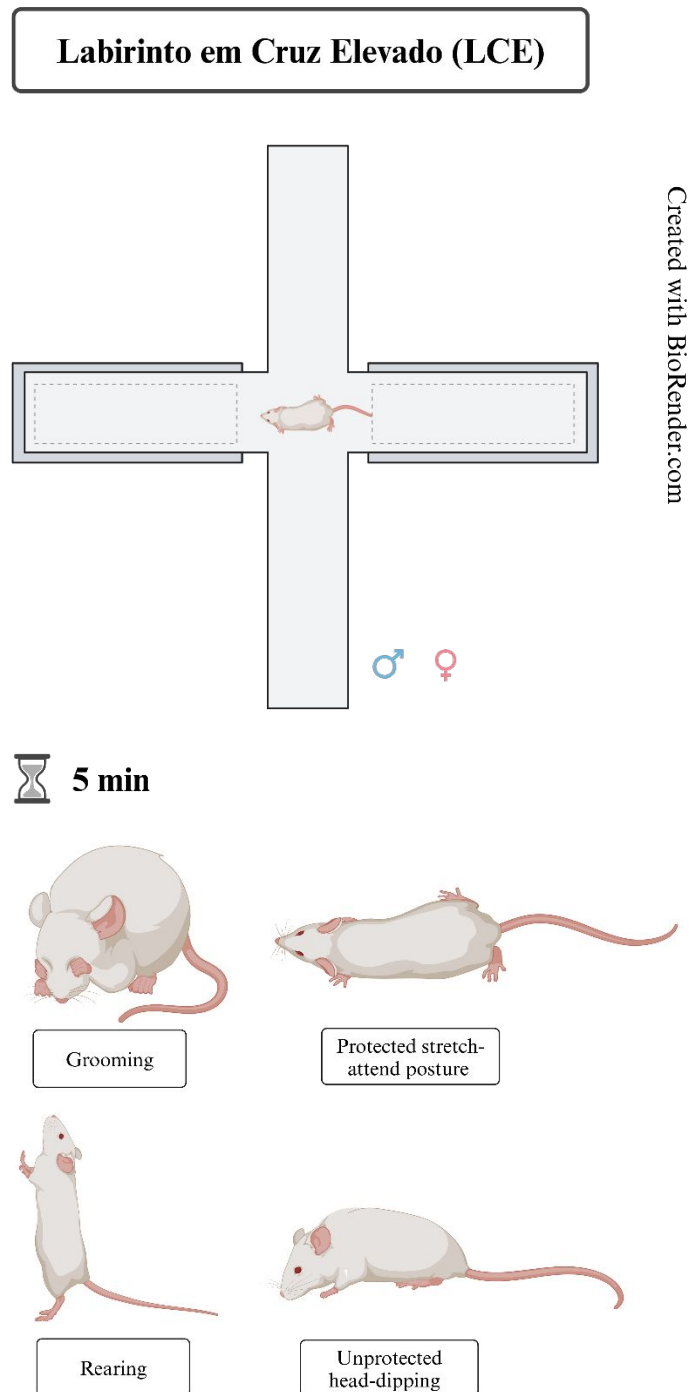


Fonte: Esquema elaborado pela autora.

5.7 Teste comportamental para avaliar o comportamento do tipo ansioso – Labirinto em Cruz Elevado (LCE)

O Labirinto em Cruz Elevado (LCE) é um teste que avalia o comportamento do tipo ansioso (Handley e Mithani, 1984). Ele consiste em dois braços abertos (30 x 5 x 25 cm) e dois fechados (30 x 5 x 25 cm), opostos em forma de cruz e elevados a 40 cm do nível do chão. Os animais foram submetidos ao LCE, sendo colocados individualmente no centro da plataforma com a cabeça voltada para um dos braços fechados (Fig.9). O comportamento foi avaliado durante 5 minutos, tendo sido gravado por uma câmera posicionada a um metro acima do centro do aparato. Foram registradas as medidas comportamentais: porcentagem de tempo de permanência e número de entradas nos braços abertos e fechados. Além destes, foram analisados os parâmetros etiológicos: *rearing* (REA; comportamento de elevação sob as patas traseiras), *protected stretch-attend posture* (pSAP; postura exploratória em que o animal estende-se para frente e retorna à sua posição original), *unprotected head-dipping* (uHD; comportamento exploratório com a cabeça abaixo do nível do braço aberto) e *grooming* (GRO; limpeza) para conferir maior sensibilidade ao LCE (Pacheco *et al.*, 2021). Ao final do teste, o animal foi retirado e o aparato foi limpo com uma solução de etanol a

10%.

Figura 9 – Metodologia do LCE

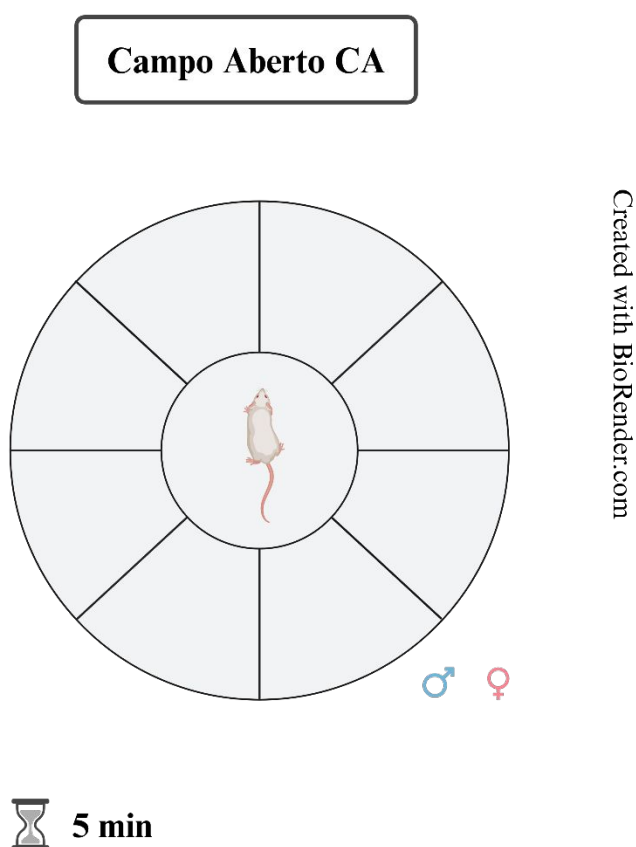
Fonte: Esquema elaborado pela autora.

5.8 Teste comportamental para avaliar o comportamento do tipo ansioso – Teste de Campo Aberto (CA)

O Campo Aberto (CA) é um teste comportamental que permite avaliar a atividade locomotora espontânea do animal e o comportamento do tipo ansioso (Kraeuter, Guest e

Sarnyai, 2019). Ele consiste em uma arena circular de acrílico (50 cm altura x 90 cm de diâmetro), com o piso dividido em oito partes (Fig. 10). Imediatamente após o LCE, o animal foi inserido no CA e por 5 minutos foram avaliados os parâmetros número de cruzamentos (*crossings*; CRO) e de *rearings* (REA). O teste foi gravado por uma câmera posicionada a um metro acima do centro do aparato. Ao final do teste, o animal foi retirado e o aparato foi limpo com uma solução de etanol a 10%.

Figura 10 – Metodologia do CA



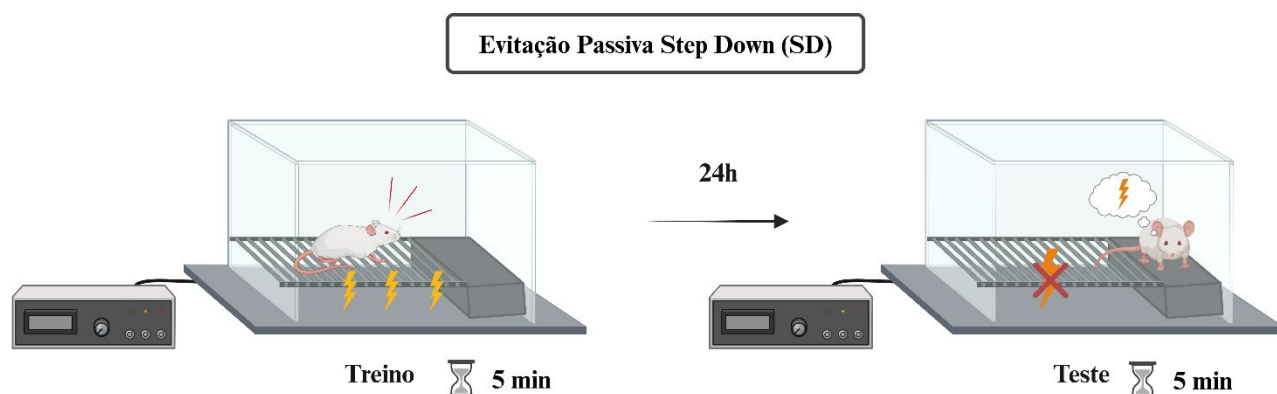
Fonte: Esquema elaborado pela autora.

5.9 Teste comportamental para avaliar a memória – Evitação Passiva *Step Down* (SD)

O Step Down (SD) é um teste comportamental utilizado em estudos experimentais sobre aprendizagem e memória (Pacheco *et al.*, 2021). A execução do teste consiste nas fases treino e teste, cada uma com duração de 5 minutos. Durante a fase de treino, os animais foram colocados na plataforma do aparato e receberam choque (0,2 mA por 3 segundos) imediatamente após descerem da plataforma para as grades metálicas com as quatro patas. Na sessão de teste, 24 horas depois, os animais foram novamente colocados na plataforma e o tempo de latência para o animal colocar as quatro patas na grade foi definido como tempo de

latência (Fig. 11).

Figura 11 – Metodologia do SD

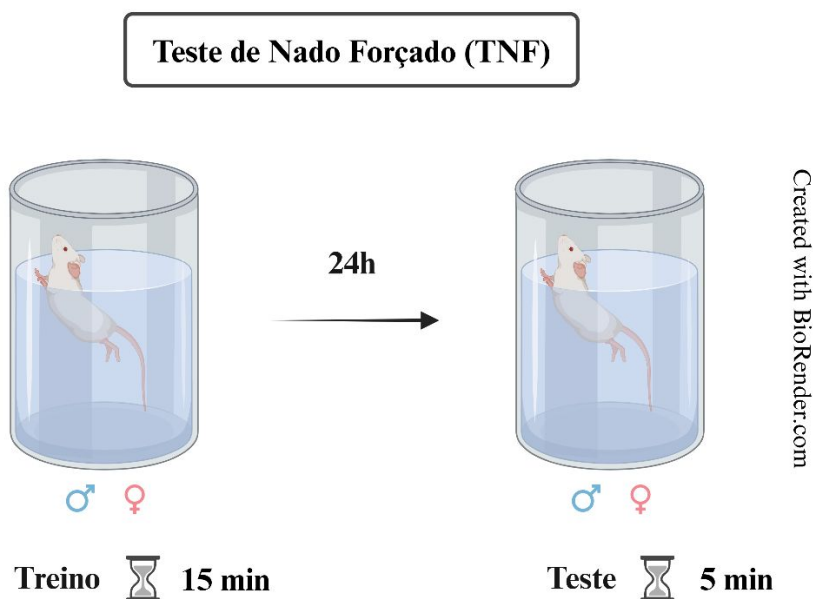


Fonte: Esquema elaborado pela autora.

5.10 Teste comportamental para avaliar o comportamento do tipo depressivo – Teste de Nado Forçado (TNF)

O teste de nado forçado (TNF) avalia comportamento do tipo depressivo e consiste em pré-teste e teste (Porsolt *et al.*, 1978). Os animais foram colocados para nadar em um balde com água (22 x 22 x 32cm), com temperatura preconizada (25-26°C), no qual não há possibilidade de fuga. Animais que ficaram mais tempo imóveis foram considerados com comportamento do tipo depressivo (Yankelevitch-Yahav *et al.*, 2015). A duração do pré-teste é de 15 min no primeiro dia, onde o animal passa a executar movimentos para manter a cabeça fora da água. No dia do teste (24h após o pré-teste), cada animal foi inserido novamente no balde com água durante um período de 5 min (Fig. 12). Os parâmetros analisados foram: latência para imobilidade e tempo de imobilidade. Ao fim do teste, os animais foram inseridos em uma caixa com papel toalha e uma lâmpada de aquecimento, onde permaneceram até o pelo ficar seco.

Figura 12 – Metodologia do TNF



Fonte: Esquema elaborado pela autora.

5.11 Análises estatísticas

Os testes estatísticos foram conduzidos utilizando o programa *GraphPad Prism* (versão 8.0). Foi utilizado o teste *two-way* ANOVA, seguido de *post hoc* de Tukey ou *Student T-test* para analisar a significância dos dados para as variáveis. Foi considerado estatisticamente significativa qualquer diferença com $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

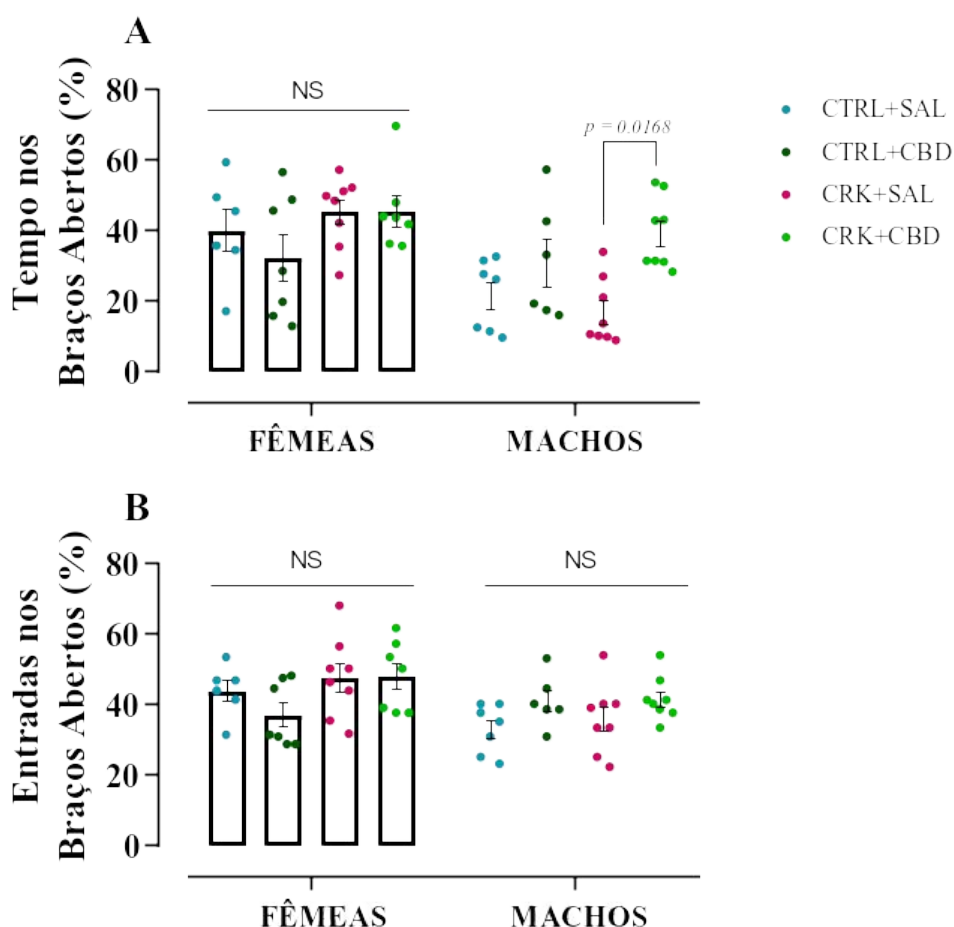
Todos os dados obtidos no estudo serão apresentados sob a forma de média $\pm$ erro padrão da média (EPM). O tamanho dos grupos experimentais foi distribuído da seguinte forma: CTRL + SAL (fêmeas, $n = 7$; machos, $n = 8$), CTRL + CBD (fêmeas, $n = 8$; machos, $n = 8$), CRK + SAL (fêmeas, $n = 10$; machos, $n = 10$) e CRK + CBD fêmeas, $n = 8$; machos, $n = 10$).

6.1 Análises do LCE

Referente ao LCE, foram observadas interações entre a exposição pré-natal ao *crack* e o tratamento com CBD ou salina no que se refere ao tempo passado nos braços abertos

(%TBA) (*two-way* ANOVA, $F(3, 49) = 3.467$; $P = 0.0231$; Fig. 13 A). Em relação aos parâmetros espaço-temporais avaliados no LCE, foi observado que os animais do grupo CRK+CBD (machos) permaneceram mais tempo nos braços abertos quando comparado ao grupo CRK+SAL (machos) ($p = 0.0168$; Fig. 13A), indicando um possível efeito ansiolítico do CBD. No entanto, esse efeito não foi corroborado pelo número de entradas nos braços abertos em machos. Considerando a porcentagem de entradas nos braços abertos (%EBA) (*two-way* ANOVA, $F(3, 49) = 2.216$; $P = 0.0981$; Fig. 13B), verificou-se que nenhum dos grupos diferiu significativamente neste parâmetro. Isso parece indicar um efeito ansiolítico parcial ou limitado do CBD em machos. Em relação às fêmeas, não se verificou diferenças estatísticas entre os grupos no que se refere a esses dois parâmetros, indicando que o CBD não exerceu ação ansiolítica para as fêmeas.

Figura 13 – Efeitos da exposição pré-natal ao *crack* e tratamento com o óleo de CBD nos parâmetros espaço-temporais avaliados no LCE

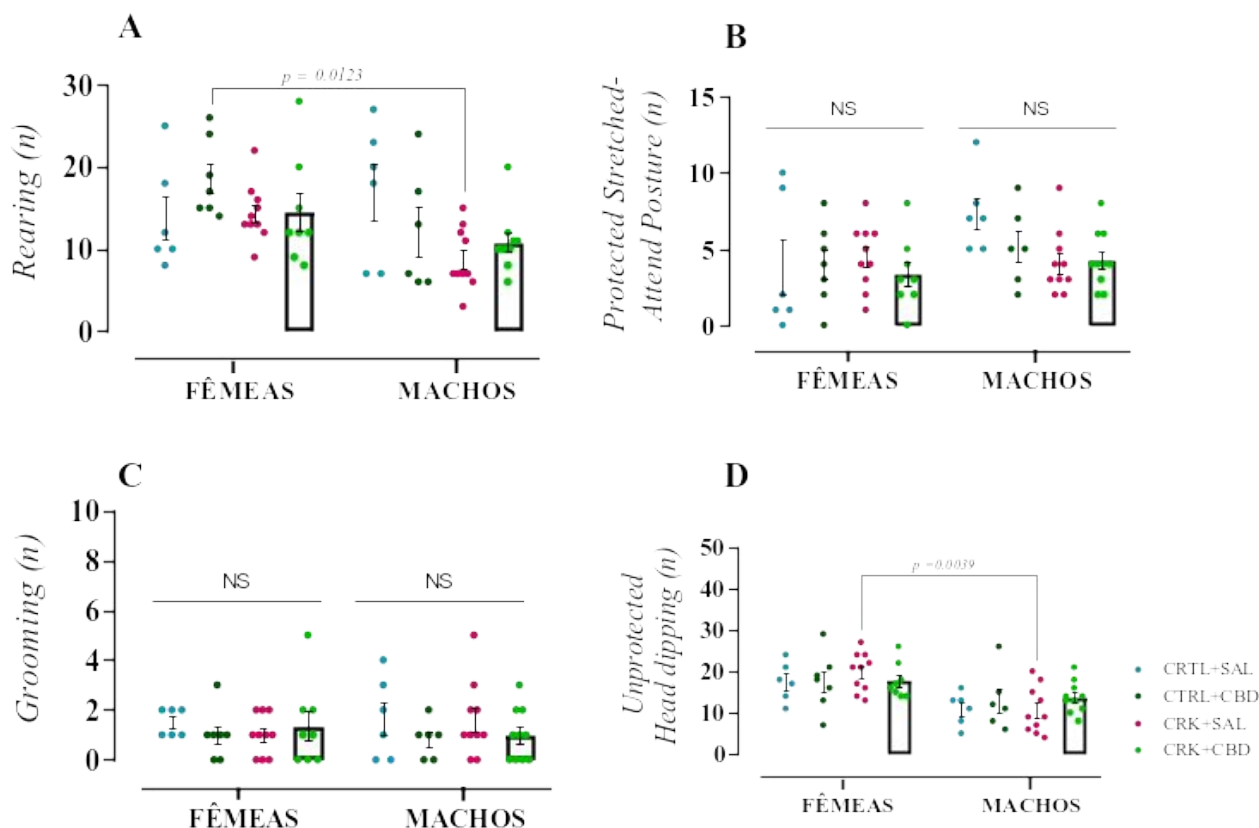


Porcentagem de tempo (A) e entradas (B) nos braços abertos (fêmeas e machos). Resultados expressos como ANOVA *two-way* seguida do *post-hoc* de Tukey. Os dados são expressos em média $\pm$ Erro

Padrão da Média (E.P.M). CRK, *crack*; CBD, canabidiol; CTRL, controle; SAL, salina, NS indica diferença não significativa entre os grupos.

Em relação aos parâmetros etológicos avaliados no LCE, foi observada diferença significativa entre sexo e grupos de tratamento (*two-way* ANOVA, $F(3, 55) = 2.078$; $P = 0.1137$; Fig. 14 A), onde o grupo CRK+SAL (machos) apresentou uma diminuição no número de *rearings* quando comparado ao grupo CTRL+CBD (fêmeas) ($p = 0.0123$; Fig. 14 A), o que pode indicar uma influência sinérgica do CBD e sexo feminino na proteção contra ansiedade em comparação aos efeitos do *crack* no comportamento exploratório dos ratos machos. Além disso, a exposição pré-natal ao *crack* (CRK+SAL; fêmeas) tiveram um maior número de *unprotected head-dipping* quando comparado ao grupo CRK+SAL (machos) ($p = 0.0039$; Fig. 14 D), entretanto, é importante considerar que em todos os grupos de fêmeas se registrou uma média superior no número de *unprotected head-dipping* em relação aos machos, o que pode indicar uma característica mais forte desse sexo em relação aos machos. Para os parâmetros de *protected stretched-attend posture* (Fig. 14 B) e *grooming* (Fig. 14 C) não houve alterações significativas observadas após os tratamentos propostos.

Figura 14 – Efeitos da exposição pré-natal ao *crack* e tratamento com o óleo de CBD nos parâmetros etológicos avaliados no LCE



Rearing (A). *Protected Stretched-Attend Posture* (B). *Grooming* (C). *Unprotected Head Dipping* (D). Resultados expressos como ANOVA *two-way* seguida do *post-hoc* de Tukey. Os dados são expressos em média $\pm$ Erro Padrão da Média (E.P.M). CRK, *crack*; CBD, canabidiol; CTRL, controle; SAL, salina, NS indica diferença não significativa entre os grupos.

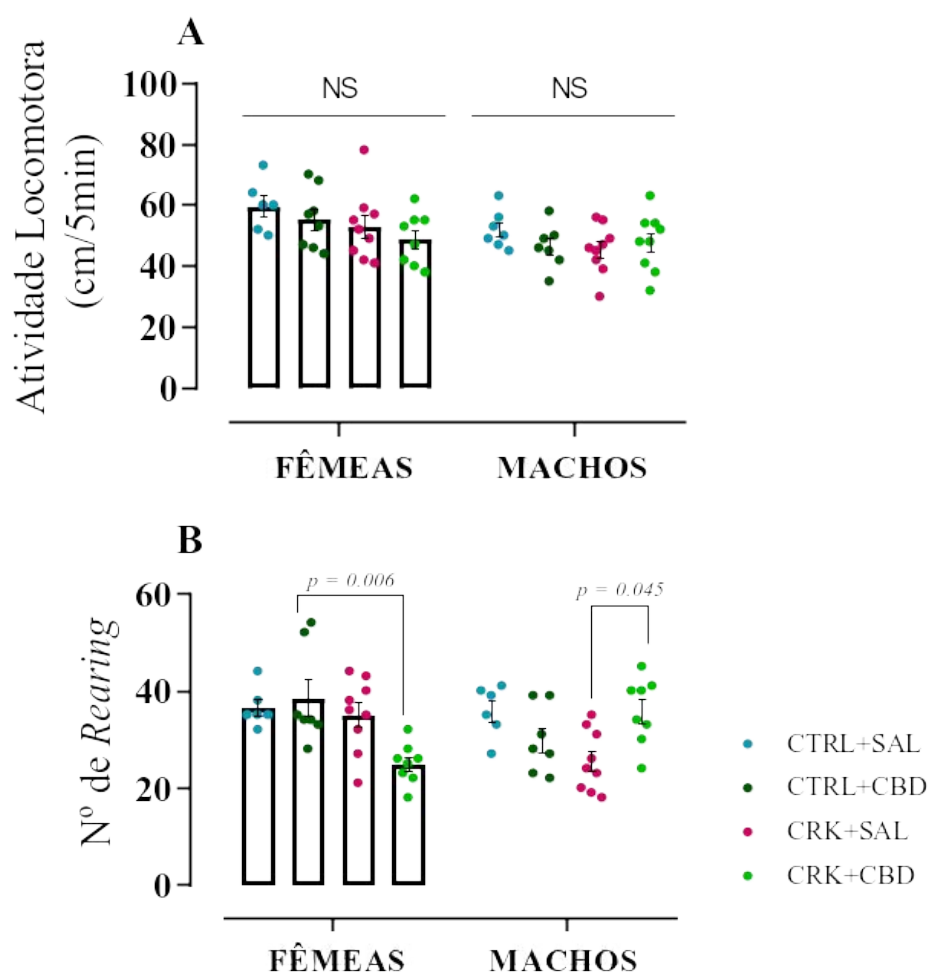
6.2 Análises do CA

Os animais foram submetidos ao TCA para avaliação da atividade locomotora espontânea. Os principais resultados demonstram que a exposição pré-natal ao *crack* e o tratamento com CBD ou salina não alterou a atividade locomotora, representada pelo número total de cruzamentos (*two-way* ANOVA, $F(3, 55) = 0.6483$; $P = 0.5874$; Fig. 15 A). Esses dados indicam que nenhum dos fatores avaliados induziu alteração na atividade locomotora espontânea dos animais.

Para o parâmetro de *rearing*, houve diminuição desse comportamento exploratório no grupo CRK+CBD (fêmeas) em comparação ao grupo CTRL+CBD (fêmeas) ($p = 0.006$; Fig. 15 B), indicando um possível impacto negativo do *crack* junto ao CBD no comportamento exploratório nas fêmeas. Nos machos, observou-se que no grupo CRK+SAL (machos) houve

menor número de *rearings* em comparação com o grupo CRK+CBD (machos) ($p = 0.045$; Fig. 15 B), sugerindo uma potencial ação ansiolítica do CBD, que contribuiu com maior atividade exploratória dos animais tratados. Baseados nesses dados, é possível supor que o CBD possa ter uma ação diferenciada em relação a capacidade ansiolítica a depender do sexo.

Figura 15 – Efeitos da exposição pré-natal ao *crack* e tratamento com o óleo de CBD na atividade locomotora espontânea avaliada no CA



Atividade locomotora (A). Número de *rearings* (B). Resultados expressos como ANOVA *two-way* seguida do *post-hoc* de Tukey. Os dados são expressos em média $\pm$ Erro Padrão da Média (E.P.M). CRK, *crack*; CBD, canabidiol; CTRL, controle; SAL, salina, NS indica diferença não significativa entre os grupos.

6.3 Análises do TNF

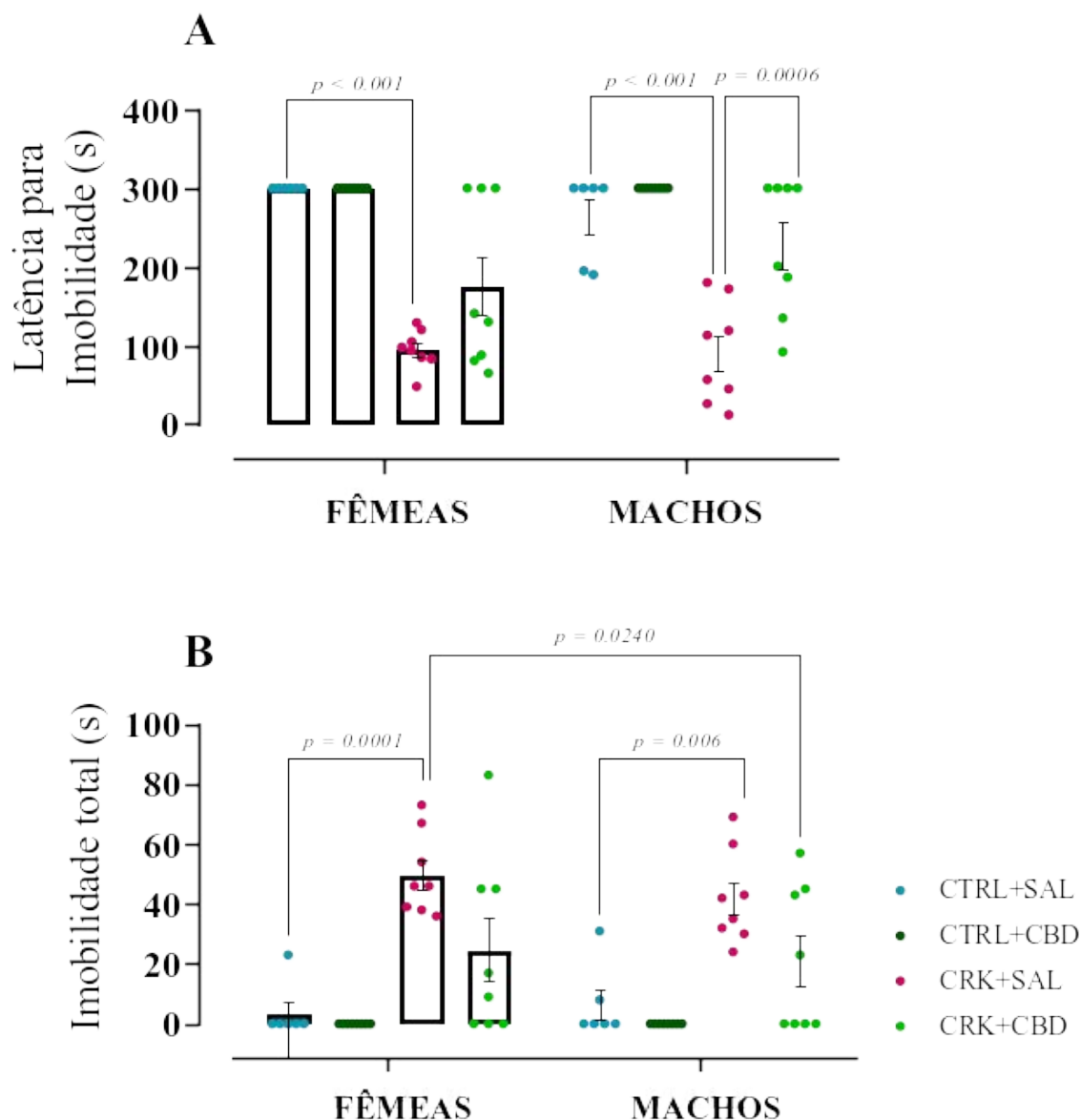
Quanto ao TNF, foi demonstrado que a exposição pré-natal ao *crack* diminuiu a latência de imobilidade das fêmeas (CRK+SAL; $p < 0.001$) quando comparados com o grupo

CTRL+SAL (*two-way* ANOVA, $F(3, 52) = 1.366$; $P = 0.2633$; Fig. 16 A), indicando um comportamento do tipo depressivo apenas em fêmeas expostas. O mesmo padrão foi visto nos machos, visto que os animais dos grupo CRK+SAL apresentaram um menor tempo até alcançarem a imobilidade em relação ao observado no grupo CTRL+SAL (*two-way* ANOVA, $F(3, 52) = 1.366$; $P = 0.2633$; Fig. 16 A; $p < 0.0001$). Ao mesmo tempo, nossos resultados também indicaram que o uso do CBD nos machos também teve um efeito antidepressivo por aumentar a latência para a imobilidade no grupo CRK+CBD em comparação ao grupo CRK+SAL (machos; $p = 0.0006$; Fig. 16 A), retornando inclusive a níveis semelhantes ao do grupo CTRL+SAL ($p = 0.0006$).

Além disso, foi observado que os animais tratados com CBD (CTRL+CBD), tanto machos, quanto fêmeas não demonstraram mudanças na latência para a imobilidade, ou seja, permaneceram nadando durante todo o período do teste, e não diferiram significativamente do grupo CTRL+SAL (machos, $p = 0.9462$; fêmeas, $p > 0.9999$). Nossos resultados também indicam que os grupos tratados com CBD não diferiram dos respectivos grupos CTRL+SAL, demonstrando que esse tratamento não alterou o comportamento dos animais em relação à latência para a imobilidade.

Em relação ao tempo de imobilidade, foi constatado que a exposição pré-natal ao *crack* induziu um comportamento do tipo depressivo ao aumentar o tempo de imobilidade nos ratos fêmeas (CRK+SAL; $p = 0.0001$), assim como também machos (CRK+SAL; $p = 0.006$) em relação ao grupo controle (CTRL+SAL) respectivos a cada sexo. Também foi possível observar diferença significativa entre exposição pré-natal ao *crack*, o sexo e o tratamento com CBD (*two-way* ANOVA, $F(3, 52) = 0.2753$; $P = 0.8429$; Fig. 16 B), onde o grupo CRK+SAL (fêmeas) passou mais tempo imóvel em relação ao grupo CRK+CBD (machos) ($p = 0.0240$; Fig. 16 B), indicando uma potencial ação antidepressiva sinérgica do CBD associado ao sexo. Os animais do grupo CTRL+CBD, fêmeas ($p < 0.0001$) e machos ($p = 0.0002$), não apresentaram imobilidade no TNF quando comparado ao grupo CRK+SAL (Fig. 16 B).

Figura 16 – Efeitos da exposição pré-natal ao *crack* e tratamento com o óleo de CBD na latência para imobilidade e tempo de imobilidade avaliados no TNF



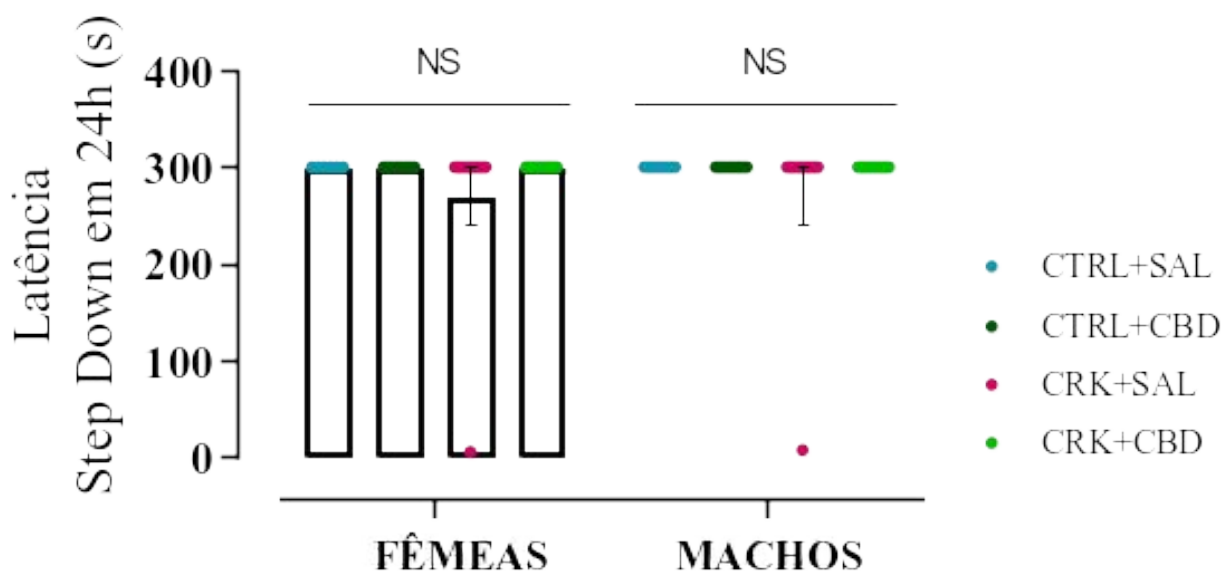
Latência para imobilidade (A) e Imobilidade Total (B) em animais fêmeas e machos. Resultados expressos como ANOVA *two-way* seguida do *post-hoc* de Tukey. Os dados são expressos em média $\pm$ Erro Padrão da Média (E.P.M). CRK, *crack*; CBD, canabidiol; CTRL, controle; SAL, salina, NS indica diferença não significativa entre os grupos.

6.4 Análises do SD

Por fim, para avaliar o efeito da exposição *crack* e do tratamento com CBD na consolidação da memória de longo prazo, foi realizado o teste de evitação passiva SD. Não foram encontradas diferenças significativas nesse parâmetro entre os grupos experimentais. Esses dados indicam que nem a exposição gestacional ao *crack* nem o tratamento com CBD

resultaram em alterações cognitivas nos ratos F1.

Figura 17 – Efeitos da exposição pré-natal ao *crack* e tratamento com o óleo de CBD na consolidação da memória de longo prazo avaliados no SD



Resultados expressos como ANOVA *two-way* seguida do *post-hoc* de Tukey. Os dados são expressos em média $\pm$ Erro Padrão da Média (E.P.M). CRK, *crack*; CBD, canabidiol; CTRL, controle; SAL, salina, NS indica diferença não significativa entre os grupos.

7 DISCUSSÃO

Os dados mostram que a exposição pré-natal ao *crack* prejudicou o comportamento exploratório e aumentou comportamentos relacionados à ansiedade e depressão nos animais. O tratamento com CBD demonstrou efeitos protetores em alguns parâmetros, como o aumento do tempo nos braços abertos, indicando um possível efeito ansiolítico, e maior tempo de nado, sugerindo atuação positiva em comportamentos contrários aos do tipo depressivo. No entanto, em outros aspectos, como o número de *rearings*, os efeitos do *crack* prevaleceram, destacando o impacto negativo da exposição pré-natal e a necessidade de mais estudos para compreender melhor a interação entre *crack* e CBD.

7.1 Ansiedade

O teste comportamental LCE foi utilizado para a avaliação do comportamento tipo ansioso, o qual é baseado na aversão natural dos roedores por locais abertos, resultando tanto

na elevação da preferência desses pelos braços fechados (Figueiredo Cerqueira *et al.*, 2023), quanto na redução do número de comportamentos exploratórios como *rearing* e *unprotected head-dipping* (Kumar, Bhat e Kumar, 2013; Handley e Mithani, 1984).

Já está bem documentado que descendentes de usuárias de *crack* e cocaína podem desenvolver síndrome de abstinência neonatal, sendo a ansiedade um dos sintomas predominantes (Barbee e Gourley, 2022; Legido *et al.*, 1992). Ao mesmo tempo, estudos com modelo animal indicam que os machos expostos ao *crack* durante o período gestacional e tratados com salina passaram menos tempo nos braços abertos, evidenciando um comportamento tipo ansioso nos animais expostos ao *crack* (Pacheco *et al.*, 2021). Nossos dados se diferem da literatura, pois a exposição gestacional *crack* não resultou em elevação estatisticamente significativa dos níveis de ansiedade nos filhotes F1 machos ou fêmeas.

Por outro lado, nossos dados constataram que o tratamento com CBD em machos expostos ao *crack* foi capaz de reduzir parcialmente o nível de ansiedade, visto que os animais tratados passaram mais tempo nos braços abertos, evidenciando um potencial efeito ansiolítico. Similarmente, Gonzalez-Cuevas *et al.* (2018) demonstraram que ratos Wistar machos com histórico de autoadministração intravenosa de cocaína passaram menos tempo nos braços abertos no teste LCE e que o tratamento transdermal com 15 mg/kg de CBD foi capaz de reverter esse quadro, contribuindo para um maior tempo de exploração dos animais nos braços abertos em comparação ao grupo que recebeu solução veículo em gel.

Curiosamente, o estudo de Gonzalez-Cuevas *et al.* (2018) ainda sugeriu que o tratamento com CBD é dose dependente. Ao tratar dois grupos de animais sem histórico de exposição à cocaína com 15 mg/kg e 30 mg/kg, esses pesquisadores verificaram que tempo nos braços abertos aumentou de forma proporcional à dose. Ou seja, o grupo tratado com a maior dose passou consideravelmente mais tempo nos braços abertos em comparação ao grupo que recebeu a dose mais baixa. Por outro lado, foi demonstrado que a menor dose de CBD (15 mg/kg) também foi capaz de diminuir as chances de reincidência na procura por cocaína e que os efeitos neuroprotetores são de longa duração após o final do tratamento agudo (Gonzalez-Cuevas *et al.*, 2018). Esse dado é relevante, tendo em vista que um dos principais desafios para os indivíduos em recuperação é a chance de recaída (Calpe-López, Pilar García-Pardo e Aguilar, 2019; Meneses-Gaya, *et al.*, 2021).

No entanto, diferentemente do que foi observado por Pacheco *et al.* (2021) as fêmeas do nosso estudo que foram expostas ao *crack* durante o período gestacional não diferiram dos grupos controle nem do grupo tratado com CBD em relação ao tempo nos braços abertos e ao número de “entrada nos braços abertos”. Essa divergência entre os nossos resultados e os

contidos na literatura pode ter ocorrido em função de algumas diferenças relacionadas à execução do experimento, como: 1) o *crack*, visto que é possível que o teor de cocaína seja diferente entre a amostra utilizada por nós e a utilizadas por Pacheco *et al.* (2021); o nível de contaminantes também pode diferir nas amostras de *crack* usadas entre os estudos, tendo em vista a produção ilegal da droga, cuja fabricação não passa por controle de qualidade (Sabogal-Carmona e Urrego-Novoa, 2012); 2) a transmissão dos metabólitos do *crack* passados para o feto por meio da placenta pode variar por animal (Souza-Silva *et al.*, 2020) afetando diferencialmente a prole; 3) o efeito do *crack* nas mães também pode variar, gerando consequências distintas nessas, como o impacto no cuidado materno, o qual, por sua vez, influencia no comportamento da prole (Souza-Silva *et al.*, 2020).

Em relação aos parâmetros etológicos do LCE (*rearing*, *protected stretched-attended posture* e *unprotected head-dipping*), estes são compreendidos como indicadores auxiliares da presença de comportamento tipo ansioso e resposta ao estresse (*grooming*) (Cruz *et al.*, 1994). Ainda segundo Cruz *et al.* (1994), sabe-se que o uso de substâncias ansiolíticas pode aumentar o comportamento exploratório dos animais, ao passo que drogas ansiogênicas diminuem esse tipo de comportamento. Em consonância com tal estudo, nossos dados demonstraram uma possível influência sinérgica do CBD e sexo feminino na proteção contra ansiedade em comparação aos efeitos do *crack* no comportamento exploratório dos ratos machos. Da mesma maneira, os resultados referentes ao *unprotected head-dipping* demonstraram que a exposição pré-natal ao *crack* em fêmeas tratadas com salina aumentou o número de *unprotected head-dipping* quando comparado ao grupo machos expostos ao *crack* e tratados com salina. Entretanto, é importante considerar que em todos os grupos de fêmeas se registrou uma média superior no número de *unprotected head-dipping* em relação aos machos, o que pode indicar uma característica mais forte desse sexo em relação aos machos.

Fabris *et al.* (2022) investigaram a relação entre sexo e o tratamento com CBD, onde foi evidenciado que o efeito do CBD é dependente de sexo e hormônios, além de diferenças genéticas e fatores neuroquímicos. Porém, nossos resultados não indicaram a existências de diferenças entre fêmeas e machos nos diferentes parâmetros etológicos citados. No entanto, mais estudos ainda são necessários para identificar com precisão como o ciclo estral das fêmeas interfere na captação do CBD pelos receptores endocanabinoides.

O teste de CA foi utilizado para avaliar o comportamento tipo ansioso e a atividade locomotora espontânea. É esperado que animais saudáveis passem mais tempo no centro e explorem mais o espaço, ao passo que animais com comportamento tipo ansioso e com dificuldade locomotora se movimentem menos e, fiquem predominantemente, nas áreas

periféricas do aparato de teste (Kraeuter, Guest e Sarnyai, 2019). No que se refere à atividade locomotora, nossos dados não indicaram diferença significativa entre a exposição pré-natal ao *crack*, sexo e grupos experimentais. Dessa forma, sendo possível concluir que não houve alteração na atividade locomotora dos animais. Nossos dados corroboram dados similares apresentados por Pacheco *et al.* (2021) que demonstrou que ratos Wistar expostos ao *crack* durante o período gestacional não apresentaram alterações no número de cruzamentos, mostrando que também não houve diferença na atividade motora dos animais.

Curiosamente, utilizando um modelo de camundongos, Mañas-Padilla *et al.* (2020, 2021) em duas publicações indicaram um comportamento distinto no teste de CA. Em ambos os estudos, foi demonstrado que camundongos C57BL/6J machos que receberam doses de 20 mg/kg de cocaína intraperitoneal ao serem submetidos ao CA, após um período de abstinência (44 dias), apresentaram maior atividade locomotora que os animais controles. Isso pode ser explicado pela natureza estimulante da cocaína, a qual provoca aumento da atividade locomotora (Mañas-Padilla *et al.*, 2020). No entanto, é importante destacar que se trata de um modelo animal diferente, com um protocolo distinto. Nesse caso, os camundongos receberam uma dose aguda de cocaína, o que possui um padrão de resposta diferente de exposições crônicas. Em contrapartida, no presente estudo, a exposição foi indireta, via materna, durante o período gestacional, por 16 dias contínuos, o que torna a comparação entre os resultados mais complexa. Assim sendo, são muitas as diferenças metodológicas entre esses estudos, como: a quantidade da cocaína presente nas amostras de *crack*, diferentes espécies de roedores, tempo de abstinência de animais, via de exposição às drogas e o momento da exposição.

Além disso, foi possível observar que o número de *rearing* diminuiu nas fêmeas do grupo exposto ao *crack* e tratado com CBD em comparação ao grupo das fêmeas controle tratadas com CBD, indicando que, possivelmente, a interação do CBD com o *crack* contribuiu para a diminuição do comportamento exploratório. O padrão oposto foi verificado entre os machos, o que pode indicar um efeito diferente do CBD em relação aos sexos. O grupo dos machos expostos ao *crack* e tratados com salina apresentou menor número de *rearing* em comparação ao grupo dos machos expostos ao *crack* e tratados com CBD, indicando que o CBD foi capaz de reverter parcialmente esse comportamento e aumentar a atividade exploratória do animal. De forma similar, Gáll *et al.* (2020) evidenciaram que, ao tratar ratos Wistar machos submetidos a um modelo de estresse crônico com CBD (10 mg/kg, via intraperitoneal), houve um aumento no número de *rearing*. No entanto, segundo Pacheco *et al.* (2021), não foi observada diferença significativa no número de cruzamentos e de *rearing*

entre os grupos expostos ao *crack*, indicando que a exposição pré-natal ao *crack* pode ter efeitos diferenciados entre os sexos, influenciando o comportamento exploratório de maneira distinta.

7.2 Depressão

A depressão é uma das comorbidades mais associadas aos usuários de *crack* (Paiva *et al.*, 2017). Por serem parte de uma comunidade marginalizada essas pessoas não apenas sofrem com os impactos do vício, como também são negligenciadas em relação ao tratamento dos comportamentos depressivos (Duailibi *et al.*, 2008; Paiva *et al.*, 2017), agravados pela quebra de vínculos familiares, que frequentemente contribui para o isolamento social e a intensificação do quadro depressivo (Pachado *et al.*, 2018). De forma semelhante, a depressão é observada em humanos usuários de *crack*, também é possível analisar comportamentos do tipo depressivos em animais expostos ao *crack* e à cocaína em modelos animais (Ledesma, Manzanedo e Aguilar, 2021; Pacheco *et al.*, 2021).

Para a avaliação do comportamento tipo depressivo em nosso estudo foi utilizado o TNF, um dos testes mais utilizados para avaliar comportamento do tipo depressivo em roedores, ele mede o desespero do animal ao ser colocado em uma situação estressante na qual não há possibilidade de escape (Porsolt, Pichon e Jalfre, 1977). Nesse teste, o tempo que o animal passa em imobilidade na água é o critério de avaliação do comportamento do tipo depressivo (Pacheco *et al.*, 2021). No entanto, tem-se discutido no meio científico acerca da validade desse teste, isto é, se ela realmente representa um comportamento do tipo depressivo (Molendijk e Kloet, de, 2015). De fato, o comportamento imóvel do animal pode ser interpretado de maneiras distintas, uma delas sendo uma estratégia de sobrevivência na qual o animal poupa energia ao perceber que não há como fugir (Harro, 2019), ou ainda como uma forma de enfrentamento do estresse (Commons *et al.*, 2017) ou mesmo como um comportamento aprendido do animal, que identificou que após certo período de tempo ele será retirado da água (Yahav *et al.*, 2015). No entanto, o TNF ainda é considerado o padrão ouro em estudos de depressão e possui validade na triagem de antidepressivos, o que justifica o seu uso na ausência de um teste mais robusto (Brandwein *et al.*, 2023). Adicionalmente, uma alternativa é combinar o TNF com outros métodos, como o teste de preferência à sacarose e o desamparo aprendido, seguido de análises de biomarcadores (Becker, Pinhasov e Ornoy, 2021).

Nossos resultados, em consonância com os dados de Pacheco *et al.* (2021), apontam

que tanto as fêmeas quanto os machos expostos ao *crack* e tratados com salina apresentaram uma menor latência para a imobilidade e um maior tempo total de imobilidade em comparação ao grupo controle, evidenciando um comportamento tipo depressivo. Em um estudo conduzido por Barbosa Méndez e Salazar-Juárez (2019), ratos Wistar machos foram submetidos a administração intraperitoneal de cocaína ou salina e passaram pelo TNF. Foi observado que os animais que receberam cocaína passaram mais tempo imóveis em comparação ao grupo que recebeu salina, o que configura um comportamento tipo depressivo que também corrobora com os nossos resultados.

Adicionalmente, foi possível observar que os animais machos expostos ao *crack* e tratados com CBD apresentaram uma maior latência para a imobilidade em comparação ao grupo de machos expostos ao *crack* e tratados com salina, indicando uma potencial ação antidepressiva do CBD (Oberbarnscheidt e Miller, 2020). O estudo conduzido por Bis-Humbert, García-Cabrerizo, García-Fuster (2021) demonstrou a eficácia do uso do CBD em animais que receberam injeções de cocaína, bloqueando o comportamento do tipo depressivo analisado pelo TNF. Novamente, os resultados em questão são consistentes com os dados obtidos durante a realização do atual estudo. Além disso, houve uma diferença sexo-dependente, onde as fêmeas do grupo exposto e tratado com salina apresentaram uma imobilidade total maior em comparação com o grupo de machos expostos ao *crack* e tratados com CBD, indicando uma potencial ação antidepressiva sinérgica do CBD associado sexo.

7.3 Déficit cognitivo

Por fim, foi realizado o teste de evitação passiva SD para avaliar os efeitos da exposição pré-natal ao *crack* na consolidação da memória de longo prazo. É esperado que 24h após levarem o choque, os animais saudáveis lembrem e não desçam da plataforma. No entanto, nossos resultados não demonstraram diferença significativa para nenhum dos grupos experimentais. Contrariamente, Pacheco *et al.* (2021) demonstraram que os machos expostos ao *crack* no período pré-natal apresentaram um tempo de latência menor para descer da plataforma, indicando uma alteração na consolidação da memória, em comparação aos controles ($p < 0,05$). Esses achados sugerem que a exposição ao *crack* durante a gestação pode prejudicar a memória de longo prazo dos filhotes, evidenciado pela diminuição do tempo de retenção após o choque no teste.

A falta de diferença significativa nos nossos resultados indica que a exposição crônica e indireta ao *crack* durante o período pré-natal não exerceu influência na consolidação da

memória. Novamente, é possível que a amostra de *crack* utilizada apresente um teor mais baixo de cocaína que as de outros estudos, e um maior nível de contaminação.

7.4 Limitações do estudo

O presente estudo enfrentou algumas limitações que restringiram a amplitude das análises realizadas: 1) em relação à investigação de comportamento do tipo depressivo, não foi possível a execução de outros testes comportamentais como o teste de preferência à sacarose; 2) a cromatografia do *crack* e do CBD, uma etapa relevante para maior aprofundamento na caracterização do composto, e identificação do teor de cocaína e de CBD contidos no *crack* e no óleo *full spectrum* utilizado respectivamente, não pôde ser realizada; 3) só foi testada, respectivamente, uma concentração de dose para o *crack* e um para CBD. Acredita-se que é possível que diferentes concentrações levem a efeitos distintos, e ajudem a ampliar a elucidação dos resultados encontrados; 4) também não se avaliou o ciclo estral das fêmeas diariamente, o que poderia ajudar a explicar parte dos efeitos relacionados as fêmeas serem distintos dos vistos em machos.

8 CONCLUSÃO

O presente estudo revelou que a exposição aos produtos da pirólise do *crack* durante o período gestacional foi capaz de causar alterações comportamentais na prole F1, com efeitos distintos entre os sexos dos animais. Foi constatado que a prole das ratas expostas ao *crack* apresentou comportamento tipo ansioso e depressivo nos testes comportamentais e que o tratamento oral com óleo de CBD foi capaz de atenuar parcialmente esses efeitos, demonstrando um potencial terapêutico para as comorbidades vinculadas à exposição ao *crack*. No entanto, são necessários estudos adicionais acerca do mecanismo de ação do CBD e de sua influência na atenuação dos efeitos negativos do *crack*, de modo a proporcionar uma nova abordagem de tratamento para os indivíduos afetados pelo uso dessa substância.

REFERÊNCIAS

ADINOFF, B. Neurobiologic processes in drug reward and addiction. **Harvard Review of Psychiatry**, nov. 2004.

AGHAMOHAMMADI, A.; ZAFARI, M. *Crack* abuse during pregnancy: Maternal, fetal and neonatal complication. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 29, n. 5, p. 795–797, 3 mar. 2016.

ANDRE, C. M.; HAUSMAN, J. F.; GUERRIERO, G. Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules. **Frontiers in Plant Science**, v. 7, n. FEB2016, 4 fev. 2016.

DUAILIBI, L. B.; RIBEIRO, M.; LARANJEIRA, R. Profile of cocaine and *crack* users in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 4, p. 545–557, 2008.

BARBEE, B. R.; GOURLEY, S. L. Brain systems in cocaine abstinence-induced anxiety-like behavior in rodents: A review. **Addiction Neuroscience**, v. 2, 1 jun. 2022.

BARBOSA MÉNDEZ, S.; SALAZAR-JUÁREZ, A. Mirtazapine attenuates anxiety- and depression-like behaviors in rats during cocaine withdrawal. **Journal of Psychopharmacology**, 2019.

BASTOS, I.; BERTONI, N. **Pesquisa Nacional Sobre O Uso De Crack**: Quem são os usuários de *crack* e/ou similares do Brasil? Quantos são nas capitais brasileiras? Rio de Janeiro: Editora ICICT/Fiocruz, 2014.

BELL, G. L.; LAU, K. Perinatal and neonatal issues of substance abuse. **Pediatric Clinics of North America**, v. 42, n. 2, p. 261–281, 1995.

BERGAMASCHI, M. M. *et al.* Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, n. 6, p. 1219–1226, maio 2011.

BERMUDEZ-SILVA, F. J.; CARDINAL, P.; COTA, D. The role of the endocannabinoid system in the neuroendocrine regulation of energy balance. **Journal of Psychopharmacology**, jan. 2012.

BIS-HUMBERT, C.; GARCÍA-CABRERIZO, R.; GARCÍA-FUSTER, M. J. Antidepressant-like effects of cannabidiol in a rat model of early-life stress with or without adolescent cocaine exposure. **Pharmacological Reports**, v. 73, n. 4, p. 1195–1202, 1 ago. 2021.

BONINI, S. A.; PREMOLI, M.; TAMBARO, S.; KUMAR, A.; MACCARINELLI, G.; MEMO, M.; MASTINU, A. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal of Ethnopharmacology**, 5 dez. 2018.

BOORMAN, E.; ZAJKOWSKA, Z.; AHMED, R. *et al.* Crosstalk between endocannabinoid and immune systems: a potential dysregulation in depression? **Psychopharmacology**, v. 233, p. 1591–1604, 2016.

BREIJYEH, Z.; JUBEH, B.; BUFO, S. A.; KARAMAN, R.; SCRANO, L. Cannabis: A Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. **Toxins**, v. 13, n. 2, 1 fev. 2021.

BRYDA, E. C. The Mighty Mouse: The Impact of Rodents on Advances in Biomedical Research. **Missouri Medicine**, v. 110, n. 3, p. 207–211, 2013.

CALPE-LÓPEZ, C.; PILAR GARCÍA-PARDO, M.; AGUILAR, M. A. Cannabidiol treatment might promote resilience to cocaine and methamphetamine use disorders: A review of possible mechanisms. **Molecules**, v. 24, n. 14, 16 jul. 2019.

CAMPOS, A. C.; MOREIRA, F. A.; GOMES, F. V.; BEL, E. A. DEL; GUIMARÃES, F. S. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 367, n. 1607, p. 3364–3378, 5 dez. 2012.

CESTONARO, C.; MENOZZI, L.; TERRANOVA, C. Infants of Mothers with Cocaine Use: Review of Clinical and Medico-Legal Aspects Children. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, 1 jan. 2022.

COHEN, K.; WEIZMAN, A.; WEINSTEIN, A. Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health Clinical Pharmacology and Therapeutics. **Nature Publishing Group**, 1 maio 2019.

CORNISH, J. W.; O'BRIEN, C. P. *CRACK COCAINE ABUSE: An Epidemic with Many Public Health Consequences*. **Annual Reviews Public Health**, v. 17, n. 17, p. 259–73, 1996.

CRISTINO, L.; BISOGNO, T.; MARZO, V. DI. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. **Nature Reviews Neurology**, v. 16, n. 1, p. 9–29, 1 jan. 2020.

CROCQ, M.-A. Historical and cultural aspects of man's relationship with addictive drugs. **Dialogues Clin Neurosci**, 2007.

CRUZ, A. P. M.; FREIT, F.; GRAEFF, F. G.; FREI, F. Ethopharmacological Analysis of Rat Behavior on the Elevated Plus-Maze. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 1994.

D'AVILA, F. B.; LIMBERGER, R. P.; FRÖEHLICH, P. E. Cocaine and *crack* cocaine abuse by pregnant or lactating mothers and analysis of its biomarkers in meconium and breast milk by LC–MS—A review. **Clinical Biochemistry**, 1 set. 2016.

DEVANE, W. A.; DYSARZ, F. A.; JOHNSON, M. R.; MELVIN, L. S.; HOWLETT, A. C. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. **Molecular Pharmacology**, v. 34, n. 5, p. 605–613, nov. 1988.

EFRON, D.; TAYLOR, K. Medicinal Cannabis for Paediatric Developmental, Behavioural and Mental Health Disorders. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 8, 1 abr. 2023.

FABRIS, D.; CARVALHO, M. C.; BRANDÃO, M. L.; PRADO, W. A.; ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A.; OLIVEIRA, A. R. DE; LOVICK, T. A.; GENARO, K. Sex-dependent differences in the anxiolytic-like effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. **Journal of Psychopharmacology**, v. 36, n. 12, p. 1371–1383, 1 dez. 2022.

FALCK, Russel S.; WANG, Jianmin; SIEGAL, Harvey A.; CARLSON, Robert G. Current physical health problems and their predictors among a community sample of crack-cocaine smokers in Ohio. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 35, n. 4, p. 471-478, 2003.

FIGUEIREDO CERQUEIRA, M. M. DE; CASTRO, M. M. L.; VIEIRA, A. A.; KUROSAWA, J. A. A.; AMARAL JUNIOR, F. L. DO; SIQUEIRA MENDES, F. DE C. C. DE; SOSTHENES, M. C. K. Comparative analysis between Open Field and Elevated Plus Maze tests as a method for evaluating anxiety-like behavior in mice. **Heliyon**, v. 9, n. 4, 1 abr. 2023.

GÁLL, Z.; FARKAS, S.; ALBERT, Á.; FERENCZ, E.; VANCEA, S.; URKON, M.; KOLCSÁR, M. Effects of chronic cannabidiol treatment in the rat chronic unpredictable mild stress model of depression. **Biomolecules**, v. 10, n. 5, 1 maio 2020.

GALLEGO-LANDIN, I.; GARCÍA-BAOS, A.; CASTRO-ZAVALA, A.; VALVERDE, O. Reviewing the Role of the Endocannabinoid System in the Pathophysiology of Depression. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 6 dez. 2021.

GONZALEZ-CUEVAS, G.; MARTIN-FARDON, R.; KERR, T. M.; STOUFFER, D. G.; PARSONS, L. H.; HAMMELL, D. C.; BANKS, S. L.; STINCHCOMB, A. L.; WEISS, F. Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use: preclinical proof of principle. **Neuropsychopharmacology**, v. 43, n. 10, p. 2036–2045, 1 set. 2018.

HAMID, A. The developmental cycle of a drug epidemic: The cocaine smoking epidemic of 1981-1991†. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 24, n. 4, p. 337–348, 1992.

HANDLEY, S. L.; MITHANI, S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. **Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol**, v. 327, p. 1–5, 1984.

HASBI, A.; MADRAS, B. K.; GEORGE, S. R. Endocannabinoid System and Exogenous Cannabinoids in Depression and Anxiety: A Review. **Brain Sciences**, 1 fev. 2023.

HESS, A. R. B.; ALMEIDA, R. M. M. DE. Female *Crack* Cocaine Users Under Treatment At Therapeutic Communities In Southern Brazil: Characteristics, Pattern Of Consumption, And Psychiatric Comorbidities. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 41, n. 4, p. 369–374, 1 out. 2019.

HETTEMA, J. M.; NEALE, M. C.; KENDLER, K. S. Reviews and Overviews A Review and Meta-Analysis of the Genetic Epidemiology of Anxiety Disorders. **Am J Psychiatry**, 2001.

HEYSER, C. J.; MOLINA, V. A.; PATIA SPEAR, L. A Fostering Study of the Effects of Prenatal Cocaine Exposure: I. **Maternal Behaviors**, 1992.

HIRSCHEL, J.; BARCOS-MUNOZ, F.; CHALARD, F.; CHIODINI, F.; EPINEY, M.; FLUSS, J.; ROUGEMONT, A. L. Perinatal Arterial Ischemic Stroke: How Informative Is The Placenta? **Virchows Archiv**, 2024.

HUESTIS, M. A.; SOLIMINI, R.; PICHINI, S.; PACIFICI, R.; CARLIER, J.; BUSARDÒ, F. P. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. **Current Neuropharmacology**, v. 17, n. 10, p.

974–989, 3 jun. 2019.

JACKSON, N. J.; ISEN, J. D.; KHODDAM, R.; IRONS, D.; TUVBLAD, C.; IACONO, W. G.; MCGUE, M.; RAINE, A.; BAKER, L. A. Impact of adolescent marijuana use on intelligence: Results from two longitudinal twin studies. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 113, n. 5, p. E500–E508, 2 fev. 2016.

JAMSHIDI-KIA, F.; LORIGOOINI, Z.; AMINI-KHOEI, H. Medicinal plants: Past history and future perspective. **Journal of Herb Med Pharmacology**, v. 7, n. 1, p. 1–7, 2018.

JONES, N. A.; GLYN, S. E.; AKIYAMA, S.; HILL, T. D. M.; HILL, A. J.; WESTON, S. E.; BURNETT, M. D. A.; YAMASAKI, Y.; STEPHENS, G. J.; WHALLEY, B. J.; WILLIAMS, C. M. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. **Seizure**, v. 21, n. 5, p. 344–352, jun. 2012.

JONES, N. A.; HILL, A. J.; SMITH, I.; BEVAN, S. A.; WILLIAMS, C. M.; WHALLEY, B. J.; STEPHENS, G. J. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 332, n. 2, p. 569–577, fev. 2010.

KARCH, S. B. Cocaine: History, Use, Abuse. **Journal Of The Royal Society Of Medicine**, v. 92, p. 393–397, 1999.

KEARNEY, M. H.; MURPHY, S.; ROSENBALJM, M. MOTHERING ON *CRACK* COCAINE: A GROUNDED THEORY ANALYSIS. **Social Science & Medicine**, v. 38, n. 2, p. 351–361, 1994.

KESSLER, F.; PECHANSKY, F. Uma visão psiquiátrica sobre o fenômeno do *crack* na atualidade: A psychiatric view on the *crack* phenomenon nowadays. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 2, p. 96–98, 2008.

KHAN, H. Medicinal Plants in Light of History: Recognized Therapeutic Modality. **Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 19, n. 3, p. 216–219, 2014.

KRAEUTER, A. K.; GUEST, P. C.; SARNYAI, Z. The Open Field Test for Measuring Locomotor Activity and Anxiety-Like Behavior. **Methods in Molecular Biology**, v. 1916, p. 99–103, 2019.

KRAWCZYK, N.; FILHO, C. L. V.; BASTOS, F. I. The interplay between drug-use behaviors, settings, and access to care: A qualitative study exploring attitudes and experiences of *crack* cocaine users in Rio de Janeiro and São Paulo, Brazil. **Harm Reduction Journal**, v. 12, n. 1, 6 ago. 2015.

KUMAR, V.; BHAT, Z. A.; KUMAR, D. Animal models of anxiety: A comprehensive review. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 68, n. 2, p. 175–183, set. 2013.

LAPRAIRIE, R. B.; BAGHER, A. M.; KELLY, M. E. M.; DENOVAN-WRIGHT, E. M. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. **British**

Journal of Pharmacology, v. 172, n. 20, p. 4790–4805, 1 out. 2015.

LEDESMA, J. C.; MANZANEDO, C.; AGUILAR, M. A. Cannabidiol prevents several of the behavioral alterations related to cocaine addiction in mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 111, 20 dez. 2021.

LEE, J. L. C.; BERTOGLIO, L. J.; GUIMARÃES, F. S.; STEVENSON, C. W. Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. **British Journal of Pharmacology**, v. 174, p. 3242, 2017.

LEGIDO, A.; CLANCY, R. R.; SPITZER, A. R.; FINNEGAN, L. P.; CHILDREN, T.; OF PHILADELPHIA, H.; JEFFERSON, T. Electroencephalographic and Behavioral-State Studies in Infants of Cocaine-Addicted Mothers. **Divisions of Neurology**, 1992.

LI, C. *et al.* Exploratory factor analysis of shared and specific genetic associations in depression and anxiety. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 126, 30 ago. 2023.

LOPES, C. S.; HELLWIG, N.; E SILVA, G. D. A.; MENEZES, P. R. Inequities in access to depression treatment: Results of the Brazilian National Health Survey - PNS International Journal for Equity in Health. **BioMed Central Ltd.**, 17 nov. 2016.

LOWE, H.; TOYANG, N.; STEELE, B.; BRYANT, J.; NGWA, W. The endocannabinoid system: A potential target for the treatment of various diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, 1 set. 2021.

MACKIE, K. Distribution of Cannabinoid Receptors in the Central and Peripheral Nervous System. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 168, p. 299–325, 2005.

MAMEDOV, N. Medicinal Plants Studies: History, Challenges and Prospective. **Medicinal & Aromatic Plants**, v. 01, n. 08, 2012.

MAÑAS-PADILLA, M. C.; ÁVILA-GÁMIZ, F.; GIL-RODRÍGUEZ, S.; LADRÓN DE GUEVARA-MIRANDA, D.; RODRÍGUEZ DE FONSECA, F.; SANTÍN, L. J.; CASTILLA-ORTEGA, E. Persistent changes in exploration and hyperactivity coexist with cognitive impairment in mice withdrawn from chronic cocaine. **Physiology and Behavior**, v. 240, 15 out. 2021.

MAÑAS-PADILLA, M. C.; GIL-RODRÍGUEZ, S.; SAMPEDRO-PIQUERO, P.; ÁVILA-GÁMIZ, F.; RODRÍGUEZ DE FONSECA, F.; SANTÍN, L. J.; CASTILLA-ORTEGA, E. Remote memory of drug experiences coexists with cognitive decline and abnormal adult neurogenesis in an animal model of cocaine-altered cognition. **Addiction Biology**, v. 26, n. 2, 1 mar. 2020.

MARCHI, N. C. *et al.* Crack-Cocaine users have less family cohesion than alcohol users. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 39, n. 4, p. 346–351, 1 out. 2017.

MARCONDES, F K; BIANCHI, F. J.; TANNO, A. P. Determination Of The Estrous Cycle Phases Of Rats: Some Helpful Considerations. **Braz. J. Biol.**, 2002.

MATIJASEVICH, A.; FAISAL-CURY, A.; GIACOMINI, I.; RODRIGUES, J. DE S.; CASTRO, M. C.; CARDOSO, M. A. Maternal depression and offspring mental health at age 5: MINA-Brazil cohort study. **Revista de Saúde Pública**, v. 57, n. Supl.2, p. 1–13, 30 nov. 2023.

MELLO-SCHIER, A. R.; DE OLIVEIRA RIBEIRO, N. P.; COUTINHO, D. S.; MACHADO, S.; ARIAS-CARRIÓN, O.; CRIPPA, J. A.; ZUARDI, A. W.; NARDI, A. E.; SILVA, A. C. Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: a chemical compound of *Cannabis sativa*. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**, v. 13, n. 6, p. 953-960, 2014.

MENESES-GAYA, C. DE; CRIPPA, J. A.; HALLAK, J. E.; MIGUEL, A. Q.; LARANJEIRA, R.; BRESSAN, R. A.; ZUARDI, A. W.; LACERDA, A. L. Cannabidiol for the treatment of *crack*-cocaine craving: an exploratory double-blind study. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 43, n. 5, p. 467–476, 2021.

MIGUEL, A. Q. C. *et al.* Contingency management targeting abstinence is effective in reducing depressive and anxiety symptoms among *crack* cocaine-dependent individuals. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 25, n. 6, p. 466–472, 1 dez. 2017.

MYERS, P. L. Humanizing folk devils using ethnography. **Journal of Ethnicity in Substance Abuse**, v. 17, n. 1, p. 64–78, 2 jan. 2018.

NAVEEN, V.; FELIC, S.; ASWIN, A. V.; ARUL PRAKASAM, K. C. A review on current understanding, clinical manifestations, and therapeutic approaches of anxiety disorders: review article. **Journal of Pharma Insights and Research**, [s.l.], v. 2, n. 5, p. 173–181, 2024.

OBERBARNSCHEIDT, T.; MILLER, N. S. The Impact of Cannabidiol on Psychiatric and Medical Conditions. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 12, n. 7, p. 393–403, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Mental disorders. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>. Acesso em: 21 mar. 2024.

OPALEYE, E. S.; NOTO, A. R.; LOCATELLI, D. P.; AMATO, T. DE C.; BEDENDO, A. **II Relatório Brasileiro sobre Drogas**. Brasília: Ministério da Justiça e Segurança Pública/Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas e Gestão de Ativos, 2021.

PACHADO, M. P.; SCHERER, J. N.; GUIMARÃES, L. S. P.; DIEMEN, L.; PECHANISKY, F.; KESSLER, F. H. P.; ALMEIDA, R. M. M. Markers for severity of problems in interpersonal relationships of crack cocaine users from a Brazilian multicenter study. **Psychiatry Q**, v. 89, p. 923–936, 2018.

PACHECO, A. L. D. *et al.* Maternal *crack* cocaine use in rats leads to depressive- and anxiety-like behavior, memory impairment, and increased seizure susceptibility in the offspring. **European Neuropsychopharmacology**, v. 44, p. 34–50, 1 mar. 2021.

PAIVA, C. B.; FERREIRA, I. B.; LÚCIA BOSA, V.; CORRÊA, J.; NARVAEZ, M. Depression, anxiety, hopelessness and quality of life in users of cocaine/*crack* in outpatient

treatment. **Trends Psychiatry Psychother**, 2017.

PALAMAR, J. J.; OMPAD, D. C. Demographic and socioeconomic correlates of powder cocaine and *crack* use among high school seniors in the United States. **American Journal of Drug and Alcohol Abuse**, v. 40, n. 1, p. 37–43, 2014.

PARCIANELLO, R. R.; MARDINI, V.; CERESÉR, K. M. M.; LANGLEBEN, D. D.; XAVIER, F.; ZAVASCHI, M. L. S.; RHODE, L. A. P.; PECHANSKY, F.; GUBERT, C.; SZOBOT, C. M. Increased cocaine and amphetamine-regulated transcript cord blood levels in the newborns exposed to *crack* cocaine in utero. **Psychopharmacology**, v. 235, n. 1, p. 215–222, 1 jan. 2018.

PAULUS, V.; BILLIEUX, J.; BENYAMINA, A.; KARILA, L. Cannabidiol in the context of substance use disorder treatment: A systematic review. **Addictive Behaviors**, 1 set. 2022.

PEREIRA, C. M.; PACAGNELLA, R. C.; PARPINELLI, M. A.; ANDREUCCI, C. B.; ZANARDI, D. M.; SOUZA, R.; ANGELINI, C. R.; SILVEIRA, C.; CECATTI, J. G. Drug use during pregnancy and its consequences: A nested case control study on severe maternal morbidity. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v. 40, n. 9, p. 518–526, 2018.

PETROVSKA, B. B. Historical review of medicinal plants' usage. **Pharmacognosy Reviews**, v. 6, n. 11, p. 1–5, jan. 2012.

PORSOLT, R. D.; ANTON, G.; BLAVET, N.; JALFRE, M. Behavioural Despair In Rats: A New Model Sensitive To Antidepressant Treatments. **European Journal of Pharmacology**, 1978.

POILEY, A. M. A systemic method of breeder rotation for non-inbred laboratory animal colonies. **Proceedings of the Animal Care Panel**, v. 10, n. 4, p. 159-166, 1960.

REINO, A. J.; LAWSON, W. Upper airway distress in crack-cocaine users. **Otolaryngology Head and Neck Surgery**, Nova Iorque, v. 109, n. 6, p. 937-940, 1993.

RODRIGUES, L. A.; CAROBA, M. E. S.; TABA, F. K.; FILEV, R.; GALLASSI, A. D. Evaluation of the potential use of cannabidiol in the treatment of cocaine use disorder: A systematic review. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 196, 1 set. 2020.

ROGLIO, V. S. *et al.* Prediction of attempted suicide in men and women with *crack*-cocaine use disorder in Brazil. **PLoS ONE**, v. 15, n. 5, 1 maio 2020.

ROMERO-NOREÑA, Andrea; CONTRERAS-MARTINEZ, Heidy Johanna; MENDIVIL-PEREZ, Miguel. Toxicology of anhydroecgonine methyl ester: A systematic review of a cocaine pyrolysis product. **Toxicology Reports**, v. 13, p. 101690, 11 jul. 2024.

ROSÁRIO, B. D. A.; NAZARÉ, M. D. F. S. DE; ESTADELLA, D.; RIBEIRO, D. A.; VIANA, M. D. B. Behavioral and neurobiological alterations induced by chronic use of *crack* cocaine. **Reviews in the Neurosciences**, v. 31, n. 1, p. 59–75, 1 jan. 2020.

ROSEN, J. B.; SCHULKIN, J. Hyperexcitability: From normal fear to pathological anxiety and trauma. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 16, p. 727054, 2022.

SABOGAL-CARMONA, J. S.; URREGO-NOVOA, J. R. Quantifying the chemical composition of *crack*-cocaine (bazuco) samples seized in Colombia during the first half of 2010. **Rev. Salud Pública**, v. 14, n. 6, 2012.

SALES, A. J.; FOGAÇA, M. V.; SARTIM, A. G.; PEREIRA, V. S.; WEGENER, G.; GUIMARÃES, F. S.; JOCA, S. R. L. Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. **Molecular Neurobiology**, v. 56, n. 2, p. 1070–1081, 1 fev. 2019.

SAMPSON, P. B. Phytocannabinoid Pharmacology: Medicinal Properties of Cannabis sativa Constituents Aside from the “big Two”. **Journal of Natural Products**, 22 jan. 2021.

SANTOS, J. F. DOS; MELO BASTOS CAVALCANTE, C. DE; BARBOSA, F. T.; GITAÍ, D. L. G.; DUZZIONI, M.; TILELLI, C. Q.; SHETTY, A. K.; CASTRO, O. W. DE. Maternal, fetal and neonatal consequences associated with the use of *crack* cocaine during the gestational period: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, 1 set. 2018.

SCHENKER, S.; YANG, Y.; JOHNSON, R. F.; DOWNING, J. W.; SCHENKEN, R. S.; HENDERSON, G. I.; KING, T. S.; ANTONIO, S. The transfer of cocaine and its metabolites across the term human placenta. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, mar. 1993.

SCOTTI REQUENA, S.; ALVES ASSUMPÇÃO, T.; MESQUITA PERES, C. H.; VIDOTTO CERQUEIRA, A.; LOCH, A. A.; LI, W.; REAVLEY, N. J. Cultural adaptation of the mental health first aid guidelines for depression in Brazil: a Delphi expert consensus study. **BMC Psychiatry**, v. 23, n. 1, 1 dez. 2023.

SERINO, Dana; PETERSON, Bradley S.; ROSEN, Tove S. Psychological Functioning of Women Taking Illicit Drugs during Pregnancy and the Growth and Development of Their Offspring in Early Childhood. **Journal of Dual Diagnosis**, v. 14, n. 3, p. 158–170, 2018.

SHANNON, S.; LEWIS, N.; LEE, H.; HUGHES, S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. **The Permanente Journal**, v. 23, p. 18–041, 2019.

SHBIRO, L.; HEN-SHOVAL, D.; HAZUT, N.; RAPPS, K.; DAR, S.; ZALSMAN, G.; MECHOULAM, R.; WELLER, A.; SHOVAL, G. Effects of cannabidiol in males and females in two different rat models of depression. **Physiology and Behavior**, v. 201, p. 59–63, 15 mar. 2019.

SHINDE, M.; BAIS, S.; DEVMARE, D. Review on standardization of herbal drug and formulation. **International Journal of Pharmacognosy and Life Science**, v. 4, n. 1, p. 20–24, 1 jan. 2023.

SILVA-JÚNIOR, E. A. DA; MEDEIROS, W. M. B.; TORRO, N.; SOUSA, J. M. M. DE; ALMEIDA, I. B. C. M. DE; COSTA, F. B. DA; PONTES, K. M.; NUNES, E. L. G.; ROSA, M. D. DA; ALBUQUERQUE, K. L. G. D. DE. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 44, 2022.

SILVEIRA, K. L.; OLIVEIRA, M. M.; ALVES, P. F. Fatores associados à fissura em usuários de *crack*: **SMAD Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas (Edição em Português)**, v. 13, n. 2, p. 109–114, 27 ago. 2018.

SINGER, L.; ARENDT, R.; MINNES, S.; FARKAS, K.; YAMASHITA, T.; KLIEGMAN, R. Increased Psychological Distress in Post-Partum, Cocaine-Using Mothers. **Journal of Substance Abuse**, v. 7, n. 2, p. 165–174, 1995.

SOUZA-SILVA, E.; ALVES, R.; SIMON, K.; HUEZA, I. Crack cocaine smoke on pregnant rats: Maternal evaluation and teratogenic effect. **Human & Experimental Toxicology**, v. 39, n. 4, p. 411–422, 2020.

STERK, C. E.; ELIFSON, K. W.; DEPADILLA, L. Neighbourhood structural characteristics and *crack* cocaine use: Exploring the impact of perceived neighbourhood disorder on use among African Americans. **International Journal of Drug Policy**, v. 25, n. 3, p. 616–623, 2014.

SUDAI, E.; CROITORU, O.; SHALDUBINA, A.; ABRAHAM, L.; GISPAN, I.; FLAUMENHAFT, Y.; ROTH-DERI, I.; KINOR, N.; AHARONI, S.; BEN-TZION, M.; YADID, G. High cocaine dosage decreases neurogenesis in the hippocampus and impairs working memory. **Addiction Biology**, v. 16, n. 2, p. 251–260, abr. 2011.

UDOC. World Drug Report 2023. **United Nations Publications**, 2023.

URITS, I. B.; CHARIPOVA, K.; GRESS, K.; LI, N.; BERGER, A. A.; CORNETT, E. M.; KASSEM, H.; NGO, A. L.; KAYE, A. D.; VISWANATH, O.; ISRAEL, B. Adverse Effects of Recreational and Medical Cannabis. **Psycho Pharmacology Bulletin**, 2021.

VEIT, W.; BROWNING, H. Hominin life history, pathological complexity, and the evolution of anxiety. **Behavioral and Brain Sciences**, v. 46, p. e79, 2023.

VIVEROS, M. P.; LLORENTE, R.; SUAREZ, J.; LLORENTE-BERZAL, A.; LÓPEZ-GALLARDO, M.; RODRIGUEZ DE FONSECA, F. The endocannabinoid system in critical neurodevelopmental periods: Sex differences and neuropsychiatric implications. **Journal of Psychopharmacology**, v. 26, n. 1, p. 164–176, jan. 2012.

XAVIER, D. M.; GOMES, G. C.; RIBEIRO, J. P.; MOTA, M. S.; ALVAREZ, S. Q. Use of *crack* in pregnancy: Repercussions for the newborn. **Investigacion y Educacion en Enfermeria**, v. 35, n. 3, p. 260–267, 2017.

YAMAGUCHI, E. T.; CARDOSO, M. M. S. C.; TORRES, M. L. A.; ANDRADE, A. G. DE. Drogas de abuso e gravidez Drug abuse during pregnancy. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 35, n. 1, p. 44–47, 2008.

YANKELEVITCH-YAHAV, R.; FRANKO, M.; HULY, A.; DORON, R. The forced swim test as a model of depressive-like behavior. **Journal of Visualized Experiments**, v. 2015, n. 97, 2 mar. 2015.

YPSILANDIS, P.; POLITOU, M.; ANAGNOSTOPOULOS, C.; KORTSARIS, A.; SIMOPOULOS, C. A rat model of cigarette smoke abuse liability. **Comparative Medicine**, v.

62, p. 395–399, 2012.

ANEXO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada “*Efeitos do canabidiol sobre as alterações neuropsicofarmacológicas em mães e filhotes expostos ao crack durante período gestacional*”, registrada com o nº **28/2021**, sob a responsabilidade do pesquisador **Prof. Dr. Olagide Wagner de Castro**, que envolve a utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), **para fins de pesquisa científica**, 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 da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Alagoas (CEUA/UFAL), em reunião de 30 de junho de 2022.

Vigência da autorização	16.08.2022 a 16.08.2026
Espécie/linhagem/raça	Rato Wistar
Nº de animais	200
Peso/idade	150g – 300 g / 60 – 90 dias
Sexo	Machos e fêmeas
Origem / Local de manutenção	Biotério Central da Ufal / LNFI - ICBS
Colaboradores	Jucilene Santos, Amanda Pacheco, Igor Melo, Maisa Costa, Yngrid Santos, Fernanda Souza, Bianca Silva, Keila Oliveira, Milenna Reiter, Kellyson Oliveira e Noemi Torres.

Maceió, 15 de agosto de 2022.



Documento assinado digitalmente
LAZARO WENDER OLIVEIRA DE JESUS
Data: 15/08/2022 19:05:56-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Lázaro Wender Oliveira de Jesus
Coordenador da CEUA
SIAPE 1265581