

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

**Canabidiol como tratamento na redução de ansiedade em
tilápia-do-nilo (*Oreochromis niloticus*)**

Gabriel Correia Machert

Percília Cardoso Giaquinto

Botucatu - SP

2025

Gabriel Correia Machert

**Canabidiol como tratamento na redução de ansiedade em
tilápia-do-nilo (*Oreochromis niloticus*)**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado ao Instituto de Biociências
de Botucatu, da Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho” –
Campus de Botucatu, como parte das
exigências para a obtenção do título de
Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dra. Percília Cardoso
Giaquinto

Botucatu - SP

2025

M149c

Machert, Gabriel

Canabidiol como tratamento na redução de ansiedade em tilápia-do-nilo (*Oreochromis niloticus*) /Gabriel Machert. -- Botucatu, 2025

18 p.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado -Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu

Orientadora: Percília Cardoso Gianquinto

1. Animais Comportamento. 2. Fisiologia. 3. Ansiedade. 4. Animais aquáticos. 5. Fisiologia. 6. Canabinóides. I. Título

Gabriel Correia Machert

Canabidiol como tratamento na redução de ansiedade em tilápia-do-nilo (*Oreochromis niloticus*)

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado a Universidade Estadual Paulista, como parte das exigências para a obtenção do título de Bacharel, do curso de Graduação em Ciências Biológicas.

Botucatu, 27 de novembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

PERCILIA
CARDOSO
GIAQUINTO:
13766502824

Assinado digitalmente por PERCILIA CARDOSO
GIAQUINTO:13766502824
DN: cn=B, c=CP, ou=Brasil, ou=Secretaria da Receita
Federal do Brasil - RFB, ou=RFB, e=CPF_A3_OU=EM
BRANCO, ou=22.2306000172, O=videtec.com.br
cn=PERCILIA CARDOSO GIAQUINTO:13766502824
Razão: Este assina este documento
Localização sua localização de assinatura aqui
Data: 2025.12.23 12:33:39 -0300
Power Reader Versão: 10.1.1

Prof. Percília Cardoso Giaquinto
Afiliações



Documento assinado digitalmente
NINA PACHECO CAPELINI ALVES
Data: 01/12/2025 11:31:43-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Nina Pacheco Capelini Alves
Afiliações

Resumo

O estresse crônico exerce efeitos negativos sobre o bem-estar e a fisiologia de organismos aquáticos, podendo desencadear alterações comportamentais relacionadas ao comportamento ansioso. A tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*), além de sua relevância econômica, constitui um importante modelo experimental para estudos de neurobiologia e comportamento. O canabidiol (CBD), um fitocanabinoide não psicoativo, é apontado como um potencial agente ansiolítico em diversos modelos animais, embora seus efeitos em peixes de cultura ainda sejam pouco explorados. Este estudo investigou a influência da suplementação alimentar com CBD sobre respostas comportamentais de tilápias submetidas a estresse crônico imprevisível (ECI). Quinze indivíduos foram distribuídos em três grupos experimentais (0, 10 e 20 mg/kg de CBD na dieta) e expostos por sete dias a estressores variados. Após o ECI, foram aplicados testes comportamentais clássicos de avaliação de ansiedade: Teste de Tanque Novo (TTN) e Teste Claro-Escuro (TCE), além de monitoramento da latência alimentar. Os resultados indicaram que o CBD reduziu o aumento da latência para o consumo inicial de alimento após o início do ECI, sugerindo modulação da motivação alimentar sob estresse, embora o consumo total não tenha diferido entre grupos. No TCE, o grupo tratado com 10 mg/kg apresentou maior número de transições entre compartimentos e aumento de comportamentos de avaliação de risco, apontando para um efeito ansiolítico. No entanto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no TTN, indicando que o CBD não alterou comportamentos típicos de ansiedade aguda nesse teste. Em conjunto, os achados sugerem que o CBD exerce ação moduladora sobre comportamentos relacionados ao estresse crônico em tilápias, especialmente aqueles associados à exploração e tomada de decisão em ambientes potencialmente aversivos. Esses resultados reforçam o potencial do CBD como agente ansiolítico em peixes teleósteos e fornecem subsídios para aplicações voltadas ao bem-estar animal na aquicultura.

Palavras-chave: Animais Comportamento; Fisiologia; Ansiedade; Animais aquáticos Fisiologia; Canabinóides.

Abstract

Chronic stress negatively affects the physiology and welfare of aquatic organisms, often triggering behavioral alterations associated with anxiety-like states. The Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*), in addition to its economic relevance, is an important experimental model for neurobiological and behavioral research. Cannabidiol (CBD), a non-psychoactive phytocannabinoid, has been identified as a potential anxiolytic agent in several animal models, although its effects on farmed fish remain poorly understood. This study evaluated the influence of dietary CBD supplementation on the behavioral responses of tilapia subjected to unpredictable chronic stress (UCS). Fifteen individuals were assigned to three experimental groups (0, 10, and 20 mg/kg of CBD in the diet) and exposed for seven days to a series of varied stressors. Following UCS, classical behavioral tests for anxiety assessment were conducted: the Novel Tank Test (NTT) and the Light–Dark Test (LDT), in addition to monitoring feeding latency. The results showed that CBD reduced the increase in latency to initiate feeding after UCS onset, suggesting modulation of stress-related motivational processes, although overall food intake did not differ among groups. In the LDT, the 10 mg/kg CBD group exhibited a higher number of transitions between compartments and increased risk-assessment behaviors, indicating an anxiolytic-like effect. However, no significant differences were observed among groups in the NTT, suggesting that CBD did not alter acute anxiety-related behaviors in this context. Overall, the findings indicate that CBD modulates behavioral responses to chronic stress in tilapia, particularly those associated with environmental exploration and decision-making in aversive contexts. These results highlight CBD's potential as an anxiolytic agent in teleost fish and contribute valuable insights for aquaculture practices aimed at improving animal welfare.

Keywords: Animal behavior; Physiology; Anxiety; Aquatic animals Physiology; Cannabinoids.

Sumário

1.Introdução.....	6
2. Materiais e Métodos.....	7
2.1 Animais e delineamento experimental.....	7
2.2 Avaliação comportamental.....	8
2.3 Análise estatística.....	9
3. Resultados.....	9
3.1 Comportamento alimentar.....	9
3.2 Teste claro-escuro.....	11
3.3 Teste do novo tanque.....	12
4. Discussão.....	13
5. Referências.....	15

1.Introdução

O estresse é uma resposta fisiológica e comportamental essencial para a adaptação dos organismos frente a estímulos desafiadores. No entanto, quando prolongado ou imprevisível, pode desencadear uma série de alterações neuroendócrinas e comportamentais, com destaque para o desenvolvimento de estados emocionais negativos como a ansiedade (McEwen, 2004; Korte et al., 2005). A ansiedade, por sua vez, é caracterizada por um estado de apreensão antecipatória frente a potenciais ameaças e, em níveis elevados, pode comprometer o bem-estar e a capacidade adaptativa do indivíduo (Craske et al., 2017).

Modelos animais têm sido amplamente empregados para estudar os efeitos do estresse e avaliar estratégias terapêuticas para sua mitigação. A tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) destaca-se como uma das espécies mais relevantes na aquicultura global, devido ao seu rápido crescimento, fácil manejo e tolerância a diferentes condições ambientais (El-Sayed, 2006). Além de sua importância econômica, essa espécie também demonstra ser um ótimo modelo em estudos de comportamento e neurofisiologia, especialmente no contexto de avaliação de estresse e bem-estar animal.

Em sistemas de cultivo intensivo, tilápias são frequentemente expostas a uma variedade de estressores, como superlotação, transporte, manipulação e alterações físico-químicas da água. A exposição contínua e imprevisível a esses fatores pode resultar em estresse crônico e aumento da liberação de cortisol (Wendelaar Bonga, 1997). Esse estado afeta negativamente não apenas parâmetros fisiológicos e imunológicos, mas também comportamentais dos peixes, levando à redução da atividade exploratória, aumento de comportamentos de agressão e alteração na socialidade, todos considerados indicadores de ansiedade (Barreto et al., 2011; Galhardo & Oliveira, 2009).

Nesse contexto, substâncias com potencial ansiolítico, como o canabidiol (CBD) — um fitocanabinoide não psicoativo derivado da *Cannabis sativa* — têm despertado atenção por seus efeitos moduladores sobre o estresse e o comportamento. O CBD tem demonstrado ações ansiolíticas e neuroprotetoras em diferentes modelos animais, atuando sobre sistemas de neurotransmissão como o

serotoninérgico (5-HT_{1A}) e o endocanabinoide (Campos et al., 2012; Blessing et al., 2015; Sales et al., 2019). Embora amplamente estudado em mamíferos e em modelos como o *zebrafish*, ainda são escassos os dados sobre seus efeitos comportamentais em espécies de interesse aquícola, como a tilápia.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo investigar os efeitos do canabidiol sobre comportamentos do tipo ansioso induzidos por estresse crônico imprevisível em tilápias-do-Nilo, por meio da aplicação de testes comportamentais padronizados. Os resultados poderão contribuir para a compreensão dos mecanismos de ação do CBD em peixes teleósteos e oferecer subsídios para práticas mais sustentáveis e humanizadas no manejo da piscicultura.

2. Materiais e Métodos

2.1 Animais e delineamento experimental

Foram utilizadas 15 tilápias-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*): os animais foram aclimatados em tanques no biotério, sob temperatura controlada (28 °C), fotoperíodo de 12h claro:12h escuro e qualidade da água mantida dentro dos parâmetros ideais para a espécie.

Após o período de aclimação, os peixes foram dispostos em aquários individuais de 22 L aleatoriamente em três grupos experimentais (n = 5 por grupo): Grupo Controle, Grupo Tratamento 1 (T1) e Grupo Tratamento 2 (T2) que receberam a alimentação, ração comercial, que foi borrifada com 0, 10 mg/kg e 20 mg/kg respectivamente. A ração foi previamente preparada utilizando um borrifador para a fixação do CBD nos *pellets* de ração, o procedimento foi realizado em uma sala escura para evitar a degradação do composto. Todos os grupos foram submetidos a um protocolo de estresse crônico imprevisível (ECI) por um período de sete dias, com o objetivo de induzir alterações comportamentais associadas à ansiedade. O protocolo foi composto por estressores variados aplicados de forma aleatória e não preditiva, como perseguição (5 minutos), hipóxia (1 minuto) e contenção (3 minutos). A ordem e a frequência dos estressores foram alteradas diariamente para evitar qualquer tipo de habituação por parte dos animais.

2.2 Avaliação comportamental

Ao final do protocolo de estresse, os peixes foram submetidos a dois testes comportamentais amplamente utilizados para avaliação de comportamentos do tipo ansioso em modelos de peixe: o Teste de Tanque Novo (TTN) e o Teste Claro-Escuro (TCE).

1. **Teste de Tanque Novo (TTN):** O teste foi conduzido individualmente em um aquário de vidro ($22 \times 6,5 \times 16$ cm), contendo água nas mesmas condições do sistema de manutenção. O teste teve duração de seis minutos, com os dois primeiros minutos considerados como fase de habituação. Durante os quatro minutos seguintes, foram registrados parâmetros comportamentais como: tempo gasto na zona superior do tanque, número de entradas nesta zona, distância total percorrida e latência. Em peixes teleósteos, como a tilápia, menor exploração da zona superior e maior tempo na zona inferior são interpretados como indicativos de maior ansiedade.
2. **Teste Claro-Escuro (TCE):** Este teste foi realizado em um aquário dividido em duas seções iguais, sendo uma coberta com vinil adesivo branco e outra com a cor preta, com livre acesso entre as áreas. Cada animal foi colocado inicialmente entre as duas zonas e mantido no lugar com uma contenção até o início da gravação. Foram analisadas variáveis como: tempo total em cada compartimento, número de transições entre zonas e latência para entrada na zona escura. A preferência pela zona escura é considerada um comportamento de evitação e pode refletir maior nível de ansiedade.

Todos os testes foram gravados com câmera posicionada com tripés acima dos aquários, e os vídeos analisados posteriormente no *software ZebTrack*.

2.3 Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando o software RStudio, por meio da linguagem de programação R (versão 4.2.2, R Core Team, 2020). As variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade e homocedasticidade por meio do teste de Shapiro-Wilk e do teste F, respectivamente. Em seguida, os dados foram

modelados por meio de Modelos Lineares Generalizados, utilizando o método de aproximação mais adequado à família de distribuição de cada variável. A Análise de Variância (ANOVA) do Tipo III foi utilizada para determinar a origem da variação. Efeitos significativos foram submetidos a comparações múltiplas por meio do teste de Bonferroni. Para os dados de comportamento alimentar, as médias marginais das tendências lineares foram estimadas a fim de comparar os efeitos entre os grupos. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

3. Resultados

3.1 Comportamento alimentar

A latência para alcançar o primeiro *pellet* apresentou interações significativas entre tratamento, estresse e tempo experimental (tratamento x estresse, $p < 0,0001$; tratamento x tempo, $p < 0,0001$; estresse x tempo, $p < 0,0001$; e tratamento x estresse x tempo, $p < 0,0001$). Após o início do protocolo de ECI, observou-se um aumento na latência para alcançar o primeiro *pellet* em todos os grupos ao longo dos dias experimentais (Figura 1A). Ao estimar as médias marginais das tendências lineares, os grupos CBD1 (T1) e CBD10 (T2) apresentaram aumentos menores na latência em comparação ao grupo Controle ($p < 0,0001$). O consumo alimentar apresentou efeito significativo do estresse ($p < 0,0001$) e da interação estresse x dia ($p < 0,0001$). Após o início do protocolo de estresse crônico imprevisível, o consumo alimentar diminuiu significativamente ao longo dos dias, porém sem diferenças entre os grupos (Figura 1B). Ao estimar as médias marginais das tendências lineares, não foram observadas diferenças entre os grupos ($p > 0,05$).

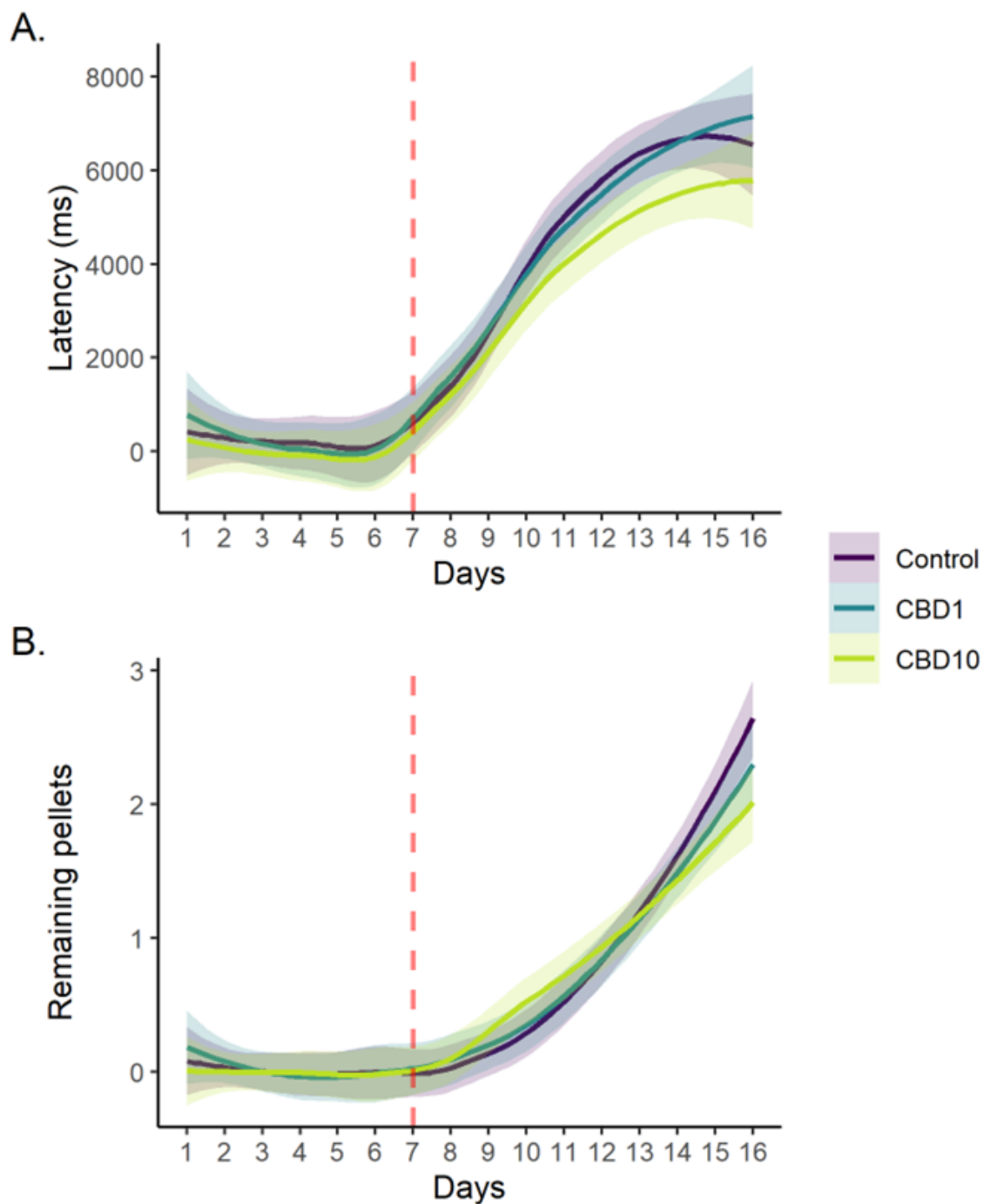


Figura 1. Efeito da dieta suplementada com CBD sobre o consumo alimentar de peixes expostos ao ECI. (A) Latência para alcançar o primeiro pellet em milissegundos, com tempo máximo de 12.000 ms (2 minutos). (B) Pellets remanescentes após 15 minutos. A linha tracejada vermelha representa o início do protocolo de estresse crônico imprevisível. As linhas sólidas coloridas representam

os dados ajustados utilizando suavização por dispersão local (Cleveland et al., 1992).

3.2 Teste claro-escuro

Observou-se efeito significativo da dieta suplementada com CBD nas transições completas ($p = 0,0011$) e nos comportamentos de avaliação de risco ($p = 0,0018$). Os peixes do grupo CBD10 (T2) realizaram mais transições do compartimento escuro para o claro em comparação ao grupo Controle (Figura 2A). Além disso, o grupo CBD10 (T2) apresentou maior frequência de comportamento de avaliação de risco do que os grupos Controle e CBD1 (Figura 2B). Não foram observados efeitos significativos no tempo total gasto no compartimento claro.

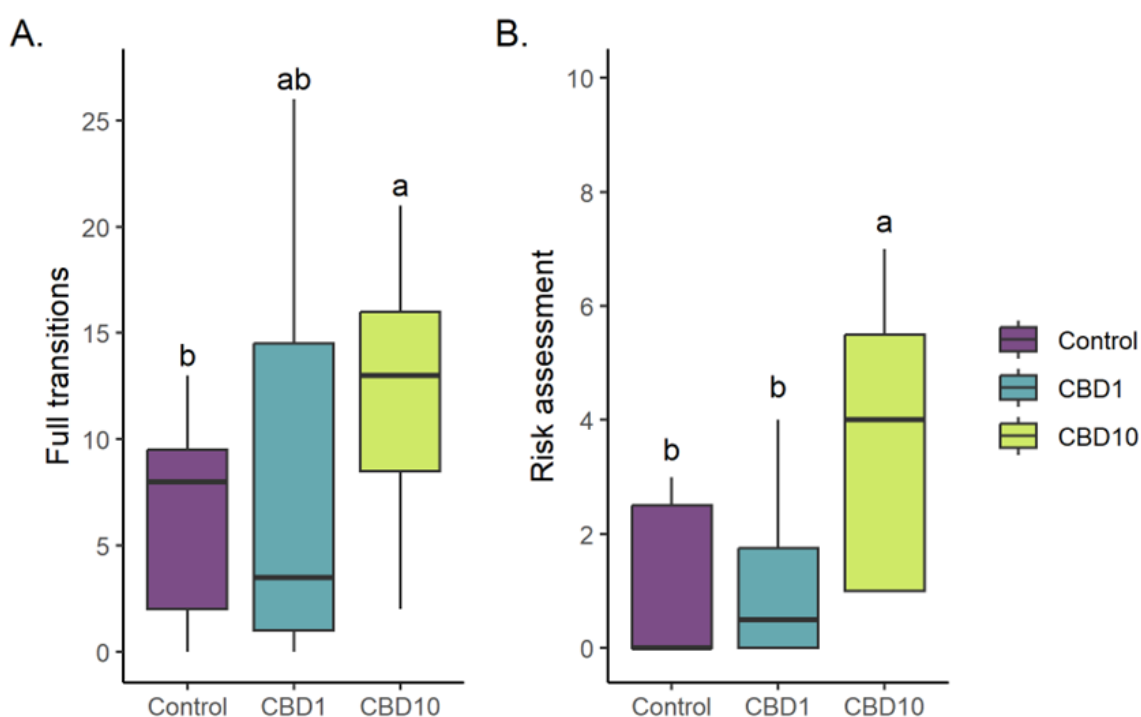


Figura 2. Efeito da dieta suplementada com CBD sobre o comportamento no teste claro-escuro em peixes expostos ao estresse crônico imprevisível. (A) Frequência de transições completas, quando o peixe mostra o corpo totalmente no compartimento claro e explora o ambiente. (B) Frequência de comportamentos de avaliação de risco, quando o peixe expõe a cabeça e/ou parte do corpo no

compartimento claro e retorna ao compartimento escuro sem explorar. Os dados não paramétricos são apresentados como mediana (linha central da caixa) $\pm$ intervalo interquartil (partes superior e inferior das caixas). Letras diferentes indicam diferenças estatísticas ($a > b$).

3.3 Teste do novo tanque

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos experimentais em nenhum dos parâmetros avaliados no teste do novo tanque. Todos os grupos apresentaram tempo médio de congelamento variando entre 200,83s e 223,80s, com baixa preferência pela parte superior da coluna d'água e maior permanência na porção inferior (Tabela 1).

Parâmetro	Controle	CBD1 (T1)	CBD10 (T2)
Velocidade média (cm/s) [#]	1,56 $\pm$ 0,28	1,81 $\pm$ 0,26	1,30 $\pm$ 0,17
Velocidade máxima (cm/s) ^{&}	66,54 $\pm$ 59,41	94,82 $\pm$ 20,75	94,59 $\pm$ 12,14
Distância total (cm) [#]	466,47 $\pm$ 82,84	543,55 $\pm$ 77,19	390,90 $\pm$ 49,60
Tempo congelado (s) [#]	210,46 $\pm$ 19,16	200,83 $\pm$ 18,54	223,80 $\pm$ 12,38
Distância média do topo (cm) [#]	16,18 $\pm$ 1,64	16,51 $\pm$ 1,75	12,76 $\pm$ 2,51
Tempo na parte superior (s) ^{&}	17,68 $\pm$ 57,85	1,67 $\pm$ 14,35	18,02 $\pm$ 186,85
Tempo na parte intermediária (s) ^{&}	46,05 $\pm$ 76,41	31,20 $\pm$ 53,89	4,17 $\pm$ 111,44
Tempo na parte inferior (s) ^{&}	224,47 $\pm$ 128,09	251,42 $\pm$ 109,78	118,79 $\pm$ 281,28
Preferência pelo topo ^{&}	0,08 $\pm$ 0,27	0,01 $\pm$ 0,06	0,13 $\pm$ 0,95

Dados paramétricos apresentados como média $\pm$ erro padrão da média.

& Dados não paramétricos apresentados como mediana $\pm$ intervalo interquartil.

Tabela 1. Atividade de natação no teste do novo tanque de peixes tratados com dieta suplementada com CBD e expostos ao estresse crônico imprevisível.

4. Discussão

Os resultados do presente estudo indicam que a suplementação da dieta com canabidiol (CBD) foi capaz de modular, de forma significativa, respostas comportamentais associadas ao estresse crônico imprevisível (ECI) nos indivíduos, particularmente em parâmetros relacionados à motivação alimentar e ao comportamento ansiolítico.

A análise da latência para alcançar o primeiro *pellet* revelou interações estatisticamente significativas entre os fatores tratamento, estresse e tempo experimental. O aumento progressivo na latência após o início do protocolo de ECI é consistente com a literatura que demonstra que o estresse crônico afeta negativamente a motivação alimentar e a capacidade de forrageamento em peixes e outros vertebrados (Barcellos et al., 2007; Wendelaar Bonga, 1997). No entanto, os grupos suplementados com CBD, especialmente o grupo CBD10 (T2), apresentaram um menor aumento da latência ao longo do tempo, sugerindo um efeito modulador do canabidiol na resposta ao estresse. Esse achado corrobora com estudos em roedores, nos quais o CBD demonstrou propriedades ansiolíticas e antidepressivas, provavelmente mediadas pela modulação do sistema endocanabinoide e da neurotransmissão serotoninérgica (Campos et al., 2012; Blessing et al., 2015).

Apesar da latência alterada, o consumo alimentar total não diferiu significativamente entre os grupos, o que indica que o efeito do estresse se refletiu mais em aspectos motivadores do comportamento alimentar do que na ingestão global de alimento. A redução do consumo alimentar observada nos primeiros dias de ECI foi uniforme entre os grupos, o que é esperado em modelos de estresse crônico (Pavlidis et al., 2015). Contudo, a ausência de diferença entre os tratamentos pode indicar que, embora o CBD tenha atuado sobre a latência inicial, sua ação sobre o apetite global requer maiores investigações.

No teste claro-escuro, o grupo CBD10 (T2) apresentou aumento significativo no número de transições completas e na frequência de comportamentos de avaliação de risco, quando comparado ao grupo controle. Esse padrão de resposta sugere uma redução na ansiedade e um aumento da exploração do ambiente potencialmente aversivo, efeitos que já foram reportados em diferentes espécies animais após a administração de CBD (Zuardi et al., 1993; Gomes et al., 2011). Embora o tempo total no compartimento claro não tenha sido afetado, o aumento nas transições indica um efeito do CBD na regulação da hesitação e da tomada de decisão frente a ambientes desconhecidos, potencialmente mediados pela ativação dos receptores 5-HT_{1A} e pela inibição da recaptação de serotonina (Campos & Guimarães, 2008).

Por outro lado, os resultados do teste do novo tanque não revelaram diferenças significativas entre os grupos em nenhum dos parâmetros avaliados, incluindo tempo congelado, distância percorrida ou preferência pela parte superior da coluna d'água. Este achado sugere que, nesse contexto experimental, a dieta suplementada com CBD não foi suficiente para alterar comportamentos de ansiedade ou imobilidade tônica aguda, possivelmente devido à natureza do teste, que avalia reações mais intensas e de curta duração. É possível que o CBD exerça efeitos mais pronunciados sobre comportamentos modulados por experiências repetidas e por estímulos crônicos, como evidenciado no teste claro-escuro (Silva et al., 2020).

No conjunto, os dados reforçam a hipótese de que o CBD atua como um modulador comportamental sob condições de estresse prolongado, tendo maior eficácia em comportamentos mediados por avaliações cognitivas (como a hesitação e exploração) do que em respostas motoras reflexas ou instintivas. Esses efeitos são dependentes da dose administrada, com maior eficácia observada na dose de 10 mg/kg, e compatíveis com estudos anteriores que apontam o CBD como uma substância promissora na mitigação dos efeitos adversos do estresse em modelos animais (Lichtman et al., 2017).

5. Referências

MC EWEN, B. S. Protection and damage from acute and chronic stress: Allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1032, p. 1–7, 2004. DOI: 10.1196/annals.1314.001.

KORTE, S. M.; KOOLHAAS, J. M.; WINGFIELD, J. C.; MC EWEN, B. S. The Darwinian concept of stress: Benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 29, n. 1, p. 3–38, 2005. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2004.08.009.

CRASKE, M. G. et al. Anxiety disorders. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, art. 17024, 2017. DOI: 10.1038/nrdp.2017.24.

EL-SAYED, A.-F. M. *Tilapia Culture*. CABI Publishing, 2006. DOI: 10.1079/9780851990130.0000.

WENDELAAR BONGA, S. E. The stress response in fish. *Physiological Reviews*, v. 77, n. 3, p. 591–625, 1997. DOI: 10.1152/physrev.1997.77.3.591.

BARRETO, R. E.; VOLPATO, G. L.; BALDISSEROTTO, B. Behavioral changes of fish in response to stress. In: SANTOS, J. F. B.; NETTO, B. B. P. (Eds.). *Fish physiology and behavior*. Elsevier, 2011. p. 123–147.

GALHARDO, L.; OLIVEIRA, R. F. Social modulation of stress responses in fish. *Physiology & Behavior*, v. 98, n. 3, p. 353–358, 2009. DOI: 10.1016/j.physbeh.2009.04.011.

CAMPOS, A. C.; GUIMARÃES, F. S. Involvement of serotonin in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsal periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology*, v. 199, n. 2, p. 223–230, 2008. DOI: 10.1007/s00213-008-1258-9.

CAMPOS, A. C.; MOREIRA, F. A.; GOMES, F. V.; DEL BEL, E. A.; 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, 2012. DOI: 10.1098/rstb.2011.0389.

BLESSING, E. M.; STEENKAMP, M. M.; MANZANARES, J.; MARMAR, C. R. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurotherapeutics*, v. 12, n. 4, p. 825–836, 2015. DOI: 10.1007/s13311-015-0387-1.

SALES, A. J.; REIS, F. M. C. V.; GOMES, F. V.; GUIMARÃES, F. S. Cannabidiol induces rapid and sustained antidepressant-like effects through increased BDNF signaling and synaptogenesis in the prefrontal cortex. *Molecular Neurobiology*, v. 56, p. 1070–1081, 2019. DOI: 10.1007/s12035-018-1132-6.

SILVA, A. R.; DA SILVA, A. W.; DOS SANTOS, H. S. A mixture of α , β -amylin causes anxiolytic, sedative, and anticonvulsant behavior without impairing memory in adult zebrafish. *Journal of Veterinary Medicine and Research*, v. 10, n. 3, 2020. DOI: 10.15406/jvmdr.2020.10.00318.

ZUARDI, A. W.; RODRIGUES, J.; SILVA, A.; HALLAK, J. E. C.; CRIPPA, J. A. S.; NARDI, A. E. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *Journal of Psychopharmacology*, v. 7, n. 1, p. 82–88, 1993. DOI: 10.1177/026988119300700111.

LICHTMAN, A. H.; LEUNG, E.; SHELTON, C. C.; WILEY, J. L. Therapeutic potential of cannabinoids in psychiatric disorders. *Neurotherapeutics*, v. 14, n. 3, p. 632–641, 2017. DOI: 10.1007/s13311-017-0565-6.

BARCELLOS, L. J. G.; RITTER, F.; KREUTZ, L. C.; QUEVEDO, R. M. Stress and welfare in fish. *Applied Animal Behaviour Science*, v. 104, n. 1-2, p. 1–9, 2007. DOI: 10.1016/j.applanim.2006.09.014.

PAVLIDIS, M.; THEODORIDI, A.; TSALAFOUTA, A. Neuroendocrine regulation of the stress response in adult zebrafish. *Frontiers in Endocrinology*, v. 6, art. 135, 2015. DOI: 10.3389/fendo.2015.00135.

CLEVELAND, W. S.; GROSSE, E.; SHYU, W. M. Local regression models. In: CHAMBERS, J. M.; HASTIE, T. J. (Eds.). *Statistical Models in S*. Wadsworth & Brooks/Cole, 1992. p. 309–376.