

EFEITOS DO AYAHUASCA EM MODELO ANIMAL DE DEPRESSÃO.

JANAÍNA XAVIER¹; CID FARIAS²; ROSÉLIA SPANEVELLO³; HUDSON W. DE CARVALHO⁴; GIOVANA GAMARRO⁵; GIANA DE PAULA COGNATO⁶

¹ Universidade Federal de Pelotas, PPGBBio – jana_inafoz@hotmail.com

² Universidade Federal de Pelotas, Curso de Psicologia – cidpinheirofarias@hotmail.com

³ Universidade Federal de Pelotas, PPGBBio – rspanevello@gmail.com

⁴ Universidade Federal de Pelotas, Curso de Psicologia – hdsncarvalho@gmail.com

Universidade Federal de Pelotas, PPGBBio – giovanagamaro@hotmail.com

⁵ Universidade Federal de Pelotas, PPGBBio – giana.cognato@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A Ayahuasca (AYA) é uma bebida enteógena, produzida pela decocção do cipó Jagube (*Banisteriopsis caapi*) e pelas folhas da Chacrona (*Psychotria viridis*). O cipó *Banisteriopsis caapi* possui alcalóides β -carbolinas capazes de inibir a Monoamino – oxidase (MAO). As β -carbolinas encontradas em maior concentração são a harmina, a harmalina e a tetrahydroharmalina (MCKENNA et al., 1998). A outra planta utilizada para síntese desta bebida, a *Psychotria viridis*, possui em sua composição o alcalóide derivado indólico N, N-dimetiltriptamina (DMT) e este age sobre os receptores da serotonina (MCKENNA et al., 1998).

A depressão está entre os transtornos mentais com maior ocorrência e constitui um problema de saúde pública, tendo uma prevalência de 2-3% nos homens e de 5-9% nas mulheres (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION; 2000). A hipótese monoaminérgica tem sido abordada como o principal foco nas pesquisas acerca da compreensão da patogenia e farmacoterapêutica desse transtorno nas últimas décadas. Esta hipótese sugere uma deficiência ou desequilíbrio nos neurotransmissores monoaminérgicos (dopamina, serotonina e noradrenalina) (AAN HET et al, 2009).

De modo geral, os fármacos antidepressivos agem terapêuticamente aumentando a concentração de neurotransmissores (serotonina e noradrenalina) na fenda sináptica através da inibição do metabolismo, bloqueio de recaptura neuronal ou atuação em auto receptores pré-sinápticos (BEZCHLIBNYK-BUTLER KZ, JEFFRIES JJ 1999). Uma vez que a AYA possui em sua composição substâncias capazes de inibir a MAO ou agirem em receptores serotoninérgicos, tal bebida tem a capacidade de mimetizar os fármacos utilizados no tratamento da depressão. Um estudo exploratório revelou que 15 indivíduos, que apresentavam

transtornos relacionados à depressão, antes do uso da bebida apresentaram melhora dos mesmos após a ingestão de AYA (GROB et al., 1996). Corroborando com essa ideia, dados preliminares demonstraram que pacientes psiquiátricos apresentam melhora significativa de sintomas de depressão logo após uma única dose de AYA (OSÓRIO et al., 2015).

O estresse oxidativo possui um papel importante na fisiopatologia do transtorno depressivo. Em pacientes com depressão maior, o estresse oxidativo foi capaz de causar um aumento na peroxidação lipídica, danos no DNA e nas enzimas de membrana (Galecki, 2014). Outros estudos demonstraram que várias enzimas antioxidantes possuem alterações em suas atividades na presença do transtorno de depressão (Scapagnini et al., 2012; Sanmartín et al., 2011). Portanto, este projeto pretende analisar a influência do tratamento com AYA acerca do estresse oxidativo, uma vez que foi observada sua importância na fisiopatologia da depressão (MAES et al., 2011).

2. METODOLOGIA

Animais: Serão utilizados ratos *Wistar* machos com 60 dias, provenientes do Biotério Central da UFPel. Os animais serão mantidos em condições de temperatura ($22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) e luminosidade (ciclo de 12h claro/escuro, sendo as luzes acesas a partir das 07:00h) controladas e acesso à alimentação e água *ad libitum*.

Modelo do Estresse crônico variável: esse modelo baseia-se na exposição do animal a sete agentes estressores diferentes como descrito em Gamaro e colaboradores (2003): (1) luz piscante, (2) imobilização, (3) isolamento, (4) natação forçada, (5) retirada de comida e água, (6) isolamento e (7) ruído, durante turnos e horários variados por 30 dias.

Tratamento com AYA: Quatro litros de infusão de Ayahuasca foram preparados pelo grupo religioso do Santo Daime na cidade de Pelotas e doados para realização de pesquisa científica na UFPel. Posteriormente, a infusão foi submetida ao processo de liofilização e armazenada em freezer -80°C para realização dos experimentos descritos. Os animais serão submetidos ao tratamento subcrônico com AYA (500mg/kg de acordo com CASTRO-NETO et al., 2013) durante 30 dias (15 dias antes e 15 dias durante a exposição ao estresse, com 3 gavagens semanais).

Determinação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS): Após a indução do modelo de estresse crônico variado e tratamento com AYA, os animais serão eutanasiados e o hipocampo e córtex cerebral serão dissecados manualmente, congelado em nitrogênio líquido e armazenado à -80°C até análise. No momento das análises bioquímicas, as estruturas serão descongeladas e homogeneizadas em tampão adequado. Após, os homogeneizados serão centrifugados a 3500 rpm por 10 min à 4°C e o sobrenadante será utilizado. A lipoperoxidação será estimada pela detecção das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) tal como descrito em (Ohkawa et al., 1979). Os resultados serão expressos em nmol de TBARS/mg de proteína.

Análise estatística: As análises estatísticas serão realizadas utilizando o programa GraphPad PRISM® 5, através da análise de variância (ANOVA), de duas vias, seguido pelo teste de Bonferroni. Os resultados serão considerados significativos para $P \leq 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse momento, os animais estão em fase de indução do modelo de depressão através do estresse crônico variável.

Como resultados esperados, pretende-se a consolidação de um quadro depressivo ao qual a AYA será ministrada com fins terapêuticos. Baseado na literatura correlata, espera-se que a AYA tenha ação remissiva dos sintomas de depressão sobre aspectos comportamentais e fisiológicos.

4. CONCLUSÕES

Este trabalho ainda está em fase de coleta de dados e, portanto, ainda não é possível realizar a conclusão a respeito dos efeitos do AYA no modelo animal de depressão utilizado. Esse estudo busca não somente a replicação dos dados relacionados a ação aminérgica da AYA sobre o SNC, mas também, analisar fatores relacionados a funções cruciais a saúde e qualidade de vida de forma mais ampla. Em suma, espera-se frente a tais informações desenvolver pesquisas que mais acuradas objetivando o desenvolvimento o conhecimento sobre medidas alternativas de saúde e/ou prevenção baseados na utilização da AYA.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAN HET ROT M, MATHEW SJ, CHARNEY DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. **CMAJ**. Feb 3, p 180(3): 305 – 13, 2009.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS, Fourth Edition, Text Revision. Washington DC: **American Psychiatric Association**; 2000.

BEZCHLIBNYK-BUTLER KZ, JEFFRIES JJ. Clinical handbook of psychotropic drugs. 9th ed. Seattle: **Hogrefe & Huber**; 1999.

CASTRO-NETO EF, DA CUNHA RH, DA SILVEIRA DX, YONAMINE M, GOUVEIA TL, CAVALHEIRO EA, AMADO D, NAFFAH- MAZZACORATTI MDA G., Changes in aminoacidergic and monoaminergic neurotransmission in the hippocampus and amygdala of rats after ayahuasca ingestion. **World J Biol Chem.**; 4(4):141-7. doi: 10.4331/wjbc.v4.i4.141, 2013.

C. SANMARTÍN, D. PLANO, M. FONT, AND J. A. PALOP, “Selenium and clinical trials: new therapeutic evidence for multiple diseases,” *Current Medicinal Chemistry*, v. 18, no. 30, p. 4635–4650, 2011.

FLOYD RA. Antioxidants, oxidative stress and degenerative neurological disorders. *Proceedings of the Society. Experimental Biology and Medicine* p. 222:237-245, 1999.

GROB CS, MCKENNA DJ, CALLAWAY JC, BRITO GS, NEVES ES, OBERLAENDER G, SAIDE OL, LABIGALINI E, TACLA C, MIRANDA CT, STRASSMAN RJ, BOONE KB., Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. **J Nerv Ment** Feb;184(2):86-94, 1996.

GAMARO GD, LP MANOLI, ILS TORRES, R SILVEIRA Effects of chronic variate stress on feeding behavior and on monoamine levels in different rat brain structures... - **Neurochemistry**- Elsevier. V. 42, Issue 2, January 2003, p. 107–114, 2003

MAES, M et al. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. **Prog. Neuro-Psychoph.** 35,p. 676–692. 2011

MARTINOWICH, K; MANJI, HUSSEINI; LU, BAI. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nature neuroscience*, v. 10, n. 9, p. 1089-1093, 2007

MCKENNA, D. J.; CALLAWAY, J. C.; GROB, C. S. The Scientific Investigation of Ayahuasca: A Review of Past and Current Research. **The Heffer Review of Psychedelic Research**, ,v. 1p. 65-77. 1998.

OSÓRIO FDE L, SANCHES RF, MACEDO LR, SANTOS RG, MAIA-DE-OLIVEIRA JP, WICHERT-ANA L, ARAUJO DB, RIBA J, CRIPPA JA, HALLAK JE., Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. **Rev Bras Psiquiatr.** 37(1):13-20, 2015.

P. GAŁECKI, “Oxidative stress in depression,” in *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants*, , **Springer**, Berlin, Germany, p. 2369–2395, 2014.

SCAPAGNINI G., DAVINELLI S., DRAGO F , DELOR A ENZO , AND. ORIANI G , “Antioxidants as antidepressants: **fact or fiction?**” *CNS Drugs*, v. 26, no. 6, p. 477–490, 2012.