

## PARAMETROS COMPORTAMENTAIS DE RATOS SUBMETIDOS AO MODELO DE DEPENDÊNCIA QUÍMICA AO ÁLCOOL TRATADOS COM AYAHUASCA: RESULTADOS PRELIMINARES

CID PINHEIROFARIAS<sup>1</sup>; MAYARA PEREIRA SOARES<sup>2</sup>; PAULA P. VICTORIA<sup>2</sup>; ROSELIA SPANEVELO<sup>2</sup>; GIANA DE PAULA COGNATO <sup>2</sup>; HUDSON W. DE CARVALHO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Curso de Psicologia, UFPel – cidpinheirofarias@hotmail.com

<sup>2</sup>PPG em Bioquímica e Bioprospecção, UFPel – mspereirasoes@gmail.com

<sup>3</sup>PPG em Bioquímica e Bioprospecção, UFPel – paula.pvictoria@hotmail.com

<sup>4</sup>PPG em Bioquímica e Bioprospecção, UFPel – rspanevello@gmail.com

<sup>5</sup>PPG em Bioquímica e Bioprospecção, UFPel – giana.cognato@gmail.com

<sup>6</sup>Curso de Psicologia, UFPel – hdsncarvalho@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

A dependência ao álcool (DA) é um transtorno reconhecido por repercutir negativamente sobre um amplo espectro da vida de indivíduos e por acometer uma parcela significativa da população (WHITEFORD et al., 2013), apresentando grande impacto social e econômico. Ademais, a DA está não só associada a uma série de doenças cardiovasculares, hepáticas e neoplasias, como também ao consumo de outras drogas, a comportamentos disruptivos e a transtornos psiquiátricos (CHASSIN et al., 2013; SAITZ, 2015). Como grande parte dos quadros de dependências químicas, a DA caracteriza-se pela baixa responsividade ao tratamento farmacológico e a uma alta taxa de recaída (NOEL et al., 2010). Essa resistência inerente ao quadro é multifatorial, englobando aspectos socioculturais (SIMONS-MORTON et al., 2016), pré-disposições genéticas (KHEMIRI et al., 2016; SUN et al., 2016) e alterações neuroquímicas e comportamentais classicamente relacionadas ao sistema motivacional apetitivo que, por sua vez, tem como base neuroquímica as vias dopaminérgicas mesolímbica e mesocortical (FERRÉ et al., 2011; ROBINS et al., 2016).

A Ayahuasca (AYA) é uma bebida de origem ameríndia com forte atuação aminérgica, sobretudo serotoninérgica, que vêm obtendo êxito significativo como agente etnofarmacológico adjuvante no tratamento de DA (DOS SANTOS et al., 2016). Sua farmacodinâmica está associada à presença do alcaloide N,N-dimetiltriptamina (DMT), um agonista serotoninérgico, e  $\beta$ -carbolicinas inibidoras da monoaminoxidase (MAO-A) na composição da bebida, que atuam sobre o sistema nervoso central (SNC), ainda de maneira pouco compreendida (PIRES et al., 2010).

Segundo Prickett; Liester (2014) a hipótese bioquímica a cerca da efetividade da AYA sobre a DA está relacionada a um efeito duplo que ocorreria, primeiramente, com o aumento geral da biodisponibilidade de serotonina e dopamina em um nível suficiente para atenuar os sintomas de abstinência e, em segundo lugar, a modulação dopaminérgica mesolímbica induzida pelos efeitos inibitórios do próprio aumento da serotonina, o que reduziria a sensibilidade do sistema apetitivo e a prospecção adictiva. Tais hipóteses foram até o presente momento pouco exploradas.

Frente a isso, o objetivo do presente estudo é avaliar o funcionamento neurobiológico e comportamental de ratos tratados com AYA submetidos a um

modelo de DA. Os resultados ora apresentados são preliminares e reportam apenas os dados comportamentais referentes a consumo, locomoção, ansiedade e memória espacial.

## 2. METODOLOGIA

Foram utilizados 20 ratos *Wistar* organizados em quatro grupos de cinco animais, divididos segundo os modelos: grupo controle sem acesso ao etanol e submetido à gavagem salina (CC); grupo com livre acesso ao etanol e submetido à gavagem salina (CE); grupo sem acesso ao etanol e submetido à gavagem com Ayahuasca (C-AYA); e o grupo com livre acesso ao etanol submetido à gavagem com Ayahuasca (E-AYA). O etanol foi disponibilizado *ad libitum* aos seus respectivos grupos experimentais em dois níveis de concentração: 05 e 10%.

A análise dos parâmetros comportamentais foi realizada por meio dos testes de campo aberto (locomoção e ansiedade) e labirinto em Y (memória espacial) de acordo com modelo proposto por Cognato e colaboradores (2010), além da avaliação dos níveis de consumo de etanol e água dos animais ao longo das 19 semanas. Os dados foram analisados utilizando Anova de duas vias seguido pelo teste de Tukey com  $P \leq 0,05$  sendo estatisticamente significativo. Os experimentos foram submetidos ao CEEA da UFPel e aprovados sob o número de protocolo 6155.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A média de consumo de líquido (Etanol e Água) ao longo das 19 semanas não apresentou diferenças significativas entre os grupos com acesso livre ao etanol. No labirinto em Y, foi observado que apenas o grupo CC apresentou tempo de permanência no braço novo significativo, caracterizando o reconhecimento do novo ambiente apresentado em um plano espacial conhecido (evocação de memória espacial). Os demais grupos apresentaram resultados significativamente diferentes com relação ao grupo controle em um padrão, ponderadamente, linear e não significativo podendo estar associado a alterações neuroquímicas que prejudiquem a capacidade mnêmica espacial.

No teste de campo aberto, na avaliação do número de cruzamentos realizados, não foi observada diferença significativa entre os grupos, sugerindo que a locomoção dos animais não foi alterada. Na análise dos parâmetros comportamentais relacionados à ansiedade, foi possível observar que o grupo CE, apresentou maior hesitação exploratória (ansiedade), o que pode ser observado pela permanência significativamente menor no quadrante central do campo aberto quando comparado ao grupo CC. Também, foi possível observar que os grupos CA e EA permaneceram o mesmo tempo no quadrante interno quando comparados ao grupo CC (Figura 1), configurando uma equivalência sobre seus níveis de ansiedade. Ainda analisando a ansiedade, também foi observado que o grupo CE apresentou maior tonicidade do comportamento ansioso, observado através do tempo de latência para entrada no quadrante interno significativamente maior quando comparado aos demais grupos (Figura 2) inferindo um *déficit* de aprendizagem não associativa/habituação.

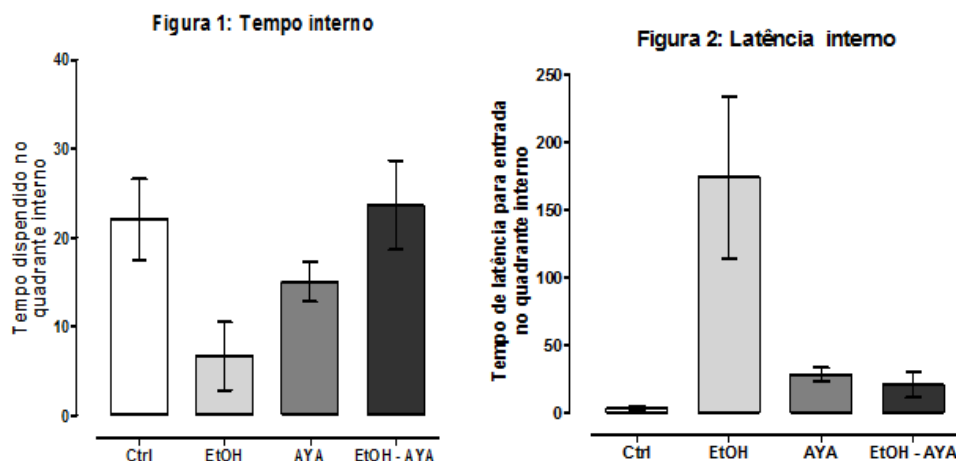


Figura 1. Tempo total despendido dentro do perímetro central do campo aberto.

Figura 2. Tempo despendido entre o início da testagem e a entrada do animal no perímetro central do campo aberto.

#### 4. CONCLUSÕES

Apesar de serem resultados parciais, já é possível definir algumas conclusões. O modelo experimental adotado obteve eficácia sob a indução a dependência química em etanol nas amostras, tendo o tratamento com AYA não alcançado alterações significativas sob a avaliação comportamental de consumo de etanol.

Como previsto (RICHARDSON et al., 2008; ROSE et al., 2010), o tratamento crônico com etanol obteve um efeito ansiogênico, de acordo com os resultados referentes aos critérios avaliativos de ansiedade no teste de campo aberto. O tratamento com AYA demonstrou eficácia na remissão do comportamento ansioso nos animais sobre tratamento crônico com etanol, o que sugere uma ação ansiolítica a ser investigada mais acuradamente.

Por meio das análises comportamentais até então avaliadas, também foi observado que os animais tratados com etanol obtiveram resultados que sugerem déficit sob a memória espacial e o tratamento utilizando AYA não reverteu esse resultado. Esse dado foi corroborado pela análise de locomoção em campo aberto, onde os animais previamente submetidos ao tratamento com etanol não apresentaram alteração comportamental com o tratamento utilizando AYA. Deve-se levar em consideração que os animais tratados com etanol apresentaram capacidade de aprendizagem não associativa deficitária, o que sugere um condicionamento evitativo e redução do comportamento exploratório, provavelmente relacionada à ansiedade.

Todavia, o caráter parcial dos resultados representa parte do escopo experimental previsto pela pesquisa tornando ainda prematura uma definição baseada nos resultados ora apresentados.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHASSIN, Laurie et al. The developmental psychopathology of alcohol use and alcohol disorders: Research achievements and future directions. **Development and psychopathology**, v. 25, n. 4pt2, p. 1567-1584, 2013.
- COGNATO, Giana P. et al. Caffeine and an adenosine A2A receptor antagonist prevent memory impairment and synaptotoxicity in adult rats triggered by a convulsive episode in early life. **Journal of neurochemistry**, v. 112, n. 2, p. 453-462, 2010.
- DOS SANTOS, Rafael G. et al. Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, p. 2045125316638008, 2016.
- FERRÉ, Sergi; O'BRIEN, Mary Claire. ALCOHOL AND CAFFEINE: THE PERFECT STORM. **JOURNAL OF CAFFEINE RESEARCH**, v. 1(3), p. 153–162, 2011.
- KHEMIRI, L. et al. Genetic overlap between impulsivity and alcohol dependence: a large-scale national twin study. **Psychological medicine**, v. 46, n. 05, p. 1091-1102, 2016.
- NOEL, Xavier et al. Alcoholism and the loss of willpower: a neurocognitive perspective. **J. Psychophysiol.** v. 24, p. 240–248, 2010.
- RICHARDSON, Heather N. et al. Alcohol self-administration acutely stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, but alcohol dependence leads to a dampened neuroendocrine state. **European Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 8, p. 1641-1653, 2008.
- ROBINS, Meridith T.; LU, Julie; VAN RIJN, Richard M. Unique Behavioral and Neurochemical Effects Induced by Repeated Adolescent Consumption of Caffeine-Mixed Alcohol in C57BL/6 Mice. **PLOS ONE**, v. 11, n. 7, p. e0158189, 2016.
- ROSE, A. K. et al. The Importance of Glucocorticoids in Alcohol Dependence and Neurotoxicity. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 34, n. 12, p. 2011-2018, 2010.
- PIRES, A. P.; OLIVEIRA, C. D.; YONAMINE, MAURICIO. Ayahuasca: uma revisão dos aspectos farmacológicos e toxicológicos. **Rev. ciênc. farm. básica apl**, v. 31, n. 1, 2010.
- PRICKETT, James I.; LIESTER, Mitchell B. Hypotheses regarding ayahuasca's potential mechanisms of action in the treatment of addiction. In: **The therapeutic use of ayahuasca**. Springer Berlin Heidelberg, p. 111-132, 2014.
- SAITZ, Richard. Alcohol: no ordinary health risk. **Addiction**, v. 110, n. 8, p. 1228-1229, 2015.
- SIMONS-MORTON, Bruce et al. The effect of residence, school status, work status, and social influence on the prevalence of alcohol use among emerging adults. **Journal of studies on alcohol and drugs**, v. 77, n. 1, p. 121-132, 2016.
- SUN, Yan et al. From genetic studies to precision medicine in alcohol dependence. **Behavioural pharmacology**, v. 27, n. 2 and 3-Special Issue, p. 87-99, 2016.
- WHITEFORD, Harvey A. et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 382, n. 9904, p. 1575-1586, 2013.