



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA ANIMAL

GUILHERME ANTONIO DIAS CARVALHO

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ANTIDEPRESSIVOS DA AYAHUASCA EM UM
MODELO ANIMAL DE DEPRESSÃO INDUZIDA POR LPS: ESTUDO
COMPARATIVO DE AYAHUASCA, DMT E FLUOXETINA EM RATOS WISTAR
UTILIZANDO O TESTE COMPORTAMENTAL DO CAMPO ABERTO**

BRASÍLIA

2026

GUILHERME ANTONIO DIAS CARVALHO

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ANTIDEPRESSIVOS DA AYAHUASCA EM UM
MODELO ANIMAL DE DEPRESSÃO INDUZIDA POR LPS: ESTUDO
COMPARATIVO DE AYAHUASCA, DMT E FLUOXETINA EM RATOS WISTAR
UTILIZANDO O TESTE COMPORTAMENTAL DO CAMPO ABERTO**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biologia Animal, pelo programa de Pós-Graduação em Biologia Animal, da Universidade de Brasília.

Orientadora: Dra. Daniela Mara de Oliveira

Co-orientadora: Dra. Eloisa Dutra Caldas

BRASÍLIA

2026

GUILHERME ANTONIO DIAS CARVALHO

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ANTIDEPRESSIVOS DA AYAHUASCA EM UM
MODELO ANIMAL DE DEPRESSÃO INDUZIDA POR LPS: ESTUDO
COMPARATIVO DE AYAHUASCA, DMT E FLUOXETINA EM RATOS WISTAR
UTILIZANDO O TESTE COMPORTAMENTAL DO CAMPO ABERTO**

Dissertação de mestrado apresentada como
requisito parcial para obtenção do título de
Mestre em Biologia Animal, pelo programa de
Pós-Graduação em Biologia Animal, da
Universidade de Brasília.

Banca Examinadora:

Prof^a. Beatriz Werneck Lopes Santos _____

Prof^a. Aline Pic Taylor _____

Brasília, 27 de Fevereiro de 2026

RESUMO

A depressão é um transtorno mental que afeta negativamente a vida do indivíduo, causando tristeza persistente e perda de interesse em atividades que anteriormente eram prazerosas. No entanto, no cotidiano, não se define somente por isso; a depressão é individual e pode se apresentar por meio de outros sintomas comportamentais condizentes com cada indivíduo. O tratamento farmacoterapêutico para a depressão precisa ser estrategicamente pensado e elaborado, porém, muitos indivíduos não apresentam melhora com medicamentos convencionais, ou apresentam em seu cotidiano dificuldade de adesão ao medicamento devido aos efeitos adversos. A ayahuasca é uma bebida advinda da região amazônica. O chá é composto principalmente pelo cipó *Banisteriopsis caapi* (mariri) e pelas folhas do arbusto *Psychotria viridis* (chacrona), seu efeito antidepressivo se dá por meio dos alcaloides presentes, como a dimetiltriptamina (DMT), harmina e harmalina. O objetivo desse estudo foi avaliar a atividade antidepressiva da bebida de ayahuasca em diferentes concentrações (0,5x, 1x e 2x), da substância do DMT separadamente, em comparação à atividade antidepressiva de uma substância padronizada como medicamento para tratamento de depressão, a fluoxetina. O estudo teve duração de 15 dias de tratamento com as drogas, durante os quais cada animal estava sujeito à administração da substância (ayahuasca) diariamente e, em dias alternados, ao indutor depressivo, lipopolissacarídeos (LPS). O tratamento com ayahuasca demonstrou uma melhora comportamental em relação a depressão e ansiedade, visto que os animais que usaram a ayahuasca em suas diferentes concentrações apresentaram uma maior capacidade locomotora, tanto ao centro, quanto aos quadrantes no campo aberto, um parâmetro indicativo do comportamento ativo e exploratório, com maior interesse pelo ambiente, reação a estímulos sem fobia a ambientes abertos. O potencial da ayahuasca no tratamento para a depressão, deve ser melhor investigado, com outros métodos comportamentais e adicionalmente métodos in vitro.

Palavras-chave: depressão, ayahuasca, estudo comportamental, campo aberto.

ABSTRACT

Depression is a mental disorder that negatively affects an individual's life, causing persistent sadness and loss of interest in previously pleasurable activities. However, in daily life, it is not solely defined by these symptoms. Depression is individual and can present itself through other behavioral symptoms consistent with each individual. Pharmacotherapeutic treatment for depression needs to be strategically thought out and elaborated. However, many individuals do not show improvement with conventional medications or have difficulty adhering to the medication due to adverse effects. Ayahuasca is a drink originating from the Amazon region, specifically composed mainly of the vine *Banisteriopsis caapi* (mariri) and the leaves of the shrub *Psychotria viridis* (chacrona). Its antidepressant effect is due to the presence of alkaloids, such as dimethyltryptamine (DMT), harmine, and harmaline. The aim of this study was to evaluate the antidepressant activity of ayahuasca in different concentrations (0.5x, 1x, and 2x), and DMT separately, in comparison with the antidepressant activity of a standardized substance for the treatment of depression, fluoxetine. The study lasted for 15 days, with each animal subjected to daily administration of the substance and alternate days of administration of the depressant inducer, lipopolysaccharides (LPS). Treatment with ayahuasca showed behavioral improvement in relation to depression and anxiety, as animals that used ayahuasca in different concentrations exhibited greater locomotor capacity, both in the center and in the quadrants in the open field, a parameter indicative of active and exploratory behavior with greater interest in the environment and reaction to stimuli without phobia to open environments. The potential of ayahuasca in the treatment of depression should be further investigated with other behavioral methods and additionally in vitro methods.

Keywords: depression, ayahuasca, behavioral study, open field.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 DEPRESSÃO	11
2.2 SUBTIPOS DE DEPRESSÃO	14
2.3 ANTIDEPRESSIVOS	18
2.4 AYAHUASCA E COMPONENTES	19
2.5 MODELOS EXPERIMENTAIS DE DEPRESSÃO	27
2.6 TESTES COMPORTAMENTAIS COM ROEDORES	31
2.7 JUSTIFICATIVA	35
3 OBJETIVOS	38
3.1 OBJETIVO GERAL	38
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
4 MATERIAIS E MÉTODOS	39
4.1 PREPARO DO CHÁ DE AYA	39
4.2 CARACTERÍSTICA QUÍMICA DA AYA	39
4.3 ANIMAIS	40
4.4 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	41
4.5 CONSUMO DE RAÇÃO E GANHO DE PESO	44
4.6 TESTES COMPORTAMENTAIS	44
4.7 EUTANÁSIA	45
4.8 PUNÇÃO TRANSCARDIACA	45
4.9 REMOÇÃO DO CEREBRO	46
4.10 PUNÇÃO TRANSTORACICA	46
4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
5 RESULTADOS	49
6 DISCUSSÃO	55
7 CONCLUSÃO	59
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AYA 0,5x	Ayahuasca na concentração de 0,5x usual
AYA 1x	Ayahuasca na concentração de 1x usual
AYA 2x	Ayahuasca na concentração de 2x usual
CA	Campo aberto
CEUA	Comitê de ética no uso de animais
DMT	N,N-dimetiltriptamina
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
FX	Fluoxetina
5-HT	Serotonina
IL	Interleucina
LPS	Lipopolissacarídeos
MAO	Monoamina oxidase
MAO A	Monoamina oxidase A
MAO B	Monoamina oxidase B
MI	Microbiota intestinal
PBS	Solução salina tampada de fosfato de sódio
THH	Tetrahidroharmalina
TNF	Fator de crescimento tumoral
UDV	União do vegetal
UnB	Universidade de Brasília

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura química dos compostos presentes na ayahuasca.....	21
Figura 2	Folhas da chacrona (<i>Psychotria viridis</i>).....	22
Figura 3	Cipó de mariri ou <i>Banisteriopsis caapi</i>	23
Figura 4	Estrutura química da serotonina, dimetiltryptamina (DMT) e Harmina....	24
Figura 5	Aparato utilizado no teste comportamental de campo aberto.....	35
Figura 6	Caixa apropriada para transporte aéreo para roedores.....	40
Figura 7	Esquema de administração das substâncias usadas no estudo conforme o dia ao longo do experimento (dia 1 ao dia 15). Os ensaios iniciam-se no dia 1 com administração dos tratamentos (água (controle do tratamento), AYA, (0,5X, 1X e 2x), ou fluoxetina.....	42
Figura 8	Administração de solução por via gavagem.....	43
Figura 9	Gráfico do teste comportamental, campo aberto. A: Quantidade de quadrantes percorridos. B: quantidade de vezes que o animal foi ao centro. C: quantidade de vezes que o animal realizou a exploração vertical, elevando as patas dianteiras. D: quantidade que animal realizou a autolimpeza. E: quantidade de fezes realizadas. F: quantidade de urinas realizadas.....	48
Figura 10	Média e DP (desvio padrão) do ganho de peso dos animais por grupo (FX: Fluoxetina, AYA: Ayahuasca, DMT: dimetiltryptamina, C/C: controle negativo, C/LPS: controle positivo).....	49

1. INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização

A depressão, é uma condição de saúde mental bastante frequente. Caracteriza-se pela presença persistente de tristeza, desânimo ou pela diminuição significativa do interesse e do prazer em atividades que antes eram consideradas agradáveis, por um período prolongado (WHO, 2025).

Diferentemente das oscilações emocionais comuns do dia a dia ou das reações passageiras diante das situações da vida, a depressão apresenta maior intensidade e duração. Essa condição pode comprometer diferentes áreas da vida do indivíduo, afetando as relações familiares, os vínculos de amizade e a convivência social. Além disso, pode interferir no desempenho escolar e profissional, causando dificuldades no processo de aprendizagem e no trabalho (WHO, 2025).

A falta de conhecimento da população em relação a depressão, banalizou seu significado sendo associadas a indivíduos que permanecem em tristeza, sendo reclusos, tímidos ou desatentos, porém a depressão não se resume somente a esses aspectos (Brunier, Chaib, 2017).

Os principais medicamentos padronizados para o tratamento da depressão apresentam grandes efeitos colaterais, principalmente durante as primeiras semanas do tratamento, sendo um fator comumente associado a desistência do tratamento por diversos indivíduos. A busca de novos fármacos com finalidade antidepressivos vem aumentando ao longo do tempo, sendo um fator positivo (Brunier, Chaib, 2017).

A ayahuasca (Aya) é um chá preparado a partir de decocções de vegetais psicoativos da Amazônia. Apresenta em sua composição o cipó mariri (*Banisteriopsis caapi*) e a folha do arbusto chacrona (*Psychotria viridis*) (Mckenna et al., 1998). Desde tempos imemoráveis, esse chá é preparado e ingerido por povos indígenas como um ritual espiritual de profunda religiosidade.

A *Banisteriopsis caapi*, principal componente na preparação do chá de aya, também conhecida como mariri, pertence à família *Malpighiaceae* é nativa da Amazônia e dos Andes. Apresenta em sua composição alcalóides β -carbolinas harmina (HRM), harmalina (HRL), tetra-hidro-harmina (THH) que são inibidores de monoamina oxidase (MAO), enzima mitocondrial de extrema importância metabólica (Baldessari, 1996).

Assim também, O N,N-dimetiltriptamina (DMT) apresenta estrutura molecular similar a serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), um agonista dos receptores de serotonina presente no *Psychotria viridis*, do subtipo 5-HT, ligando-se a receptores 5-HT1a, 5-HT1b, 5-HT2a e 5-HT2c no Sistema Nervoso Central (SNC) (Yritia et al., 2002).

Deste modo, os mecanismos de ação presente nas moléculas da Aya, resulta em um aumento de neurotransmissores, como; dopamina, serotonina e noradrenalina.

Portanto, o estudo tem por objetivo avaliar o potencial antidepressivo da Aya por meio da avaliação comportamental, com campo aberto em ratos Wistar.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DEPRESSÃO

A depressão, também conhecida como transtorno depressivo maior (TDM), é um distúrbio psiquiátrico grave que afeta aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo o mundo (WHO, 2017). Essa condição pode acometer indivíduos de qualquer idade, gênero ou status socioeconômico e se manifesta de maneira heterogênea, variando em intensidade e duração. O impacto da depressão é significativo, tanto em termos de sofrimento pessoal quanto de consequências sociais e econômicas. Indivíduos diagnosticados enfrentam frequentemente dificuldades na realização de atividades diárias, na manutenção de relacionamentos interpessoais e no desempenho acadêmico e profissional (APA, 2013).

A depressão maior foi reconhecida formalmente como uma condição psiquiátrica na terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-III), publicado em 1980 pela American Psychiatric Association (APA). Na edição seguinte, DSM-IV, foram estabelecidos critérios diagnósticos mais precisos, que exigiam que o paciente apresentasse humor deprimido ou perda de interesse ou prazer na maioria das atividades por um período mínimo de duas semanas, associado a pelo menos quatro sintomas adicionais como fadiga, alterações no apetite e no sono, dificuldades cognitivas e sentimentos de inutilidade (American Psychiatric Association– APA, 1994). Na versão mais recente, o DSM-5, publicada em 2013, foram incorporadas novas diretrizes diagnósticas, incluindo a distinção entre a depressão e o luto prolongado. Além disso, a depressão foi classificada como um transtorno do humor de substrato afetivo na Classificação Internacional das Doenças (CID-10) da Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 1992; American Psychiatric Association – APA., 2013).

A etiologia da depressão é complexa e multifatorial. Estudos indicam que fatores genéticos, neuroquímicos, psicológicos e ambientais contribuem para seu desenvolvimento (Kendler et al., 2006; Nestler et al., 2002). Em particular, a predisposição genética pode aumentar o risco, especialmente em indivíduos com histórico familiar do transtorno. Além disso, experiências adversas, como traumas,

estresse crônico e eventos negativos da vida, podem desempenhar um papel na sua manifestação (Caspi et al., 2003).

A depressão está associada a alterações na química cerebral, especialmente nos neurotransmissores serotonina, dopamina e noradrenalina, que desempenham um papel na regulação do humor e das emoções (Moret & Briley, 2011). Disfunções nesses sistemas neuroquímicos podem levar à diminuição da capacidade do cérebro de processar emoções positivas e regular o estresse, agravando os sintomas depressivos (Charney; Nestler., 2009).

Além das alterações bioquímicas, estudos de neuroimagem indicam que indivíduos com depressão apresentam redução no volume do hipocampo, uma região cerebral envolvida na memória e na regulação emocional (Sheline et al., 1996). Alterações na atividade do córtex pré-frontal e da amígdala também foram associadas ao transtorno, afetando a capacidade do indivíduo de processar recompensas e regular emoções negativas (Drevets et al., 2008).

A depressão também afeta as funções fisiológicas, como sono, apetite e níveis de energia, uma vez que está diretamente associada ao funcionamento do sistema nervoso autônomo, o qual também regula a resposta ao estresse (Moret & Briley, 2011). Essas alterações explicam muitos sintomas como fadiga persistente, dificuldades cognitivas e desregulação do ciclo do sono.

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) estima que a depressão afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo uma das principais causas de incapacidade globalmente (OPAS, 2017). Além disso, a OMS aponta que aproximadamente 800 mil pessoas morrem anualmente por suicídio, sendo que a depressão é um dos fatores de risco mais significativos.

No Brasil, dados epidemiológicos indicam que a depressão se tornou um dos transtornos psiquiátricos mais prevalentes, ocupando uma posição de destaque entre os fatores que levam ao afastamento do trabalho e aposentadoria por invalidez. Ela é considerada a segunda maior causa de incapacidade, ficando atrás apenas das doenças cardíacas isquêmicas. (Moura et al., 2007; Rombaldi et al., 2010). Um estudo recente sobre a prevalência da depressão no Brasil analisou 90.846 indivíduos com idade superior a 18 anos, entre os anos de 2013 e 2019. Os resultados revelaram que

grupos de maior vulnerabilidade incluem mulheres, indivíduos com ensino superior completo, caucasianos e habitantes de áreas urbanas (Brito, 2022). Além disso, a pandemia da COVID-19 teve um impacto significativo na saúde mental, elevando os índices de transtornos depressivos e ansiosos no país. Portanto, a depressão é um problema de saúde pública significativo, que afeta milhões de pessoas em todo o mundo (Brito et al., 2022).

Os principais tratamentos para a depressão incluem terapia medicamentosa, psicoterapia e mudanças no estilo de vida. A terapia medicamentosa geralmente envolve o uso de antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), que atuam regulando os níveis de neurotransmissores associados ao humor. Esses medicamentos são amplamente prescritos devido à sua eficácia comprovada no alívio dos sintomas depressivos. No entanto, eles também podem apresentar efeitos colaterais, como náuseas, insônia, disfunção sexual e outros (Cruz et al., 2020), que devem ser monitorados e gerenciados cuidadosamente pelos profissionais de saúde.

Paralelamente, a psicoterapia, especialmente a terapia cognitivo-comportamental, desempenha um papel fundamental no tratamento, ajudando os pacientes a desenvolverem estratégias para lidar com os pensamentos e comportamentos disfuncionais associados à depressão. Além disso, mudanças no estilo de vida, como a adoção de hábitos saudáveis de sono, alimentação e atividade física, também podem contribuir de maneira significativa para a melhora do quadro clínico (Knapp; Beck, 2008).

Embora muitos pacientes apresentem melhora significativa com o tratamento, uma parcela considerável não responde adequadamente aos antidepressivos convencionais. Rush et al (2006) mostrou através de seu estudo que cerca de 30% dos indivíduos com depressão maior apresentam resistência ao tratamento, ou seja, não alcançam remissão completa dos sintomas mesmo após múltiplas tentativas terapêuticas; que os fatores socioculturais interferem no tratamento e que o estigma em torno das doenças mentais, ainda representa uma barreira significativa para o diagnóstico precoce e o acesso a intervenções apropriadas. Assim, constata-se que devido a preconceitos culturais, pessoas deixam de buscar ajudar, agravando os sintomas e o aumento no risco de complicações.

2.2 SUBTIPOS DA DEPRESSÃO

Os episódios depressivos se integram ao pano de fundo afetivo da vida psíquica normal, que desempenham papel essencial na regulação emocional. A tristeza representa uma resposta humana universal diante a situações de perda, frustrações, derrotas e outras formas de adversidades. As reações de luto, apresentadas pela perda da pessoa significativa, caracterizam-se por um estado de tristeza imensa, ativando o sistema nervoso simpático e a inquietação psicomotora, manifestações que, dentro do luto normal, podem percorrer por um período de até um a dois anos e devem ser diferenciadas dos transtornos depressivos (Del Porto, 1999).

Ao longo da história da psiquiatria, a depressão maior foi enquadrada em diferentes entidades nosológicas (categorias diagnósticas) conforme o contexto histórico, variações por alguns autores e referências teóricas adotadas. Entre as principais, destacam-se a melancolia, termo utilizado na antiguidade; a psicose maníaco-depressiva, classificação que agrupava episódios de mania e depressão.

O Transtorno Depressivo Maior e a Classificação adotada pelos manuais diagnósticos contemporâneos, como o DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) da American Psychiatric Association, que define critérios específicos para diagnóstico (APA, 2014). Já o Episódio Depressivo e Transtorno Depressivo Recorrente, são termos utilizados na CID-10 e na CID-11, publicadas pela Organização Mundial da Saúde, que organizam os transtornos mentais segundo critérios internacionais (WHO, 2019).

De acordo com a OMS o TDM é classificado como a terceira causa de doenças pelo mundo e ocupará o primeiro lugar até 2030 (Malhi; Mann., 2018). Estudos epidemiológicos apontam a maior incidência entre o sexo feminino, sendo a taxa praticamente duas vezes superior à observada entre homens. Tal discrepância está ligada a múltiplos fatores, incluindo aspectos hormonais, psicossociais e culturais que têm uma ligação de vulnerabilidade quanto à expressão clínica do transtorno (Pedersen et al., 2014).

De acordo com o DSM-5, os transtornos depressivos constituem um conjunto de condições clínicas que englobam o transtorno disruptivo da desregulação do humor; o TDM, incluindo o episódio depressivo maior; o transtorno depressivo

persistente (distímia); o transtorno disfórico pré-menstrual; o transtorno depressivo induzido por substância ou medicamento; o transtorno depressivo decorrente de outra condição médica; além de outras categorias, como o transtorno depressivo especificado e o transtorno depressivo não especificado (APA, 2014).

O TDM é considerado a forma mais típica dos transtornos depressivos. Caracteriza-se pela presença de episódios bem definidos, com duração mínima de duas semanas, embora, na maioria das vezes, esses episódios se estendam por períodos mais longos, nos quais se observam mudanças marcantes no humor, nos processos cognitivos e nas funções neurovegetativas, intercaladas por períodos de remissão. O diagnóstico pode ser estabelecido mesmo após um único episódio, ainda que, na maioria dos casos, o curso da doença seja recorrente (APA, 2014).

Para que os sintomas do TDM sejam considerados presentes, eles devem ocorrer quase todos os dias, com exceção das alterações de peso e da ideação suicida. O humor deprimido precisa manifestar-se na maior parte do dia e de forma recorrente. Com frequência, queixas como insônia ou fadiga aparecem como manifestações principais, e a não identificação dos demais sintomas depressivos associados pode levar ao subdiagnóstico (APA, 2014).

Em alguns casos, o indivíduo pode inicialmente negar a presença de tristeza; contudo, esse estado pode ser identificado por meio da entrevista clínica ou inferido a partir da expressão facial e do comportamento. Quando o foco do paciente está em queixas somáticas, cabe ao profissional de saúde avaliar se o sofrimento relatado está relacionado a sintomas depressivos específicos. A fadiga e os distúrbios do sono são observados em grande parte dos casos, enquanto as alterações psicomotoras como o retardo (lentidão dos movimentos, dificuldade para iniciar tarefas simples) e a agitação (inquietação constante, movimentos repetitivos, fala acelerada ou ansiosa) são menos frequentes, porém indicam maior gravidade do quadro, assim como a presença de sentimento de culpa com características delirantes ou quase delirantes (APA, 2014).

A característica central de um episódio depressivo maior é a ocorrência, por no mínimo duas semanas, de humor deprimido ou diminuição acentuada do interesse ou prazer na maioria das atividades (Critério A). Em crianças e adolescentes, essa

alteração do humor pode se manifestar predominantemente como irritabilidade, em vez de tristeza (APA, 2014).

O DSM-5 destaca a importância de diferenciar a tristeza e o luto esperados diante de perdas significativas de um episódio depressivo maior. Embora o luto possa causar sofrimento intenso, geralmente não resulta, por si só, em um TDM. Quando o luto e a depressão maior coexistem, os sintomas e o comprometimento funcional tendem a ser mais acentuados, com pior prognóstico em comparação ao luto sem depressão associada. Além disso, a depressão relacionada ao luto ocorre com maior frequência em indivíduos com predisposição a transtornos depressivos, sendo que a recuperação pode ser favorecida pelo uso de tratamento antidepressivo (APA, 2014).

Além do humor deprimido, o indivíduo deve apresentar pelo menos quatro sintomas adicionais, os quais podem incluir alterações no apetite ou no peso corporal, distúrbios do sono, mudanças na atividade psicomotora, redução da energia, sentimentos de desvalorização pessoal ou culpa excessiva, prejuízos na capacidade de pensar, concentrar-se ou tomar decisões, bem como pensamentos recorrentes sobre morte, ideação suicida, elaboração de planos ou tentativas de suicídio. Para que esses sintomas sejam caracterizados como parte de um episódio depressivo maior, é necessário que sejam recentes ou que tenham se intensificado de forma evidente em relação ao funcionamento anterior do indivíduo. Tais manifestações devem estar presentes durante a maior parte do dia, quase todos os dias, por um período mínimo de duas semanas consecutivas. Além disso, o episódio deve ocasionar sofrimento clinicamente significativo ou comprometimento do desempenho social, ocupacional ou de outras áreas relevantes da vida, ainda que, em quadros mais leves, o funcionamento aparente possa ser mantido à custa de um esforço consideravelmente maior.

Já o transtorno depressivo persistente (distímia), a principal característica é a presença de humor deprimido durante a maior parte do dia, na maioria dos dias, por um período mínimo de dois anos, ou de pelo menos um ano no caso de crianças e adolescentes. Esse transtorno resulta da unificação conceitual do transtorno depressivo maior crônico e do transtorno distímico descritos no DSM-4. A depressão maior pode anteceder o desenvolvimento do transtorno depressivo persistente, assim como episódios depressivos maiores podem ocorrer ao longo de sua evolução.

Indivíduos cujos sintomas atendem aos critérios diagnósticos para transtorno depressivo maior de forma contínua por dois anos devem receber o diagnóstico concomitante de transtorno depressivo persistente e transtorno depressivo maior. Os indivíduos com transtorno depressivo persistente descrevem seu humor como triste (APA, 2002).

O transtorno depressivo devido a outra condição médica caracteriza-se por humor deprimido persistente ou redução significativa do interesse e do prazer em atividades, atribuídos aos efeitos fisiológicos diretos de uma condição médica subjacente. O diagnóstico requer a confirmação da condição médica e o estabelecimento de uma relação etiológica entre esta e a alteração do humor. Essa associação pode ser inferida a partir da relação temporal entre o curso da condição clínica e os sintomas depressivos, da presença de características atípicas em relação aos transtornos do humor primários e de evidências científicas que sustentem essa conexão (APA, 2014).

Quanto ao transtorno depressivo induzido por substância ou medicamento, envolve a presença de sintomas compatíveis com um transtorno depressivo, semelhantes aos observados no transtorno depressivo maior. Esses sintomas surgem em associação ao uso, à intoxicação ou à abstinência de uma substância, como drogas de abuso, toxinas ou medicamentos psicotrópicos e não psicotrópicos, e persistem além do período esperado dos efeitos fisiológicos diretos. De acordo com a história clínica, exame físico ou achados laboratoriais, o quadro depressivo deve ter início durante ou até um mês após a exposição à substância capaz de desencadear tais sintomas (APA, 2014).

O diagnóstico deve ser excluído quando os sintomas são mais bem explicados por um transtorno depressivo independente, o que pode ser sugerido pela presença de sintomas prévios ao uso da substância ou pela persistência do quadro após um período prolongado de abstinência. Além disso, esse diagnóstico não deve ser estabelecido quando os sintomas ocorrem exclusivamente durante um episódio de delirium. Para que o transtorno seja caracterizado, os sintomas devem provocar sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas relevantes da vida do indivíduo (APA, 2014).

Diante das diferentes formas de apresentação dos transtornos depressivos, torna-se evidente a complexidade de seu diagnóstico e manejo clínico, exigindo uma avaliação cuidadosa dos fatores etiológicos, do curso dos sintomas e do impacto funcional na vida do indivíduo. A compreensão das especificidades entre os transtornos depressivos primários, aqueles associados a condições médicas ou induzidos por substâncias é fundamental para a escolha de intervenções terapêuticas adequadas (Dalglish et al., 2020).

Nesse contexto, os antidepressivos continuam a representar a principal estratégia farmacológica no tratamento da depressão, atuando na modulação de sistemas neuroquímicos envolvidos na regulação do humor. Apesar de sua eficácia comprovada, limitações relacionadas à resposta terapêutica e aos efeitos adversos reforçam a importância do desenvolvimento e da investigação de novas alternativas farmacológicas que possam complementar ou ampliar as opções disponíveis (Célem et al, 2024).

2.3 ANTIDEPRESSIVOS

Embora a depressão seja amplamente estudada, o mecanismo exato que a causa ainda não é completamente compreendido. Muitos estudos associam a depressão a uma desregulação das aminas biogênicas, especialmente neurotransmissores como a dopamina (DA), serotonina (5-HT) e noradrenalina (NE). Essa hipótese postula que a depressão pode ser o resultado de um desequilíbrio funcional ou de uma deficiência na recaptação ou na sinalização dessas substâncias nas sinapses neurais (Krishnan & Nestler, 2008).

A maioria dos medicamentos utilizados no tratamento da depressão baseia-se nessa hipótese e atua regulando os níveis desses neurotransmissores. Por exemplo, os Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAOs) aumentam as concentrações de dopamina, serotonina e noradrenalina ao inibirem a enzima monoamina oxidase, que normalmente degrada essas substâncias (Moreno et al., 1999). No entanto, esses medicamentos têm uso limitado devido aos potenciais efeitos adversos graves, além de interações medicamentosas e alimentares (Gillman, 2011).

Além dos IMAOs, outras classes de antidepressivos apresentam mecanismos de ação distintos, mas igualmente baseados no aumento da disponibilidade de

neurotransmissores. Os antidepressivos tricíclicos (ATCs), por exemplo, inibem a recaptação de serotonina e noradrenalina nas sinapses, prolongando seus efeitos. Contudo, os ATCs são associados a efeitos colaterais significativos, como sedação, ganho de peso e efeitos anticolinérgicos (Jann., 2007).

Uma classe mais moderna e amplamente utilizada é a dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), que bloqueiam especificamente o transportador responsável pela recaptação de serotonina, aumentando sua disponibilidade na fenda sináptica (White et al., 2005). Exemplos incluem a fluoxetina, sertralina e escitalopram. Os ISRS, como a fluoxetina, são amplamente utilizados devido à sua eficácia e perfil de segurança relativamente favoráveis. A fluoxetina, em particular, foi o primeiro medicamento dessa classe a ser aprovado e é reconhecida por aumentar a concentração de serotonina na fenda sináptica, bloqueando sua recaptação. Esse mecanismo contribui para a melhora do humor e dos sintomas depressivos, sendo amplamente prescrito tanto para depressão quanto para outros transtornos, como ansiedade e transtorno obsessivo-compulsivo (White et al., 2005). Paralelamente, os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSNs), como a venlafaxina e a duloxetina, atuam de forma semelhante, mas também inibem a recaptação de noradrenalina, sendo indicados para casos mais graves ou associados a sintomas de dor crônica (Smith et al., 2002).

Apesar de teoricamente aumentarem rapidamente a concentração de neurotransmissores, os efeitos clínicos desses medicamentos só se tornam evidentes após duas a três semanas de tratamento. Isso ocorre devido à ativação de mecanismos adaptativos neuronais, como a dessensibilização de receptores pós-sinápticos e alterações na expressão gênica (Gelenberg, Chesen, 2000).

Embora os antidepressivos sejam fundamentais para o manejo da depressão, apenas cerca de 50% dos pacientes alcançaram remissão completa dos sintomas, enquanto aproximadamente 30-40% apresentam resposta parcial, e cerca de 20% não respondem adequadamente ao tratamento. Esse fenômeno é conhecido como depressão resistente ao tratamento (DRT) (Rush et al., 2006; Haenisch, Bönisch, 2011). A falha terapêutica pode ser atribuída a diversos fatores, incluindo resistência biológica, caracterizada por alterações nos receptores ou nas vias de sinalização. Além disso, fatores psicossociais, como adesão inadequada ao tratamento, influenciada por efeitos colaterais, falta de acompanhamento médico ou estigma

social, também desempenham um papel significativo. Barreiras econômicas, que dificultam o acesso contínuo aos medicamentos, agravam ainda mais o problema, comprometendo o manejo efetivo da doença (Kupfer et al., 2012).

Além disso, os efeitos colaterais variam entre as diferentes classes de antidepressivos. Por exemplo, os ATCs têm maior probabilidade de causar sedação, efeitos cardiovasculares e ganho de peso, enquanto os ISRSs, embora mais bem tolerados, podem induzir disfunção sexual, insônia e náuseas. Isso ressalta a importância de uma abordagem personalizada na escolha do tratamento (White et al., 2005).

Nos últimos anos, surgiram novos tratamentos, como os agonistas dos receptores de glutamato (cetamina) e moléculas psicodélicas, que demonstraram resultados rápidos e promissores em casos de depressão resistente (Sanacora et al., 2017; Carhart-Harris et al., 2016).

Em julho de 2021, um artigo publicado na conceituada revista científica *Journal of Psychiatric Research* teve como objetivo identificar e analisar um total de 70 pesquisas sobre o uso de diversas substâncias psicoativas para o tratamento de diferentes transtornos mentais. O estudo avaliou os efeitos de várias moléculas que promovem a alteração do estado de consciência em indivíduos, como MDMA, psilocibina, ibogaína, LSD, ayahuasca e DMT. Especificamente, o LSD teve como foco principal os seus efeitos sobre a ansiedade, a ibogaína foi investigada para o tratamento do alcoolismo, a DMT demonstrou resultados promissores no tratamento da depressão. A maioria desses estudos se concentrou no tratamento do transtorno depressivo maior e do transtorno de estresse pós-traumático, revelando o potencial dessas substâncias psicodélicas como novas abordagens terapêuticas para transtornos mentais estresse pós-traumático (TEPT) (Siegel et al, 2021).

O tratamento medicamentoso da depressão deve ser acompanhado por uma equipe de saúde multidisciplinar, com monitoramento contínuo para ajustar a medicação conforme necessário. Essa abordagem abrangente pode melhorar a adesão do paciente e minimizar o risco de abandono do tratamento, um problema comum que prejudica a recuperação (Haenisch, Bönisch, 2011). Adicionalmente, terapias complementares, como a psicoterapia cognitivo-comportamental, têm

demonstrado eficácia na redução dos sintomas e na melhora dos desfechos clínicos (Cuijpers et al., 2013).

2.4 AYAHUASCA E COMPONENTES

A Aya, um termo de origem quéchua que significa "corda dos mortos" ou "trepadeiras das almas", refere-se a uma decocção de plantas psicoativas da Amazônia, tradicionalmente consumida por diversos povos indígenas. Essas plantas, consideradas sagradas, são utilizadas em rituais de profundo significado espiritual e religioso, sendo vistas como ferramentas para alcançar conhecimento, cura e comunicação com o mundo espiritual (McKenna et al., 1998). No Brasil, o uso da ayahuasca é permitido apenas em contextos de cerimônias religiosas regulamentadas, conforme estabelecido pela Resolução nº 1 de 25 de janeiro de 2010 do Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas, sendo proibido para fins recreativos.

O uso da Aya é central em práticas de grupos religiosos como o Santo Daime, a União do Vegetal e a Barquinha, que integram elementos do cristianismo, espiritismo e tradições indígenas. Nesses rituais, o chá é empregado como sacramento, buscando promover autoconhecimento, cura espiritual e uma conexão mais profunda com o divino (Labate, Araújo, 2004; Frecska et al., 2016). No entanto, com a globalização e crescente popularidade, o uso da ayahuasca tem se expandido para contextos não religiosos, incluindo consumo recreativo e práticas terapêuticas em países ocidentais. Infelizmente, muitas dessas práticas desconsideram os contextos culturais e espirituais originários, gerando debates sobre apropriação cultural, regulamentação e segurança no uso da substância (Tupper, 2008; Fotiou, 2016).

O chá Aya é composto principalmente pelas folhas do arbusto *Psychotria viridis* (chacrona) (figura 1)

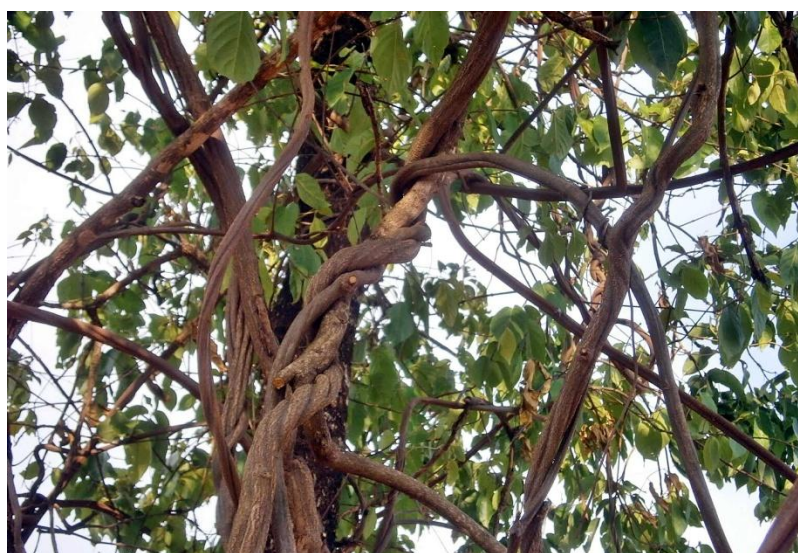
Figura 1 - Folhas da chacrona (*Psychotria viridis*).



Fonte: [https://herbalistics.com.au/product/psychotria-iridis-udv/](https://herbalistics.com.au/product/psychotria-viridis-udv/).

e pelo cipó *Banisteriopsis caapi* (mariri) Figura 2) e (Gambelunghe et al., 2008). Esses ingredientes passam por um processo de decocção em água, cuja duração e proporção variam entre diferentes grupos religiosos (McKenna et al., 1998).

Figura 2 - Cipó de mariri ou *Banisteriopsis caapi*.



Fonte: <https://jornalgrandebahia.com.br/wpcontent/uploads/2015/08/Banisteriopsis-caapi-tambem-conhecido-como-cipo-Jagube-Liana-Mariri-Yage-ou-Caapi.jpg>.

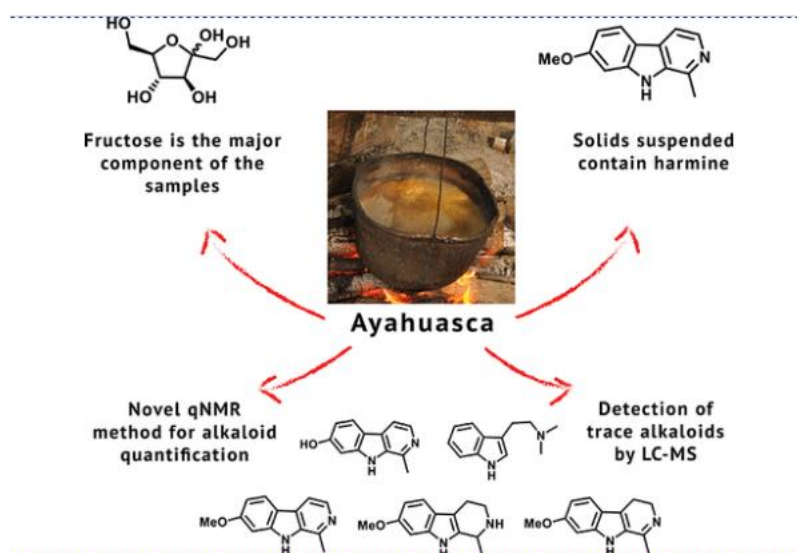
O *Banisteriopsis caapi*, um dos dois ingredientes do chá da Aya contém β -carbolinas como harmina, harmalina e tetrahydro-harmina.

A figura 3 apresenta um esquema ilustrativo sobre a composição química e a análise laboratorial da ayahuasca. No centro da imagem há uma fotografia de um

recipiente metálico sobre o fogo contendo o preparo da bebida, identificado como “Ayahuasca”. A partir dessa imagem central, partem setas vermelhas direcionadas para quatro áreas com informações químicas e analíticas.

No canto superior esquerdo, aparece a estrutura química da frutose, acompanhada da indicação de que a frutose é o principal componente das amostras analisadas, sugerindo que açúcares constituem parte significativa da composição da bebida. No canto superior direito, está representada a estrutura química da harmina, com a informação de que os sólidos suspensos contêm esse alcaloide, destacando a presença de β -carbolinas provenientes do cipó *Banisteriopsis caapi*. Na parte inferior esquerda, observa-se a menção a um “novo método de qNMR para quantificação de alcaloides”, acompanhada de estruturas químicas de alcaloides harmala. No canto inferior direito, há a indicação de “detecção de alcaloides traço por LC-MS”, também acompanhada de estruturas químicas, mostrando a utilização da cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas para identificar compostos em pequenas concentrações.

Figura 3 - Estrutura química dos compostos presentes na ayahuasca



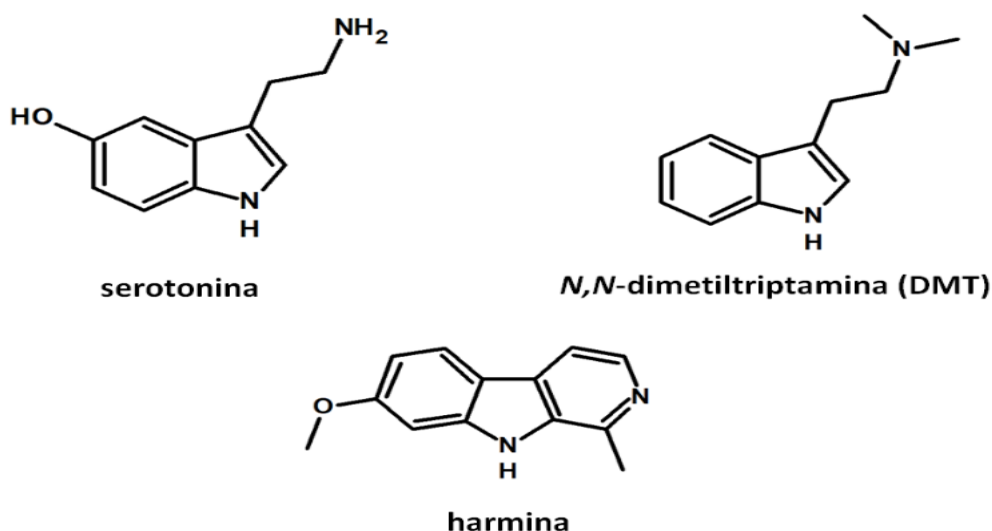
Fonte: Rodriguez et al (2022, p. 12307).

Essas substâncias agem como inibidores da monoamina oxidase, uma enzima mitocondrial fundamental na degradação de neurotransmissores como serotonina, dopamina e noradrenalina (Baldessarini, 1996; McKenna et al., 1998). A inibição da MAO, especialmente da isoforma MAO-A, permite que os níveis desses

neurotransmissores aumentem, regulando o humor e promovendo bem-estar emocional. No entanto, é importante considerar que a inibição da MAO pode resultar em interações medicamentosas adversas e efeitos colaterais graves, como a síndrome serotoninérgica (Bortolato et al., 2008; Flockhart, 2012). Além disso, a tetrahydro-harmina presente no *Banisteriopsis caapi* possui propriedades que inibem a recaptação de serotonina, dopamina e noradrenalina, intensificando os níveis desses neurotransmissores na fenda sináptica e potencializando os efeitos antidepressivos (Morales-García et al., 2017). As quantidades de β -carbolineas em uma dose usual de Ayahuasca estão abaixo do limiar de sua atividade alucinógena, mas acima do limiar para a atividade como inibidora da MAO (Brito, 2004).

A *Psychotria viridis*, por sua vez, contém DMT, um composto estruturalmente semelhante à serotonina (figura 4).

Figura 4: Estrutura química da serotonina, DMT e Harmina



Fonte: Santos (2021)

Quimicamente, o DMT é uma triptamina derivada do aminoácido triptofano e possui fórmula molecular $C_{12}H_{16}N_2$. Sua estrutura é formada por um núcleo indólico, constituído por um anel benzênico fundido a um anel pirrólico contendo nitrogênio, ligado a uma cadeia lateral etilamina. No nitrogênio terminal dessa cadeia há dois grupos metil (N,N-dimetilação), característica que define a molécula. Essa

semelhança estrutural com a serotonina explica sua ação sobre receptores serotoninérgicos no sistema nervoso central (Soares et al., 2017).

O DMT age como agonista dos receptores serotoninérgicos (5-HT1a, 5-HT1b, 5-HT2a e 5-HT2c) no cérebro (Soares et al., 2017), especialmente os subtipos 5-HT2A (Carbonaro, Gatch, 2016; Fantegrossi et al., 2007; Vargas, 2022), induzindo experiências psicodélicas intensas (Yritia et al., 2002; Grella et al., 2003). Quando consumido isoladamente, o DMT é rapidamente metabolizado pela MAO intestinal e hepática. Contudo, a presença de β -carbolinas no chá Aya inibe a MAO, permitindo que o DMT atinja o sistema nervoso central, desencadeando estados alterados de consciência e experiências sensoriais intensas (Callaway et al., 1999; Cazenave, 2000; Riba et al., 2012). A concentração de DMT no chá de Aya varia entre 0,1% e 0,66% do peso seco, dependendo da preparação (McKenna et al., 1984; McKenna, 2004).

Quando administrado por via pulmonar, na forma fumada, o DMT é rapidamente absorvido pelos pulmões, entrando na corrente sanguínea e produzindo efeitos alucinógenos quase imediatos. Essa via de administração resulta em uma indução rápida e intensa de estados psicodélicos (Brito et al., 2020).

Por outro lado, a administração parenteral, especialmente em doses a partir de 25 mg/kg, provoca efeitos psicotrópicos ainda mais intensos devido à rápida entrada na corrente sanguínea e consequente resposta do SNC (Strassman, 2001).

Quando administrado por via intravenosa em humanos, o DMT causa alterações significativas no bem-estar, percepções sensoriais, pensamentos complexos e modificações visuais, incluindo mudanças na percepção de cores, formas e movimentos, além de sensações táteis mais intensas e experiências introspectivas profundas (Strassman, 2001).

No entanto, quando ingerido oralmente, o DMT é rapidamente degradado pela monoamina oxidase presente no trato gastrointestinal e no fígado, sendo inativado antes de alcançar o SNC. Porém, a presença de β -carbolinas no chá de Ayahuasca, como a harmina e a harmalina, inibe a ação da MAO, permitindo que o DMT seja absorvido e exerça seus efeitos no SNC. Portanto, a interação entre o DMT e as β -carbolinas presentes na Aya gera um efeito sinérgico (McKenna et al., 1984; Callaway et al., 1999; Cazenave, 2000).

Enquanto o DMT é o principal responsável pelos efeitos alucinógenos, as β -carbolinas atuam como inibidores da MAO, prolongando e intensificando esses efeitos. Essa interação desencadeia uma cascata de alterações neuroquímicas que modificam os padrões normais de percepção e realidade (Santos, 2007).

Além de seu uso ritualístico, a Aya tem despertado crescente interesse no campo da ciência devido os seus potenciais aplicações terapêuticas (Domínguez-Clavé et al., 2016; Frecska et al., 2016; Hamill et al., 2018). Pesquisas sugerem que a Aya pode promover alívio dos sintomas de depressão resistente ao tratamento convencional, embora o mecanismo exato ainda não tenha sido totalmente elucidado. Além dos efeitos psicodélicos da ayahuasca, os inibidores da MAO presentes, como as β -carbolinas, podem contribuir com potenciais efeitos antidepressivos. Isso se deve à capacidade dessas substâncias de aumentar os níveis de neurotransmissores como serotonina, dopamina e noradrenalina na fenda sináptica. Essa modulação neuroquímica promove um impacto positivo no humor, no bem-estar emocional e em outras funções cerebrais relacionadas à depressão (Luna, 2005; Sanches et al., 2016).

O efeito antidepressivo da Aya relatado possivelmente ocorre devido à ação combinada da DMT, que atua como agonista dos receptores de serotonina, e das β -carbolinas, que inibem a MAO, prolongando os efeitos do DMT no sistema nervoso central (Sanches et al., 2016; Palhano-Fontes et al., 2019).

Estudos clínicos sugerem que a Aya pode induzir estados alterados de consciência que facilitam o processamento emocional e o enfrentamento de traumas, com benefícios observados em terapias para pacientes com histórico de abuso ou violência (Domínguez-Clavé et al., 2019). Pesquisas realizadas *in vitro* apontam para seus potenciais efeitos neuroprotetores e moduladores da plasticidade neural, fatores que poderiam contribuir para a regeneração de redes neuronais associadas a transtornos psiquiátricos (Almeida et al., 2019).

Pesquisas também apontam para seus potenciais efeitos neuroprotetores e moduladores da plasticidade neural, fatores que poderiam contribuir para a regeneração de redes neuronais associadas a transtornos psiquiátricos (Bremner et al., 2007).

Esses estados alterados de consciência induzidos pela Aya podem permitir aos pacientes acessar e processar memórias traumáticas de uma forma mais profunda e significativa, facilitando o processo de cura e recuperação. Além disso, os efeitos neuroprotetores e de modulação da plasticidade neural observados na Aya podem contribuir para uma maior neuroplasticidade e regeneração de circuitos cerebrais comprometidos em diversas condições psiquiátricas, favorecendo melhores desfechos clínicos (Domínguez-Clavé et al., 2016; Silva et al., 2020).

Apesar dos resultados iniciais promissores, persistem desafios significativos, incluindo a necessidade de mais estudos controlados que avaliem os mecanismos de ação, a segurança em longo prazo e os potenciais efeitos adversos da Aya, como interações medicamentosas ou reações psicóticas em indivíduos predispostos. No entanto, diversos estudos clínicos e experimentais reforçam o potencial terapêutico dessa substância, especialmente em casos em que os tratamentos convencionais não foram eficazes (Frood, 2015; Santos et al., 2016; Santos et al., 2021).

Além dos efeitos sobre transtornos do humor, pesquisas sugerem que a Ayahuasca também pode ser benéfica no tratamento de outras condições, como dependência química, dores crônicas e, até mesmo, alguns tipos de câncer (Hamill et al., 2018).

Apesar de promissores, os estudos sobre os efeitos terapêuticos da Aya ainda são escassos e mais pesquisas são necessárias para elucidar seus mecanismos de ação, eficácia e segurança

2.5 MODELOS EXPERIMENTAIS DE DEPRESSÃO

É importante ressaltar que a depressão é uma condição complexa e multifatorial, envolvendo uma combinação de fatores biológicos, psicológicos e sociais (Kemp & Felmingham, 2008). Por essa razão, diversos modelos experimentais têm sido utilizados para investigar os mecanismos subjacentes à depressão e avaliar potenciais terapias. Um dos modelos mais comumente utilizados é o modelo de estresse crônico imprevisível, no qual os animais são expostos a uma série de estressores aleatórios e imprevisíveis, como privação de sono, choques nas patas e restrição de movimento (Henn, Vollmayr, 2005).

Wang et al (2017), descrevem os principais modelos animais utilizados no estudo da depressão, com destaque para os modelos baseados em estresse, como o estresse crônico imprevisível, que induz comportamentos anedônicos e alterações neurobiológicas semelhantes às observadas em humanos. O modelo de desamparo aprendido é apresentado como uma forma de reproduzir a perda de controle e a passividade associadas à depressão. Também são revisados modelos genéticos, que utilizam linhagens ou manipulações gênicas para investigar a vulnerabilidade ao transtorno, e modelos farmacológicos ou hormonais, que simulam disfunções nos sistemas de neurotransmissores e no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Em conjunto, esses modelos permitem explorar diferentes aspectos da depressão, apesar de suas limitações individuais.

O modelo de desamparo aprendido de acordo com Wu et al (2013), é um modelo experimental amplamente utilizado no estudo da depressão. Nele, os animais (geralmente roedores) são submetidos previamente a estímulos aversivos inescapáveis, como choques elétricos, o que leva ao desenvolvimento de um comportamento caracterizado por passividade, redução da iniciativa e dificuldade em aprender respostas de fuga, mesmo quando a possibilidade de escape passa a existir. Esse padrão comportamental é interpretado como análogo à desesperança observada em quadros depressivos humanos. O modelo apresenta boa validade preditiva, pois os comportamentos induzidos podem ser revertidos por antidepressivos, sendo útil para investigar os mecanismos neurobiológicos relacionados ao estresse, à depressão e à resiliência.

Modelos genéticos também têm sido amplamente explorados, destacando-se os camundongos *knockout* para o gene do transportador de serotonina (5-HTT), os quais apresentam fenótipos comportamentais e neurobiológicos semelhantes aos observados na depressão, como alterações na resposta ao estresse e no comportamento afetivo, contribuindo para a compreensão da vulnerabilidade genética ao transtorno (Henn, Vollmayr, 2005).

Segundo os autores, a ausência desse gene resulta em alterações comportamentais consistentes, como aumento de comportamentos semelhantes à ansiedade e à depressão, maior sensibilidade ao estresse e prejuízos em tarefas que

avaliam *coping* ativo¹. Além disso, esses animais apresentam disfunções nos sistemas serotoninérgicos centrais, alterações na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e mudanças na plasticidade neural, fatores intimamente associados à fisiopatologia da depressão. Os autores ressaltam ainda, que esse modelo possui relevância translacional, uma vez que polimorfismos no gene do transportador de serotonina em humanos também estão associados à maior suscetibilidade ao estresse e ao desenvolvimento de transtornos depressivos, reforçando o papel dos fatores genéticos na modulação do risco para a doença (Henn, Vollmayr, 2005),

Além desses, outros modelos incluem a administração de corticosteroides, a indução de estresse pré-natal e a exposição a situações de isolamento social prolongado (Schmidt et al., 2010; Willner, 1997). Esses diversos modelos experimentais têm contribuído para uma melhor compreensão dos mecanismos neurobiológicos, endócrinos e comportamentais envolvidos na depressão, permitindo o desenvolvimento e a avaliação de novas estratégias terapêuticas (Willner, 1997).

Modelos experimentais que utilizam a administração repetida de lipopolissacarídeo (LPS) em camundongos permitem a indução de comportamentos do tipo depressivo, além de alterações neuroquímicas semelhantes às observadas em indivíduos com depressão. Nesse contexto, Maia (2017) investigou os efeitos do aprepitante, um antagonista do receptor da neurocinina-1 (NK1), avaliando suas repercussões comportamentais e neuroquímicas em um modelo crônico de depressão induzida por inflamação. Os resultados demonstraram que o LPS foi capaz de desencadear alterações comportamentais compatíveis com sintomas depressivos, bem como modificações neuroquímicas relacionadas à resposta inflamatória e à neurotransmissão.

Após a administração do LPS, os roedores exibem alterações comportamentais típicas da depressão, como anedonia (perda de prazer em atividades anteriormente motivadoras), desesperança aprendida (um estado caracterizado pela passividade e incapacidade de escapar de situações aversivas), além de alterações nos padrões de sono e apetite (Stevens et al., 2017). Estudos mostram que a administração aguda de LPS por via intraperitoneal em ratos e camundongos induz respostas

¹ Trata-se de um conjunto de estratégias comportamentais e cognitivas utilizadas pelo indivíduo para enfrentar diretamente uma situação estressora, buscando modificá-la ou reduzir seus efeitos.

comportamentais depressivas, afetando o equilíbrio do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, um importante regulador da resposta ao estresse (Tomaz et al., 2014). Este modelo desencadeia mudanças em vias inflamatórias e no estresse oxidativo no cérebro (Yang et al., 2018; Gen et al., 2019).

O modelo animal de depressão induzido por LPS (modelo experimental utilizado em pesquisas para estudar a relação entre inflamação e sintomas depressivos) tem sido amplamente utilizado para investigar as alterações neuroquímicas e neurobiológicas relacionadas à depressão. A administração de LPS promove a redução na expressão de neurotransmissores, como a serotonina, e desencadeia mudanças em vias inflamatórias e no estresse oxidativo no cérebro. Além disso, a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1, a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral alfa, ativa células do sistema imunológico, como os macrófagos e a micróglia, contribuindo para o desenvolvimento de comportamentos depressivos, incluindo diminuição da atividade motora, anedonia e alterações no sono e apetite. Embora o modelo de depressão induzido por LPS não represente a totalidade da complexidade multifatorial da depressão humana, que envolve fatores genéticos, ambientais e psicossociais (Ferreira, 2016), ele é uma ferramenta valiosa para elucidar os mecanismos subjacentes da inflamação na depressão e para testar novas abordagens terapêuticas.

Pesquisas recentes sugerem que a microbiota intestinal (MI) também desempenha um papel crucial na fisiologia da depressão. A disbiose intestinal, frequentemente associada à depressão, está relacionada ao aumento da permeabilidade intestinal e à secreção de LPS no plasma sanguíneo, o que promove inflamação sistêmica e alterações cerebrais. A modulação da MI surge, portanto, como um alvo promissor para o desenvolvimento de novas terapias para a depressão e outros distúrbios relacionados (Alves, 2020; Stevens et al., 2017).

Outro modelo envolve a administração de reserpina, um medicamento capaz de reduzir os níveis de neurotransmissores como a serotonina, dopamina e norepinefrina no cérebro, que são fundamentais para o humor e motivação, resultando em comportamentos análogos à depressão em roedores. Segundo Neisewander et al., (1991) a utilização de reserpina em doses específicas representa um modelo bastante viável e simples de ser aplicado. Este modelo é considerado eficaz para

induzir comportamentos análogos à depressão em roedores, uma vez que a reserpina é capaz de reduzir significativamente os níveis de neurotransmissores como serotonina, dopamina e norepinefrina no cérebro, os quais são fundamentais para o humor e a motivação. No entanto, como toda droga, a reserpina pode causar efeitos colaterais, como o aumento da pressão arterial em ratos e problemas gastrointestinais (Leal et al., 2018). Além disso, a depressão causada pela droga não comporta a mesma complexidade causada em seres humanos.

Apesar da ampla gama de modelos animais disponíveis, a obtenção de um modelo único e representativo da depressão humana permanece um desafio, uma vez que a depressão é uma doença complexa, multifatorial e heterogênea, com diversos subtipos e apresentação clínica.

2.6 TESTES COMPORTAMENTAIS COM ROEDORES

Os testes comportamentais com roedores constituem uma ferramenta essencial na investigação dos mecanismos subjacentes às doenças neuropsiquiátricas, especialmente no estudo da depressão. Embora a complexidade do transtorno e a ausência de padronização no diagnóstico humano, que envolve sintomas subjetivos como pensamentos suicidas e sentimento de culpa, tornem difícil a reprodução completa desses aspectos em modelos animais, muitas investigações têm se concentrado na avaliação dos sistemas nervoso e comportamental em níveis moleculares, celulares e teciduais (Cryan et al., 2002). Entre as principais vantagens dos testes comportamentais com roedores, destacam-se a acessibilidade, o baixo custo para criação e manutenção dos animais, o que possibilita a rápida produção de um elevado número de roedores para estudos longitudinais, permitindo o monitoramento do desenvolvimento ou progressão de condições experimentais (Andrade, Pinto, Oliveira, 2002).

O teste de campo aberto avalia o conflito entre a exploração de um ambiente novo e a aversão inerente de um rato a espaços abertos. Normalmente, os roedores exploram ativamente um novo ambiente, mas se tornam menos ativos em exposições subsequentes ao ambiente - habituação (Staffstron, 2006). Um animal é colocado em uma arena quadrada ou circular (campo aberto), cujo piso é dividido em áreas de tamanho idêntico. No teste de campo aberto (Figura 5), o comportamento de

exploração e locomoção é observado, no qual permite avaliar a atividade geral, a ansiedade e a coragem dos animais (Donald et al, 2011).

Figura 5 - Aparato utilizado no teste comportamental de campo aberto



Fonte: Imagem capturada a partir de smartphone, pelo próprio autor do trabalho.

Os roedores são primeiramente expostos a dois objetos e, posteriormente, a um objeto novo e a um objeto familiar. Registra-se o tempo que os animais gastam investigando cada objeto, o que pode fornecer informações sobre a memória e o reconhecimento de objetos (Akkerman, et al., 2012).

Apesar de oferecerem importantes pistas sobre os mecanismos da depressão e outros transtornos neuropsiquiátricos, os testes comportamentais com roedores devem ser complementados por abordagens moleculares, neuroanatômicas e bioquímicas para uma compreensão mais abrangente dos fenômenos estudados. Embora existam diferenças comportamentais inerentes a cada espécie, as expressivas similaridades neurobiológicas e comportamentais entre roedores e humanos conferem aos testes experimentais grande relevância como modelos para o estudo de condições fisiológicas e transtornos neuropsiquiátricos (Ohi et al., 2015).

Ainda que tais modelos, em geral, simplifiquem a complexidade do comportamento e sejam conduzidos em ambientes laboratoriais altamente controlados o que pode limitar a extrapolação direta dos achados para o contexto humano, permanecem ferramentas valiosas para a investigação de mecanismos

subjacentes e potenciais estratégias terapêuticas (Italia et al., 2020). Testes que avaliam a neofobia, por exemplo, expõem os roedores a um ambiente novo e estressante, permitindo a observação de comportamentos como baixa atividade motora, redução do comportamento em que o rato realiza a autolimpeza, (relacionado a um estado de estresse agudo) diminuição da exploração, número de cruzamentos entre quadrantes e visitas à região central (trigmotaxia) (Wing et al., 1990).

Em outros procedimentos, como o labirinto em cruz elevada, os animais são colocados em uma plataforma elevada com braços abertos e fechados, e o tempo de permanência em cada braço é utilizado para avaliar os níveis de ansiedade e o comportamento exploratório, enquanto o labirinto em Y permite investigar a aprendizagem espacial e a memória ao exigir que escolham um dos braços disponíveis (Morato, 2006). O teste de reconhecimento de objetos, que envolve a exposição inicial a dois objetos seguidos da introdução de um objeto novo e um objeto familiar, permite a avaliação dos processos de memória por meio do tempo gasto na investigação de cada objeto (Akkerman et al., 2012).

No teste de campo aberto, a arena é higienizada previamente antes do início da avaliação. Ao iniciar, o animal é alocado no centro da arena, e um dos colaboradores filma todo o processo. Neste momento, os comportamentos do animal não são avaliados, com a finalidade de diminuir o número de pessoas na sala e deixar o animal menos vulnerável a interferências externas.

Após a realização de todos os testes, os comportamentos são analisados por meio do vídeo, incluindo a quantidade de quadrantes em que cada animal se locomoveu, o número de vezes que ele foi ao meio, a quantidade de vezes que ele levantou, a quantidade de vezes que ele realizou autolimpeza, a quantidade de bolos fecais produzidos e a quantidade de excretas urinárias. Esses dados fornecem informações sobre a atividade geral, a ansiedade e a disposição do animal para explorar o ambiente (Donald et al., 2011; Prut, Belzung, 2003). Comportamentos estereotipados como a locomoção em torno do mesmo ponto, escavação repetitiva, sacudir a cabeça e mordida da cauda também podem ser observados, sendo medidas de hiperatividade e ritmos circadianos alterados.

Diversos estudos têm empregado esses testes comportamentais em modelos animais de depressão para avaliar os efeitos de intervenções experimentais, como

tratamentos farmacológicos, manipulações genéticas ou procedimentos cirúrgicos, sobre os comportamentos relacionados à depressão e a processos cognitivos (Bohnslav et al., 2021; Oliveira, Brito, 2019; Soares et al., 2011).

Estudos específicos com ratos Wistar revelaram que a administração de uma dose de Aya 15 vezes maior que a usual em cerimônias religiosas, equivalente a 150 ml de chá para uma pessoa de 70 kg, uma hora antes do teste de campo aberto, resultou em uma redução significativa do comportamento exploratório, em comparação com os grupos controle e animais que receberam a dose padrão (Pic-Taylor et al., 2015; Santos et al., 2016). Outros estudos com ratos Wistar machos demonstraram que doses mais elevadas da Aya, 4 e 8 vezes maiores que a dose usual, apresentaram potencial toxicológico, com uma ação bimodal, enquanto doses menores, 2 vezes a dose usual, resultaram em ganho de peso (Santos et al., 2016; Garrido et al., 2020). Ainda, uma pesquisa revelou que a Aya foi capaz de prevenir manifestações de agressividade em ratos Wistar submetidos a situação de estresse por contenção, facilitando a expressão do comportamento agressivo desses animais (Riba et al., 2003). Em humanos, estudos reportaram a eficácia da Aya no tratamento da depressão e da ansiedade, com melhora dos sintomas depressivos e ansiosos, redução de pensamentos obsessivos e melhora da qualidade de vida (Hart et al., 2009; Schmidt et al., 2010; Seibenhener, Wooten, 2015; Galvão-Coelho et al., 2017; Oliveira, Brito, 2019).

Outros estudos avaliaram as substâncias da ayahuasca separadas (DMT, harmina e harmalina), ao final foi demonstrado que o efeito ansiolítico e antidepressivo da harmalina está associado ao aumento de neurotransmissores, que é principalmente serotonina, na fenda sináptica de um neurônio por mais tempo, esse processo se dá pela inibição da MAO (Nutt, 2005).

A molécula do DMT não é bastante esclarecida em relação a sua capacidade antidepressivo, mas é vista em estudos que sua molécula tem capacidade de ser uma agonista parcial de receptores serotoninérgicos, principalmente os receptores 5-HT_{2C} e 5-HT₁ (Nichols, 2018).

A toxicidade da ayahuasca é um tema debatido na literatura científica. Estudos em animais sugerem que doses maiores que as usadas em rituais religiosos podem resultar em efeitos adversos, como alterações comportamentais, metabólicas

e cardiovasculares. (Frecka et al., 2016; Santos et al., 2016). No entanto, os dados de segurança disponíveis sobre o uso recreacional e sacramental de Aya indicam que, quando consumido em um contexto apropriado, sob supervisão de pessoas treinadas, a ayahuasca é relativamente segura (Frecka et al., 2016; Santos et al., 2016; Coe, McKenna, 2016). Em roedores a toxicidade só foi observada com doses muito elevadas da substância, superiores às usuais em cerimônias ritualísticas, causando alterações comportamentais, fisiológicas e morfológicas tais como redução da atividade locomotora, prejuízo motor, tremores, convulsões, aumento da frequência cardíaca e respiratória, vasoconstrição, perda de peso e até morte. (Santos et al., 2016; Frecka et al., 2016; Jiménez-Garrido et al., 2020; Silva et al., 2020)

Portanto, os dados experimentais, pré-clínicos e clínicos disponíveis sugerem que a Aya possui um promissor potencial terapêutico no tratamento de transtornos neuropsiquiátricos como depressão e ansiedade. Estudos em animais e em humanos têm demonstrado efeitos benéficos da Aya, com melhora dos sintomas depressivos e ansiosos, redução de pensamentos obsessivos e melhora na qualidade de vida (Schmidt et al., 2010; Seibenhener, Wooten, 2015; Galvão-Coelho et al., 2017). No entanto, os mecanismos neurobiológicos subjacentes aos seus efeitos antidepressivos e ansiolíticos ainda não estão completamente elucidados e requerem investigações adicionais (Vilas Boas, 2023).

Apesar dessas limitações, os testes comportamentais em roedores são ferramentas valiosas para a compreensão dos mecanismos subjacentes à depressão e outros transtornos neuropsiquiátricos, bem como para a avaliação da eficácia de potenciais intervenções terapêuticas. Esses modelos animais permitem simular aspectos relevantes da fisiopatologia e do comportamento observados em seres humanos, embora seja necessário cautela na extrapolação direta dos resultados obtidos em animais para a condição humana, devido às importantes diferenças entre as espécies e à simplificação inerente aos protocolos experimentais em laboratório (Schmidt et al., 2010; Seibenhener, Wooten, 2015; Galvão-Coelho et al., 2017; Bohoslav et al., 2021).

2.7 JUSTIFICATIVA

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, WHO, 2017), até 2030 a depressão será a principal causa de incapacidade laboral induzida por doenças,

evidenciando a necessidade urgente de tratamentos mais eficazes e com menos efeitos adversos. Esse cenário impulsiona a pesquisa na área de novos fármacos antidepressivos, que visam não apenas aprimorar a eficácia terapêutica, mas também melhorar a adesão dos pacientes aos tratamentos (Brunier & Chaib, 2017). Nesse contexto, a administração de Aya surge como uma abordagem promissora. Tradicionalmente, esse chá é preparado a partir de decocções de vegetais psicoativos da Amazônia, combinando o cipó mariri (*Banisteriopsis caapi*) e a folha de chacrona (*Psychotria viridis*) (McKenna et al., 1998).

A investigação dos efeitos antidepressivos de substâncias como a Aya geralmente utiliza modelos experimentais em animais, empregando testes comportamentais que correlacionam comportamentos mensuráveis com processos psicológicos complexos (Krishnan, Nestler, 2008). Contudo, esses estudos enfrentam desafios significativos, pois a manifestação da depressão em humanos é multifatorial, envolvendo interações biológicas, psicológicas e ambientais que nem sempre podem ser replicadas em modelos animais. As variações entre espécies e a simplificação dos comportamentos analisados podem limitar a extrapolação dos resultados para o contexto humano (Levinstein & Samuels, 2014; Porsolt et al., 1977).

O lipopolissacarídeo (LPS) é um componente estrutural da membrana externa de bactérias Gram-negativas, amplamente utilizado em modelos experimentais por sua capacidade de ativar o sistema imunológico inato. A administração de LPS desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica por meio da ativação de receptores do tipo Toll, especialmente o TLR4, resultando na liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 β , interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). No sistema nervoso central, essa resposta inflamatória está associada a alterações na neurotransmissão, na neuroplasticidade e no comportamento, podendo induzir sintomas semelhantes aos observados na depressão, como anedonia, letargia e alterações do humor. Por esse motivo, o LPS é amplamente empregado como ferramenta experimental para investigar a relação entre inflamação, alterações neuroquímicas e transtornos depressivos (Maia, 2017).

Diante desse cenário, o presente estudo parte de uma investigação mais ampla tem como objetivo avaliar o potencial antidepressivo da ayahuasca em ratos Wistar submetidos a um modelo de depressão induzido por LPS. Para isso, foi utilizado o

teste comportamental de campo aberto, que permite investigar os efeitos de diferentes doses de ayahuasca e DMT administradas de forma crônica.

Paralelamente, um estudo conduzido por parte da nossa equipe integra análises biológicas complementares: o sangue dos animais foi utilizado para quantificar citocinas pró e anti-inflamatórias; a imunohistoquímica dos cérebros será empregada para identificar a proliferação de progenitores neuronais; e a dosagem de monoaminas será realizada em estruturas específicas, permitindo a comparação entre animais tratados e controles. Essa abordagem integrada pretende aprofundar a compreensão dos mecanismos envolvidos na ação da ayahuasca e ampliar as perspectivas para o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas para transtornos depressivos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho é avaliar o potencial antidepressivo do chá Aya e de um dos seus componentes isolados, a DMT, em ratos *wistar* submetidos a um modelo experimental de depressão induzido com LPS.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar nos grupos estudados (AYA , DMT e controles) indicadores de depressão em testes de campo aberto
- Avaliar e determinar alteração no peso dos animais durante o processo de tratamento.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 PREPARO DO CHÁ DE AYA

O chá de Aya utilizado para o tratamento dos animais deste trabalho foi cedido pelo grupo União do Vegetal com sede em Brasília-DF. O preparo consistiu na disposição do material vegetal em recipientes organizados em camadas alternadas, totalmente submersas em água. A mistura foi submetida à fervura por aproximadamente cinco horas, até adquirir coloração amarronzada característica. Em seguida, o líquido foi filtrado e armazenado em frascos esterilizados com capacidade de 1 litro. Cerca de 30 litros da preparação foram disponibilizados para fins científicos e mantidos no Laboratório de Toxicologia da UnB, sob congelamento a -20°C .

As doses administradas foram definidas com base em investigações prévias (Colaço et al., 2020; Nolli et al., 2020). A concentração de DMT empregada correspondeu àquele presente na formulação denominada Ayahuasca 2, equivalente a 5 mg/kg de peso corporal, conforme descrito por Colaço et al. (2020).

4.2 CARACTERÍSTICA QUÍMICA DA AYA

As doses da ayahuasca foram estabelecidas baseadas em estudos anteriores (Colaço et al., 2020; Nolli et al., 2020). A dose de DMT correspondeu àquele presente na AYA 2 - 5 mg/kg pc; (Colaço et al., 2020).

O DMT foi sintetizado pela Prof. Dra. Maria Lucília Santos, do Instituto de Química da UnB, conforme descrito em Qu et al., 2011. A identificação e a pureza dos compostos foram realizadas mediante análises no LC-MS/MS (Shimadzu LC sistema acoplado a um espectrofotômetro de massas 4000 QTRAP, Applied Biosystem), no ^1H and ^{13}C -NMR (Varian Mercury Plus spectrometer 7.05 operating at 300 MHz for ^1H and at 75.46 MHz for ^{13}C) e LC-MSD TOF (Agilent 1100 Series).

Os níveis dos componentes presentes no chá oriundo da União do Vegetal (DMT, harmalina, harmina e tetrahydroharmina) foi determinado pelo CG-MS/MS p(Trace Ultra coupled with a TSQ Quantum XLS Triple Quadrupole; Thermo Scientific). A análise quantitativa indicou a presença de 0.146 mg/mL de DMT, 1

,56 mg/mL de harmina e 0,12 mg/mL de harmalina.

4.3 ANIMAIS

Para realização do estudo, foram utilizados 126 ratos machos da linhagem *wistar*, sendo 18 animais para cada grupo, visto que o estudo teve como delineamento a divisão em 7 grupos distintos, cada grupo será detalhado no próximo subtópico. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília, com número de aprovação SEI 23106.012384/2022-44 (Anexo I), todos os processos do bem-estar e cuidado dos animais foram realizadas seguindo recomendações do CEUA da UnB/IB e observada a Lei Arouca 11794/2008. Os animais apresentavam idade de cinco semanas ao chegar ao Bioterio da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB, peso uniforme ($180 \pm 15\text{g}$) e eram provenientes do Instituto de Biologia da Universidade de São Paulo (USP).

Por conseguinte, passam por um período de aclimatização e quarentena de 10 dias, antes do início do experimento. Durante todo o processo de aclimatização e procedimento, os animais foram mantidos em condições reguladas, temperatura ($23 \pm 2^\circ\text{C}$), umidade (45 a 60 %), ciclo de luminosidade, claro e escuro de 12 em 12 horas e recebendo ração comercial para roedores (Purina®) e água filtrada *ad libitum*.

Após a aclimação, os animais foram identificados no dorso da cauda de cada animal, com a numeração destinada a cada animal, na caixa onde os animais permaneceram acondicionados durante o estudo, foram fixados avisos de não trocar ração e não haver enriquecimento ambiental. Essas informações são importantes para o andamento do experimento e são o motivo pelo qual o animal permaneceu depressivo. Portanto, todas essas informações estavam contidas junto à etiqueta de identificação. Durante todo processo de tratamento, os cuidados e alimentação eram realizados pelos pesquisadores, avaliados diariamente e pesados em balança calibrada da Marca *Camry*, modelo EK9333 a cada 3 dias. Ademais, era verificado o peso da ração remanescente em cada caixa é feita a reposição.

4.4 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Os animais foram divididos dentre os 7 grupos do estudo, sendo eles:

1) **grupo controle negativo**, onde os animais não recebem injeções de LPS e recebem água via gavagem (sem LPS/ tratamento *sham*: 2 ml de água);

2) **grupo LPS seguido de salina** (controle negativo do tratamento), onde os animais receberam injeções de LPS para indução do modelo e receberam água por gavagem (2 ml) para controle dos tratamentos experimentais aqui estudados;

3) **grupo LPS seguido de AYA 0,5x a dose usual** grupo onde foi induzido o modelo de depressão por LPS e que recebeu tratamento equivalente a meia dose de Aya, sendo a dose inteira padronizada como 150 ml de chá para um indivíduo de 70 Kg);

4) **grupo LPS tratado com Aya 1x dose**; grupo onde foi induzido o modelo de depressão por LPS e que recebeu tratamento equivalente a uma dose de Aya, sendo a dose inteira padronizada como 150 ml de chá para um indivíduo de 70 Kg);

5) **grupo LPS tratado com Aya 2x dose**; grupo onde foi induzido o modelo de depressão por LPS e que recebeu tratamento equivalente a duas doses de Aya, sendo a dose inteira padronizada como 150 ml de chá para um indivíduo de 70 Kg);

As doses de AYA utilizadas neste estudo foram baseadas em pesquisas anteriores que determinaram que 150 mL do preparo de ayahuasca é uma dose típica para um adulto de 70 kg. Assim, esse parâmetro foi calculado e padronizado para todas as doses de AYA no estudo.

6) **LPS seguido de fluoxetina** (FX, controle positivo do tratamento), 10 mg/kg (fluoxetina diluída em água até completar 2ml).

7) **Grupo DMT**, tratado na dose de 0.514 mg/kg de DMT, 3,28 mg/kg de harmina e 0,793 mg/kg de harmalina (Sousa et al., 2025).

O delineamento experimental adotado neste estudo foi baseado no protocolo descrito por Sousa et al (2025), no qual investigou os efeitos imunomodulatórios e comportamentais da ayahuasca e da N,N-dimetiltriptamina (DMT) em um modelo experimental de depressão induzida por lipopolissacarídeo (LPS) em ratos. Nesse modelo, a administração de LPS é utilizada para induzir um estado inflamatório sistêmico capaz de desencadear alterações comportamentais associadas a sintomas depressivos, permitindo a avaliação de substâncias com potencial efeito antidepressivo e modulador da resposta inflamatória.

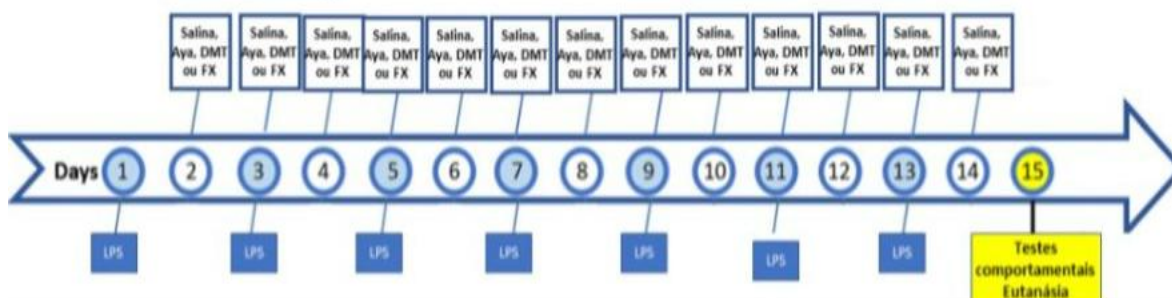
Com base nesse protocolo, foi estabelecido o grupo tratado com DMT, o qual recebeu uma combinação de 0,514 mg/kg de DMT, 3,28 mg/kg de harmina e 0,793

mg/kg de harmalina, doses que reproduzem a composição farmacológica presente na ayahuasca e que foram definidas conforme descrito no estudo. A utilização dessas concentrações visa simular experimentalmente os principais alcaloides ativos da bebida, possibilitando a investigação de seus efeitos comportamentais e neuroimunológicos no modelo animal empregado.

Após o período de aclimação, os animais foram submetidos ao modelo de depressão induzido por LPS. No dia 1, os ratos passaram a receber injeções intraperitoneais de LPS para induzir o modelo de comportamento depressivo. As injeções de LPS foram administradas a cada dois dias, durante 14 dias consecutivos.

Como tratamento controle, os animais receberam doses de ayahuasca, fluoxetina ou DMT por 14 dias consecutivos, a partir da primeira injeção de LPS (dia 1). Esse cronograma do protocolo está ilustrado na Figura 8

Figura 8. Esquema de administração das substâncias usadas no estudo conforme o dia ao longo do experimento (dia 1 ao dia 15). Os ensaios iniciam-se no dia 1 com administração dos tratamentos (água (controle do tratamento), AYA, (0,5X, 1X e 2x), ou fluoxetina.



Fonte: Fluxograma elaborado pelo autor do trabalho e sua equipe

O protocolo experimental utilizado no estudo, como tratamentos, os animais receberam suas respectivas doses de AYA, fluoxetina ou DMT por 14 dias consecutivos, a partir da primeira injeção de LPS, administrada a cada dois dias para induzir o comportamento depressivo.

- **Dia 1:** Início das injeções de LPS para induzir o modelo de depressão. Início dos tratamentos (AYA, fluoxetina, DMT).
- **Dias 3-13:** Continuação das injeções de LPS a cada dois dias. Tratamentos diários.

- **Dia 14:** Último dia dos tratamentos.
- **Dia 15:** Eutanásia.

Os animais foram avaliados visualmente, diariamente em relação ao consumo de ração e peso corpóreo a cada 3 dias. Vinte e quatro horas após a última dose de tratamento (dia 14), os animais foram submetidos ao teste comportamental de campo aberto, seguido de eutanásia. Após os testes, os animais foram anestesiados com uma combinação de cetamina e xilazina. Após confirmar a sedação e a ausência de dor, 18 animais por grupo foram submetidos à punção transcardíaca para coleta de aproximadamente 2 mL de sangue, que foi colocado em tubo contendo EDTA. O sangue foi centrifugado e o plasma foi armazenado a -80 °C para posterior análise dos níveis de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias. Em seguida, os animais, ainda sob os efeitos sedativos e analgésicos, foram imediatamente eutanasiados por guilhotina.

Figura 8. Administração de solução por via gavagem



Fonte: imagem capturada a partir de smartphone, pelo próprio autor do trabalho

4.5 CONSUMO DE RAÇÃO E GANHO DE PESO

O consumo de ração e o peso dos animais foram mensurados após o período de aclimatização dos animais no biotério (após os 10 dias), ou seja, durante o período

de 14 dias de duração do experimento, os animais foram pesados individualmente e rações repostas a cada 2 dias. Em cada gaiola eram colocados 350 gramas de ração, quantidade estipulada para 3 animais em um intervalo de 48 horas.

Foram analisados os dados de cada animal e de caixas contendo 3 animais do mesmo grupo água (controle do tratamento), AYA, (0,5X, 1X e 2x), e fluoxetina e ponderados se cada substância teria um resultado relacionadas às substâncias administrada durante o tratamento, comparado aos grupos controles, (animais não recebem LPS, porém recebem PBS via intraperitoneal e água por via gavagem, com volume de 2 ml).

4.6 TESTES COMPORTAMENTAIS

O teste comportamental foi realizado no 15º dia de experimento, ou seja, no último dia. Nesse momento final, os animais foram avaliados por volta das 7 horas da manhã, sendo o horário padronizado para experimentação.

O local foi organizado e higienizado com água e sabonete líquido, posteriormente a desinfecção com álcool a 70% nas superfícies utilizadas para o teste. Para a realização do campo aberto, nesse ambiente, o silêncio foi preservado para não afetar os resultados obtidos, tendo em vista que os ratos são animais com audição e olfato bastante aguçados. Tal ação foi crucial para não interferir nos resultados de cada estudo comportamental.

Dois pesquisadores permaneceram no ambiente dos testes comportamentais. O primeiro com o intuito de operar a câmera (câmera do smartfone Iphone 13 Pro Max, modelo: MLL83BZ/A) e o segundo com finalidade de transportar os animais de um teste ao outro.

Assim, todos animais foram submetidos ao teste do campo aberto com duração de 5 minutos e registrado em vídeo. Durante os 5 minutos, foram filmados e avaliados os comportamentos e a quantidade de quadrantes em que cada animal se locomove, a quantidade de vezes em que ele vai ao meio, a quantidade de vezes em que ele levanta (hearing), a quantidade de vezes em que ele faz a autolimpeza, a quantidade de bolos fecais produzidos e a quantidade de excretas urinárias.

Em seguida, a pessoa responsável por mover o animais de um aparato ao outro, levou o rato ao tanque com água, equipamento cilíndrico de acrílico

transparente com 50,5 cm de altura e 39 cm de diâmetro, preenchido com água (23 - 25°C) até a altura de 30 cm.

4.7 EUTANÁSIA

De acordo com a Diretriz da Prática de Eutanásia do Conselho Nacional de Controle e Experimentação Animal (2015), a eutanásia é definida como um procedimento humanitário destinado a provocar a morte do animal de forma assistida e monitorada, com o objetivo de minimizar ou eliminar dor e sofrimento. Conforme estabelecido nesse documento, a aplicação de um protocolo adequado de eutanásia deve contemplar alguns princípios fundamentais, como o manejo respeitoso do animal, a condução do procedimento com sensibilidade e responsabilidade, e a indução rápida da perda de consciência, garantindo que a morte ocorra de maneira indolor e sem sofrimento (CONCEA, 2015).

Após os estudos comportamentais, os animais foram anestesiados com xilazina (10 mg/kg intraperitoneal) e cetamina (100 mg/ kg intraperitoneal). Depois de 1 a 5 minutos após a anestesia o animal se apresentou em estado de anestesia profunda. Para a conferência pressionamos a ponta do terço médio da cauda do rato e assim confirmar se ausência de espasmo, reação de dor ou lucidez.

4.8 PUNÇÃO TRANSCARDIACA

Os animais dos quais seriam retiradas estruturas cerebrais , núcleo accumbens, estriato, córtex pré-frontal e hipocampo, foram previamente anestesiados. A administração do anestésico foi realizada no quadrante inferior direito do abdômen, com o animal posicionado em decúbito dorsal.

A confirmação do efeito anestésico foi feita por meio da observação da diminuição dos movimentos, da redução dos reflexos e das reações comportamentais, além da verificação da ausência do reflexo interdigital, avaliado pela compressão das membranas interdigitais localizadas entre os dedos das patas.

Após a confirmação de que o animal se encontrava em plano anestésico profundo, ele era mantido em posição vertical, deixando a região anterior do corpo exposta para a inserção de uma agulha de calibre 1,5 acoplada a uma seringa de 2,0 mL, utilizada para a coleta de aproximadamente 5 mL de sangue.

Realizou-se a punção cardíaca nos ratos para a coleta de sangue destinada à quantificação de monoaminas. Em seguida, os animais foram submetidos à guilhotina, e os cérebros foram coletados para utilização em etapas posteriores do estudo. Essa fase tem como objetivo possibilitar análises futuras por meio de técnicas de imunohistoquímica e procedimentos bioquímicos aplicados ao tecido cerebral.

4.9 REMOÇÃO DO CEREBRO

Com o auxílio de um bisturi, realizou-se um corte no plano sagital para separar os dois hemisférios cerebrais, permitindo a visualização das estruturas internas que seriam posteriormente dissecadas. Inicialmente, o bulbo olfatório foi removido por meio de um corte longitudinal e descartado. Em seguida, foi retirado um fragmento do córtex pré-frontal, localizado na região póstero-superior ao bulbo olfatório.

Para a dissecação do núcleo accumbens, utilizou-se como referência a área situada abaixo da porção anterior do corpo caloso. Na região dorsal ao núcleo accumbens, foi coletado um fragmento do estriado. O hipocampo, por sua vez, foi removido a partir do assoalho do corno inferior do ventrículo lateral, localizado posteriormente à amígdala.

Todas as estruturas obtidas foram acondicionadas em microtubos para posterior pesagem. Os microtubos do tipo Eppendorf foram previamente pesados vazios, a fim de que a diferença entre os pesos permitisse a determinação precisa da massa de cada estrutura.

Na etapa subsequente, cada estrutura foi transferida separadamente para um gral, macerada em nitrogênio líquido e posteriormente armazenada em microtubos a -80 °C. Esse material foi destinado à análise de dopamina, serotonina, norepinefrina e de seus metabólitos, DOPAC, HVA, 5-HIAA e MHPG, por meio da técnica de LC-MS/MS. Além disso, foi realizada a quantificação do BDNF, analisado especificamente no tecido do hipocampo.

4.10 PUNÇÃO TRANSTORÁCICA

Os animais cujos cérebros seriam removidos integralmente para análises posteriores de fatores neurotróficos foram submetidos ao procedimento de perfusão cardíaca com o auxílio de uma bomba peristáltica. Após a fixação do animal, realizou-se uma incisão torácica no plano coronal para permitir a exposição do coração.

Posteriormente, foi efetuada uma abertura no átrio direito para possibilitar o escoamento do sangue, enquanto aproximadamente 10 a 15 mL de solução salina tamponada com fosfato de sódio (PBS), pH 7,4, foram infundidos na base do ventrículo esquerdo sob pressão constante, com o objetivo de promover a limpeza das estruturas cerebrais.

Após a fase de lavagem com solução salina, esta foi substituída por uma solução de paraformaldeído a 4% em PBS, a qual permaneceu circulando por aproximadamente 7 minutos. O paraformaldeído é amplamente utilizado como agente fixador em estudos de histologia e neurociência, pois permite a preservação adequada das células e dos tecidos para análises posteriores (Gage et al., 2012).

Foram obtidos três cortes seriados de cada região cerebral por animal para a realização de cada teste. As áreas analisadas incluíram o córtex pré-frontal medial, o córtex orbitoventral, o córtex orbitolateral, o núcleo accumbens (região core) e o estriado.

4.11 ANÁLISES ESTATÍSTICA

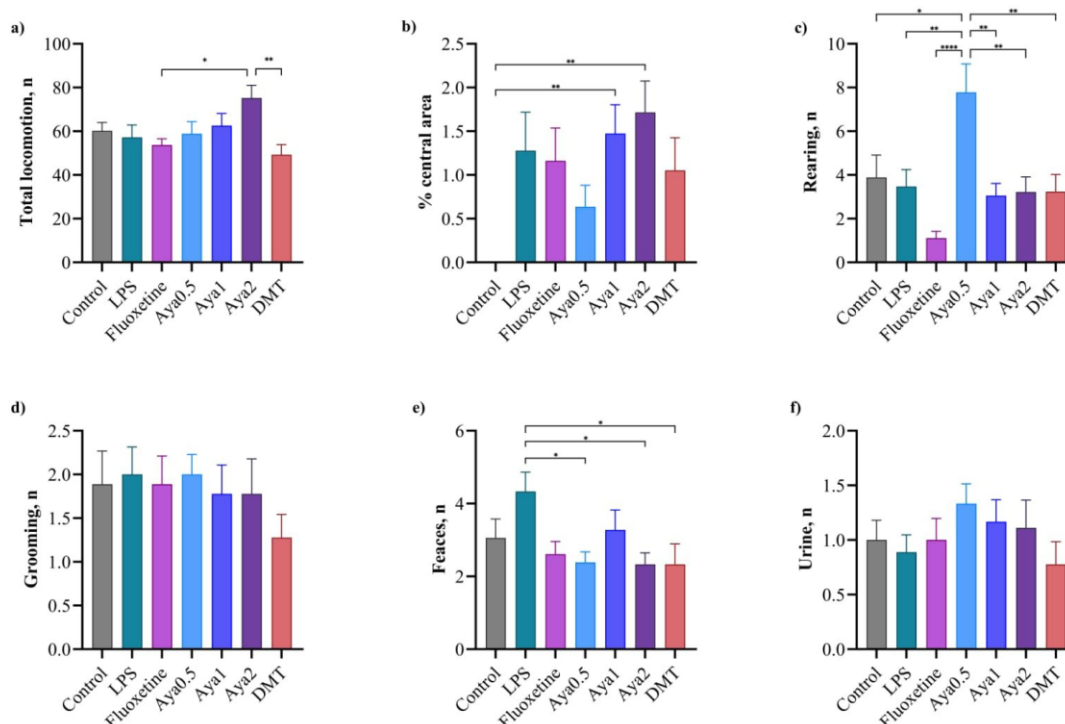
Inicialmente, os dados foram importados ao programa de acesso aberto R (Versão 4.3.2) provenientes do programa Microsoft Office Excel. Nesse ínterim, os dados foram descritos em médias e erros padrões da média amostral (EP) e posteriormente plotados em gráficos de barra com *whiskers* dos erros padrões.

Ademais, foram realizadas análises de variância (ANOVA) para determinação da diferença entre as médias dos sete grupos amostrados. Em seguida, foram realizadas análises par-a-par por meio de teste de Tukey para determinação das diferenças mediante pares dos grupos amostrados. As análises foram consideradas significantes quando o valor de p fosse menor que 0,05.

5. RESULTADOS

Os resultados obtidos a partir dos testes de campo aberto, mostram, através da figura 9 o comportamento manifestado, sendo observado a quantidade de quadrantes percorridos, quantidade de vezes que o animal foi ao centro, a exploração vertical, autolimpeza, fezes e urina.

Figura 9: Gráfico do teste comportamental, campo aberto. A: Quantidade de quadrantes percorridos. B: quantidade de vezes que o animal foi ao centro. C: quantidade de vezes que o animal realizou a exploração vertical, elevando as patas dianteiras. D: quantidade que animal realizou a autolimpeza. E: quantidade de fezes realizadas. F: quantidade de urinas realizadas.



Fonte: autoria própria.

A análise da locomoção total indica diferenças entre os grupos experimentais. Observa-se que o grupo tratado com Aya2 apresenta maior número de quadrantes percorridos em comparação a alguns dos demais grupos, sugerindo aumento da atividade locomotora. Esse resultado pode indicar um efeito estimulante ou maior exploração do ambiente. Em contrapartida, o grupo tratado com DMT apresenta menor atividade locomotora quando comparado ao grupo Aya2, evidenciando uma

possível redução na exploração ou um efeito modulador sobre a atividade motora. Esses achados sugerem que diferentes doses ou composições da ayahuasca podem exercer efeitos distintos sobre a atividade locomotora.

A permanência na região central do campo aberto é frequentemente utilizada como indicador indireto de comportamento tipo-ansioso, visto que roedores tendem naturalmente a evitar áreas abertas. No gráfico, observa-se uma tendência de aumento na permanência central nos grupos Aya1 e Aya2, em comparação ao grupo fluoxetina e ao grupo Aya0,5. Esse padrão pode sugerir possível redução de comportamentos tipo-ansiosos, indicando maior exploração do ambiente. O grupo DMT apresenta valores intermediários, sugerindo efeito menos pronunciado nesse parâmetro.

O comportamento de rearing está associado à exploração do ambiente e ao nível de atividade exploratória do animal. No gráfico observa-se que o grupo Aya 0,5 apresenta maior frequência desse comportamento quando comparado a outros grupos, incluindo o grupo fluoxetina, que apresenta valores reduzidos. Esse aumento na exploração vertical pode indicar maior curiosidade ou investigação do ambiente. Já os grupos Aya1, Aya2 e DMT apresentam valores intermediários, sugerindo modulação moderada desse comportamento.

A quantidade de fezes produzidas durante o teste é considerada um marcador fisiológico associado ao nível de estresse ou ativação autonômica. No gráfico observa-se que o grupo LPS apresenta maior quantidade de fezes em comparação com alguns grupos tratados, enquanto os grupos tratados com ayahuasca apresentam valores menores. Esse padrão pode indicar que o tratamento pode ter atenuado respostas fisiológicas associadas ao estresse induzido, sugerindo possível efeito modulador sobre esse parâmetro.

A produção de urina também pode refletir respostas fisiológicas relacionadas ao estado emocional dos animais. No gráfico observa-se variação relativamente pequena entre os grupos experimentais, com valores próximos entre si. Esses resultados indicam que os diferentes tratamentos não produziram alterações significativas nesse parâmetro, sugerindo que a micção não foi fortemente modulada pelas intervenções avaliadas.

Portanto, a análise da Figura 9 demonstra que, no parâmetro de locomoção total (a), embora tenha sido observada significância estatística apenas na comparação

entre os grupos Fluoxetina e Aya2, é possível identificar uma tendência sugestiva de efeito dose-dependente da ayahuasca. Nota-se um aumento progressivo da atividade locomotora conforme as doses se elevam (Aya0,5 → Aya1 → Aya2), sendo a dose mais alta aquela que apresenta maior média de deslocamento. Esse padrão pode indicar uma possível reversão da hipolocomoção associada ao modelo experimental. Em relação ao DMT isolado, observa-se que ele não reproduz o mesmo aumento locomotor verificado com Aya2, sugerindo que os efeitos comportamentais da ayahuasca possivelmente dependem da interação entre seus diferentes alcaloides, e não exclusivamente da ação do DMT.

De acordo com Callaway, Brito e Neves (2005), a ayahuasca apresenta efeitos farmacológicos complexos resultantes da interação entre diferentes alcaloides presentes na bebida, principalmente a N,N-dimetiltriptamina (DMT) e os β -carbolínicos, como harmina, harmalina e tetrahydroharmina. Esses compostos atuam de maneira sinérgica no sistema nervoso central, sobretudo no sistema serotoninérgico, podendo produzir alterações comportamentais e neuropsicológicas dependentes da dose administrada. Nesse sentido, o aumento da locomoção observado nas maiores doses pode estar relacionado à maior ativação de receptores serotoninérgicos, especialmente do subtipo 5-HT_{2A}, frequentemente associado aos efeitos comportamentais de substâncias psicodélicas.

Estudos experimentais também indicam que a ayahuasca pode modular comportamentos relacionados à atividade motora e ao humor. Pic-Taylor et al. (2015) demonstraram que a administração da bebida em modelos animais pode produzir alterações comportamentais que variam de acordo com a dose e com a interação entre seus compostos ativos. Esses autores destacam que a presença conjunta de DMT e dos inibidores da monoamina oxidase (IMAO), presentes nos alcaloides β -carbolínicos, é fundamental para a manifestação plena dos efeitos farmacológicos da ayahuasca. Nesse contexto, o fato de o DMT isolado não reproduzir o mesmo aumento locomotor observado com a dose mais alta de ayahuasca (Aya) reforça a hipótese de que os efeitos comportamentais da bebida resultam da ação combinada de seus componentes.

No que se refere ao percentual de permanência na área central (b), observa-se tendência semelhante, com aumento gradual conforme a dose da ayahuasca é ampliada. Ainda que nem todas as comparações apresentem significância estatística,

esse comportamento pode indicar possível redução de respostas tipo-ansiosas, uma vez que maior permanência na região central do campo aberto é classicamente interpretada como menor comportamento de evitação. A fluoxetina apresenta resposta intermediária, não evidenciando o mesmo padrão progressivo observado com as doses crescentes da ayahuasca. Novamente, o DMT isolado não demonstra efeito equivalente ao da maior dose da bebida.

Esses achados corroboram com estudos que indicam que a ayahuasca e seus alcaloides podem modular sistemas neuroquímicos envolvidos na regulação da ansiedade e do humor. Segundo Riba et al. (2003), os efeitos da ayahuasca estão associados principalmente à ação do DMT sobre receptores serotoninérgicos, especialmente do subtipo 5-HT_{2A}, além da ação dos alcaloides β -carbolínicos presentes na bebida, como harmina, harmalina e tetrahydroharmina. Esses compostos atuam como inibidores da monoamina oxidase (MAO), permitindo maior disponibilidade de monoaminas no sistema nervoso central e contribuindo para alterações comportamentais relacionadas ao estado emocional.

Em relação à fluoxetina, observou-se uma resposta intermediária nesse parâmetro, sem apresentar o mesmo padrão progressivo observado com as doses crescentes da ayahuasca. Esse resultado pode estar relacionado ao fato de que a fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), frequentemente apresenta efeitos ansiolíticos mais consistentes após administração crônica, uma vez que adaptações neuroplásticas e regulatórias do sistema serotoninérgico são necessárias para a manifestação plena de seus efeitos terapêuticos (Cryan; Holmes, 2005). Em protocolos experimentais agudos, como frequentemente ocorre em estudos comportamentais com roedores, esses efeitos podem ser menos pronunciados.

Por outro lado, o DMT administrado isoladamente não demonstrou efeito equivalente ao observado com a maior dose de ayahuasca. Esse resultado reforça a hipótese de que os efeitos comportamentais da bebida não dependem exclusivamente do DMT, mas da interação entre seus diferentes alcaloides. Conforme descrito por McKenna, Towers e Abbott (1984), os alcaloides β -carbolínicos presentes na ayahuasca desempenham papel fundamental ao inibir a monoamina oxidase, permitindo a atividade oral do DMT e, adicionalmente, exercendo efeitos farmacológicos próprios. Dessa forma, a ação combinada desses compostos pode

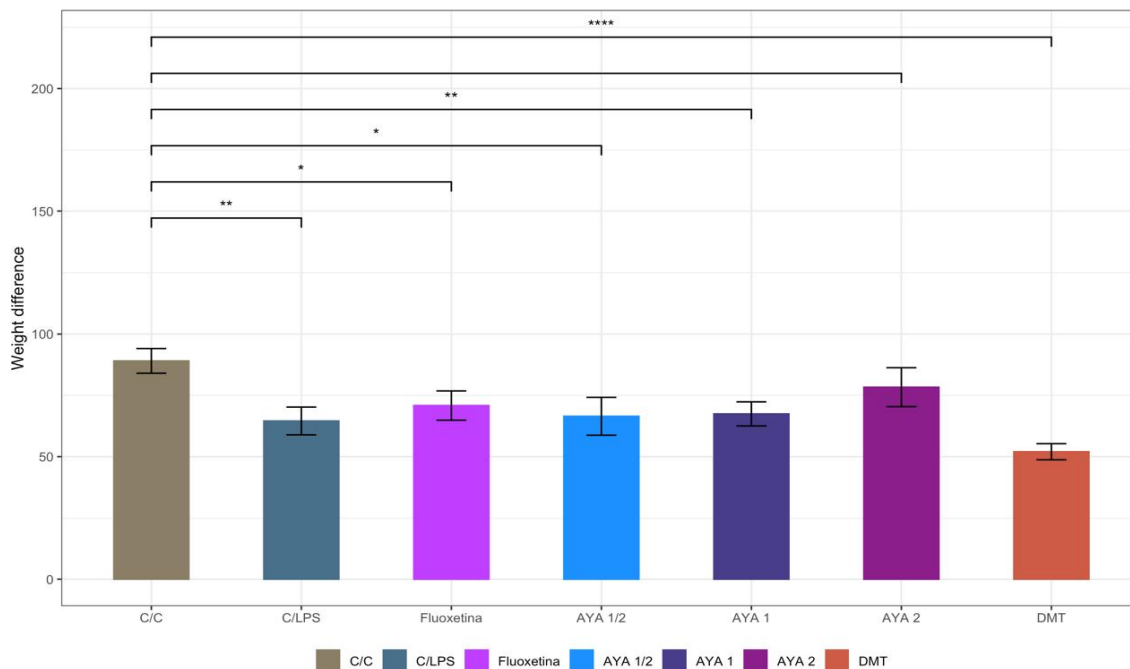
explicar as diferenças comportamentais observadas entre a administração da bebida e do DMT isolado.

Quanto ao comportamento de rearing (c), que representa a exploração vertical e está associado à curiosidade, vigilância e investigação do ambiente, os resultados indicam que a Ayahuasca, especialmente em dose intermediária, pode potencializar o comportamento exploratório vertical, o isso é frequentemente associado a redução de ansiedade e aumento da motivação exploratória. Esse padrão observado com a fluoxetina, tende a reduzir esse comportamento, o qual evidencia possíveis diferenças nos mecanismos neurocomportamentais entre os tratamentos. Além disso, o perfil observado sugere que a dose intermediária maximiza o efeito comportamental, enquanto doses menores ou maiores apresentam respostas de maneira atenuada.

Assim, o rearing isoladamente não permite afirmar maior curiosidade, mas, quando analisado em conjunto com os demais indicadores comportamentais, pode contribuir para a compreensão de alterações no padrão exploratório e emocional dos animais. Além disso, pode-se observar que os animais submetidos a depressão sem nenhuma droga para tratamento (controle positivo) apresentaram resultados elevados na quantidade de fezes excretadas durante o período da avaliação.

A figura 10 demonstra uma média do ganho de peso diferenciado por grupo. O grupo controle negativo (C/C) exibido o maior ganho de peso, refletindo condições normais. Em contrapartida, o grupo controle positivo (C/LPS) apresentou redução significativa nesse parâmetro, corroborando o efeito do lipopolissacarídeo (LPS).

Figura 10 - Média e DP (desvio padrão) do ganho de peso dos animais por grupo (FX: Fluoxetina, AYA: Ayahuasca, DMT: dimetiltryptamina, C/C: controle negativo, C/LPS: controle positivo)



Fonte: autoria própria.

Os grupos tratados com fluoxetina (FX) e ayahuasca (Aya, 0,5, 1 e 2) apresentaram valores intermediários de ganho de peso, sugerindo uma possível atenuação dos efeitos deletérios induzidos pelo LPS. No entanto, o grupo que não foi submetido a depressão e nem utilizado nenhuma substância antidepressiva e ansiolítica apresentou maior ganho de peso, em seguida o grupo que utilizou a Aya 2x apresentou um aumento de peso em comparação com os demais grupos.

6. DISCUSSÃO

O estudo avaliou ratos Wistar machos, tratados por gavagem com AYA em diferentes concentrações (0,5x, 1x e 2x) diariamente por 14 dias, tendo como controle positivo a FX na dose de 10 mg/kg.

Os animais foram aclimatizados por um período de 10 dias logo após a sua chegada e posteriormente expostos a uma substância indutora de depressão (qual) em dias alternados, iniciando no primeiro dia, e concomitantemente administradas as drogas de estudo (AYA 0,5x, 1x, 2x, DMT, água e fluoxetina). A dose máxima utilizada no tratamento de ayahuasca foi estabelecida por meio do estudo prévio realizado, que mostrou que a exposição diária à ayahuasca é letal aos ratos a partir de 4X a dose usual (Santos, 2017).

Os animais foram pesados no início do tratamento antes da administração das substâncias e no último dia antes dos testes comportamentais. Ao se desenvolver um fármaco, é primordial a avaliação da segurança, no entanto esse estudo foi aferido pelos parâmetros de peso corpóreo e ganho de peso durante o período de tratamento. Contudo, foi visto que a ayahuasca (principalmente a AYA 2X) afetou o peso total, ganho de peso, após o tratamento crônico. O ganho de peso do grupo do DMT foi menor em relação a outros grupos, resultado que apresentou em desacordo com relação aos resultados obtidos, visto que estudos demonstraram que o bloqueio da recaptação de 5-HT leva a uma resposta anorética via sinalização serotoninérgica (Wurtman et al., 1993).

Deste modo podemos observar que a utilização do indutor a depressão foi promissora, devido a um menor ganho de peso em comparação com todos os demais grupos, diante disso podemos observar alguns fenótipos relacionado a depressão, como: perda de peso, déficit de memória, ideação suicida, entre outros (Nestler, Hyman, 2010).

O presente estudo, demonstrou que os efeitos neurocomportamentais da ayahuasca em todas as concentrações (principalmente a dose de 2x) no teste de campo aberto (TCA), a atividade de locomoção e exploração ao centro foi aumentada devido ao tratamento.

Tais resultados foram distintos dos encontrados previamente pelo nosso grupo em outros estudos utilizando ratos tratados com dose única de ayahuasca. O tratamento agudo com uma única dose de 15X e 30X adose usual provocou uma diminuição na locomoção do animal e no comportamento exploratório (animal explorara os centros abertos) dos animais no TCA (Pic-Taylor et al., 2015).

Segundo Lacerda et al. (2000), o emprego do parâmetro de entrada na área central do campo aberto como índice de ansiedade é controverso, uma vez que medidas de ansiedade se confundem com medidas de locomoção. Esse autor observou que tanto o diazepam, um ansiolítico, quanto o pentilenotetrazol, um ansiogênico, causaram diminuição deste parâmetro e diminuíram a deambulação na periferia, o que sugere efeitos inespecíficos.

No estudo realizado por Medeiros (2019), observou-se que o modelo experimental utilizado apresentou capacidade de induzir um estado depressivo nos animais, evidenciado por alterações comportamentais e fisiológicas características desse quadro. Entre essas alterações, destacou-se a perda de peso nos animais submetidos ao protocolo de indução, quando comparados ao grupo controle, que não foi exposto ao mesmo procedimento. Dessa forma, a capacidade indutora de depressão refere-se à eficácia do método empregado em produzir um fenótipo semelhante ao da depressão, confirmando a validade do modelo experimental utilizado no estudo.

Outro aspecto relevante para a validação do protocolo de depressão induzida por LPS é o aumento do comportamento de imobilidade no teste de campo aberto, uma vez que a redução da exploração do ambiente é frequentemente interpretada como um indicativo de comportamento semelhante ao depressivo. Animais em estado depressivo tendem a apresentar menor locomoção, menor exploração dos quadrantes e redução da iniciativa comportamental. No entanto, os grupos tratados com ayahuasca (AYA), em suas diferentes doses, especialmente na dose 2x, demonstraram maior exploração dos quadrantes quando comparados ao grupo que recebeu apenas LPS, sem qualquer tratamento adicional.

Estudos corroboram a ideia de que a ayahuasca e seus principais componentes apresentam efeitos antidepressivos e podem reverter alterações comportamentais induzidas por modelos experimentais, como o uso de LPS ou outros paradigmas

inflamatórios e de estresse, como o de Santos ao demonstrar que a ayahuasca reduz comportamentos semelhantes à depressão em modelos animais, incluindo diminuição da imobilidade e melhora em parâmetros exploratórios (Santos et al., 2016).

Diante desses achados, pode-se sugerir que a ayahuasca apresentou um possível efeito antidepressivo ou modulador comportamental, atenuando os prejuízos induzidos pelo LPS. O aumento da exploração indica uma reversão parcial do comportamento depressivo, sugerindo melhora na motivação e na interação com o ambiente. Assim, os dados apontam que a ayahuasca, particularmente em maior dose, pode ter exercido um efeito protetor ou terapêutico sobre as alterações comportamentais associadas ao modelo inflamatório de depressão.

Contudo, a utilização do DMT, não apresentou um resultado positivo em relação à exploração do campo, visto que o mesmo obteve resultados menores que o próprio grupo positivo sem tratamento. Primeiramente, o DMT (N,N-dimetiltriptamina) é um agonista serotoninérgico, especialmente em receptores 5-HT_{2A} e sigma-1, mas, quando administrado isoladamente, possui farmacocinética limitada, com rápida degradação pela monoamina oxidase (MAO). Isso pode reduzir sua biodisponibilidade e, conseqüentemente, seu potencial efeito comportamental sustentado em modelos experimentais. Além disso, dependendo da dose, o DMT pode induzir alterações locomotoras agudas, que nem sempre refletem um efeito antidepressivo clássico, podendo inclusive reduzir a exploração por efeitos comportamentais transitórios (Barker, 2018).

Em contraste, as β -carbolinas presentes na ayahuasca, como harmina, harmalina e tetrahydro-harmina, atuam como inibidores reversíveis da MAO-A, aumentando a disponibilidade de monoaminas, incluindo serotonina, dopamina e noradrenalina. Estudos demonstram que a harmina, por exemplo, pode estimular neurogênese hipocampal, mecanismos diretamente relacionados à ação antidepressiva. Assim, as β -carbolinas apresentam, por si só, propriedades com perfil antidepressivo mais consistente em modelos animais. Diante disso, os seus achados sugerem fortemente um possível efeito sinérgico entre o DMT e as β -carbolinas na ayahuasca (Fortunato, 2009).

Portanto, o fato de o DMT isolado não reproduzir os efeitos observados com a ayahuasca completa reforça a hipótese de que o efeito antidepressivo observado não

depende exclusivamente do DMT, mas sim da interação farmacológica entre seus componentes. Isso sustenta a ideia de que os compostos presentes na ayahuasca exercem ações complementares e potencialmente sinérgicas, resultando em um efeito comportamental mais robusto do que o observado com substâncias isoladas.

Em relação ao comportamento de locomoção ao centro, entende-se que o animal em estado depressivo tende ficar em ambientes mais reservados, com menor abertura e menor vulnerabilidade. Na avaliação mostramos que os animais tratados com o LPS, obteve um aumento da atividade de exploração vertical. Em estudo realizado por Lima et al.(2007) obteve resultados no processo de diminuição da exploração vertical tratados com AYA. No entanto, o estudo de Colaço et al. (2020) avaliou animais que utilizaram AYA durante um período de 28 dias consecutivos, não apresentou diferenças significativas relacionadas à quantidade de número de exploração vertical dos animais.

Em concordância com nossos resultados, estudos que trabalharam com a harmina, que é uma substância majoritário isolado do chá AYA, identificaram em seus resultados a diminuição da imobilidade dos ratos (Fortunato et al., 2010; LIU et al., 2017). No estudo de Fortunato et al. (2009), animais com comportamento do tipo depressivo tratados com imipramina e HRM, administrados por meio de injeções intraperitoneais por 14 dias consecutivos (imipramina: 10 - 30 mg/kg e HRM: 5- 15 mg/kg) apresentaram redução significativa do tempo de imobilidade no teste comportamental, indicando efeito antidepressivo das intervenções. Em contradição com os resultados apresentados em nossos estudos, o estudo de Liu et al., (2017), os animais passaram por estresse crônico imprevisível (modelo de indução da depressão símile em animais) o tratamento com a HRM, obtiveram resultados

associados a diminuição do tempo em que o animal permanece imóvel e suspensão em causa.

7. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo indicam que a ayahuasca apresentou potencial atividade antidepressiva e ansiolítica no modelo experimental utilizado, evidenciada principalmente pela melhora do comportamento locomotor e exploratório dos animais submetidos ao teste de campo aberto. Os animais tratados com a bebida, em suas diferentes concentrações (0,5x, 1x e 2x), demonstraram maior capacidade de exploração do ambiente, aumento da locomoção central e periférica e redução de comportamentos associados à inibição e à ansiedade, quando comparados aos grupos submetidos apenas ao indutor depressivo (LPS). Esses achados sugerem um efeito positivo da ayahuasca sobre comportamentos compatíveis com estados depressivos induzidos.

A comparação com a fluoxetina, fármaco amplamente utilizado no tratamento da depressão, reforça a relevância dos resultados, uma vez que a ayahuasca mostrou respostas comportamentais favoráveis, indicando que seus componentes ativos, como a DMT, harmina e harmalina, podem atuar em vias neurobiológicas relacionadas à modulação do humor e do comportamento. Ademais, a avaliação do DMT isoladamente contribui para a compreensão do papel específico desse alcaloide nos efeitos observados, embora a bebida completa apresente uma interação complexa entre seus constituintes.

Assim, com base nos resultados apresentados, conclui-se que o tratamento com ayahuasca, especialmente na concentração AYA 2x, promoveu melhora significativa do comportamento locomotor e exploratório dos animais no teste de campo aberto. O aumento da locomoção entre os quadrantes e no centro do aparato sugere um efeito antidepressivo e ansiolítico, refletindo maior interesse pelo ambiente e redução de comportamentos associados à inibição e ao medo de áreas abertas. Em contraste, os animais do grupo controle positivo, submetidos à indução de depressão sem tratamento, apresentaram maior excreção fecal durante a avaliação, indicando níveis elevados de estresse e ansiedade. Dessa forma, os resultados reforçam a eficácia da ayahuasca, particularmente em maior concentração, na atenuação de comportamentos depressivos e ansiosos induzidos experimentalmente, evidenciando seu potencial terapêutico no contexto da depressão.

Ademais, permite concluir que a indução do modelo depressivo e os diferentes tratamentos influenciaram diretamente o ganho ponderal dos animais ao longo do experimento. Observa-se que o grupo controle negativo, não submetido à depressão e sem administração de substâncias antidepressivas ou ansiolíticas, apresentou o maior ganho de peso, o que indica manutenção do estado fisiológico basal e ausência de estresse experimental significativo.

Entre os grupos submetidos à indução depressiva, o tratamento com ayahuasca na concentração AYA 2x destacou-se por apresentar maior ganho de peso em comparação aos demais grupos tratados, sugerindo um possível efeito protetor ou modulador da ayahuasca sobre alterações metabólicas e comportamentais associadas ao estado depressivo. Esses resultados indicam que, além dos efeitos comportamentais observados, a ayahuasca, especialmente em maior concentração, pode contribuir para a atenuação de impactos fisiológicos negativos decorrentes da depressão experimental, reforçando seu potencial terapêutico e a necessidade de investigações adicionais sobre seus efeitos sistêmicos.

Apesar dos resultados promissores, este estudo apresenta limitações inerentes ao modelo experimental e ao período de tratamento, não sendo possível generalizar os achados para o uso clínico em humanos. Dessa forma, torna-se imprescindível a realização de investigações adicionais, incluindo outros testes comportamentais, análises bioquímicas e abordagens mais aprofundadas, a fim de elucidar os mecanismos de ação envolvidos, bem como avaliar a segurança, a dose-resposta e os possíveis efeitos adversos da ayahuasca.

Conclui-se, portanto, que a ayahuasca demonstra potencial como alternativa ou adjuvante no tratamento da depressão, especialmente em contextos de resistência ou baixa adesão aos tratamentos farmacológicos convencionais, porém seu uso terapêutico deve ser respaldado por evidências científicas mais robustas e por rigorosos critérios éticos e metodológicos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR. 5.** ed. Porto Alegre: ArtMed, 2014.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-4-TR. 4.** ed. Porto Alegre: ArtMed, 2002.
- ANDRADE, A., PINTO, SC., OLIVEIRA, RS., orgs. **Animais de Laboratório: criação e experimentação** [online]. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2002. 388 p. ISBN: 85-7541-015-6.
- BARKER SA. N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. **Front Neurosci.** v.6, n.12, p.536, 2018. doi: 10.3389/fnins.2018.00536.
- BOHNSLAV, J. P. et al. DeepEthogram, a machine learning pipeline for supervised behavior classification from raw pixels. **eLife**, v. 10, e63377, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.7554/elife.63377>.
- BORTOLATO, M.; CHEN, K.; SHIH, J. C. Monoamine oxidase inactivation: From pathophysiology to therapeutics. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, n. 13, p. 1527-1533, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.06.002>.
- BRITO, G. S. Farmacologia humana da Hoasca (chá preparado de plantas alucinógenas usado em contexto ritual no Brasil). In: LABATE, B. C.; ARAÚJO, W. S. (Org.). O uso ritual da ayahuasca. 2. ed. Campinas: **Mercado de Letras**, 2004. p. 623-651.
- BRITO, V. C. A. et al. Prevalência de depressão autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2019 e 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, n. spe1, e2021384, 2022.
- BRUNIER, A.; CHAIB, F. Dementia: number of people affected to triple in next 30 years. **Alzheimer Research & Science**, 2017.
- CALLAWAY, J. C. et al. Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 65, n. 3, p. 243-256, 1999.
- CALLAWAY, J. C.; BRITO, G. S.; NEVES, E. S. Phytochemical analyses of Banisteriopsis caapi and Psychotria viridis. **Journal of Psychoactive Drugs**, 2005.
- CARBONARO, T. M.; GATCH, M. B. Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. **Brain Research Bulletin**, v. 126, p. 74-88, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.04.016>.
- CÉLEM, J.P et al. Avanços no tratamento da Depressão: eficácia de novos antidepressivos e abordagens psicoterapêuticas inovadoras. **Brazilian Journal of Health and Biological Science**, v.1, n.2, p.1-27, 2024

COE, M. A.; MCKENNA, D. J. The Therapeutic Potential of Ayahuasca. In: **Psychedelic medicine**. New York: Springer, 2016. p. 123-142. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-42307-4_7.

CONCEIÇÃO, E.C; BARBA, C.H. A ayahuasca na literatura, uma pequena historiografia. **Revista EducAmazônia**. v. XIX, n. 1, jan-jul. 2026, p. 24-41.

CRYAN, J. F.; MARKOU, A.; LUCKI, I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 23, n. 5, p. 238-245, 2002.

CRYAN, J. F.; VALENTINO, R. J.; LUCKI, I. Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 4-5, p. 547-569, 2005.

CRYAN, J. F.; HOLMES, A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. **Nature Reviews Drug Discovery**, 2005.

DALGLEISH T, BLACK M, JOHNSTON D, et al. Transdiagnostic approaches to mental health problems: Current status and future directions. **J Consult Clin Psychol**. v.88, n.3, p.179-195, 2020. doi:10.1037/ccp0000482.

DEL PORTO, J. A. Conceito e diagnóstico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, supl. 1, p. 6-11, 1999.

DOMÍNGUEZ-CLAVÉ, E. et al. Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. **Brain Research Bulletin**, v. 126, p. 89-101, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.03.002>.

FANTEGROSSI, W. E. et al. Hallucinogen-like effects of N,N-dipropyltryptamine (DPT): Possible mediation by serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in rodents. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 88, n. 3, p. 358-365, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.09.007>.

FERREIRA, R. A. et al. Prevalência de ansiedade e depressão em pacientes oncológicos e identificação de variáveis predisponentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 62, n. 4, p. 321-330, 2016.

FORTUNATO, J.J. **Efeitos comportamentais e neuroquímicos da harmina em modelos animais de depressão**. Tese de doutorado. Programa de Pós-graduação em Ciências biológicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 2009.

FLOCKHART, D. A. Dietary Restrictions and Drug Interactions With Monoamine Oxidase Inhibitors. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 73, supl. 1, p. 17-24, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.4088/jcp.11096su1c.03>.

FRECSKA, E.; BOKOR, P.; WINKELMAN, M. The Therapeutic Potentials of Ayahuasca: Possible Effects against Various Diseases of Civilization. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, 35, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00035>.

- GALVÃO-COELHO, N. L. et al. Common Marmosets: A Potential Translational Animal Model of Juvenile Depression. **Frontiers in Psychiatry**, v. 8, 175, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00175>.
- GAMBELUNGHEC, C. et al. Identification of N,N-dimethyltryptamine and β -carbolines in psychotropic ayahuasca beverage. **Biomedical Chromatography**, v. 22, n. 10, p. 1056-1060, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bmc.1023>.
- GARERI, P. et al. Antidepressant drugs in the elderly. **General Pharmacology**, v. 30, n. 4, p. 465-475, 1998.
- HAENISCH, B.; BÖNISCH, H. Depression and antidepressants: Insights from knockout of dopamine, serotonin or noradrenaline re-uptake transporters. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 129, n. 3, p. 352-368, 2011.
- HAMILL, J. et al. Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness. **Current Neuropharmacology**, v. 17, n. 2, p. 108-128, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180125095902>.
- HART, P. C. et al. Experimental Models of Anxiety for Drug Discovery and Brain Research. **Methods in Molecular Biology**, v. 299, p. 299-312, 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-60761-058-8_18.
- HENN, F. A.; VOLLMAYR, B. Stress models of depression: Forming genetically vulnerable strains. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 4-5, p. 799-804, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.019>.
- JIMÉNEZ-GARRIDO, D. et al. Effects of ayahuasca on mental health and quality of life in naïve users: A longitudinal and cross-sectional study combination. **Scientific Reports**, v. 10, 4075, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61169-x>.
- KEMP, A. H.; FLEMMINGHAM, K. L. The psychology and neuroscience of depression and anxiety: Towards an integrative model of emotion disorders. **Psychology & Neuroscience**, v. 1, n. 2, p. 177-181, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.3922/j.psns.2008.2.010>.
- KNAPP, P.; BECK, A. T. Fundamentos, modelos conceituais, aplicações e pesquisa da terapia cognitiva. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 30, supl. II, p. S54-S64, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462008000600002>.
- KRISHNAN, V.; NESTLER, E. J. The molecular neurobiology of depression. **Nature**, v. 455, n. 7215, p. 894-902, 2008.
- LABATE, B. C.; ARAÚJO, W. S. (Org.). O uso ritual da ayahuasca. 2. ed. Campinas: **Mercado de Letras**, 2004.

- LEAL, P. C. et al. Serotonergic dysfunction in a model of parkinsonism induced by reserpine. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 96, p. 73-80, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2018.12.011>.
- LEVINSTEIN, M. R.; SAMUELS, B. A. Mechanisms underlying the antidepressant response and treatment resistance. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 8, 208, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00208>.
- LIRA, PPM. Ayahuasca e saúde mental: uma revisão integrativa sobre seus efeitos terapêuticos. **Práxis em saúde**, v. 3, n.2, 2025. <https://doi.org/10.56579/prxis.v3i2.2394>
- LOGAN, A. C. Omega-3 fatty acids and major depression: A primer for the mental health professional. **Lipids in Health and Disease**, v. 3, 25, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-3-25>.
- MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **The Lancet**, v. 392, n. 10161, p. 2299-2312, 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2).
- MAIA, F. T. S. R. Determinação de alterações comportamentais e neuroquímicas do aprepitante no modelo crônico de depressão induzido pela administração repetida de lipopolissacarídeo em camundongos. 2017. 131 f. Tese (**Doutorado em Farmacologia**) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.
- MCKENNA, D. J.; CALLAWAY, J. C.; GROB, C. S. The scientific investigation of ayahuasca: a review of past and current research. **The Heffter Review of Psychedelic Research**, v. 1, p. 65-77, 1998.
- MORALES-GARCÍA, J. A. et al. The alkaloids of Banisteriopsis caapi, the plant source of the Amazonian hallucinogen Ayahuasca, stimulate adult neurogenesis in vitro. **Scientific Reports**, v. 7, 5309, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05407-9>.
- MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, n. 1, p. 24-40, 1999.
- MOREIRA, M.Z.C; UBER, A.P; GODINHO, J. Avaliação da adesão ao tratamento farmacológico em pacientes com Transtornos de Ansiedade e Depressão por meio do cuidado farmacêutico. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.9, n.1, p. 3309-3330, jan., 2023.
- MORET, C.; BRILEY, M. The importance of norepinephrine in depression. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 7, supl. 1, p. 9-13, 2011.
- MOURA, A. A. G. et al. Repercussão das doenças crônicas não-transmissíveis na concessão de benefícios pela previdência social. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, n. 6, p. 1661-1672, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232007000600027>.
- NESTLER EJ, HYMAN SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*. v.13, n.10, p.1161-9, 2010. doi: 10.1038/nn.2647.

NUÑEZ, N. A. et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 302, p. 385–400, 1 abr. 2022.

OHI, K. et al. Redes de glutamato implicam deficiências cognitivas na esquizofrenia: estudos de associação genômica ampla de 52 fenótipos cognitivos. **Schizophrenia Bulletin**, v. 41, n. 4, p. 909-918, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu171>.

OLIVEIRA, G.; BRITO, C. Influence of social isolation and aggressive behavior in the appearance of Depression-like in Experimental model. **Archives of Depression and Anxiety**, v. 5, n. 2, p. 56-64, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.17352/2455-5460.000040>.

PEDERSEN, C. B. et al. A Comprehensive Nationwide Study of the Incidence Rate and Lifetime Risk for Treated Mental Disorders. **JAMA Psychiatry**, v. 71, n. 5, p. 573-581, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.16>.

PORSOLT, R. D. et al. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. **European Journal of Pharmacology**, v. 47, n. 4, p. 379-391, 1978.

PRUT, L.; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. **European Journal of Pharmacology**, v. 463, n. 1-3, p. 3-33, 2003.

RAMOS ME, STRAPASSON JP, FORCELINI CM, SIQUEIRA LO. Avaliação do potencial farmacológico de chá de Ayahuasca no manejo da ansiedade e depressão. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano**, v.10, n.1, p. 01-09, 2022.

RIBA, J. et al. Human Pharmacology of Ayahuasca: Subjective and Cardiovascular Effects, Monoamine Metabolite Excretion, and Pharmacokinetics. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 306, n. 1, p. 73-83, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/jpet.103.049882>.

RIBA, J. et al. Metabolism and disposition of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids after oral administration of ayahuasca. **Drug Testing and Analysis**, v. 4, n. 7-8, p. 610-616, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/dta.1344>.

RIGO, E; MACHADO, H.S; ROZIN, L. Otimização adesão ao tratamento medicamentoso da depressão na atenção básica: estratégias eficazes e fatores influenciadores. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 8, n. 1, p. 01-09, jan./feb., 2025

ROMBALDI, A. J. et al. Prevalência e fatores associados a sintomas depressivos em adultos do sul do Brasil: estudo transversal de base populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 13, n. 4, p. 620-629, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2010000400007>.

SANTOS, R. G. et al. Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: a systematic literature review of animal and human studies. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 38, n. 1, p. 65-72, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2015-1701>.

SOUSA DN, AZEVEDO M, SANTOS ML, et al. Immunomodulatory and behavioral effects of ayahuasca and N, N-dimethyltryptamine in a rat model of lipopolysaccharide-induced depression. **Metab Brain Dis.** v.40, n.5, p.220. doi: 10.1007/s11011-025-01650-6, 2025.

SCHMIDT, M. V. et al. Early life stress paradigms in rodents: potential animal models of depression? **Psychopharmacology**, v. 214, n. 1, p. 131-140, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2096-0>.

SEIBENHENER, M. L.; WOOTEN, M. C. Use of the Open Field Maze to Measure Locomotor and Anxiety-like Behavior in Mice. **Journal of Visualized Experiments**, n. 96, e52434, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3791/52434>.

SILVA, M. G. et al. Anti-inflammatory activity of ayahuasca: therapeutical implications in neurological and psychiatric diseases. **Behavioural Brain Research**, v. 400, 113003, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113003>.

SMITH, R. L. et al. Agonist properties of N,N-dimethyltryptamine at 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} serotonin receptors. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 61, n. 3, p. 323-330, 1998.

SHETH R, PARIKH E, OLAYEYE K, PFEIFER K, KHANNA D. The Effects of Ayahuasca on Psychological Disorders: A Systematic Literature Review. **Cureus**. 2024 v.16, n.3:e55574.doi:10.7759/cureus.55574.

SOARES, D. B. S. et al. Psychotria viridis: Chemical constituents from leaves and biological properties. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 89, n. 2, p. 927-938, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720160411>.

SOARES, V. P. et al. Distinct behavioral consequences of stress models of depression in the elevated T-maze. **Behavioural Brain Research**, v. 225, n. 2, p. 590-595, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.08.032>.

SOUZA, F. G. M. Tratamento da depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, supl. 1, p. 18-23, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500005>.

STEIMER, T. Animal models of anxiety disorders in rats and mice: Some conceptual issues. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 13, n. 4, p. 495-506, 2011.

STEFFENS, D. C. Treatment-Resistant Depression in Older Adults. **New England Journal of Medicine**, v. 390, n. 7, p. 630–639, 15 fev. 2024.

VILAS BOAS, J.M.B.V. A utilização da ayahuasca no tratamento de perturbações psiquiátricas: uma revisão da literatura. **Contemporânea – Revista de Ética e Filosofia Política**, v. 3, n. 4, p.3186-3195, 2023. ISSN 2447-0961

VOS, T. et al. The burden of major depression avoidable by longer-term treatment strategies. **Archives of General Psychiatry**, v. 61, n. 11, p. 1097-1103, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.11.1097>.

WANG Q, TIMBERLAKE MA, PRALL K, DWIVEDI Y. O progresso recente em modelos animais de depressão. **Neuropsicofarmacol Prog Biol Psiquiatria**. 2017 3 de jul. 77:99-109. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.04.008.

WHITE, K. J. et al. Serotonin transporters: implications for antidepressant drug development. **AAPS Journal**, v. 7, n. 2, p. E421-E433, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/aapsj070241>.

WILLNER, P. Stress and Depression: Insights from Animal Models. **Stress Medicine**, v. 13, n. 4, p. 229-239, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1700\(199710\)13:4<229::AID-SMI743>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1700(199710)13:4<229::AID-SMI743>3.0.CO;2-8).

WILLNER, P.; BELZUNG, C. Treatment-resistant depression: are animal models of depression fit for purpose. **Psychopharmacology**, v. 232, n. 19, p. 3473-3495, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4034-7>.

WING, L. L. et al. 5HT-2 mediation of acute behavioral effects of hallucinogens in rats. **Psychopharmacology**, v. 100, n. 3, p. 417-425, 1990.

WU, G. et al. Understanding resilience. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 7, 10, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00010>.

WHO. **Transtorno depressivo (depressão)**. 2025. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 20 jan. 2026.

ZISOOK, S.; KENDLER, K. S. Is bereavement-related depression different than non-bereavement-related depression? **Psychological Medicine**, v. 37, n. 6, p. 779-794, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0033291707009865>.