

RESSALVA

Alertamos para ausência das Páginas pré-textuais não incluídas pelo(a) autor(a) no arquivo original.

SILVA, M.C.; GODINHO, A.F. **Estudo do efeito da ayahuasca sobre a agressividade de ratos submetidos ao estresse por contenção**. Instituto de Biociências de Botucatu, 2011.
TCC

“ESTUDO DO EFEITO DA AYAHUASCA SOBRE A AGRESSIVIDADE DE RATOS SUBMETIDOS AO ESTRESSE POR CONTENÇÃO”

Silva, M.C.; Godinho, A.F.

Universidade Estadual Paulista – Campus de Botucatu, Instituto de Biociências, Centro de Assistência Toxicológica (CEATOX).

Resumo

Agressividade humana e animal acima dos padrões comportamentais esperados têm sido noticiados constantemente pela mídia e revistas especializadas na área de neurociência e neurocomportamento, sendo que várias causas tem sido atribuídas a este desvio, incluindo modificações dos padrões de relações sociais, situações levando a aumento do estresse (ES), substâncias químicas poluentes ambientais, etc. Em toxicologia já se conhece bem o fato de que aumento do estresse pode levar a aumento de comportamentos como ansiedade e agressividade. A Ayahuasca (Ay) é uma bebida indígena que foi liberada no Brasil e em alguns outros países, para utilização em rituais religiosos. Vários estudos observacionais com humanos têm informado que a Ay poderia diminuir a agressividade, mas não existem dados experimentais concretos sobre esta possibilidade. Neste estudo objetivou-se avaliar o efeito da Ay na agressividade de animais experimentais recebendo estresse por contenção. Para os experimentos três grupos de animais (N=8), respectivamente controle (Ct), recebendo estresse por contenção (ES) e recebendo estresse por contenção mais Ayahuasca (ES+Ay), foram testados para o comportamento de agressividade utilizando o paradigma do animal residente/intruso. Os resultados obtidos demonstram que o grupo ES apresentou alterações dos parâmetros testados para agressividade e que no grupo ES+Ay estes parâmetros estavam normalizados. Conclui-se que a Ayahuasca conseguiu impedir a agressividade aumentada provocada pelo estresse por imobilização.

Palavras Chave: **Ayahuasca; Agressividade; Estresse; Comportamento; Rato**

Introdução

A Ayahuasca é uma bebida à base do cipó *Banisteriopsis caapi* e da folha da *Psychotria viridis* (Groisman, 2000), de efeito psicoativo, utilizada por pelo menos 72 grupos indígenas diferentes, espalhados pelo Brasil, Colômbia, Peru, Venezuela, Bolívia e Equador, conhecida em diferentes culturas pelos seguintes nomes: yajé, caapi, natema, pindé, kahi, mihi, dápa, bejuco de oro, vine of gold, vine of the spirits, vine of the soul. Também é conhecida amplamente no Brasil como “chá do Santo Daime” ou “vegetal” (Luna, 1986).

O uso da ayahuasca é preconizado como terapia alternativa para tratamento de indivíduos que fazem uso viciante de psicoativos e um alto índice percentual de cura tem sido observado (Santos et al., 2006).

Em experimentos realizados no CEATOX observamos que a Ayahuasca conseguiu impedir a adição para nicotina e inclusive preveniu também a ansiedade gerada pela sua abstinência (Silva et al., 2008).

O estresse é o acúmulo de ansiedade que gera os mais variados sintomas, mas não é considerado uma doença em si; por isso é difícil de ser diagnosticado, causando assim, várias doenças. A reação de estresse existe para garantir a sobrevivência e a perpetuação da espécie (Mendes, 2008). Recentemente, pesquisas em animais experimentais têm ligado o estresse a variações do sistema neuroendócrino e ao comportamento (Koolhas et al., 2007).

O comportamento de agressividade é comum na sociedade animal e é considerado essencial quando está em jogo a sobrevivência do indivíduo ou da espécie. Na atual sociedade humana nota-se um aumento considerável de agressividade, tornando-se este um problema de saúde pública. Agressividade é o sintoma chave de um grande número de desordens psiquiátricas, incluindo desordens de humor (depressão, desordens de estresse pós-traumático) e desordens de personalidade com conduta anti-social (Haller e Kruk, 2006). Alterações ou desregulação do nível de alguns neurotransmissores como serotonina, GABA e catecolaminas, está ligada a alterações do comportamento agressivo (Kapezinski e Draet, 1996).

Neste trabalho foi estudado se administração de Ayahuasca poderia modificar o comportamento de agressividade exibido por ratos que foram submetidos previamente ao estresse por imobilização.

Material e Métodos

Animais

Quarenta e oito ratos Wistar, machos, 80 dias de idade, fornecidos pelo Biotério Central da Unesp, mantidos sob condições padronizadas (ciclo de claro/escuro de 12 horas, temperatura controlada de 23 ± 2 °C, recebendo ração e água ad libitum). Todos os procedimentos realizados foram de acordo com as normas institucionais para utilização de animais de experimentação. O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEEAA), do Instituto de Biociências, UNESP de Botucatu, sob protocolo número 329/2011.

Procedimento Experimental

Após o período de aclimação os ratos foram divididos em dois grupos: intrusos (32 animais que não receberão tratamento e foram mantidos agrupados – 4 animais por gaiola de polipropileno, por 4 semanas) e animais residentes (receberam os tratamentos e foram mantidos individualmente nas gaiolas de polipropileno, por um período de 4 semanas). Para os tratamentos os animais residentes foram divididos em três grupos (N=8), respectivamente: animais controle (não receberam nenhum tipo de tratamento); animais que receberam estresse por contenção em caixas de acrílico (21cm×7.5cm×6.5cm), duas vezes por dia (manhã e tarde), durante 15 minutos; animais que receberam o estresse por contenção e também Ayahuasca (2ml/kg de peso corporal por gavagem), uma vez ao dia. Os tratamentos foram realizados por quatro semanas e durante este período os animais foram pesados e o consumo de água e ração estimado uma vez por semana, sempre no mesmo dia da semana. O protocolo de estresse por imobilização (ES) foi baseado no protocolo previamente descrito por Vyas et al. (2002). A ayahuasca (Ay) utilizada nos experimentos é a mesma utilizada por humanos em rituais xamânicos/religiosos e foi obtida junto ao Centro Espiritual Xamânico Céu da Estrela Guia (CNPJ 08.996.961/0001-00).

Avaliação do Comportamento de Agressividade

Este estudo utilizou um modelo de agressão baseado no paradigma do animal residente/intruso (Longe et al., 1996). Este método permite a observação da interação social e do comportamento ofensivo do animal residente para com o intruso bem como os elementos defensivos do intruso, por refletir a agressão intraespecífica (Koolhaas e Bohus, 1991). O paradigma do animal residente/intruso é um bom teste preditivo para validação da agressão humana (Oliver e Young,

2002) e tem a vantagem de detectar mesmo a agressão moderada envolvendo uma injúria mínima aos animais. Durante o período de tratamento de quatro semanas, as caixas dos animais residentes não foram lavadas ou trocadas e na última semana nem a forragem foi removida. Para a avaliação da agressividade, um animal intruso foi colocado na gaiola do residente e durante 15 minutos foram avaliados os seguintes comportamentos do residente em relação ao intruso: tempo de latência para a 1ª. Mordida (TLM, segundos), número total de ataques (NA) e tempo total de duração das manifestações de ataque (TTMA, segundos). Por manifestações de ataques se compreende: explosões de ataques, morder, ameaça lateral, limpeza mais intensa e contenção do outro animal com as patas. Todos os testes foram filmados para posterior avaliação.

Análise estatística dos resultados

Os resultados obtidos foram comparados estatisticamente através de Análise de Variância e as diferenças encontradas foram consideradas significativas se $p < 0,05$ (Snedecor and Cochran, 1980).

Resultados

Não houve variação estatisticamente significativa no consumo de água e de ração nos animais de todos os grupos tratados, comparando-se com os animais do grupo controle (resultados não mostrados).

Na figura 1 observa-se que não houve alteração estatisticamente significativa do TLM nos grupos ES e ES+Ay, em relação ao grupo controle (primeira figura poderia vir aqui).

A figura 2 mostra que nos animais que receberam o ES houve um aumento estatisticamente significativo do NA; porém, nos animais que receberam os tratamentos de ES e Ay associados, o NA não teve diferenças daquele obtido com os animais controle (segunda figura poderia vir aqui)..

Com relação ao TTMA, a figura 3 mostra que o grupo ES apresentou aumento, não estatisticamente significativo, do TTMA e que no grupo ES+Ay o TTMA foi semelhante ao obtido com os animais controle (terceira figura poderia vir aqui).

Discussão

Os resultados obtidos neste trabalho são inéditos e indicam que a Ay é capaz de impedir as manifestações de agressividade de animais experimentais submetidos ao estresse por contenção para facilitar a manifestação do comportamento agressivo.

Uma das manifestações neuroendócrinas do estresse é o aumento do nível de glicocorticóide o qual parece favorecer a agressão normal. Entretanto, já foi demonstrada uma consistente associação entre agressividade e baixo nível plasmático de glicocorticóides em crianças com desordens de conduta (Haller and Kruk, 2006) e também várias formas de agressão violenta exibidas por ratos deficientes em glicocorticóides (Halasz et al., 2002). Não existem porém, dados de literatura sobre os níveis de glicocorticóides em usuários de Ay.

Adicionalmente, estresse repetido ou crônico aplicado durante a puberdade acelerou a progressão do desenvolvimento de comportamento agressivo em hamsters machos (Delville et al., 2003) acompanhada de alterações neuroendócrinas em regiões cerebrais semelhantes à amígdala medial, que são ativas em ambos, estresse e agressão (Wommack et al., 2004).

Recentemente, estudos farmacológicos e genéticos têm expandido dramaticamente a lista de neurotransmissores, hormônios, citocinas, enzimas, fatores de crescimento, e moléculas sinalizantes que influenciam a agressão. Apesar desta expansão, para Nelson e Chiavegatto (2001), serotonina (5-HT) permanece como o determinante primário na manutenção de baixos níveis de agressão entre machos enquanto que as outras moléculas agiriam indiretamente através desta via.

Adicionalmente, um número de estudos recentes, direcionados para alterações específicas quanto ao local ou quanto à atividade do receptor envolvido, lançam dúvida sobre o efeito regulatório inibitório da 5-HT sobre a agressão (de Almeida et al., 2005; de Boer and Koolhaas, 2005; Summers and Winberg, 2006; Veenema and Neumann, 2007). Isto sugere que ainda existe conflito entre os resultados que procuram explicar os mecanismos neurais envolvidos nos comportamentos de agressividade anormais.

Como a molécula de DMT contida na ayahuasca é estruturalmente análoga à molécula da serotonina e capaz de ação agonista dos receptores 5-HT_{1a}, 1b, 1d e do 5-HT_{2a} e 2c deste neurotransmissor (McKenna et al., 1998), uma hipótese plausível para explicar os efeitos sobre o comportamento de agressividade observados neste trabalho com a utilização da Ay, seria a de que os efeitos aqui observados podem estar relacionados à estimulação dos sistemas cerebrais de utilização deste neurotransmissor endógeno. Se confirmada esta hipótese poderia reforçar a teoria serotoninérgica na agressividade anormal, defendida por Nelson e Chiavegatto (2001).

Concluindo, estudos mais aprofundados devem ser realizados para investigar estes primeiros achados, mas os presentes resultados parecem sugerir que a Ayahuasca é capaz de impedir o aumento de agressividade provocado pelo estresse por contenção em animais experimentais. Se este

fato for confirmado, talvez a Ayahuasca pudesse ser utilizada para tratamento de humanos exibindo este tipo de desvio comportamental, que é a agressividade aumentada.

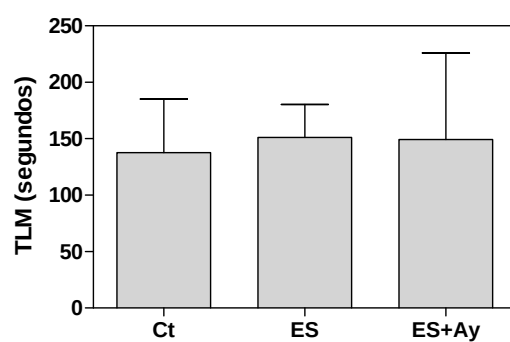
Referências Bibliográficas

- De ALMEIDA, R.M.; FERRARI, P.F.; PARMIGIANI, S.; MICZEK, K.A. Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA. **Eur. J. Pharmacol.**, v.526, p.51-64, 2005.
- De BOER, S.F.; KOOLHAAS, J.M. 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor agonists and aggression: a pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. **Eur. J. Pharmacol.**, v.526, p.125-139, 2005.
- DELVILLE, Y.; DAVID, J.T.; TARAVOSH-LAHN, K.; WOMMACK, J.C. Stress and the development of agonistic behavior in golden hamsters. **Horm. Behav.**, v.44, p.263-270, 2003.
- GROISMAN, A. **Santo Daime in the Netherlands: An Anthropological Study of a New World Religion in a European Setting**. Dissertação de Doutorado, Universidade de Londres, Londres, 2000.
- HALASZ, J.; LIPOSITS, Z.; KRUK, M.R.; HALLER, J. Neural background of glucocorticoid dysfunction-induced abnormal aggression in rats: involvement of far- and stress-related structures. **Eur. J. Neurosci.**, v.15, p.561-569, 2002.
- HALLER, J.; KRUK, M.R. Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models. **Neur. Biobehav. Rev.**, v. 30, p. 292-303, 2006.
- KAPEZINSKI, F.; DRACTU, L. Aspectos do funcionamento do Sistema Nervoso Central. In: **Manual de Psiquiatria**. ALMEIDA, O.P.; DRACTU, L.; LARANJEIRA, R. (Eds.) Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996, cap.3, p.32-42.
- KOOLHAAS, J.M., BOHUS, B. Animal models of human aggression. In: Animal models in Psychiatry II, Alan A. Boulton, et al. (Eds.), 1991, p.249-271, Human Press, Clifton, New Jersey.
- KOOLHAAS, J.M.; BOER, S.F.; BUWALDA, B.; REENEN, K.V. Individual variation in coping with stress: a multidimensional approach of ultimate and proximate mechanisms. **Brain Behav. Evol.**, v.70, p.218-226, 2007.
- LUNA, L. E. **Vegetalismo: shamanism among the mestizo population of the eruvian Amazon**. **Studies in Comparative Religion**, Almqvist and Wiksell International, Stockholm, 1986.

- MCKENNA, D.J.; CALLAWAY, J.C.; GROB, CS. - The Scientific Investigation of Ayahuasca: A Review of Past and Current Research. **The Heffer Review of Psychedelic Research**, Volume 1, 1998.
- MENDES, R.A.; LEITE, N. **Ginástica Laboral. Princípios e Aplicações práticas**. 2ªed. Barueri: Manole, 2008. p.122.
- NELSON, R.J.; CHIAVEGATTO, S. Molecular basis of aggression. **Neurosciences**, v.24, p.713-719, 2001.
- OLIVER, B.; YONG, L.J. Animal models of aggression. In: Davis, K.L.; Charney, D.; Coyle, J.T.; Nemeroff, C. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. USA: Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2002, cap. 118, 1699-1708.
- SANTOS, R.G.; MOARAES, C.C.; HOLANDA, A. Ayahuasca e redução do uso abusivo de psicoativos: eficácia terapêutica? **Pisc. Teor. Pesq.**, v.22, p. 363-370, 2006.
- SILVA, M.C.; FIGUEIREO, C.G.; GODINHO, A.F. Experimental study of Ayahuasca effect on nicotine addiction in adolescent Wistar rats. **J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis.**, v.14(4), p.856, 2008.
- SNEDECOR, G.W.; COCHRAN, W.G. **Statistical Methods**. 7^a. ed. State Univerity Press, p.593, 1980.
- SUMMERS, C.H.; WINBERG, S. Interactions between the neural regulation of stress and aggression. **J. Exper. Biol.**, v.209, p.4581-4589, 2006.
- VEENEMA, A.H.; NEUMANN, I.D. Neurobiological mechanisms of aggression and stress coping: a comparative study in mouse and rat selection lines. **Brain Behav. Evol.**, v.70, p.274-285, 2007.
- VYAS, A., MITRA, R., SHAKARANARAYANA RAO, B.S., CHATTARJI, S. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. **J. Neurosci.**, v.22, p.6810-6818, 2002..
- WOMMACK, J.C.; SALINAS, A.; MELLONI, R.H.; JR AND DELVILLE, Y. Behavioural and neuroendocrine adaptations to repeated stress during puberty in male golden hamsters. **J. Neuroendocrinol.**, v.16, p.767-775, 2004..

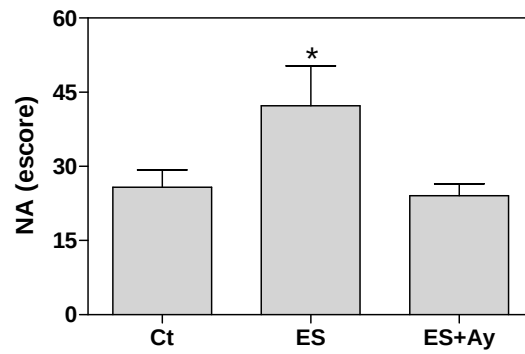
Figuras

Figura 1 – Efeito da Ayahuasca sobre o tempo de latência para a primeira mordida (segundos), em ratos submetidos ao estresse por contenção.



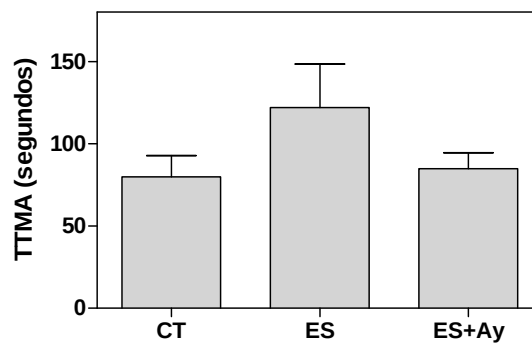
Os dados representam a média $\pm$ E.P.M. de 8 animais. CT = controle, ES = estresse por contenção, Ay = Ayahuasca.

Figura 2 – Efeito da Ayahuasca sobre o número total de ataques (NA), em ratos submetidos ao estresse por contenção.



Os dados representam a média $\pm$ E.P.M. de 8 animais CT = controle, ES = estresse por contenção, Ay = Ayahuasca. * $p < 0.05$ do controle.

Figura 3 – Efeito da Ayahuasca sobre o tempo total de manifestações de ataques (TTMA), em ratos submetidos ao estresse por contenção.



Os dados representam a média $\pm$ E.P.M. de 8 animais. CT = controle, ES = estresse por contenção, Ay = Ayahuasca.