

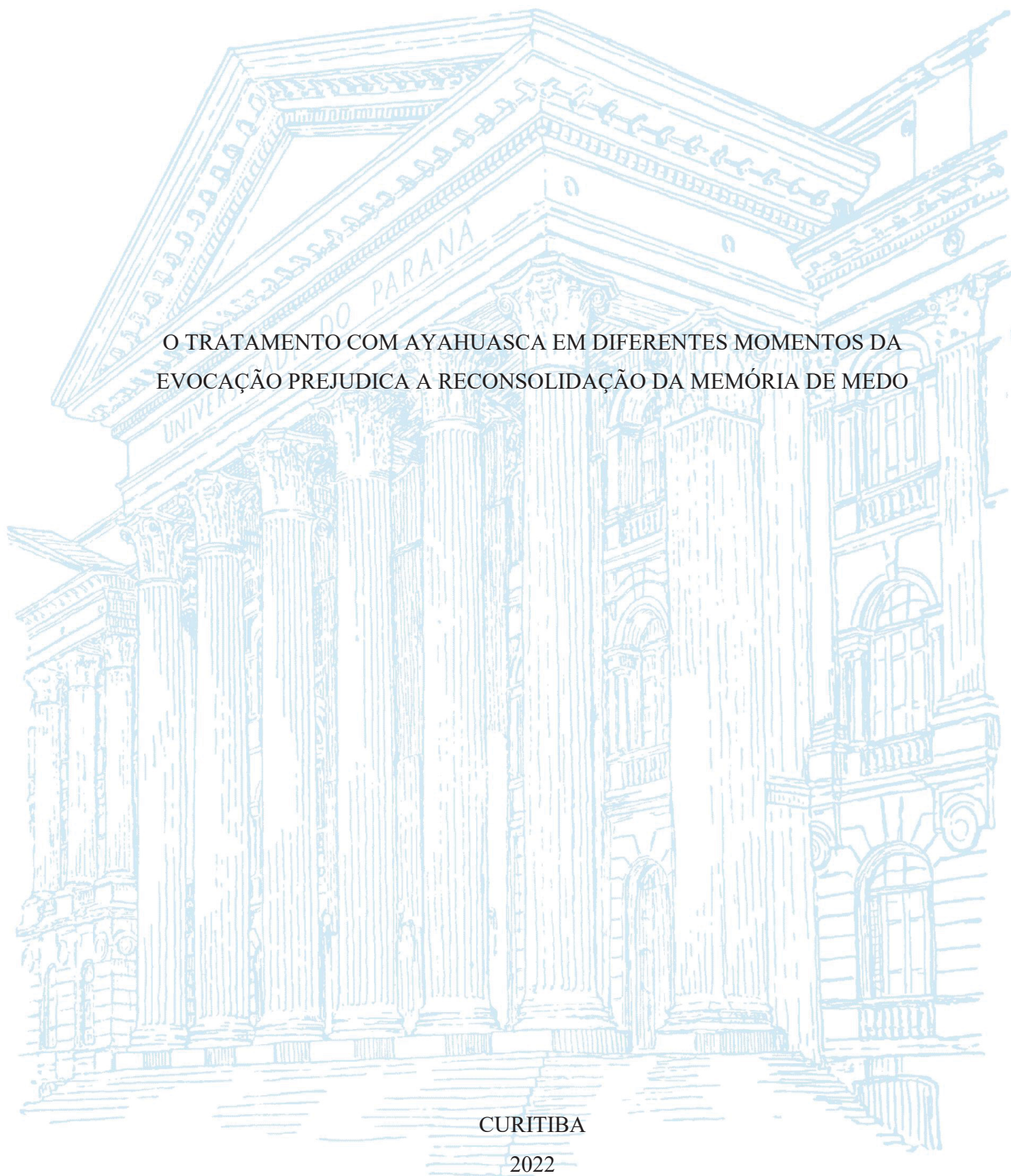
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DAIANE MOMO DANELUZ

O TRATAMENTO COM AYAHUASCA EM DIFERENTES MOMENTOS DA
EVOCAÇÃO PREJUDICA A RECONSOLIDAÇÃO DA MEMÓRIA DE MEDO

CURITIBA

2022



DAIANE MOMO DANELUZ

O TRATAMENTO COM AYAHUASCA EM DIFERENTES MOMENTOS DA
EVOCAÇÃO PREJUDICA A RECONSOLIDAÇÃO DA MEMÓRIA DE MEDO

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal Do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia.

Orientadora: prof^a. Dra. Cristina Aparecida Jark Stern.

CURITIBA

2022

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

D179t Daneluz, Daiane Momo

O tratamento com ayahuasca em diferentes momentos da evocação
prejudica a reconsolidação da memória de medo [recurso eletrônico] /
Daiane Momo Daneluz. – dados eletrônicos. – Curitiba, 2022.

1 recurso online : PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Orientadora: Profª. Dra. Cristina Aparecida Jark Stern.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de
Ciências Biológicas, Programa de Pós-graduação em Farmacologia.

1. Medo. 2. Transtornos de estresse pós-traumáticos. 3.
Consolidação da memória. 4. Alucinógenos. 5. Banisteriopsis. I. Stern,
Cristina A. J.. II. Universidade Federal do Paraná. Programa de Pós-
Graduação em Farmacologia. III. Título.

CDD : 615.7883

Bibliotecária: Giana Mara Seniski Silva CRB-9/1406



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO FARMACOLOGIA -
40001016038P0

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação FARMACOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **DAIANE MOMO DANELUZ** intitulada: **O TRATAMENTO COM AYAHUASCA EM DIFERENTES MOMENTOS DA EVOCAÇÃO PREJUDICA A RECONSOLIDAÇÃO DA MEMÓRIA DE MEDO**, sob orientação da Profa. Dra. CRISTINA APARECIDA JARK STERN, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 19 de Janeiro de 2022.

Assinatura Eletrônica

24/01/2022 16:47:57.0

CRISTINA APARECIDA JARK STERN

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

25/01/2022 11:23:35.0

RAQUEL VECCHIO FORNARI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC)

Assinatura Eletrônica

24/01/2022 17:53:15.0

BRUNO JACSON MARTYNHAK

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Centro Politécnico - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 81531990 - Tel: (0xx41)3361-1693 - E-mail: pgfarmacologia@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 143376

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 143376

Dedico esse trabalho a todas as pessoas que lutam político, social e cientificamente por um mundo melhor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Helena e Antonio, por todo apoio e suporte em todos os aspectos. Aos meus irmãos, Greice e Rafael, que mesmo de longe sempre torceram por mim.

À minha orientadora, professora Dra. Cristina Aparecida Jark Stern, que me acolheu no laboratório e me ensinou muito, especialmente a desenvolver pesquisa com excelência e rigor.

Aos meus colegas que fizeram e fazem parte do Fear Memory Lab, os quais, me ajudaram e ensinaram muitas coisas durante o andamento desse trabalho: Thiago, Jeferson, Ana Maria, Bruna, Mariana e Nathalie.

Gostaria de agradecer aos professores do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da UFPR por todos os ensinamentos e discussões, à equipe técnica da Farmacologia e também à equipe do biotério do setor de Ciências Biológicas que prestaram apoio fundamental antes e durante o período de pandemia.

Agradeço aos povos indígenas amazônicos por nos emprestar a sabedoria milenar da Ayahuasca e à União do Vegetal que forneceu a Ayahuasca para o desenvolvimento dessa pesquisa. Agradeço ao professor Maurício Yonamine e à Gabriela Oliveira da Universidade de São Paulo pela análise da Ayahuasca.

Aos meus amigos, meu muito obrigada, por segurarem minha mão nos momentos mais difíceis e por acreditarem que eu era capaz. À minha psicóloga Sulliane por todas as reflexões e suporte nesses anos do mestrado e nos anteriores que permitiram que eu chegasse aqui. Aos meus amores de quatro patas que foram alento e alegria durante a pandemia e todo o desenvolvimento dessa pesquisa: meu gato Mimi, e meus cachorros, Nina e Luke.

Aos membros da banca, Raquel Vecchio Fornari e Bruno Jacson Martynhak, e membros suplentes, Thiago Rodrigues da Silva e Janaína Menezes Zanoveli, meus agradecimentos por aceitarem avaliar esse trabalho.

Aos animais parte dessa pesquisa, meu profundo agradecimento.

À CAPES, pelo fornecimento da bolsa que deu suporte financeiro para o desenvolvimento da pesquisa.

E a todas as pessoas que de alguma maneira contribuíram para a realização desse trabalho.

“ Tornamos nosso mundo significativo pela coragem de nossas perguntas e pela profundidade de nossas respostas. ”

Carl Sagan, no livro “Cosmos”.

RESUMO

Memórias traumáticas desempenham um papel fundamental no transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), um transtorno relacionado ao estresse que se desenvolve a partir da exposição a um evento traumático. Substâncias psicodélicas demonstram grande potencial para tratar o TEPT, principalmente por meio de interferências no processo de reconsolidação e facilitação de extinção de memórias traumáticas. Algumas evidências sugerem que a Ayahuasca (AYA), uma bebida psicodélica amazônica, apresenta potencial para o tratamento do TEPT. Além de relatos anedóticos que sugerem que a AYA facilita a recuperação de memórias traumáticas e permite que as pessoas lidem melhor com o trauma. Em modelos pré-clínicos, a AYA facilita a extinção do medo e melhora a neuroplasticidade. Entretanto, os efeitos da AYA sobre a reconsolidação de memórias de medo, evento dependente da labilização e evocação, ainda são desconhecidos. Por isso, o objetivo desse trabalho foi avaliar os efeitos da AYA sobre a reconsolidação de memórias de medo em ratos a partir da administração de AYA em diferentes momentos da evocação. Ratos Wistar machos adultos foram condicionados ao medo no Contexto A e receberam, no dia da evocação no mesmo contexto o tratamento com AYA (60, 120 ou 240 mg/Kg) ou veículo (H₂O) via oral por meio de gavagem, 20 min antes, imediatamente após, ou 3 h após a evocação da memória. Os animais foram novamente testados no Contexto A para avaliar os efeitos sobre a reconsolidação, e em um novo contexto não pareado, Contexto B, para avaliar a generalização da memória. O tempo de congelamento foi medido e usado como índice de memória de medo. Os resultados mostram que a AYA de forma dose-dependente prejudicou a reconsolidação da memória do medo quando administrada 20 min antes ou 3 h após a evocação da memória, com a dose de 60 mg/Kg sendo eficaz na redução do comportamento de congelamento dos animais em ambos os momentos. Nenhum efeito na expressão do medo foi observado quando a AYA foi administrada antes da evocação da memória. O prejuízo à reconsolidação não foi observado quando a evocação da memória foi omitida. Os efeitos do tratamento com AYA 20 minutos antes ou 3 horas após a evocação da memória duraram pelo menos 22 dias, sugerindo que não houve recuperação espontânea da memória de medo. Observou-se também que o comprometimento da memória de medo induzido pelo tratamento com a AYA em ambos os momentos não mostra reinstalação, enquanto que nos grupos controle a reinstalação da memória foi observada. Juntos, nossos resultados mostram que o tratamento com AYA reduz a expressão do medo de forma duradoura. Esse efeito é dependente da labilização e não acontece pela facilitação da extinção, sugerindo que a AYA prejudica a reconsolidação da memória de medo ao contexto na fase inicial e tardia desse processo.

Palavras-chave: Condicionamento de medo. TEPT. Reconsolidação da memória.

Psicodélicos. Ayahuasca.

ABSTRACT

Traumatic memories play a key role in posttraumatic stress disorder (PTSD), a stress-related disorder that develops from exposure to a traumatic event. Psychedelic substances show great potential for PTSD treatment, mainly through interference in the reconsolidation process and by facilitation of traumatic memories extinction. Some evidence suggests that Ayahuasca (AYA), an Amazonian psychedelic brew, has potential for the treatment of PTSD. In addition to anecdotal reports suggesting that AYA facilitates the recovery of traumatic memories and allows people to better deal with trauma. In preclinical models, AYA facilitates the extinction of fear and improves neuroplasticity. However, the effects of AYA on the reconsolidation of fear memories, an event dependent on labilization and retrieval, are still unknown. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effects of treatment with AYA on reconsolidation of fear memories in rats when AYA was given at different moments of retrieval. Adult male Wistar rats were fear conditioned in Context A and received, on the day of retrieval in the same Context A the treatment with AYA (60, 120 or 240 mg/Kg) or vehicle (H₂O) orally via gavage, 20 min before, immediately after, or 3 h after memory retrieval. The animals were retested in Context A to assess the effects on reconsolidation, and in a new, unpaired Context B to assess generalization of memory. Freezing time was measured and used as an index of fear memory. The results show that AYA dose-dependently impaired fear memory reconsolidation when administered 20 min before or 3 h after memory retrieval, with the dose of 60 mg/Kg being effective in reducing freezing behavior of animals at both times. No effect on fear expression was observed when AYA was administered before memory retrieval. Impairment of reconsolidation was not observed when memory retrieval was omitted. The effects of AYA treatment 20 minutes before or 3 hours after retrieval of memory lasted for at least 22 days after, suggesting that there was no spontaneous recovery of fear memory. It was also observed that the fear memory impairment induced by the AYA treatment at both times did not show reinstatement, while in the control groups the reinstatement of memory was observed. Together, our results show that AYA treatment reduces fear expression lastingly. This effect is dependent on the labilization and does not happen through the facilitation of extinction, suggesting that AYA impairs the reconsolidation of contextual fear memories in early and late phases of this process.

Key-words: Fear conditioning. PTSD. Memory reconsolidation. Psychedelics. Ayahuasca.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Processos de memória	14
FIGURA 2 – Condicionamento de medo	21
FIGURA 3 – Semelhanças entre o DMT e a Serotonina.....	31
FIGURA 4 – Protocolo geral de condicionamento ao contexto usado nesse trabalho.....	39
FIGURA 5 – Efeitos do tratamento com Ayahuasca (AYA) antes da evocação na reconsolidação da memória de medo.....	41
FIGURA 6 – Efeitos do tratamento com ayahuasca (AYA) imediatamente após a evocação na reconsolidação da memória de medo.....	43
FIGURA 7 – Efeitos do tratamento com ayahuasca (AYA) 3 h após a evocação na reconsolidação da memória de medo.....	44
FIGURA 8 – Efeitos do tratamento com ayahuasca (AYA) antes e 3 h após a evocação na reconsolidação são de longa duração.....	47
FIGURA 9 – Efeitos do tratamento com ayahuasca (AYA) sobre a reconsolidação dependem da evocação da memória de medo	49
FIGURA 10 – Efeitos do tratamento com ayahuasca (AYA) no teste de reinstalação da memória de medo	51
FIGURA 11 – Principais Resultados.....	52

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

5-HT – 5-hidroxitriptamina ou serotonina

AMPA – alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico

AMPc - Monofosfato cíclico de adenosina

ANOVA – Análise de variância (do inglês, *analysis of variance*)

AYA – Ayahuasca

BA – Amígdala Basal (do inglês, *basal amigdala*)

BDNF – Fator neurotrófico derivado de cérebro (do inglês, *Brain-derived neurotrophic factor*)

CA – Cingulado anterior

CA1v – Região CA1 do hipocampo ventral

Ca²⁺ – Íon de cálcio

CaMKIV – Proteinoquinase dependente de cálcio/calmodulina IV (do inglês, *Calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV*)

CB1 – Receptor endocanabinoide tipo 1

CPFm – Córtex Pré-Frontal medial

CREB – Proteína de ligação do elemento responsivo ao AMPc (do inglês, *cAMP response element-binding protein*)

DMT – N, N-Dimetiltriptamina

DSM – V – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5 (do inglês, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5*)

EC – Estímulo condicionado

EI – Estímulo incondicionado

EPM – Erro padrão da média

ERK - Quinase regulada por sinal extracelular (do inglês, *Extracellular signal regulated kinases*)

GABA – Ácido gama-aminobutírico

h – Hora

HAT – histona acetiltransferase

HDAC – histona desacetilase

IL – Infralímbico

IMAO-A – Inibidor da Monoamina oxidase A

ISRS – Inibidores de receptação de serotonina

Kg – Quilogramas

LSD – dietilamida de ácido lisérgico

LTP – potenciação de longa duração (do inglês, *Long Term Potentiation*)

L-VGCCs – canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo L

mA – Miliampere

MAO – Monoamina oxidase

MAPK – Proteína-quinases ativadas por mitógenos (do inglês, *Mitogen Activated Protein Kinases*)

MDMA – 3,4-metilenodioximetanfetamina

Mg – Miligramas

mGluR – receptores metabotrópicos de glutamato (do inglês, *metabotropic glutamate receptors*)

min – Minutos

ml – Mililitros

mTOR – Alvo de rapamicina dos mamíferos (do inglês, *mammalian-target of rapamycin*)

N – Número

NF-κB – Fator nuclear kappa B (do inglês, *Nuclear Factor Kappa B*)

NMDA – N-metil D-Aspartato

NMDA – N-Metil-D-Aspartato

PKA – Proteínaquinase A (do inglês, *protein kinase A*)

PKC – Proteínaquinase C (do inglês, *protein kinase C*)

PKG – Proteínaquinase G (do inglês, *protein kinase G*)

PL – Pré-límbico

s – segundo

TaaR – Receptor associado a amina de traço (do inglês, *Trace amine-associated receptor*)

TEPT – Transtorno de estresse pós-traumático

UDV – União do Vegetal

VEI – Veículo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO (TEPT) E IMPLICAÇÕES DAS MEMÓRIAS TRAUMÁTICAS	15
1.2 CONDICIONAMENTO DE MEDO CLÁSSICO	19
1.3 NEUROBIOLOGIA DE MEMÓRIAS DE MEDO	21
1.3.1 Aquisição e consolidação	21
1.3.2 Evocação	23
1.3.3 Reconsolidação	24
1.3.4 Extinção	25
1.4 PSICODÉLICOS E POTENCIAL PARA O TRATAMENTO DO TEPT	26
1.5 AYAHUASCA E SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO	28
1.6 JUSTIFICATIVA	33
2 HIPÓTESE E OBJETIVOS	33
2.1 HIPÓTESE	33
2.2 OBJETIVOS	33
2.2.1 Objetivo Geral	33
2.2.2 Objetivos Específicos	34
3 MATERIAIS E MÉTODOS	35
3.1 ANIMAIS	35
3.2 DROGAS	35
3.3 CONDICIONAMENTO DE MEDO AO CONTEXTO	36
3.3.1 Contextos	36
3.3.2 Desenho experimental e coleta de dados	36
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
4 RESULTADOS	40
4.1 EXPERIMENTO 1: O TRATAMENTO COM AYA ANTES DA EVOCAÇÃO DA MEMÓRIA NÃO AFETA A EXPRESSÃO DO MEDO, MAS REDUZ O TEMPO DE CONGELAMENTO NO TESTE A ₁ E NO TESTE A ₂	40
4.2 EXPERIMENTO 2: O TRATAMENTO COM AYA IMEDIATAMENTE APÓS A EVOCAÇÃO DA MEMÓRIA NÃO INTERFERE NO COMPORTAMENTO DE CONGELAMENTO	42

4.3 EXPERIMENTO 3: O TRATAMENTO COM AYA 3 HORAS APÓS A EVOCAÇÃO DA MEMÓRIA REDUZIU O TEMPO DE CONGELAMENTO NO TESTE A ₁ E NO TESTE A ₂	43
4.4 EXPERIMENTO 4: OS EFEITOS DO TRATAMENTO COM AYA ANTES OU 3 H APÓS A EVOCAÇÃO DA MEMÓRIA SÃO DE LONGA DURAÇÃO.....	45
4.5 EXPERIMENTO 5: OS EFEITOS DO TRATAMENTO COM AYA DEPENDEM DA EVOCAÇÃO DA MEMÓRIA.....	47
4.6 EXPERIMENTO 6: OS GRUPOS QUE RECEBERAM AYA 60 MG/KG NÃO APRESENTARAM REINSTALAÇÃO DA MEMÓRIA DE MEDO	49
5 DISCUSSÃO	52
5.1 EFEITOS DA AYA SOBRE A RECONSOLIDAÇÃO DA MEMÓRIA DE MEDO AO CONTEXTO	52
5.2 EFEITO DA AYA SOBRE RECUPERAÇÃO ESPONTÂNEA E REINSTALAÇÃO DA MEMÓRIA DE MEDO AO CONTEXTO.....	55
5.3 O EFEITO DA AYA SOBRE A GENERALIZAÇÃO DA MEMÓRIA DE MEDO....	56
5.4 POSSÍVEIS MECANISMOS ENVOLVIDOS NOS EFEITOS DA AYA SOBRE A RECONSOLIDAÇÃO	57
5.5 PERSPECTIVAS TRANSLACIONAIS.....	59
6 CONCLUSÃO	61
REFERÊNCIAS.....	62

1 INTRODUÇÃO

Memória, segundo Izquierdo (2018), se refere à formação, conservação e evocação de informações. Somos memória. A memória define o que sabemos e o que fazemos com esse conhecimento. Ela nos permite nos localizar no tempo e espaço ao conectar passado, presente e projetar o futuro. A memória nos torna únicos (IZQUIERDO, 2018). E considerando que somos as nossas memórias, a ocorrência de déficits nos processos mnemônicos pode gerar problemas que abalam os indivíduos de uma forma global.

Entre os possíveis déficits na aquisição e processamento de memórias, estão os que envolvem memórias de medo, implicadas em transtornos como o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT).

O aprendizado para a formação de uma memória de medo dá origem a um tipo muito forte e persistente de memória (IZQUIERDO et al. 2016), pois os altos níveis de estresse reforçam a consolidação desse tipo de memória (AUBRY et al. 2016; DE QUERVAIN et al. 2017; SCHWABE et al. 2012; WINGENFELD e WOLF, 2014).

Nesse sentido, precisamos compreender como as memórias de medo são formadas, armazenadas e atualizadas (Figura 1).

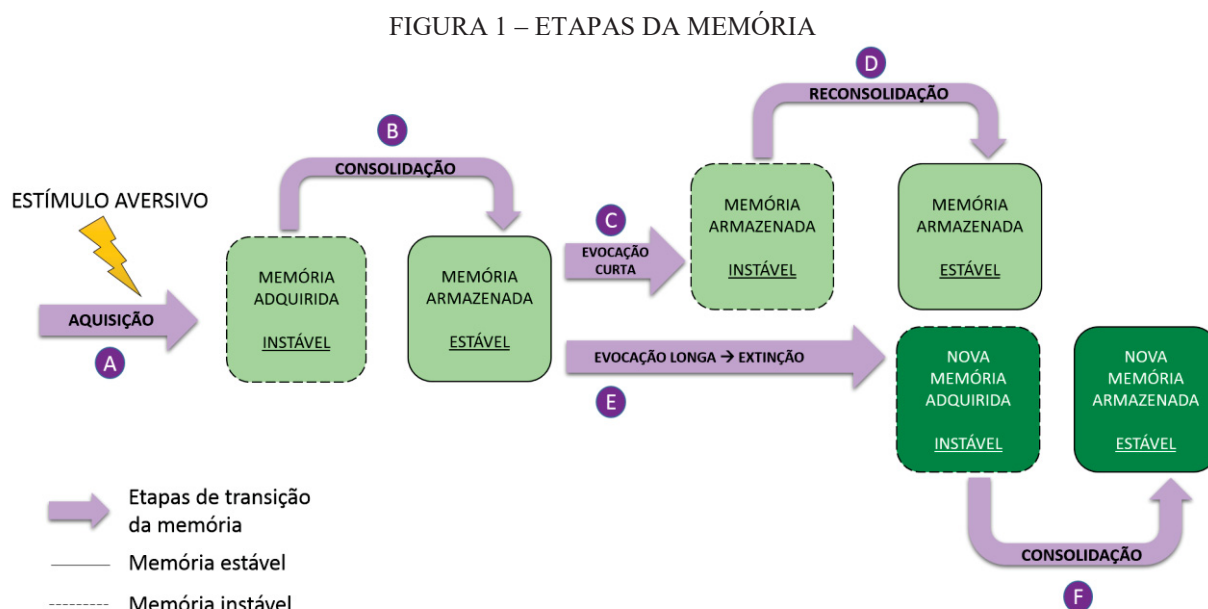


Figura 1: Etapas da memória. O esquema acima representa como memórias de medo podem ser formadas e atualizadas. As flechas roxas marcam momentos de transição e instabilidade, onde as memórias estão sujeitas a intervenções farmacológicas e comportamentais. A) Representa a aquisição da memória a partir da exposição a um estímulo aversivo levando a formação de uma memória que em um primeiro momento, se encontra na forma instável. B) Para ser armazenada, essa memória precisa ser estabilizada através do processo de consolidação. C) Uma memória armazenada ao passar por uma evocação curta pode ser desestabilizada. D) A evocação curta desencadeia o processo de reconsolidação para estabilizar e armazenar a memória novamente. E) Ao passar por uma evocação longa é acionado o processo de extinção que leva a formação de uma nova memória, a qual, pode

suprimir a memória de medo original. F) Como é uma memória nova, a memória de extinção também precisa passar pelo processo de consolidação para ser armazenada. Imagem baseada em Sandrini et al. (2018).

Dessa forma, entender a formação, processamento e principalmente formas de intervir sobre essas memórias de medo exacerbadas, é de enorme importância para o desenvolvimento de tratamentos eficazes para transtornos como o TEPT.

1.1 TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO (TEPT) E IMPLICAÇÕES DAS MEMÓRIAS TRAUMÁTICAS

Memórias traumáticas desempenham um papel central no Transtorno de Estresse Pós-Traumático, uma patologia crônica relacionada ao estresse e trauma que se desenvolve após a exposição direta ou indireta do sujeito a um evento traumático, como por exemplo, violência interpessoal, violência sexual, guerras, acidentes com risco de vida ou desastres naturais (KIRKPATRICK E HELLER, 2014; YEHUDA et al. 2015). É uma patologia que apresenta alta frequência de comorbidades psiquiátricas, como depressão, dependência química e risco de suicídio (FLORY e YEHUDA, 2015; KESSLER et al. 1995, 2005; YEHUDA et al. 2015),

Cerca de 70% das pessoas terá de lidar com pelo menos uma experiência traumática em algum momento da vida (BENJET et al. 2016). Grande parte das pessoas se recupera desse tipo de experiência, porém uma parcela tem sua saúde física e mental afetada, podendo desenvolver, entre outros transtornos, o TEPT (BISSON et al., 2015; KESSLER et al. 1995).

A prevalência de TEPT na população mundial varia consideravelmente de acordo com o país, mas esses números oscilam de 4% entre pessoas que passaram por eventos traumáticos aleatórios (LIU et al. 2017), a 10% em uma população exposta a eventos traumáticos que ameaçam a vida, além de no geral, o risco ser duas vezes maior para mulheres em comparação aos homens. (BISSON et al. 2015; CHRISTIANSEN E BERKE 2020; DASKALAKIS et al. 2018). Outros fatores que podem contribuir para o desenvolvimento do TEPT são fatores genéticos, a intensidade e tipo do trauma, vulnerabilidades individuais, vulnerabilidade econômica e psicossocial, como minorias e pessoas em regiões de conflito que também tem maiores chances de desenvolver TEPT por conta de maior risco de exposição a eventos traumáticos (OAKLEY et al. 2021.; YEHUDA et al. 2015).

No cenário da atual, por exemplo, ainda não é possível dimensionar todos os impactos da COVID-19 na saúde mental da população, mas uma revisão mostra que cerca de 18% dos sobreviventes da COVID-19 apresentam sintomas de TEPT (DORRI et al. 2021). Outro trabalho que avaliou 1040 participantes de cinco países mostrou que 13,2% das pessoas apresentam sintomas de TEPT como resultado da pandemia, identificada como um estressor global (BRIDGLAND et al. 2021). Isso reforça a necessidade de busca de alternativas para tratar o TEPT, como o tratamento com psicodélicos que tem surgido como um potencial para tratar e auxiliar as pessoas a lidar com o trauma, já que esse é um cenário global e afeta muitas pessoas (GEORGE et al. 2021).

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (5ª edição – DSM V, 2014), os vinte sintomas do TEPT se dividem em quatro categorias, sendo eles: sintomas de intrusão, evitação ou esquiva, alterações negativas na cognição e humor e sintomas de hiperexcitação e/ou reatividade. Para que haja o diagnóstico, o paciente em questão deve apresentar um ou mais sintomas de cada uma dessas quatro categorias por pelo menos um mês após a experiência de trauma. Em geral, os sintomas mais comumente relatados são pensamentos intrusivos relacionados ao trauma, pesadelos, flashbacks, amnesia declarativa de alguns aspectos do trauma, evitação de situações que potencialmente lembrem do trauma ou de aspectos relacionados, alta reatividade a estímulos ligados ao evento traumático, ansiedade e humor deprimido. É possível notar dentre esses sintomas a presença inegável da memória traumática como componente fundamental desse transtorno (GOLIER e YEHUDA 2002).

As memórias de medo ou aversivas têm uma função adaptativa importante, pois são necessárias para identificar o perigo e garantir a sobrevivência (YEHUDA et al. 2015). Porém, no TEPT ocorrem déficits relacionados às memórias de medo, como prejuízos relacionados ao condicionamento de medo e ao aprendizado da extinção, generalização de gatilhos relacionados ao evento traumático, bem como evocação voluntária involuntária da memória do trauma, o que gera uma série de sintomas debilitantes e muito sofrimento ao indivíduo (YEHUDA et al. 2015).

Entre as áreas envolvidas na formação e processamento de memórias aversivas ou traumáticas estão o hipocampo, a amígdala e o córtex pré-frontal. Essas são áreas interconectadas e são particularmente afetadas no TEPT (SHIN et al. 2006).

De acordo com Sherin e Nemeroff (2011), a redução do volume do hipocampo é uma característica significativa no TEPT. O hipocampo é uma região envolvida no aprendizado, memória, em aspectos contextuais do condicionamento de medo e se mostra uma região

sensível ao estresse. Indivíduos com TEPT crônico apresentam um volume significativamente menor nos hipocampus direito e esquerdo quando comparados com controles (KITAYAMA et al. 2005; SMITH, 2005).

Tais alterações no hipocampo podem ocorrer por exposição prolongada aos glucocorticóides e glutamato relacionados ao estresse (DE QUERVAIN et al. 2017) ou devido a alterações do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o que consequentemente leva a diminuição de ramificação dendrítica, perda de espinhos dendríticos e comprometimento da neurogênese (BENNETT e LAGOPOULOS, 2014; FUCHS e GOULD, 2000).

Outra região bastante importante para o TEPT é a amígdala, responsável pela regulação de memórias emocionais, principalmente memórias aversivas e outros aspectos do comportamento e emoção (DOLAN, 2007; FANSELOW e KIM, 1994; MAREN et al. 1996).

Modelos animais envolvendo condicionamento de medo demonstraram mudanças volumétricas na amígdala basolateral (YANG et al. 2008). Estudos em humanos demonstraram que em comparação com controles traumatizados e não traumatizados, pessoas com TEPT apresentam menor volume da parte esquerda da amígdala (KARL et al. 2006) e hiperativação da amígdala (BADURA-BRACK et al. 2018; BROHAWN et al. 2010; FONZO et al. 2010; SIMMONS et al. 2011). Além disso, exposição crônica ao estresse levam a mudanças estruturais nos neurônios, como o crescimento de espinhos dendríticos e de dendritos (VYAS et al. 2002, 2004). Tais evidências reforçam a associação do envolvimento da amígdala basolateral nas respostas exacerbadas e processamento de memórias aversivas no TEPT (O'DOHERTY et al. 2015).

O córtex pré-frontal além de estar implicado no controle das respostas a estímulos aversivos, se mostra uma área também bastante sensível ao estresse. É responsável por reconhecimento e detecção de ameaças e processos de inibição que são fundamentais para a modulação das memórias de medo (HARNETT et al. 2020). Dessa forma, o volume reduzido do córtex pré-frontal (KARL et al. 2006) resulta em hipofuncionamento dessa região, principalmente da região ventromedial, responsável pela inibição das respostas ao medo pela amígdala, levando a um aumento dessas respostas e déficits na extinção da memória de medo (HARNETT et al. 2020; MILAD et al. 2009; SHIN et al. 2006), características muito marcantes do TEPT.

Ainda não existem tratamentos específicos para o TEPT. Conforme descrito acima, o TEPT é uma patologia bastante complexa e que afeta diversas regiões do cérebro resultando em respostas diversas e intensas.

A terapia cognitivo-comportamental e de exposição prolongada estão entre os tratamentos psicológicos mais recomendados e efetivos, e tem como princípio trabalhar a extinção da memória aversiva por meio da reexposição a aspectos relacionados ao trauma em um ambiente seguro, para induzir uma nova aprendizagem sobre os aspectos do trauma (BISSON et al. 2015). Esse novo traço de memória irá competir com a memória de medo condicionada original, levando à supressão de respostas de medo. Entretanto, os tratamentos psicológicos possuem algumas limitações, entre elas, o abandono da terapia e o possível retorno dos sintomas (IMEL et al. 2013; VERVLiet et al. 2013). Uma metanálise realizada por Imel et al. (2013) mostra que, de forma geral, chega a 18% o índice de abandono considerando diversas psicoterapias, mas quando compararam as intervenções focadas no trauma, como a de exposição prolongada, os índices de abandono da terapia são maiores (36%) do que a de terapias como a Terapia Centrada no Presente (22%), abordagem que trabalha de forma mais indireta sobre o TEPT.

Mesmo a psicoterapia sendo o método mais efetivo e recomendado do que intervenções farmacológicas para tratar TEPT (LEE et al. 2016), considerando que existe uma parcela significativa dos pacientes que abandona a terapia justamente por ter de entrar em contato com aspectos relacionados ao trauma, os tratamentos farmacológicos são muito importantes. Dentre os principais tratamentos farmacológicos para o TEPT, os mais utilizados são a classe dos inibidores de serotonina (ISRS) ou outros inibidores de monoamina. De acordo com uma metanálise de Hoskins et al. (2015), a fluoxetina, paroxetina e venlafaxina se mostram mais efetivas em comparação com placebo para reduzir os sintomas do TEPT.

Um estudo de tratamento agudo, duplo-cego, controlado por placebo, de 12 semanas e um estudo aberto subsequente de 24 semanas sobre tratamento com sertralina para o TEPT, comparou o risco de recaída no TEPT entre pacientes que receberam sertralina e pacientes que receberam placebo e mostrou que o grupo que recebeu tratamento com sertralina apresentou uma taxa menor de recaída (5%) do que os pacientes que receberam placebo (26%), ou seja, os pacientes do grupo placebo foram 6,4 vezes mais propensos a recaídas do que os pacientes do grupo que recebeu sertralina (DAVIDSON et al. 2001). Outra metanálise (BATELAAN et al. 2017) analisou o risco de recaída depois da descontinuação de antidepressivos em transtornos de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno de estresse pós-traumático analisou 28 estudos que acompanharam os pacientes por até um ano. Essa metanálise mostrou que a descontinuação dos antidepressivos aumentou as chances de recaída em comparação com o grupo que continuou em tratamento (resumo da razão de chances 3,11, intervalo de confiança de 95% 2,48 a 3,89; BATELAAN et al. 2017).

Outra modalidade de tratamento mais recente é a psicoterapia assistida por fármacos. Um estudo de Jerome et al. (2020) com MDMA e psicoterapia associada mostrou resultados muito promissores. Nesse trabalho, os participantes receberam duas a três doses de MDMA (75-125 mg) durante sessões de psicoterapia (administração em estudo cego ou aberto) com sessões adicionais de terapia não medicamentosa. Os pesquisadores avaliaram os sintomas de TEPT 1 a 2 meses após a última sessão com MDMA (saída do tratamento) e pelo menos 12 meses após a sessão final de MDMA. Eles encontraram que depois de 12 meses 97,6% dos participantes em todos os estudos relataram benefícios e, entre os participantes que relataram benefícios, 92,2% relataram que de alguns a todos os benefícios duraram, sendo 53,2% indicaram que grandes benefícios duraram ou continuaram a aumentar. Cerca 16,4% (9 participantes) relataram uma recaída dos sintomas de TEPT e todos indicaram ter experimentado um ou mais eventos estressantes significativos nesse meio tempo. E 7 pacientes relataram alguns malefícios advindos do tratamento, como piora do humor, mas mesmo dentre esses, seis dos sete participantes na saída do tratamento (86%) e cinco dos sete participantes (71%) tiveram reduções clinicamente significativas nos sintomas de TEPT depois de um ano.

Em uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados Hoskins et al. (2021) avaliou 21 estudos, onde pacientes que foram diagnosticados com TEPT por diversos tipos de trauma e passaram por psicoterapia assistida por fármacos em média por 11,7 semanas. Apenas a terapia assistida por MDMA foi superior à terapia assistida por placebo/placebo ativo na redução da gravidade dos sintomas de TEPT. Porém, mesmo que tenha demonstrado um tamanho de efeito muito significativo, Hoskins et al. (2021) destacam que mais estudos são necessários para confirmar os resultados devido ao pequeno número de participantes incluídos nessa análise.

Entretanto, a maioria desses tratamentos não visa interferir efetivamente na memória traumática original, o que contribui para que uma parcela das pessoas experiencie o retorno dos sintomas depois de um tempo, a partir da recuperação espontânea da memória de medo (BOSCHEN et al. 2009; VERVLIET et al. 2013). Desse modo, uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na reconsolidação da memória de medo melhoraria o desenvolvimento de melhores tratamentos para o TEPT (LEE et al. 2017; LISBOA et al. 2019).

1.2 CONDICIONAMENTO DE MEDO CLÁSSICO

O condicionamento de medo é responsável pela formação de memórias de medo, tais as que estão implicadas no TEPT. O condicionamento de medo acontece através da associação entre um contexto e um estímulo ameaçador, formando uma memória com a função de prever o perigo no futuro.

É importante mencionar que o medo condicionado pode ser verificado em muitas espécies, incluindo humanos (ADOLPHS, 2013), tornando essa uma ferramenta muito útil para estudar a neurobiologia das memórias de medo.

Existem diversos tipos de condicionamento de medo. Entre eles, o condicionamento de medo clássico ou condicionamento Pavloviano é um dos modelos mais utilizados nas pesquisas para entender a formação, áreas envolvidas e mecanismos subjacentes das memórias de medo no cérebro de mamíferos (FANSELOW e POULOS, 2005; MAREN, 2001).

Nesse tipo de condicionamento o sujeito, geralmente um roedor, é exposto a um contexto neutro não condicionado, o qual chamaremos aqui de estímulo incondicionado (EI) juntamente com um estímulo condicionado aversivo, chamado de estímulo condicionado (EC). A partir dessa exposição conjunta do EI, como um som ou caixa de condicionamento, com o EC que pode ser um choque nas patas, o som ou o próprio contexto adquirem propriedades aversivas (MAREN, 2001). Desse modo, em uma exposição subsequente ao EI sozinho, além da liberação do hormônio do estresse e ativação do sistema nervoso simpático, o animal passa a apresentar resposta de medo (FENDT e FANSELOW, 1999; LEDOUX; 2000). Em roedores, a principal resposta de medo utilizada nas pesquisas é o congelamento, definido como a ausência de movimento além da respiração, resposta natural apresentada diante de predadores, por exemplo (BLANCHARD e BLANCHARD, 1969). A resposta de medo condicionado geralmente é avaliada através da reexposição ao EC por um período de tempo (3 minutos nesse trabalho, por exemplo). Através da apresentação repetida e prolongada ao EC é possível suprimir as respostas de medo condicionado por meio de um processo chamado extinção do medo (EHRlich et al. 2009). Além disso, outro alvo para interferência nas respostas de medo é o período chamado de reconsolidação, onde após uma exposição mais curta ao EC a memória de medo fica suscetível a atualizações por meio de interferências comportamentais e farmacológicas (KIDA, 2019)

O condicionamento de medo clássico permite a investigação de diversas etapas da memória, como consolidação, evocação, reconsolidação e extinção. A Figura 2 exemplifica as etapas testadas neste trabalho.

FIGURA 2 – CONDICIONAMENTO DE MEDO

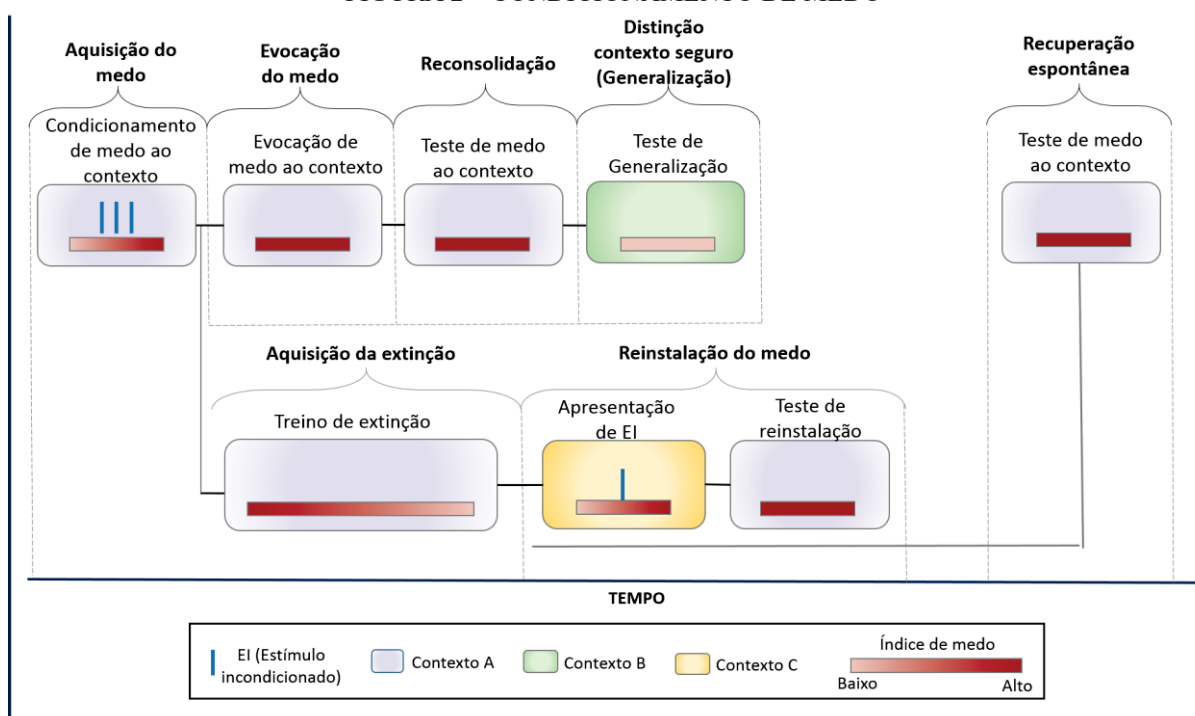


Figura 2: Condicionamento de medo. Na figura estão representadas algumas etapas que o condicionamento de medo ao contexto permite a investigação. Durante a fase de aquisição do medo, onde ocorre o condicionamento ao contexto, há um aumento da resposta de medo de acordo com a apresentação repetida do EI (Estímulo incondicionado). As memórias são consolidadas e podem ser evocadas através de uma reexposição ao contexto (Evocação de medo ao contexto). A evocação desestabiliza a memória que precisa ser novamente reestabilizada para ser armazenada através da reconsolidação. A reconsolidação pode ser medida em um teste de medo ao contexto subsequente. Ainda é possível verificar se existe discernimento de um contexto seguro do contexto que foi condicionado (contexto aversivo) através da exposição a um Contexto B não-pareado. Após o aprendizado de medo, uma reexposição prolongada ao contexto condicionado pode levar a uma diminuição da resposta de medo através da extinção do medo. Entretanto, o aprendizado da extinção não apaga o medo condicionado, sendo que a resposta de medo pode sofrer recuperação espontânea ao longo do tempo diante de pistas ou reexposição ao contexto condicionado e também pode sofrer reinstalação quando diante de uma apresentação de EI que lembre o condicionamento original. Figuras e legenda traduzidos e adaptados de Tovote et al. (2015).

1.3 NEUROBIOLOGIA DE MEMÓRIAS DE MEDO

1.3.1 Aquisição e consolidação

A partir da exposição a novas informações, acontece o que chamamos de aquisição da memória formando um traço de memória que permanece instável e suscetível a interferências durante minutos ou horas após a sua aquisição até sua completa estabilização, processo chamado de consolidação (MCGAUGH, 2000; ROOZENDAAL e MCGAUGH, 2011).

Existem dois tipos de processos de consolidação. O processo de consolidação sináptica se refere ao processo a nível sináptico/celular que ocorre imediatamente após a

aquisição, onde a informação recém adquirida é transformada em uma memória de longo prazo (referida como de pelo menos um dia de duração em ratos) e a participação da amígdala é fundamental, enquanto a participação do hipocampo depende do estímulo condicionado em questão, sendo mais necessária para consolidação de memórias de medo ao contexto e esquivas inibitórias (DUDAI, 2012; IZQUIERDO et al. 2016). Já a consolidação de sistemas se refere a um processo muito mais lento que pode durar dias, meses ou anos, em que uma representação interna dependente da experiência, memórias de longo prazo declarativas, passam a ser reorganizadas ao longo do tempo e dependem do sono para serem consolidadas (DUDAI, 2012).

De acordo com os trabalhos de Izquierdo et al. (1992) e Brioni (1993) a formação de uma memória de longo prazo não ocorre em um processo sequencial de uma memória de curto prazo para uma de longo prazo, mas sim de forma paralela (IZQUIERDO, 2018). A teoria prevalente até então, era a de que as memórias são gravadas no hipocampo e lá permanecem até serem armazenadas definitivamente em outras regiões do córtex. Porém, esses trabalhos mostraram, ao se utilizar de agonistas e antagonistas de neurotransmissores como glutamato, ácido gama-aminobutírico (GABA) e noradrenalina, que quando infundidos na amígdala basolateral, no hipocampo e em outras estruturas durante a consolidação, apresentam efeitos de mesma duração e qualitativamente idênticos, mostrando que o processamento inicial das memórias de curto e longo prazo é paralelo e não sequencial (IZQUIERDO, 2018). Entre as áreas necessárias para a consolidação da memória de medo, estão o córtex pré-frontal, o hipocampo e amígdala (BAUER et al. 2002; LATTAL e ABEL 2004; ROGAN et al. 1997). Um trabalho de Kim e Cho (2020) mostra que para codificar a memória de medo condicionado há contribuição de atividade das projeções da região CA1 do hipocampo ventral (CA1v) para a amígdala basal (BA) pareada com estímulos aversivos. Esse trabalho também mostra que o condicionamento de medo ao contexto fortaleceu seletivamente um subconjunto de sinapses CA1v-BA, indicando que o fortalecimento sináptico das entradas do CA1v que transmitem informações contextuais para um subconjunto de neurônios BA contribui para a codificação da memória de medo ao contexto.

A consolidação sináptica de memórias de longa duração é um processo que leva de 3 a 6 horas e requer uma série de mecanismos eletrofisiológicos e moleculares. A começar pela potenciação de longa duração (LTP), a qual diz respeito a remodelação sináptica, principalmente no hipocampo (LYNCH, 2004).

Segundo Izquierdo (2018), a LTP ocorre quando há ativação de receptores glutamatérgicos AMPA e NMDA, levando a um aumento de cálcio intracelular que estimula

uma cascata de proteínas através das proteinoquinas cálcio/calmodulina-dependentes (CaMKII, III e IV), proteinoquinas cálcio-dependentes (PKC), proteinoquinas dependentes de monofosfato cíclico de guanosina – GMPc (PKG), proteinoquinas dependentes de monofosfato cíclico de adenosina - AMPc (PKA) e proteinoquinas ativáveis extracelularmente (ERKs), e proteinoquinas ativadas por mitógenos (MAPK). Já receptores GABAérgicos do tipo A no hipocampo e córtex entorrinal inibem a formação de uma memória de longa duração (Izquierdo, 2018). A ativação de receptores dopaminérgicos D₁ e noradrenérgicos do tipo beta e receptores de serotoninérgicos do tipo 1A (5-HT_{1A}) levam a facilitação ou prejuízo na consolidação da memória, respectivamente (IZQUIERDO, 2018; JOHANSEN et al. 2011). Outros neurotransmissores como a acetilcolina e os endocanabinoides também desempenham papéis importantes para a consolidação (GROSSBERG, 2017; MCGAUGH, 2004; MORENA et al. 2014; SOARES et al. 2006). Além disso, os glicocorticoides estão envolvidos em processos modulatórios importantes para a memória. Nas memórias de medo, os glicocorticoides são responsáveis por um aumento consolidação (ROOZENDAAL et al. 2009; ROOZENDAAL e MCGAUGH, 1997), o que pode induzir repostas exageradas a um estímulo e até a generalização de resposta (LESUIS et al. 2021).

Em um trabalho de Dos Santos Corrêa et al. (2021) é mostrado que em um protocolo de medo ao contexto, intensidades mais altas (0,6 mA e 1,0 mA) de choques nas patas de ratos aumentaram os níveis de corticosterona (glicocorticoide) pós-treinamento e os tempos de congelamento durante todos os momentos testados (2, 14 ou 28 dias), além de eliciarem uma generalização mais rápida da memória devido a níveis mais elevados de corticosterona durante a consolidação da memória.

1.3.2 Evocação

A evocação da memória ocorre quando o sujeito é reexposto ao EC por um período de tempo. Dependendo da duração da reexposição, a evocação pode induzir a reconsolidação (evocação curta) ou a extinção do medo condicionado (evocação longa; LATTAL e ABEL, 2004). Porém, evocações intermediárias induzem um estado que tem sido descrito como limbo, pois a memória se torna insensível a intervenções farmacológicas nesse período (CASSINI et al. 2017; VAVERKOVÁ et al. 2020).

Entre as estruturas corticais que participam da evocação de uma memória de medo estão o hipocampo, amígdala, córtex entorrinal, parietal posterior e cingulado anterior e

posterior (SZAPIRO et al. 2002). Porém, uma participação mais significativa do hipocampo acontece com a evocação de memórias mais recentes, enquanto as mais antigas tem maior participação do córtex pré-frontal medial (DENARDO et al. 2019; FRANKLAND et al. 2006). Quanto aos mecanismos moleculares, a evocação se distingue de outros processos, e embora não tenha necessidade de síntese de proteínas como acontece na consolidação, compartilha alguns mecanismos moleculares com a consolidação como a requisição dos receptores AMPA, receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR), das cálcio / quinases dependentes de calmodulina II (CaMKII), das PKA, MAPK e PKC (BELLFY e KWAPIS, 2020; CAMMAROTA et al. 2004; LATTAL e ABEL, 2004; SZAPIRO et al. 2002).

De acordo com CAMMAROTA et al. (2004), participam da modulação da evocação os sistemas noradrenérgico, dopaminérgico, serotoninérgico e colinérgico, atuando na percepção dos estímulos, na resposta a esse estímulo, modulando o estresse, a ansiedade, o medo e regulação do humor.

1.3.3 Reconsolidação

Uma vez consolidadas, as memórias não permanecem sempre estáveis. Elas são dinâmicas e flexíveis e podem ser atualizadas. A evocação da memória pode tornar o traço de memória instável, um estado de vulnerabilidade semelhante ao observado durante a fase inicial de consolidação da memória (GAZARINI et al. 2013 e KIDA 2019). Para ser reestabilizado, um novo processo conhecido como reconsolidação é iniciado (NADER et al. 2000; PRZYBYSLAWSKI e SARA 1997). A janela de tempo de reconsolidação dura até 6 h, no entanto, embora a maioria dos trabalhos foque no estudo dos momentos mais próximos da evocação da memória (DEBIEC e LEDOUX, 2004; RUNYAN e DASH, 2005; DA SILVA et al. 2020^a; 2020^b). A reconsolidação já foi relatada em diversas espécies e demonstrada não apenas na consolidação sináptica, mas também na consolidação de sistemas (DEBIEC et al. 2002; DUDAI, 2012). Interferências no processo de reconsolidação seja por meio farmacológico ou comportamental podem levar ao fortalecimento ou enfraquecimento do comportamento relacionado com a memória em questão (LEE, 2009).

Existem algumas limitações para a reconsolidação que são chamadas em tradução livre de condições limite (do inglês “Boundary conditions”) e algumas dessas condições são a força e a idade da memória aversiva, o tempo entre a consolidação e a reativação da memória, e o conhecimento prévio do contexto / estímulo como não aversivo (LEE, 2009; NADER e HARDT, 2009; SANTIAGO e TORT, 2019). Outro ponto importante é que a reconsolidação

apenas será iniciada se novas informações forem apresentadas a fim de induzir a atualização da memória. Como por exemplo, em uma reexposição ao contexto previamente pareado a choques nas patas, a não apresentação do choque é uma informação nova diante de tal contexto (JAROME et al. 2015).

Entre os substratos neurais necessários para o processo de reconsolidação participam córtex pré-frontal medial (CPFm), que compreende as sub-regiões do cíngulo anterior (CA), pré-límbico (PL) e infralímbico (IL), o hipocampo e a amígdala (BAYER et al. 2021; DA SILVA et al. 2020; STERN et al. 2015).

A reconsolidação requer a síntese de proteínas e é regulada por mecanismo, pelo menos em parte, diferente daqueles necessários para a consolidação da memória, como por exemplo, o fato do processo de consolidação depender do BDNF mas não da proteína Zif268, e a reconsolidação, ao contrário, requerer a participação de Zif268 com mais ênfase (LEE et al. 2004; STERN et al. 2012, 2018).

A reativação da memória necessária para que ocorra a reconsolidação requer atividade do receptor canabinoide CB1 e canais de cálcio no hipocampo dorsal, bem como do receptor NMDA (contendo NR2B) na amígdala basolateral (LEE et al. 2017). Após a desestabilização do traço de memória induzida pela evocação, existe a necessidade de reestabilização desse traço através de uma nova síntese de proteína.

Entre as vias necessárias para a nova síntese de proteínas se encontram a via de alvo de rapamicina dos mamíferos (mTOR), a qual regula a síntese de proteínas locais dentro das espinhas dendríticas (TAKEI et al. 2004). A proteína Zif268 desempenha um papel fundamental na reconsolidação e requer a ativação da transcrição mediada pelo fator de transcrição CREB por meio da ativação da MAPK, ERK, PKA, CaMKIV que são fatores da transdução de sinal de AMPc e Ca^{2+} . A transcrição é controlada em parte por mecanismos epigenéticos e podem envolver a atividade da histona desacetilase (HDAC) e histona acetiltransferase (HAT) (BELLFY e KWAPIS, 2020; LEE et al. 2017).

1.3.4 Extinção

Conforme o condicionamento pavloviano (PAVLOV 1927 (2010), onde o EC (exemplo: contexto) é pareado com o EI (exemplo: choque) a extinção consiste na apresentação repetida ao longo de um período de tempo do EC sem a presença do EI, onde se observa uma diminuição da resposta condicionada, no caso de condicionamento de medo ao contexto, uma diminuição do comportamento de medo. Outro ponto importante, como já

mentionado acima, o tempo de evocação determina se o processo de reconsolidação ou extinção será acionado (LATTAL e ABEL, 2004).

A extinção se difere do esquecimento (MYERS e DAVIS, 2007), é um novo processo de aprendizagem ativo (RESCORLA, 2001), o qual pode, no caso de memórias de medo, levar a supressão do medo condicionado.

Outra característica da extinção é que ela não é permanente. De acordo com MYERS e DAVIS (2007) o comportamento original de medo evocado pelo EC pode sofrer recuperação espontânea ao longo do tempo. Outro fenômeno é o da reinstalação, o qual se refere ao ressurgimento do comportamento de medo previamente extinto após exposição a apresentações não sinalizadas do EI (MYERS e DAVIS, 2007; RESCORLA e HETH, 1975).

Outro fenômeno chamado de renovação do medo, mostra que a extinção de uma memória de medo depende do contexto, e por ser um aprendizado associativo, o sujeito ainda pode apresentar as respostas de medo caso o EC seja apresentado em um outro contexto (MYERS e DAVIS, 2007).

As áreas corticais envolvidas na extinção de medo são a amígdala, principalmente o complexo basolateral, o hipocampo, com particular interesse da região CA1, e também o córtex pré-frontal medial, principalmente a região do infralímbico implicada tanto na retenção, quanto expressão da extinção (CAMMAROTA et al. 2004; MYERS E DAVIS, 2007; SOHN et al. 2020). E assim como outras formas de aprendizado, a consolidação da extinção requer nova síntese de proteínas (FURINI et al. 2014; VIANNA et al. 2004).

A extinção compartilha uma série de mecanismos com a aquisição da memória, pois é dependente de receptores NMDA, de canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo L (L-VGCCs). Também estão envolvidos na extinção a neurotransmissão de GABA, de endocanabinoides, de dopamina e de opióides, além CaMKII, PKA e MAPK. (Orsini e MAREN, 2012; SOHN et al. 2020). O antagonismo do NMDA ou dessas proteinoquinases no hipocampo impede o desenvolvimento da extinção posterior (SZAPIRO et al. 2003).

1.4 PSICODÉLICOS E POTENCIAL PARA O TRATAMENTO DO TEPT

Os psicodélicos se referem a uma classe de compostos com alta afinidade pelo receptor de serotonina 2A (5-HT_{2A}) capazes de produzir alterações de consciência (CARHART-HARRIS e GOODWIN, 2017). Nessa classe estão inclusos os psicodélicos clássicos e os psicodélicos atípicos/não tradicionais/não clássicos (CALVEY e HOWELLS, 2018). Dentre os psicodélicos clássicos estão fenetilaminas, como 3,4,5-trimetoxi-

fenetilamina ou mescalina, as triptaminas, como 5-metoxi-dimetitriptamina (5-MeO-DMT), N, N-dimetitriptamina ou DMT presente na ayahuasca, N, N-dimetil-4-fosforiloxitriptamina ou psilocibina dos cogumelos, e ergolinas, como dietilamida de ácido lisérgico ou LSD (CALVEY e HOWELLS, 2018). Já os psicodélicos não-clássicos podem ser divididos em psicodélicos dissociativos (antagonistas do receptor NMDA), como a fenciclidina (PCP), a ketamina e ibogaína, bem como agonistas canabinoides (Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) da cannabis), antagonistas do receptor muscarínico como a escopolamina, e entactogênicos como o 3,4-metilendioximetanfeamina (MDMA – “ecstasy”; CALVEY e HOWELLS, 2018).

Psicodélicos derivados de plantas como a ayahuasca, e fungos como os cogumelos, tem sido usados pela humanidade por milhares de anos (GEORGE et al. 2021). A partir da descoberta do LSD por Albert Hofmann em 1943, o uso dessa substância se popularizou e na década de 50 as pesquisas com LSD e outros psicodélicos se iniciaram, com psicólogos e psiquiatras investigando o potencial terapêutico dessas substâncias (CARHART-HARRIS e GOODWIN, 2017).

Porém, mesmo com o avanço que se seguiu no entendimento dos psicodélicos nos vinte anos que se passaram, devido a conflitos éticos e questões políticas e sociais da época, na década de 70 as pesquisas com humanos e psicodélicos foram proibidas e as substâncias psicodélicas se tornaram ilegais (CARHART-HARRIS e GOODWIN, 2017; MURNANE, 2018). Isso estancou a pesquisa com psicodélicos até a década de 90, quando o interesse dos pesquisadores sobre o potencial dos psicodélicos foi lentamente sendo despertado novamente (MURNANE, 2018).

Assim, esse trabalho faz parte de um movimento que hoje tem sido denominado, conforme Murnane (2018), “renascença da pesquisa psicodélica”.

Conforme as pesquisas foram progredindo, trabalhos tem mostrado o potencial dos psicodélicos para o tratamento de depressão, dependência química, ansiedade e também para o tratamento do TEPT (BREEKSEMA et al. 2020; KREDIET et al. 2020; PERKINS et al. 2021).

Cameron e Olson (2022) argumentam que como a atrofia dos neurônios piramidais no córtex pré-frontal é uma das principais características comuns a doenças neuropsiquiátricas relacionadas ao estresse, como depressão, TEPT e dependência química, e considerando que o córtex pré-frontal atua no controle top-down (de cima para baixo) do humor, medo e recompensa, as substâncias com propriedades psicoplastogênicas como os psicodélicos poderiam restaurar a função e estrutura do córtex pré-frontal com apenas uma

administração. Eles ainda apontam que esse efeito rápido e sustentado dessas substâncias são as principais diferenças com relação aos antidepressivos tradicionais.

De acordo com Nielson e Megler (2014), como no TEPT ocorre uma diminuição da serotonina (5-HT) endógena, isso afeta a capacidade do corpo de modular a excitação, levando a uma resposta exagerada a estímulos, além da disfunção na regulação da amígdala, do hipocampo e do córtex pré-frontal. Os psicodélicos têm alta afinidade com receptores de serotonina, e além dos efeitos na neurotransmissão e neuroplasticidade, os efeitos sobre a consciência podem permitir a flexibilização das vivências traumáticas. Por isso, essas substâncias tem sido vistas como catalizadores da psicoterapia, onde as experiências sob o efeito da substância podem ser integradas e organizadas (KREDIET et al. 2020; REIFF et al. 2020).

Entre os psicodélicos sob investigação para tratar TEPT estão MDMA em psicoterapia assistida. Um estudo recente (Mitchell et al. 2021) mostrou em ensaio clínico controlado randomizado de Fase III que o MDMA em comparação com a terapia com placebo inativo, tem alta eficácia no tratamento de TEPT grave, além de o tratamento ser seguro e bem tolerado, mesmo em pacientes com comorbidades. Outras evidências de estudos anteriores com humanos (JARDIM et al. 2021; MITHOEFER et al. 2011, 2013, 2018; OT'ALORA G et al. 2018) e animais (HAKE et al. 2019; YOUNG et al. 2017) também reforçam que o MDMA é eficaz para o tratamento do TEPT.

Além do MDMA, outras substâncias como a ketamina (FEDER et al. 2014, 2021; IHCHM et al. 2021; NORBURY et al. 2021), canabinoides (JETLY et al. 2015; NEUMEISTER et al. 2013, 2015; RAYMUNDI et al. 2020b; STERN et al. 2018) mostram potencial para o tratamento de TEPT. E diante de evidências anedóticas (NIELSON e MEGLER, 2014) e algumas evidências complementares (CAMERON et al. 2018, 2019; LIBÂNIO et al. 2021; MORALES-GARCIA et al. 2020) a Ayahausca também é cogitada como potencial tratamento para o TEPT.

Portanto, se faz necessário e urgente uma atenção mais cuidadosa e luta pela legalização e regulamentação das substâncias psicodélicas. Em um cenário onde tantas pessoas lidam diariamente com doenças como consequência de traumas, o desenvolvimento de tratamentos baseados nessas substâncias e o acesso facilitado para a população pode, literalmente, salvar vidas.

1.5 AYAHUASCA E SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO

Ayahuasca (AYA) é uma bebida alucinógena de origem amazônica que é preparada mais comumente através da cocção do cipó *Banisteriopsis caapi* e das folhas da *Psychotria viridis*. É também conhecida pelos nomes de caapi, natêma, mihi e yagé e tem sido usada por povos indígenas, mestizos e xamãs no Peru, Colômbia, Equador pelas suas propriedades curativas e suas visões místicas. O nome Ayahuasca tem origem na língua do povo indígena Quechua, sendo “aya” sinônimo de “almas”, “espíritos” ou “pessoas mortas”, e “huasca” significa “cipó” ou “vinha”, se traduzindo como algo próximo de “cipó dos espíritos” (METZNER, 2014).

A ação psicoativa da AYA deve a uma combinação sinérgica entre os alcaloides das plantas usadas para a sua preparação. As folhas da *Psychotria viridis* contém DMT, o qual, se ingerido sozinho não é ativo, já que é degradado no sistema digestivo pela monoamina oxidase (MAO). Porém, em combinação com as β -carbolinas, principalmente harmina, harmalina e tetrahydroharmalina, as quais são inibidoras reversíveis da Monoamina Oxidase A (MAO-A) presentes na *Banisteriopsis caapi*, o DMT se torna disponível na circulação, chegando ao sistema nervoso central (McKENNA, 2014; CALLAWAY, 2014; CARBONARO e GATCH, 2016).

Os principais efeitos da AYA, conforme Costa (2005), são visões com os olhos fechados, delírios parecidos com sonhos, sensação de vigilância e estimulação, e também podem ocorrer náuseas, vômitos e diarreia, aumento da pressão arterial, midríase, euforia e tremores. A experiência com psicodélicos é bastante afetada pelo contexto no qual acontece, porém existem algumas características universais à experiência descritas por Grob (2014) como: alterações de pensamento, percepção de tempo alterada, medo de perder o controle, mudanças na expressão emocional, mudanças na percepção corporal, alterações de percepção, insights e percepção de propósito, sensação de inefabilidade, sentimentos de rejuvenescimento, hipersugestionabilidade.

Apesar de os primeiros registros históricos sobre a AYA datarem do século XVII na Amazônia Ocidental de acordo com Antunes (2011), existem indícios arqueológicos de uso ritual da AYA há pelo menos 3000 anos na Amazônia equatoriana (NARANJO, 1979). E evidências recentes (MILLER et al., 2019) sugerem que já havia uso de psicodélicos há cerca de 1000 anos na região sudoeste da Bolívia, pois foram encontradas, entre outras substâncias, evidências químicas em artefatos xamânicos encontrados na região, de harmina e dimetiltriptamina, que são dois ingredientes primários da AYA.

No Brasil, o consumo da AYA começou a tomar dimensões mais significativas por populações não-indígenas desde a década de 30, conforme Labate (2000), quando acontece a

introdução de grupos religiosos como a União do Vegetal e Santo Daime nas décadas de 70 e 80 o uso se expande consideravelmente. Em relação à regulamentação do uso da AYA, de acordo com Labate e Feeney (2012), já havia movimentos regulatórios desde 1986, quando então foi proibida, e somente em 2010 o Conselho Nacional de Políticas sobre Drogas (CONAD) editou a resolução nº 1 que estabeleceu um conjunto de regras e princípios éticos para configurar o uso da AYA em contexto religioso. A regulamentação também já aconteceu em outros países, como Estados Unidos, Canadá, Bélgica e Holanda.

Quanto às pesquisas sobre AYA, McKenna (2014) descreve que a partir da década de 50 começaram a surgir estudos antropológicos e farmacológicos mais detalhados sobre e as propriedades e ações farmacológicas da AYA. Com o uso se popularizando o aumento do interesse dos cientistas aumentou significativamente.

Em 1993, em Manaus-AM, Grob (2014) descreve o Projeto Hoasca que aconteceu em colaboração com a igreja União do Vegetal (UDV) avaliando um grupo usuário de AYA de longa data e um grupo controle. Esse estudo colaborativo teve como objetivo examinar aspectos bioquímicos, farmacológicos, fisiológicos e psiquiátricos relacionados ao uso da AYA. Desse estudo resultaram diversos trabalhos (CALLAWAY et al. 1996; CALLAWAY et al 1999; GROB et al. 1996; MCKENNA et al. 1998, entre outros). Nas avaliações, identificaram que havia uma quantidade apreciável de histórico psiquiátrico e de abuso de substâncias nos indivíduos membros da UDV antes de passarem a frequentar regularmente as cerimônias de AYA, os quais relataram terem resolvido essas questões após passar a frequentar a igreja. Além disso, foram encontradas diferenças significativas entre o grupo controle e os usuários de AYA, onde os membros da igreja tiveram escores maiores em desejo de socialização e maturidade emocional, apresentaram comportamento mais confiante, otimista, além de escores significativamente mais altos em medidas de concentração e memória de curto prazo. Além disso, relatam uma reestruturação radical de suas condutas pessoais e sistema de valores após sua participação regular na igreja, porém enfatizam que acreditam que isso se deve a junção do uso da AYA sob o contexto e orientação da igreja União do Vegetal.

A AYA age principalmente sobre o neurotransmissor endógeno serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) que é responsável por modular uma série de aspectos emocionais e comportamentais. A deficiência nesse sistema pode ocasionar vários transtornos, como ansiedade, depressão e suicídio (DE DEURWAERDÈRE e DI GIOVANNI, 2020). Além disso, a 5-HT desempenha um papel importante na formação e manutenção de diversos tipos de memórias (FERNANDEZ et al. 2017; SEYEDABADI et al. 2014; TEIXEIRA et al. 2018).

A afinidade do DMT com o receptor da 5-HT acontece porque o DMT possui uma estrutura molecular muito semelhante à da 5-HT (vide Figura 3), conforme Grob (2014), e é um agonista principalmente dos receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} que se concentram em áreas frontais e paralímbicas (DOS SANTOS et al. 2016; RIBA et al. 2006). Além disso, as β -carbolinas presentes na AYA também possibilitam um aumento na quantidade de 5-HT no organismo, já que são inibidoras da MAO A, uma enzima que naturalmente degrada a 5-HT (GROB, 2014).

FIGURA 3: SEMELHANÇA ENTRE O DMT E A SEROTONINA

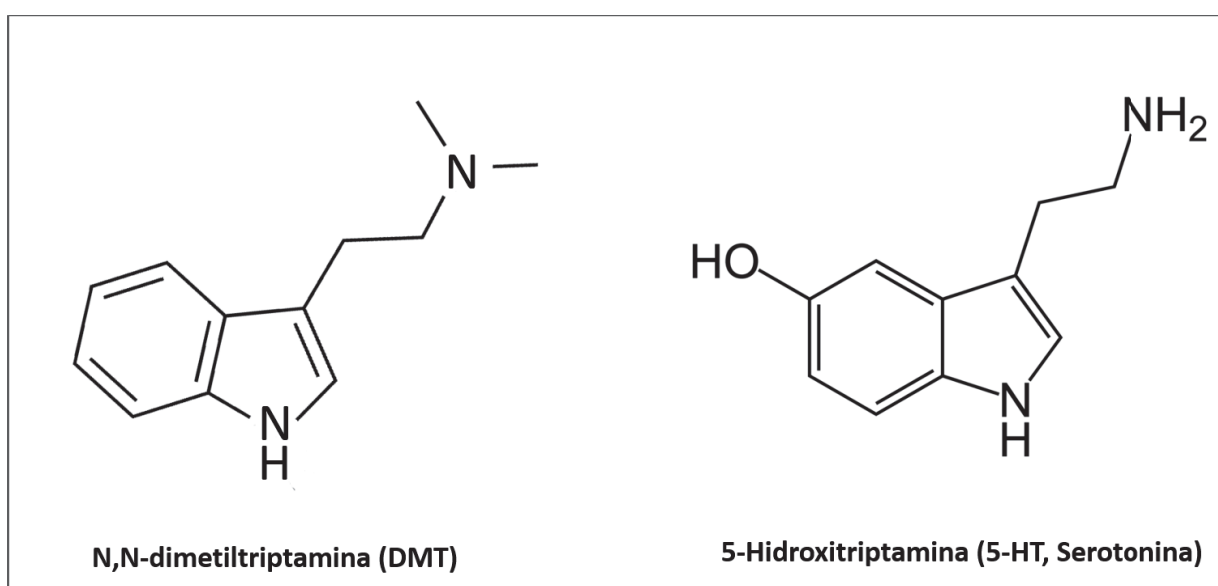


Figura 3: Semelhança entre o DMT e a Serotonina. A figura mostra as moléculas de DMT e de serotonina. Por conta das semelhanças entre as moléculas, o DMT se encaixa nos mesmos receptores que a serotonina, em especial nos receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}.

Considerando tais mecanismos de ação, Hamill et al. (2019) sugere que a tradição e sabedoria xamânica apontou potencial terapêutico da AYA para tratar diversas doenças psiquiátricas, o que tem se confirmado em pesquisas utilizando AYA para o tratamento de depressão, ansiedade e dependência química (DOS SANTOS et al. 2016). Estudos investigando os efeitos da AYA sobre depressão com humanos (OSÓRIO et al. 2015; PALHANO-FONTES et al. 2019; SANCHES et al. 2016) e em modelos animais (FARZIN e MANSOURI, 2006; DA SILVA et al. 2018) confirmam que a AYA tem propriedades antidepressivas bastante relevantes. Além disso, um trabalho de Santos et al. (2007) mostra efeitos promissores da AYA ao melhorar parâmetros de desesperança e pânico em pessoas que consumiam ayahuasca há pelo menos dez anos. Outros trabalhos sugerem um efeito importante na redução de abuso de substâncias como o álcool, cocaína, anfetaminas, entre

outras substâncias que apresentam potencial de abuso (ALMEIDA et al. 2022; FÁBREGAS et al. 2010; GIANFRATTI et al. 2021; OLIVEIRA-LIMA et al. 2015; THOMAS et al. 2013).

A AYA também é cogitada para o tratamento de TEPT, pois algumas evidências anedóticas (NIELSON e MEGLER, 2014; FRECSKA et al. 2016; LOIZAGA-VELDER e VERRES, 2014) e evidências algumas evidências observacionais (THOMAS et al. 2013) indicam que ela pode auxiliar na recuperação de memórias autobiográficas e memórias traumáticas e a partir disso permitir uma reestruturação das experiências e emoções. Através de estudos de imagem em humanos, Riba et al. (2006) mostrou que a AYA ativa significativamente as regiões cerebrais frontais e paralímbicas, especificamente a amígdala esquerda e o giro para-hipocampal. Essas são áreas especialmente prejudicadas no TEPT.

Nesse sentido, a AYA se mostra um recurso muito interessante de ser explorado, pois possui custo baixo, já que é preparada a partir de plantas nativas da Amazônia (PERKINS et al. 2021). E além do potencial terapêutico que apresenta para o tratamento de várias morbidades psiquiátricas, como a dependências de drogas e a depressão que são comorbidades comuns ao TEPT, o DMT, um dos principais componentes da AYA parece ter efeitos promissores em relação às memórias de medo. Nas memórias de medo, um trabalho de Cameron et al. (2018) mostra que uma dose de 10 mg/Kg de DMT foi capaz de diminuir o comportamento de congelamento dos ratos facilitando a extinção da memória de medo, além de diminuir a imobilidade em um teste de natação forçada, indicando que diminuiu o medo e apresentou possíveis efeitos antidepressivos respectivamente, porém, mostrou um aumento dos comportamentos relacionados à ansiedade no teste de campo aberto e de labirinto em cruz elevado. Na sequência, em outro trabalho de Cameron et al. (2019) foi testada uma dose menor de DMT (1 mg/kg) em um regime de administração crônico e intermitente ao longo de cinco semanas, onde o DMT foi capaz de facilitar a extinção do medo nos ratos, além de aumentar os comportamentos de nado e de reduzir a imobilidade no teste de nado forçado, indicando possíveis efeitos antidepressivos.

Desse modo, considerando as evidências de modelos animais de outras substâncias como MDMA (HAKE et al. 2019) e ketamina (Duclot et al. 2016) que possuem mecanismos de ação bastante parecidos com os da AYA diminuem o medo através de interferências na reconsolidação das memórias de medo, e outras evidências mencionadas acima (CAMERON et al. 2018 e 2019) mostrando que o DMT pode facilitar a extinção, nesse trabalho investigaremos o efeito da AYA sobre a reconsolidação, buscando diferenciar se uma possível redução no comportamento de congelamento dos animais se trata se interferência sobre a reconsolidação ou uma eventual facilitação da extinção.

1.6 JUSTIFICATIVA

O TEPT é um transtorno muito debilitante e que ainda não possui tratamentos específicos. E dentre os tratamentos existentes, poucos interferem com a memória original do trauma. Uma maneira de alterar a memória traumática original, é através de interferências na reconsolidação.

Os psicodélicos apresentam potencial para tratar o TEPT, e dentre os psicodélicos disponíveis e acessíveis no Brasil, a AYA desponta como uma alternativa muito relevante, não tendo sido ainda explorada, até onde temos conhecimento, na reconsolidação de memórias de medo. Por isso, entender os efeitos da AYA na reconsolidação da memória de medo é muito importante e ainda é algo a ser investigado.

Além disso, é importante entender os efeitos da AYA sobre as memórias de medo, já que a AYA é amplamente utilizada em rituais religiosos e xamânicos no país, e o melhor entendimento dos seus efeitos pode gerar dados para pensar em um uso mais seguro e da substância.

2 HIPÓTESE E OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESE

A partir das evidências que mostram que a AYA ativa áreas frontais e paralímbicas fundamentais para o processamento das memórias de medo, relatos anedóticos de usuários humanos de AYA que indicam que ela pode facilitar a recuperação de memórias traumáticas e auxiliar a lidar com traumas, além de estudos pré-clínicos mostrando que o DMT pode diminuir o comportamento de congelamento em alguns protocolos, a hipótese desse trabalho é que a AYA pode prejudicar a reconsolidação da memória traumática, diminuindo assim, a expressão do medo de forma duradoura.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito da AYA sobre a reconsolidação da memória de medo contextual em ratos.

2.2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o efeito do tratamento com AYA sobre a reconsolidação da memória de medo contextual quando administrada 20 min antes da evocação da memória.
- Avaliar o efeito do tratamento com AYA sobre a reconsolidação da memória de medo contextual quando administrada imediatamente após a evocação da memória.
- Avaliar o efeito do tratamento com AYA sobre a reconsolidação da memória de medo contextual quando administrada 3 horas após a evocação da memória.
- Avaliar se o efeito do tratamento com AYA sobre a reconsolidação da memória de medo contextual é de longa duração quando a AYA é administrada 20 min antes da evocação.
- Avaliar se o efeito do tratamento com AYA sobre a reconsolidação da memória de medo contextual é de longa duração quando a AYA é administrada 3 h após a evocação.
- Avaliar o efeito do tratamento com AYA sobre a reconsolidação da memória de medo contextual quando administrada 20 min antes da sessão de omissão da evocação.
- Avaliar o efeito do tratamento com AYA sobre a reconsolidação da memória de medo contextual quando administrada 3 h depois da sessão de omissão da evocação.
- Avaliar o efeito do tratamento com AYA sobre a reinstalação da memória de medo contextual quando a AYA é administrada 20 min antes da evocação.
- Avaliar o efeito do tratamento com AYA sobre a reinstalação da memória de medo contextual quando a AYA é administrada 3 h depois da evocação.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ANIMAIS

Foram utilizados ratos Wistar machos (3 meses de idade). Neste trabalho foram utilizados 225 animais. Foram deixados de fora desse trabalho 69 animais que não apresentaram a porcentagem mínima de congelamento (50%) para apresentar persistência de memória e outros 7 animais foram excluídos por problemas na administração das drogas ou outros problemas metodológicos. Os animais foram obtidos no Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná e mantidos em gaiolas de policarbonato (480 x 375 x 210 mm) em grupos de quatro a cinco animais por gaiola e receberam água e ração *ad libitum*. Os animais foram mantidos sob temperatura ambiente controlada (22 ± 2 ° C) e em ciclo claro-escuro de 12 h (7h00 - 19h00). Todos os experimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética para Utilização de Animais (CEUA) no Setor de Ciências Biológicas da UFPR (autorização número 1378), e foram realizados de acordo com a legislação brasileira e as Diretrizes ARRIVE (PERCIE DU SERT et al. 2020).

3.2 DROGAS

A AYA foi doada pela Igreja União do Vegetal de Curitiba em forma de chá que foi liofilizado e o conteúdo de DMT e β -carbolinas foi analisado por meio de cromatografia líquida-espectrometria de massa em tandem (DE OLIVEIRA SILVEIRA et al. 2020). A amostra de 110 mg de AYA liofilizada foi diluída em 1 mL de H₂O e apresentou as seguintes concentrações: DMT: 0,43 mg/mL; Tetrahydroharmalina: 0,75 mg/mL; Harmalina: 0,11 mg/mL; Harmina: 0,70 mg/mL. Neste estudo foram utilizadas as doses de 240, 120 e 60 mg/Kg diluídas em 2,2 mL de H₂O, sendo H₂O utilizada como controle (VEI). A dose de 240 mg/Kg foi escolhida por ser equivalente a dose utilizada em rituais (OSÓRIO et al. 2015) e por já ter demonstrado em outro estudo do nosso grupo (DE ROSSO et al., dados não publicados) não apresentar propriedades aversivas. Como a dose de 240 mg/Kg não apresentou efeito, buscamos na literatura e encontramos estudos mostrando que baixas doses de DMT e também de outras drogas como a psilocibina e a ketamina (BABAR et al. 2001; CAMERON et al. 2019; CATLOW et al. 2013) poderiam ter efeito em reduzir memórias aversivas. Assim, arbitramos as doses de 120 e 60 mg/Kg para os testes subsequentes. Os animais foram tratados por via oral por meio de gavagem.

3.3 CONDICIONAMENTO DE MEDO AO CONTEXTO

3.3.1 Contextos

O Condicionamento de Medo Contextual foi realizado no Contexto A, o qual, consiste em uma caixa construída em alumínio (31 x 26 x 22.5 cm; Insight, Brasil) com porta frontal e teto de acrílico transparente. O piso é constituído por uma grade de barras de aço inoxidável conectadas a um gerador de choques elétricos, visando a aplicação de choques nas patas. O contexto B, contexto não pareado, consiste em uma caixa de acrílico transparente (33 x 34 x 26 cm) com teto preto e foi utilizado para avaliar a generalização da memória de medo e para não reativação dos experimentos de memória de medo. Como Contexto C, o Contexto A foi modificado com cores, texturas e pistas diferentes nas paredes e no chão sob a grade para fornecer um contexto o mais diferente possível do Contexto A. O Contexto C foi usado nos experimentos de reinstalação.

3.3.2 Desenho experimental e coleta de dados

Todos os experimentos foram realizados entre 10h00 e 14h00, sob iluminação de 70 lux e temperatura ambiente de 22 ± 2 ° C. Antes de cada experimento os animais eram alocados em uma sala adjacente à sala de condicionamento, onde permaneciam por pelo menos 30 min antes do início das sessões experimentais.

A sessão de condicionamento de medo contextual foi realizada no Contexto A. Na sessão de familiarização, os animais foram colocados individualmente no Contexto A e puderam explorá-lo por 3 minutos, sendo na sequência devolvidos às suas caixas-moradia. No dia seguinte, uma sessão de condicionamento de medo contextual foi conduzida. Nessa sessão, cada animal foi colocado no Contexto A e após 30 s recebeu como estímulo incondicionado (EI), três choques elétricos nas patas com a intensidade de 0,7 mA, duração de 3 s cada choque e intervalo de 30 s entre os choques. Após o último choque nas patas, os animais permaneceram por 30 s no Contexto A e, em seguida, foram devolvidos às suas caixas-moradia. A fim de induzir a reconsolidação da memória, a sessão de evocação foi conduzida 24 horas após o condicionamento de medo contextual e os animais foram expostos individualmente ao Contexto A por 3 minutos sem a apresentação de EI. O comportamento de congelamento foi medido como um índice de memória de medo (BLANCHARD; BLANCHARD, 1969). Um (Teste A₁) ou sete (Teste A₂) dias após a evocação da memória de

medo, os animais foram apresentados novamente ao Contexto A por 3 min e tiveram seu comportamento de congelamento avaliado. No dia seguinte, os animais foram submetidos ao Contexto B, um contexto não pareado, para avaliar a generalização da memória de medo (Teste B₁), e foram novamente testados neste contexto sete dias depois (Teste B₂).

Para o experimento de reinstalação, realizado conforme descrito em Stern et al. (2012), depois de 24 horas da sessão de evocação, os animais foram expostos ao Contexto A por 20 minutos sem a presença do EI para a sessão de extinção e tiveram seu comportamento de congelamento avaliado. No dia seguinte, os animais foram expostos ao Contexto C e após 30 s iniciais, eles receberam um único choque nas patas de 0,4 mA por 3 s e permaneceram por mais 30 s na câmara, sendo na sequência retornados para suas caixas-moradia. Após 24 horas, os animais foram novamente testados no Teste A₁ e no Teste B₁ no dia seguinte, respectivamente.

Para todos os experimentos, exceto naqueles onde o tratamento com a AYA foi feito antes da evocação, foi delimitado que para serem incluídos nesse trabalho, os animais deveriam apresentar uma porcentagem mínima de 50% de congelamento na sessão de evocação para garantir que apresentariam persistência da memória de medo, conforme protocolo utilizado previamente em outros trabalhos do nosso grupo (RAYMUNDI et al. 2020a; DA SILVA et al. 2020; SOHN et al. 2020; e STERN, 2017). Nos experimentos onde o tratamento com a AYA foi feito antes da evocação, delimitamos a exclusão de animais que apresentassem congelamento menor que 25% de congelamento na sessão de evocação. Após cada sessão comportamental, as câmaras foram limpas com solução etanol-água 20%.

Para avaliar os efeitos do tratamento com AYA na evocação e/ou reconsolidação da memória de medo, no experimento 1, grupos independentes de animais foram condicionados ao medo e tratados, com VEI ou AYA (60, 120 ou 240 mg/Kg) 20 min antes da evocação. No dia seguinte à evocação foram novamente expostos ao Contexto A no Teste A₁ e sete dias depois testados novamente no Contexto A no Teste A₂. A generalização da memória foi avaliada na exposição ao Contexto B (Teste B₁ e B₂) um dia após o Teste A₁ e A₂, respectivamente.

No experimento 2, para avaliar os efeitos do tratamento com AYA na reconsolidação da memória de medo, grupos independentes de animais foram condicionados ao medo e tratados, com VEI ou AYA (60, 120 ou 240 mg/Kg) imediatamente após a evocação. No dia seguinte à evocação foram novamente expostos ao Contexto A no Teste A₁ e sete dias depois testados novamente no Contexto A no Teste A₂. A generalização da memória foi avaliada na exposição ao Contexto B (Teste B₁ e B₂) um dia após o Teste A₁ e A₂, respectivamente.

Já no experimento 3, para avaliar os efeitos do tratamento com AYA em uma fase mais tardia da reconsolidação da memória de medo, grupos independentes de animais foram condicionados ao medo e tratados, com VEI ou AYA (60, 120 ou 240 mg/Kg) 3 h após a evocação. No dia seguinte à evocação foram novamente expostos ao Contexto A no Teste A₁ e sete dias depois testados novamente no Contexto A no Teste A₂. A generalização da memória foi avaliada na exposição ao Contexto B (Teste B₁ e B₂) um dia após o Teste A₁ e A₂, respectivamente.

No experimento 4 investigamos se os efeitos da AYA eram duradouros. No primeiro bloco do experimento, grupos independentes de animais foram condicionados ao medo e tratados com VEI ou AYA 60 mg/Kg, 20 min antes da sessão de evocação da memória. Então, após 1 ou 21 dias, o Teste A₁ e o Teste A₂ foram conduzidos, respectivamente. No segundo bloco desse experimento, grupos independentes de animais foram condicionados ao medo e tratados com VEI ou AYA 60 mg/Kg, 3 h depois da sessão de evocação da memória. Então, após 1 ou 21 dias, o Teste A₁ e o Teste A₂ foram conduzidos, respectivamente.

No experimento 5 avaliamos se os efeitos da AYA eram dependentes da evocação da memória. No primeiro bloco desse experimento, grupos independentes de animais foram condicionados e tiveram a evocação da memória omitida através da exposição ao Contexto B. Assim, 20 minutos antes de serem expostos ao Contexto B por 3 minutos, os animais foram tratados com VEI ou AYA 60 mg/Kg. No dia seguinte, os animais foram submetidos ao Teste A₁. No segundo bloco desse experimento, grupos independentes de animais foram condicionados e tiveram a evocação da memória omitida da mesma maneira, sendo expostos ao Contexto B. E então, depois de 3 h da exposição ao Contexto B por 3 minutos, os animais foram tratados com VEI ou AYA 60 mg/Kg. No dia seguinte, os animais foram submetidos ao Teste A₁.

E por fim, no experimento 6 investigamos se os efeitos do tratamento com AYA sofrem reinstalação da memória de medo. No primeiro bloco do experimento 6, grupos independentes de animais foram condicionados ao medo e tratados com VEI ou AYA 60 mg/Kg, 20 min antes da evocação da memória. No dia seguinte, eles passaram por uma sessão de extinção. E 24 horas depois, eles receberam um choque fraco nas patas (0,4 mA/3 s) no Contexto C. No dia seguinte, os animais foram expostos ao Teste A₁ e, e após 24 h, ao Teste B₁. Já no segundo bloco do experimento 6, grupos independentes de animais foram condicionados ao medo e tratados com VEI ou AYA 60 mg/Kg, 3 h depois da sessão de evocação. No dia seguinte, eles passaram por uma sessão de extinção. Após 24 horas, eles

receberam um choque fraco nas patas (0,4 mA/3 s) no Contexto C. No dia seguinte, os animais foram expostos ao Teste A₁ e, 24 h depois, ao Teste B₁.

O protocolo geral dos experimentos está representado na Figura 4. As alterações feitas no protocolo, quando necessário, estão descritas na apresentação dos resultados.

FIGURA 4: PROTOCOLO GERAL DE CONDICIONAMENTO DE MEDO AO CONTEXTO UTILIZADO PARA AVALIAR A RECONSOLIDAÇÃO NESSE TRABALHO.

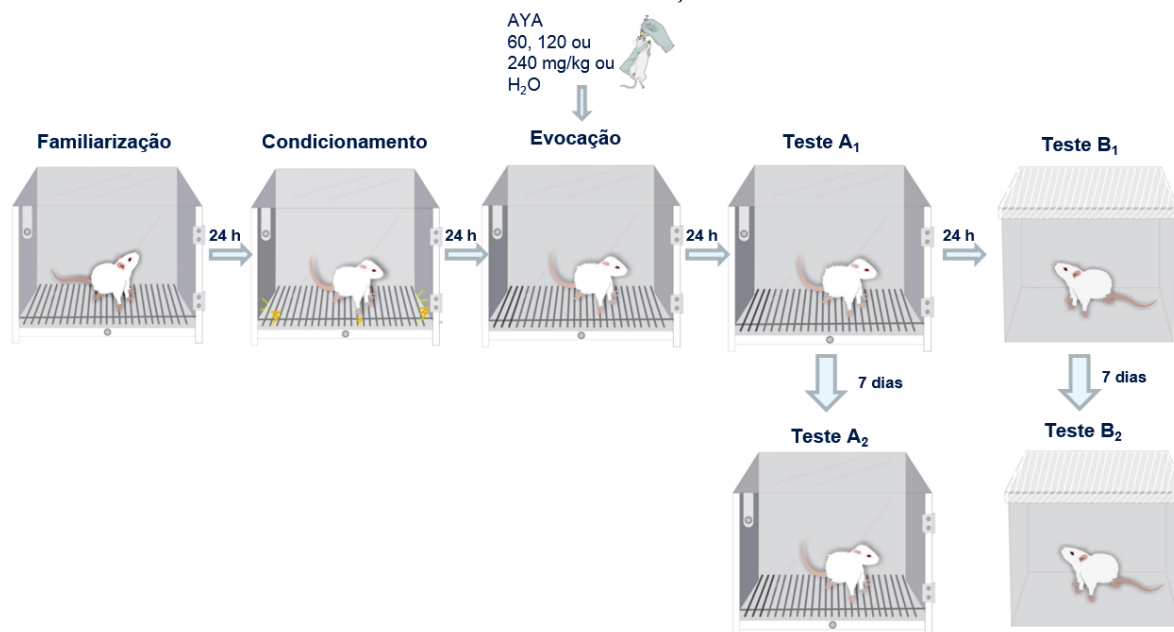


Figura 4: Protocolo geral de condicionamento de medo ao contexto utilizado para avaliar a reconsolidação nesse trabalho. Na **Familiarização** os animais eram permitidos explorar o contexto por 3 minutos. Após 24 h os animais passaram pelo **Condicionamento** ao contexto com a apresentação de 3 choques nas patas. No dia seguinte os animais eram novamente apresentados ao contexto para a **Evocação** da memória, a fim de labilizar e medir a robustez da memória. No dia da evocação os animais recebiam AYA 60, 120 ou 240 mg/Kg ou VEI (H₂O) 20 min antes, imediatamente após ou 3 h após a evocação. Para avaliar a reconsolidação da memória, os animais eram apresentados novamente ao contexto no dia seguinte no **Teste A₁** e sete dias depois, para avaliar a persistência, no **Teste A₂**. E para avaliar a generalização da memória, após 24 h do Teste A₁, os animais eram apresentados a um contexto neutro não-pareado no Teste B₁ e sete dias depois no Teste B₂. Adaptado de Stern (2017).

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (EPM).

O tamanho da amostra foi determinado pela análise de poder por meio do software G*Power 3.1.9.7, e foi de no mínimo oito animais por grupo ($\alpha = 0,05$; $\beta = 0,20$). Os tamanhos dos grupos eram iguais a priori, porém devido a algumas questões experimentais (como alguns animais não condicionarem) alguns grupos ficaram com tamanhos de amostra diferentes. Após garantir a normalidade e homocedasticidade dos dados, a porcentagem de tempo de congelamento observada no Contexto A (sessão de reativação, Teste A₁, Teste A₂

e/ou reinstalação) e Contexto B (omissão da evocação, Teste B₁ e/ou Teste B₂) foram submetidos separadamente a ANOVA de uma via ou de medidas repetidas. Quando não houve interação entre os fatores tratamento x exposição ao Contexto A, a ANOVA de via foi utilizada para cada sessão. Quando o F alcançou significância estatística ($p < 0,05$), o teste de Newman-Keuls foi usado para fazer comparações necessárias. Em relação ao tamanho do efeito, o valor de eta quadrado $> 0,14$ foi considerado um efeito grande. O nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$. Foram utilizados Statistica 12 (StatSoft, EUA) para a análise estatística e o GraphPad Prism 8 (GraphPad Prism, EUA) para os gráficos.

4 RESULTADOS

4.1 EXPERIMENTO 1: O TRATAMENTO COM AYA ANTES DA EVOCAÇÃO DA MEMÓRIA NÃO AFETA A EXPRESSÃO DO MEDO, MAS REDUZ O TEMPO DE CONGELAMENTO NO TESTE A₁ E NO TESTE A₂

Para avaliar o efeito da AYA sobre a evocação e reconsolidação, quarenta e cinco animais condicionados foram alocados aleatoriamente em quatro grupos (8 - 14 por grupo) de acordo com o tratamento com AYA (60, 120 ou 240 mg/Kg) ou VEI, e tratados 20 min antes da sessão de evocação. A ANOVA de medidas repetidas mostrou efeito significativo do tratamento ($F_{3,40} = 8,75$, $p = 0,0001$, $\eta^2 = 0,39$) e exposições do Contexto A ($F_{2,80} = 81,40$; $p = 0,00001$, $\eta^2 = 0,67$). Nenhuma interação entre esses fatores foi detectada ($F_{6,80} = 1,81$, $p = 0,11$, $\eta^2 = 0,12$). Então a ANOVA de uma via foi realizada. Não houve efeito na sessão de evocação ($F_{3,40} = 2,60$, $p = 0,06$, $\eta^2 = 0,16$). Entretanto, houve efeito do tratamento no Teste A₁ ($F_{3,40} = 8,06$, $p = 0,0002$, $\eta^2 = 0,37$) e no Teste A₂ ($F_{3,40} = 6,43$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,32$). O teste *post-hoc* de Newman-Keuls mostrou que os grupos tratados com AYA 60 ou 120 mg/Kg apresentaram menor tempo de congelamento do que o grupo controle no Teste A₁ e Teste A₂. Esses resultados sugerem que o tratamento com AYA não interfere na expressão da memória de medo e indica que ela prejudica a reconsolidação da memória de medo. Uma diferença entre o grupo de controle no Teste A₂ e na sessão de evocação foi observada, sugerindo um início de extinção de memória. Com relação ao Teste B₁ e B₂, a ANOVA de medidas repetidas mostrou diferença significativa do tratamento quando comparado aos controles ($F_{3,40} = 2,97$, $p = 0,04$, $\eta^2 = 0,18$), mostrou diferença de repetição ($F_{1,40} = 6,01$, $p = 0,01$, $\eta^2 = 0,13$), mas não da interação entre esses fatores ($F_{3,80} = 0,41$, $p = 0,74$, $\eta^2 = 0,02$). No entanto,

ao repetir a análise utilizando a ANOVA de uma via no Teste B₁ ($F_{1, 40} = 1,62$ $p = 0,19$, $\eta^2 = 0,10$) e o no Teste B₂ ($F_{1, 40} = 1,21$ $p = 0,31$, $\eta^2 = 0,08$) não encontramos diferença do tratamento, o teste *post-hoc* de Newman-Keuls confirmou que não houve diferença significativa entre os tratamentos e o grupo de controle, sugerindo que o tratamento com AYA não interfere na especificidade da memória (Figura 5B).

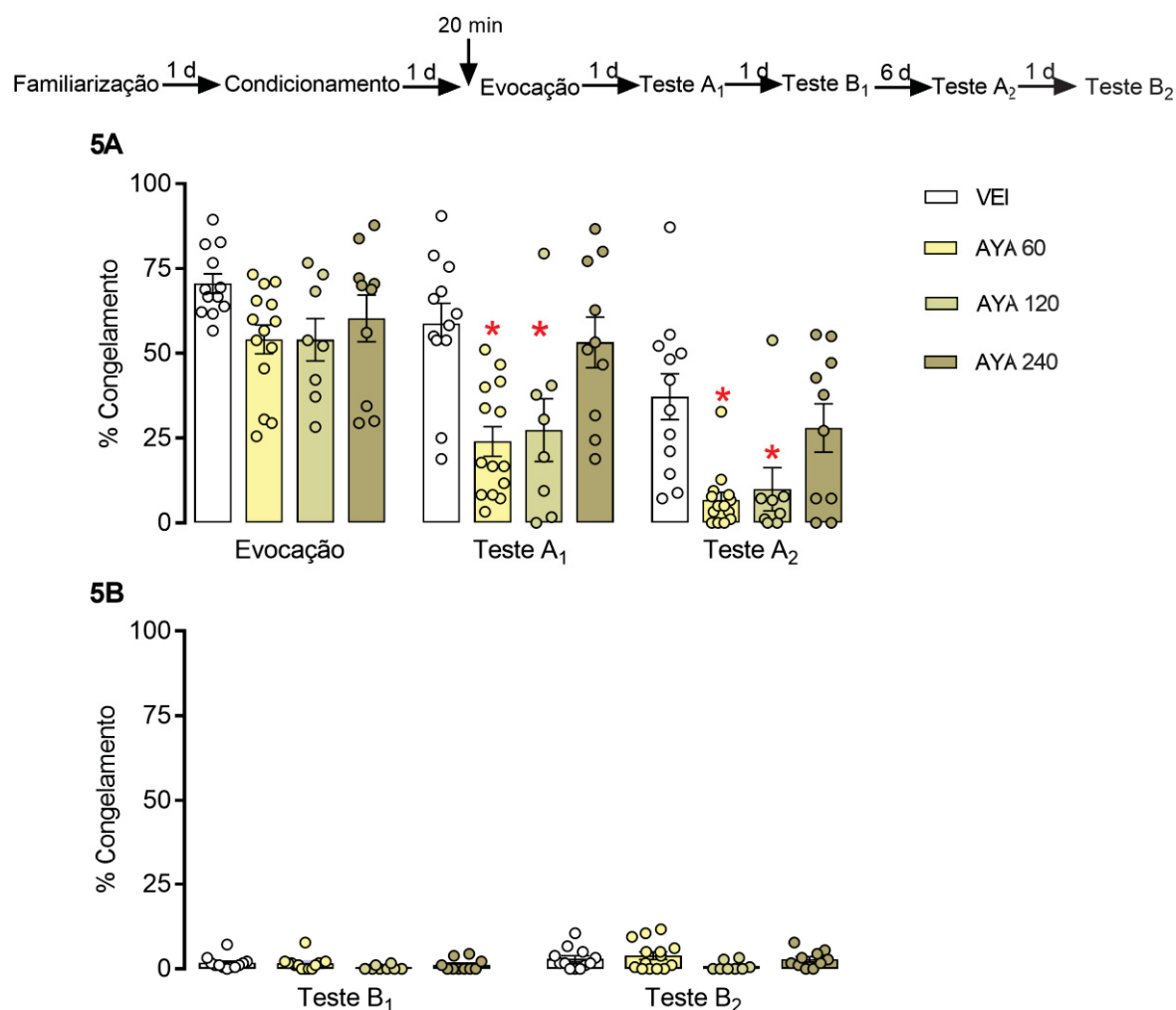


Figura 5: Efeitos do tratamento com Ayahuasca (AYA) antes da evocação na reconsolidação da memória de medo. O esquema acima dos gráficos representa o desenho experimental geral usado. Os animais foram familiarizados ao Contexto A. Um dia depois, eles foram condicionados ao medo no Contexto A com 3 choques nas patas. No dia seguinte, 20 min antes da evocação da memória, eles foram tratados com AYA 60, 120 ou 240 mg/Kg ou com VEI (H₂O). Os animais foram testados no Contexto A um (Teste A₁) e sete (Teste A₂) dias depois da evocação e no Contexto B um dia após cada Teste A (Teste B₁ e Teste B₂). **5A)** Efeitos do tratamento com AYA antes da evocação da memória. Não foi observada diferença na expressão da memória de medo, porém, durante o Teste A₁ e Teste A₂, os animais tratados com AYA 60 e 120 apresentaram comportamento de congelamento menor do que o controle, sugerindo prejuízo na reconsolidação da memória de medo. **5B)** Nenhuma diferença foi encontrada quando os animais foram expostos a um contexto neutro no Teste B₁ e no Teste B₂. A seta indica o momento do tratamento. Os valores estão expressos como média ± EPM. Número de animais por grupo: VEI: 12; AYA 60: 14; AYA 120: 8; AYA 240: 10; Os asteriscos indicam uma diferença significativa (* $p < 0,05$) dos respectivos controles. ANOVA de medidas repetidas seguida de teste *post-hoc* de Newman-Keuls.

4.2 EXPERIMENTO 2: O TRATAMENTO COM AYA IMEDIATAMENTE APÓS A EVOCÇÃO DA MEMÓRIA NÃO INTERFERE NO COMPORTAMENTO DE CONGELAMENTO

Para avaliar os efeitos da AYA sobre a reconsolidação, quarenta animais condicionados foram alocados aleatoriamente em quatro grupos (9 - 11 por grupo) com base no tratamento com AYA (60, 120 ou 240 mg/Kg) ou VEI, dado imediatamente após a evocção da memória. A ANOVA de medidas repetidas não mostrou diferença significativa do tratamento ($F_{3,36} = 1,76$; $p = 0,17$, $\eta^2 = 0,13$) ou interação entre o tratamento e a exposição ao Contexto A ($F_{6,72} = 1,32$; $p = 0,25$, $\eta^2 = 0,09$). Foi observada uma diferença significativa de exposição ao Contexto A ($F_{2,56} = 71,84$; $p = 0,0000001$, $\eta^2 = 0,66$). Conforme mostrado na Figura 6A, todos os grupos apresentaram redução do tempo de congelamento durante o Teste A₂ sugerindo início do processo de extinção. A ANOVA de medidas repetidas não mostrou diferença significativa de tratamento ($F_{3, 36} = 1,15$; $p = 0,34$, $\eta^2 = 0,08$), exposição ao Contexto B ($F_{1, 72} = 0,13$; $p = 0,71$, $\eta^2 = 0,003$) ou a interação entre esses fatores ($F_{3, 72} = 1,31$; $p = 0,28$, $\eta^2 = 0,1$), sugerindo que o tratamento com AYA não interfere na especificidade da memória (Figura 6B).

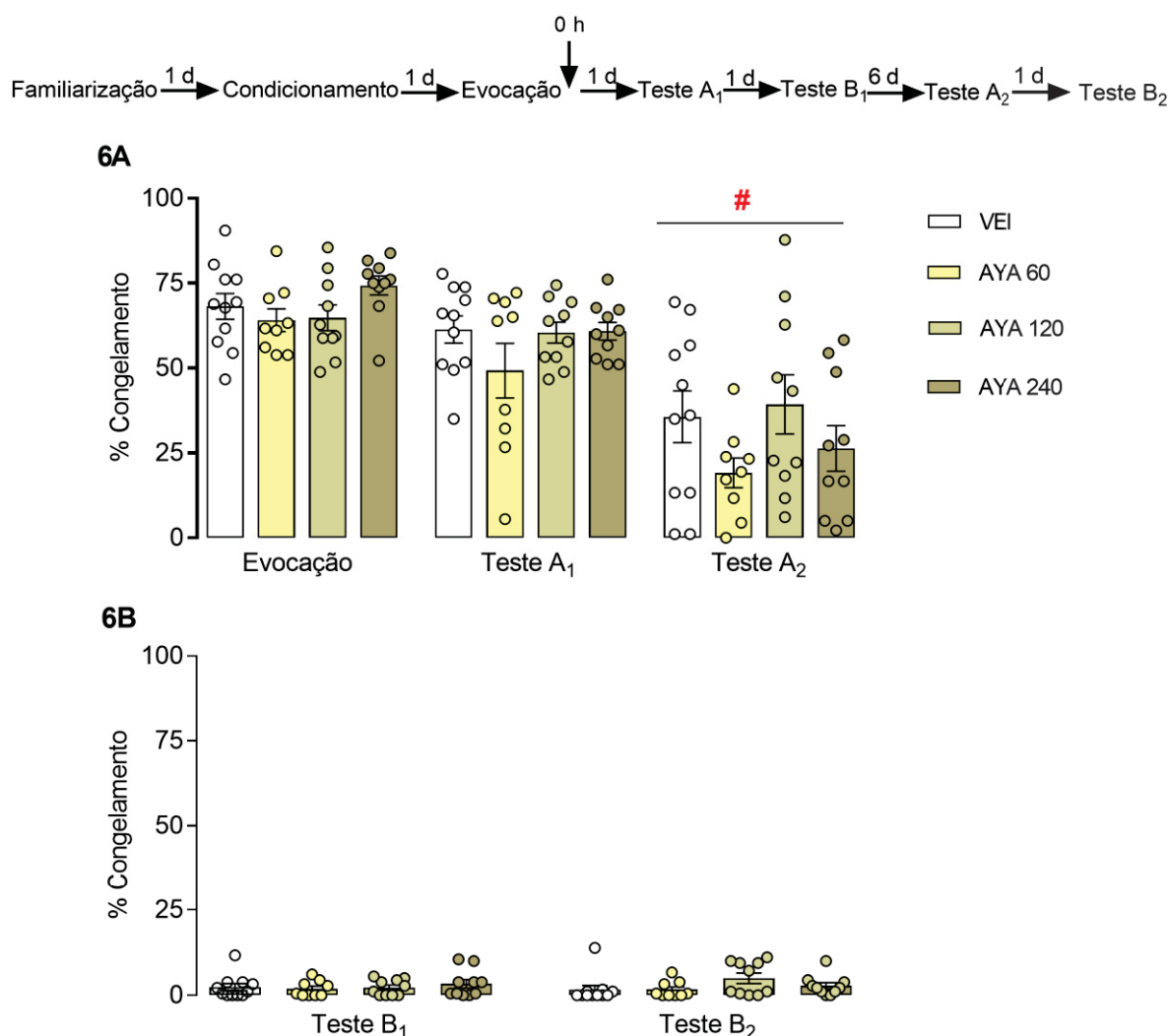


Figura 6: Efeitos do tratamento com Ayahuasca (AYA) imediatamente após a evocação na reconsolidação da memória de medo. O esquema acima dos gráficos representa o desenho experimental geral usado. Os animais foram familiarizados ao Contexto A. Um dia depois, eles foram condicionados ao medo no Contexto A com 3 choques nas patas. No dia seguinte, imediatamente após a evocação da memória, foram tratados com AYA 60, 120 ou 240 mg/Kg ou com VEI (H₂O). Os animais foram testados no Contexto A um (Teste A₁) e sete (Teste A₂) dias depois, e no Contexto B um dia após cada Teste A (Teste B₁ e Teste B₂). **6A)** Efeitos do tratamento com AYA imediatamente após a evocação da memória. Nenhuma diferença significativa de tratamento foi observada. Foi observada uma diferença significativa no Teste A₂. **6B).** Nenhuma diferença foi encontrada quando os animais foram expostos a um contexto neutro no Teste B₁ e no Teste B₂. A seta indica o momento do tratamento. Os valores estão expressos como média ± EPM. Número de animais por grupo: VEI: 11; AYA 60: 9 AYA 120: 10; AYA 240: 10; A cerca indica uma diferença significativa ($#p < 0,05$). ANOVA de medidas repetidas.

4.3 EXPERIMENTO 3: O TRATAMENTO COM AYA 3 HORAS APÓS A EVOCAÇÃO DA MEMÓRIA REDUZIU O TEMPO DE CONGELAMENTO NO TESTE A₁ E NO TESTE A₂.

Para avaliar o efeito da AYA em um momento mais tardio da reconsolidação, quarenta e um animais condicionados foram alocados aleatoriamente em quatro grupos (9 - 12

por grupo) com base no tratamento com AYA (60, 120 ou 240 mg/Kg) ou VEI dado 3 h após a evocação da memória. A ANOVA de medidas repetidas mostrou um efeito significativo do tratamento ($F_{3,37} = 5,6$; $p = 0,003$, $\eta^2 = 0,31$) e da exposição ao Contexto A ($F_{2,74} = 83,17$; $p = 0,000001$, $\eta^2 = 0,69$) e interação entre esses fatores foi observada ($F_{6,74} = 2,41$; $p = 0,03$, $\eta^2 = 0,16$). Conforme mostrado na Figura 7A, o teste *post-hoc* de Newman-Keuls mostrou que o grupo tratado com AYA 60 mg/Kg apresentou menos comportamento de congelamento do que o controle durante o Teste A₁ e Teste A₂, sugerindo um prejuízo na reconsolidação da memória de medo que durou pelo menos 7 dias. Foi observada uma diferença significativa do grupo controle entre o Teste A₂ e a sessão de evocação, sugerindo o início da extinção da memória. A ANOVA de medidas repetidas não mostrou nenhuma diferença significativa do tratamento ($F_{3,37} = 1,03$; $p = 0,38$, $\eta^2 = 0,07$), nenhuma diferença da exposição ao Contexto B ($F_{1,74} = 0,22$; $p = 0,63$, $\eta^2 = 0,006$) e nenhuma interação entre esses fatores ($F_{3,74} = 1,78$; $p = 0,16$, $\eta^2 = 0,12$), sugerindo que o tratamento com AYA não piora a especificidade da memória (Figura 7B).

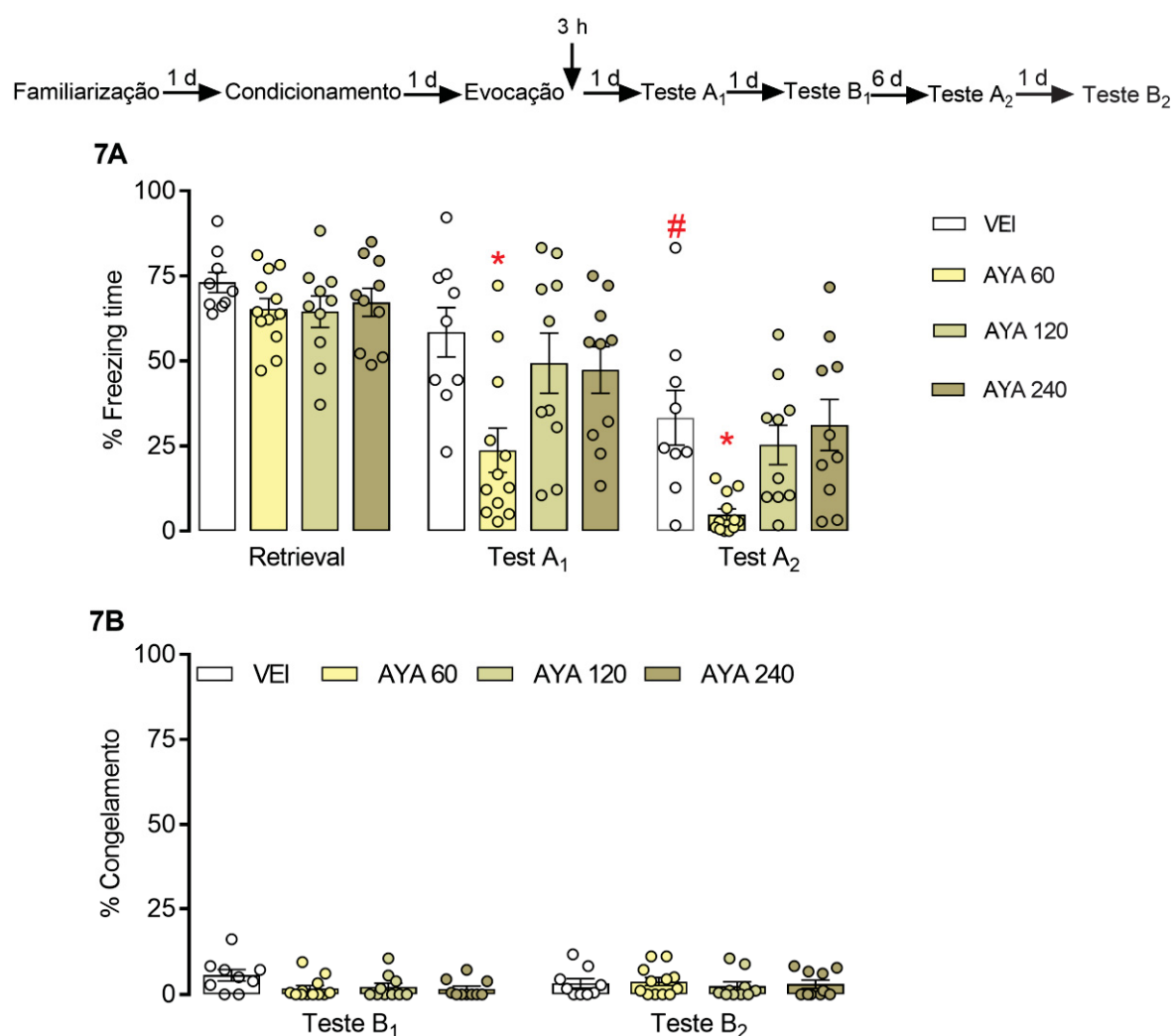


Figura 7: Efeitos do tratamento com Ayahuasca (AYA) 3 h após a evocação na reconsolidação da memória de medo. O esquema acima dos gráficos representa o desenho experimental geral usado. Os animais foram familiarizados ao Contexto A. Um dia depois, eles foram condicionados ao Contexto A com 3 choques nas patas. No dia seguinte, 3 h após a evocação da memória, eles foram tratados com AYA 60, 120 ou 240 mg/Kg ou com VEI (H₂O). Os animais foram testados no Contexto A um (Teste A₁) e sete (Teste A₂) dias depois e no Contexto B um dia após cada Teste A (Teste B₁ e Teste B₂). **7A)** Efeitos do tratamento com AYA 3 h após a evocação da memória. Os animais tratados com AYA 60 apresentaram menos comportamento de congelamento do que o controle durante o Teste A₁ e Teste A₂, sugerindo um prejuízo na reconsolidação da memória de medo. **7B)** Nenhuma diferença foi encontrada quando os animais foram expostos a um contexto neutro no Teste B₁ e no Teste B₂. A seta indica o momento do tratamento. Os valores estão expressos como média $\pm$ S.E.M. Número de animais por grupo: VEI: 9; AYA 60: 12; AYA 120: 10; AYA 240: 10; Os asteriscos indicam uma diferença significativa (* $p < 0,05$) dos respectivos controles. A cerca indica uma diferença significativa (# $p < 0,05$) do controle durante a evocação. ANOVA de medidas repetidas seguida de teste de Newman-Keuls.

4.4 EXPERIMENTO 4: OS EFEITOS DO TRATAMENTO COM AYA ANTES OU 3 H APÓS A EVOCÇÃO DA MEMÓRIA SÃO DE LONGA DURAÇÃO

Uma vez que nos experimentos anteriores a dose de 60 mg/Kg de AYA foi eficaz em ambos os momentos, ou seja, 20 min e 3 h após a evocação da memória, nos experimentos a seguir, apenas esta dose mais baixa foi usada. Na primeira parte do experimento, dezoito animais condicionados foram alocados aleatoriamente em dois grupos (9 por grupo) com base no tratamento com AYA (60 mg/Kg) ou VEI, 20 min antes da sessão de evocação. A ANOVA de medidas repetidas mostrou efeito significativo do tratamento ($F_{1,16} = 33,78$, $p = 0,00002$, $\eta^2 = 0,68$) e exposições ao Contexto A ($F_{2,32} = 30,04$; $p = 0,000001$, $\eta^2 = 0,65$) e interação significativa entre esses fatores foi detectada ($F_{2,32} = 6,11$, $p = 0,005$, $\eta^2 = 0,27$). Conforme mostrado na Figura 8A, o teste *post-hoc* de Newman-Keuls mostrou que os grupos tratados com AYA 60 mg/Kg apresentaram menos tempo de congelamento do que o grupo controle no Teste A₁ e no Teste A₂. Nenhuma diferença significativa entre os grupos foi observada na sessão de evocação. Esses resultados sugerem que, além do tratamento com AYA não interferir na expressão da memória de medo e indicar que prejudica a reconsolidação, esse efeito dura por até 22 dias. Isso também reforça os resultados iniciais que indicam que a AYA prejudica a reconsolidação da memória de medo. Uma diferença entre o grupo de controle no Teste A₂ e na sessão de evocação foi observada, sugerindo um início de extinção de memória. A ANOVA de medidas repetidas não mostrou diferença significativa do tratamento quando comparado ao controle no Contexto B ($F_{1,16} = 0,52$, $p = 0,048$, $\eta^2 = 0,03$), mostrou diferença de repetição ($F_{1,16} = 9,70$, $p = 0,006$, $\eta^2 = 0,37$), mas nenhuma interação entre esses fatores ($F_{2,32} = 0,27$, $p = 0,60$, $\eta^2 = 0,01$), sugerindo que o tratamento com AYA não interfere na especificidade da memória (Figura 8B).

Na segunda parte do experimento, vinte animais condicionados foram alocados aleatoriamente em dois grupos (10 por grupo) com base no tratamento com AYA (60 mg/Kg) ou VEI administrado 3 h após a sessão de evocação. ANOVA de medidas repetidas mostrou efeito significativo do tratamento ($F_{1, 18} = 11,63$, $p = 0,003$, $\eta^2 = 0,39$) e exposições do Contexto A ($F_{2, 32} = 51,94$; $p = 0,000001$, $\eta^2 = 0,74$) e interação significativa entre esses fatores foi detectada ($F_{2, 36} = 10,10$, $p = 0,0003$, $\eta^2 = 0,36$). Conforme mostrado na Figura 8C, o teste *post-hoc* de Newman-Keuls mostrou que os grupos tratados com AYA 60 mg/Kg apresentaram menos tempo de congelamento do que o controle no Teste A₁ e no Teste A₂. Nenhuma diferença significativa entre os grupos foi observada na sessão de evocação. Esses resultados sugerem que, além do tratamento com AYA não interferir na expressão da memória de medo e indicar que prejudica a reconsolidação da memória de medo, esse efeito dura por até 22 dias. Uma diferença entre o grupo de controle no Teste A₂ e na sessão de evocação foi observada, sugerindo um início de extinção de memória. Medidas repetidas não mostraram diferença significativa de tratamento quando comparadas aos controles no Contexto B ($F_{1, 18} = 0,15$, $p = 0,70$, $\eta^2 = 0,008$), nenhuma diferença de repetição ($F_{1, 18} = 1,73$, $p = 0,20$, $\eta^2 = 0,08$), mas nenhuma interação entre esses fatores ($F_{2, 36} = 0,81$, $p = 0,38$, $\eta^2 = 0,04$), sugerindo que o tratamento com AYA não interfere na especificidade da memória (Figura 8D).

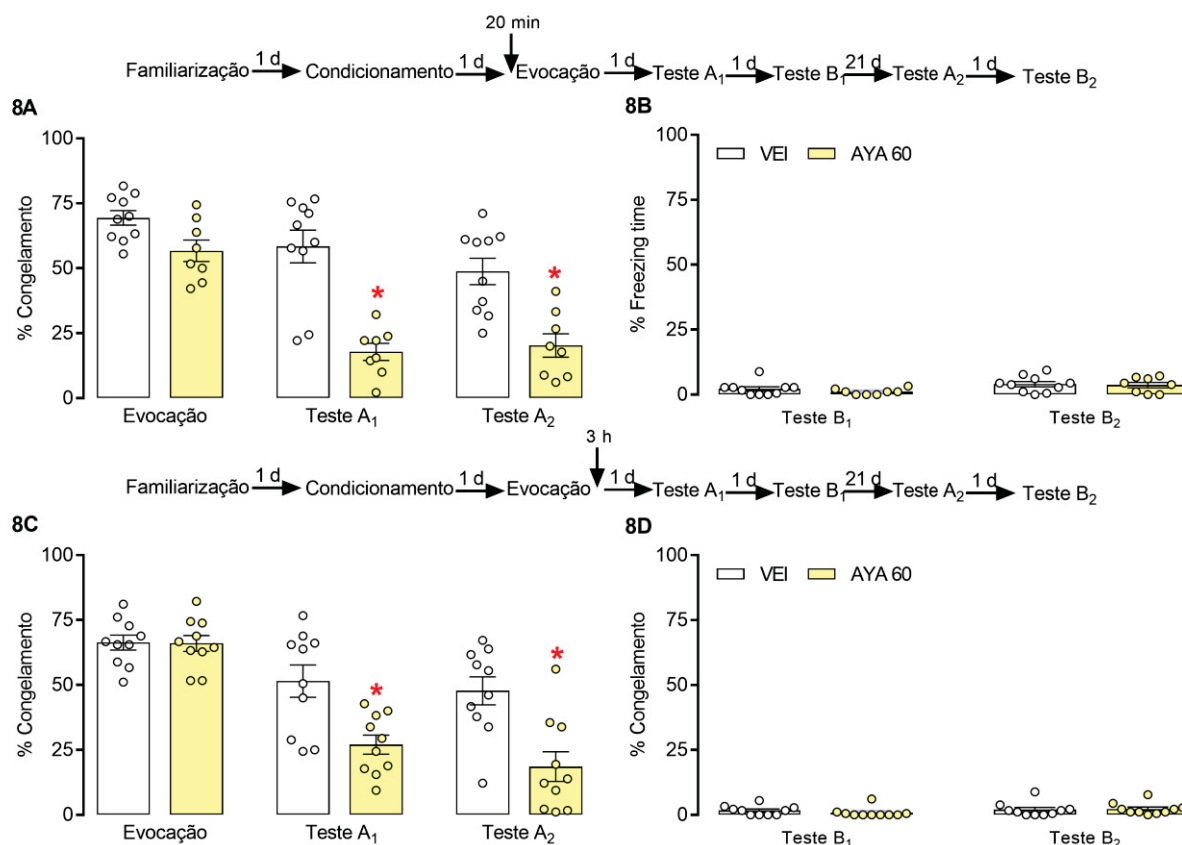


Figura 8: Efeitos do tratamento com ayahuasca (AYA) antes e 3 h após a evocação na reconsolidação são de longa duração. O esquema acima dos gráficos representa o desenho experimental geral usado. Os animais foram familiarizados ao Contexto A. Um dia depois, eles foram condicionados ao Contexto A com 3 choques nas patas. No dia seguinte, 20 minutos antes da evocação da memória, eles foram tratados com AYA 60 mg/Kg ou com VEI (H₂O). Os animais foram testados no Contexto A um (Teste A₁) e vinte e um (Teste A₂) dias depois e no Contexto B um dia após cada Teste A (Teste B₁ e Teste B₂). **8A e 8C**) Efeitos do tratamento com AYA antes da evocação da memória. Não foi observada diferença na expressão da memória de medo, entretanto, durante o Teste A₁ e Teste A₂, os animais tratados com AYA 60 apresentaram comportamento de congelamento menor do que o controle, sugerindo um prejuízo na reconsolidação da memória de medo. **8B e 8D**) Nenhuma diferença foi encontrada quando os animais foram expostos a um contexto neutro no Teste B₁ e no Teste B₂. A seta indica o momento do tratamento. Os valores estão expressos como média ± EPM. Número de animais por grupo de tratamento 20 min antes da evocação: VEI: 9; AYA 60: 9; Número de animais por grupo de tratamento 3 h após a evocação: VEI: 10; AYA 60: 10; Os asteriscos indicam uma diferença significativa (* $p < 0,05$) dos respectivos controles. ANOVA de medidas repetidas seguida de teste de Newman-Keuls.

4.5 EXPERIMENTO 5: OS EFEITOS DO TRATAMENTO COM AYA DEPENDEM DA EVOCAÇÃO DA MEMÓRIA

Trabalhos que pesquisam prejuízos na reconsolidação (NADER et al. 2000; STERN et al. 2012), mostram que esse é um processo dependente reativação da memória por meio da evocação. Por isso, para verificar se os resultados que encontramos previamente dependem da reativação nós testamos os animais omitindo a sessão de evocação, através de uma exposição

ao Contexto B (contexto neutro, não pareado) no lugar do Contexto A no dia após o condicionamento ao Contexto A.

Desse modo, na primeira parte do experimento, dezesseis animais condicionados foram alocados aleatoriamente em dois grupos (8 por grupo) com base no tratamento com AYA 60 mg/Kg ou VEI administrado 20 minutos antes da exposição ao Contexto B, ou sessão de omissão da evocação. ANOVA de uma via não mostrou diferença significativa de tratamento nem no Contexto B ($F_{1,14} = 0,32$; $p = 0,58$, $\eta^2 = 0,02$) nem no Teste A_1 ($F_{1,14} = 0,05$; $p = 0,81$, $\eta^2 = 0,004$). Conforme observado na Figura 9A, nenhuma diferença entre os grupos foi observada durante a exposição ao Contexto B e durante o Teste A_1 .

Na segunda parte do experimento, treze animais condicionados foram alocados aleatoriamente em dois grupos (6-7 por grupo) com base no tratamento com AYA 60 mg/Kg ou VEI dado 3 h após a exposição ao Contexto B, ou sessão de omissão da evocação. ANOVA de uma via não mostrou diferença significativa do tratamento nem no Contexto B ($F_{1,11} = 1,33$; $p = 0,27$, $\eta^2 = 0,11$) nem no Teste A_1 ($F_{1,11} = 0,02$; $p = 0,87$, $\eta^2 = 0,002$). Conforme observado na Figura 9B, nenhuma diferença entre os grupos foi observada durante a exposição ao Contexto B e durante o Teste A_1 . Esses resultados sugerem que os efeitos do tratamento com AYA dependem da evocação da memória.

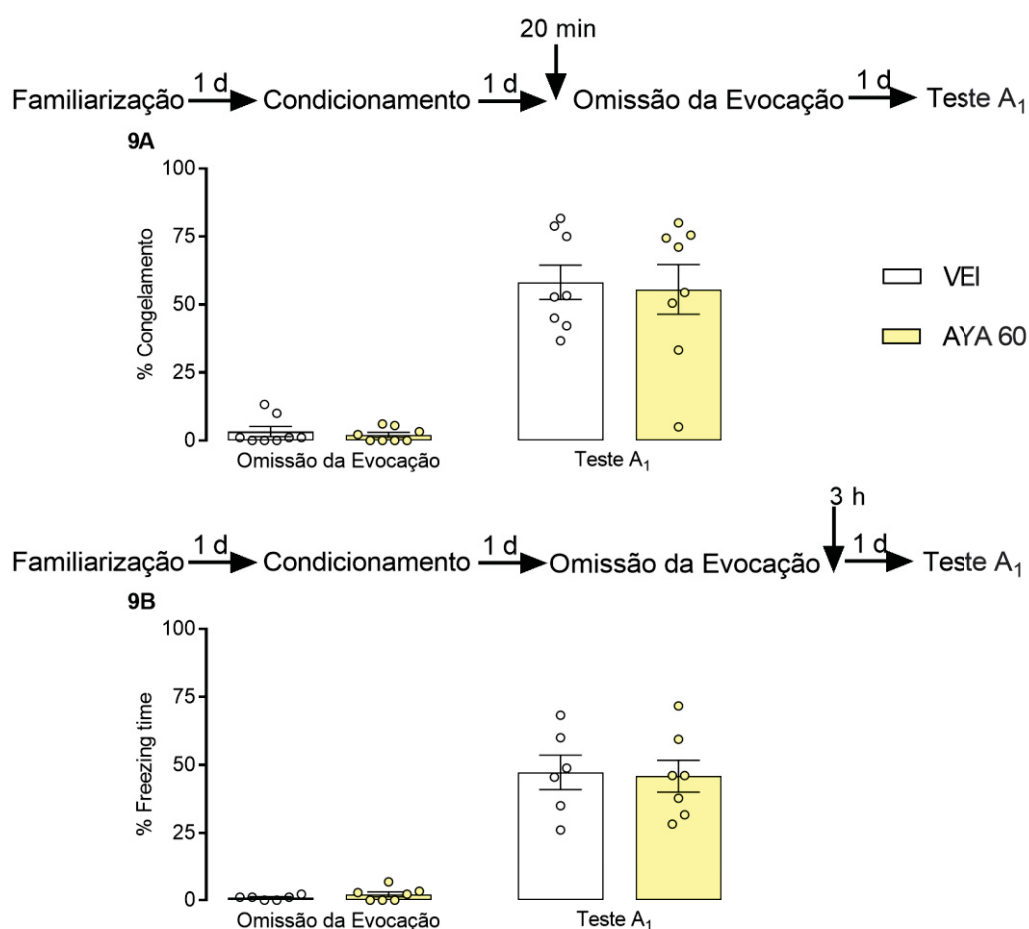


Figura 9: Efeitos do tratamento com Ayahuasca (AYA) sobre a reconsolidação dependem da evocação da memória de medo. O esquema acima dos gráficos representa o desenho experimental geral usado. Os animais foram familiarizados ao Contexto A. Um dia depois, eles foram condicionados ao Contexto A através de 3 choques nas patas. No dia seguinte, 20 min antes ou 3 h após a omissão da evocação da memória (exposição ao Contexto B), eles foram tratados com AYA 60 mg/Kg ou com VEI (H₂O). Os animais foram testados no Contexto A um dia depois (Teste A₁). **9A)** Efeitos do tratamento com AYA antes da omissão de evocação de memória. Nenhuma diferença significativa foi observada no Teste A₁, sugerindo que os efeitos AYA requerem evocação de memória. **9B)** Efeitos do tratamento com AYA 3 h após a omissão da evocação da memória. Nenhuma diferença significativa foi observada no Teste A₁, sugerindo que os efeitos AYA requerem evocação de memória. A seta indica o momento do tratamento. Os valores estão expressos como média ± EPM. Número de animais por grupo de tratamento 20 min antes da evocação: VEI: 8; AYA 60: 8; Número de animais por grupo de tratamento 3 h após a evocação: VEI: 6; AYA 60: 7. ANOVA de uma via.

4.6 EXPERIMENTO 6: OS GRUPOS QUE RECEBERAM AYA 60 MG/KG NÃO APRESENTARAM REINSTALAÇÃO DA MEMÓRIA DE MEDO

A reinstalação da memória pode acontecer em animais experimentais após uma ou mais apresentações de EI depois do aprendizado da extinção (HITORA-IMAMURA et al. 2015; RESCORLA e HETH, 1975). Desse modo, para confirmar se a redução do comportamento de congelamento que a dose de 60 mg/Kg de AYA induziu nos experimentos anteriores é devido a um prejuízo na reconsolidação ou a um aprendizado de extinção,

verificamos se a apresentação de um EI fraco em um Contexto C poderia gerar a reinstalação da memória de medo condicionada no Contexto A.

Na primeira parte do experimento, dezessete animais condicionados foram alocados aleatoriamente em dois grupos (7-8 por grupo) com base no tratamento com AYA 60 mg/Kg ou VEI dado 20 minutos antes da evocação. No dia seguinte, para a sessão de extinção, os animais foram expostos ao Contexto A por 20 min. A ANOVA de medidas repetidas mostrou um efeito significativo do tratamento ($F_{1,13} = 11,5$; $p = 0,004$, $\eta^2 = 0,47$) e exposições ao Contexto A ($F_{2,26} = 57,87$; $p = 0,000001$, $\eta^2 = 0,81$), e interação significativa entre esses fatores ($F_{3,32} = 3,9$, $p = 0,01$, $\eta^2 = 0,23$). Conforme mostrado na Figura 10A, o teste *post-hoc* de Newman-Keuls mostrou um efeito de tratamento nos primeiros 3 minutos de extinção (Extinção inicial), diferença que não foi mais observada nos últimos 3 minutos de sessão de extinção (Extinção final). Também mostrou que o grupo controle no Teste A₁ é diferente de si mesmo no final da extinção, sugerindo a reinstalação do comportamento de congelamento do grupo controle, mas não do grupo tratado com AYA. Esses resultados sugerem que o grupo tratado com AYA não apresentou reinstalação da memória de medo. No Teste B, ANOVA de uma via não mostrou diferença de tratamento ($F_{1,13} = 0,13$, $p = 0,72$, $\eta^2 = 0,01$).

Na segunda parte desse experimento, dezenove animais condicionados foram alocados aleatoriamente em dois grupos (9-10 por grupo) com base no tratamento com AYA 60 mg/Kg ou VEI, administrado 3 h após a evocação. No dia seguinte, para a sessão de extinção, os animais foram expostos ao Contexto A por 20 min. A ANOVA de medidas repetidas mostrou um efeito significativo do tratamento ($F_{1,17} = 7,9$; $p = 0,01$, $\eta^2 = 0,31$), exposições do Contexto A ($F_{3,51} = 199,7$; $p = 0,000001$, $\eta^2 = 0,92$) e interação entre esses fatores ($F_{3,51} = 13,65$, $p = 0,000001$, $\eta^2 = 0,44$). Conforme mostrado na Figura 10B, o teste *post-hoc* de Newman-Keuls mostrou um efeito de tratamento nos primeiros 3 minutos de extinção (Extinção inicial), diferença que não foi mais observada nos últimos 3 minutos da sessão de extinção (Extinção final). Também mostrou que o grupo controle no Teste A₁ é diferente de si mesmo no final da extinção, mostrando reinstalação do comportamento de congelamento do grupo controle, mas não do grupo tratado com AYA. Esses resultados sugerem que o grupo tratado com AYA não exibiu a reinstalação da memória de medo. No Teste B, ANOVA de uma via não mostrou nenhuma diferença ($F_{1,17} = 0,19$, $p = 0,66$, $\eta^2 = 0,01$).

Tomados em conjunto, esses resultados sugerem que o efeito do AYA não é uma facilitação da extinção, mas uma interferência no processo de reconsolidação da memória.

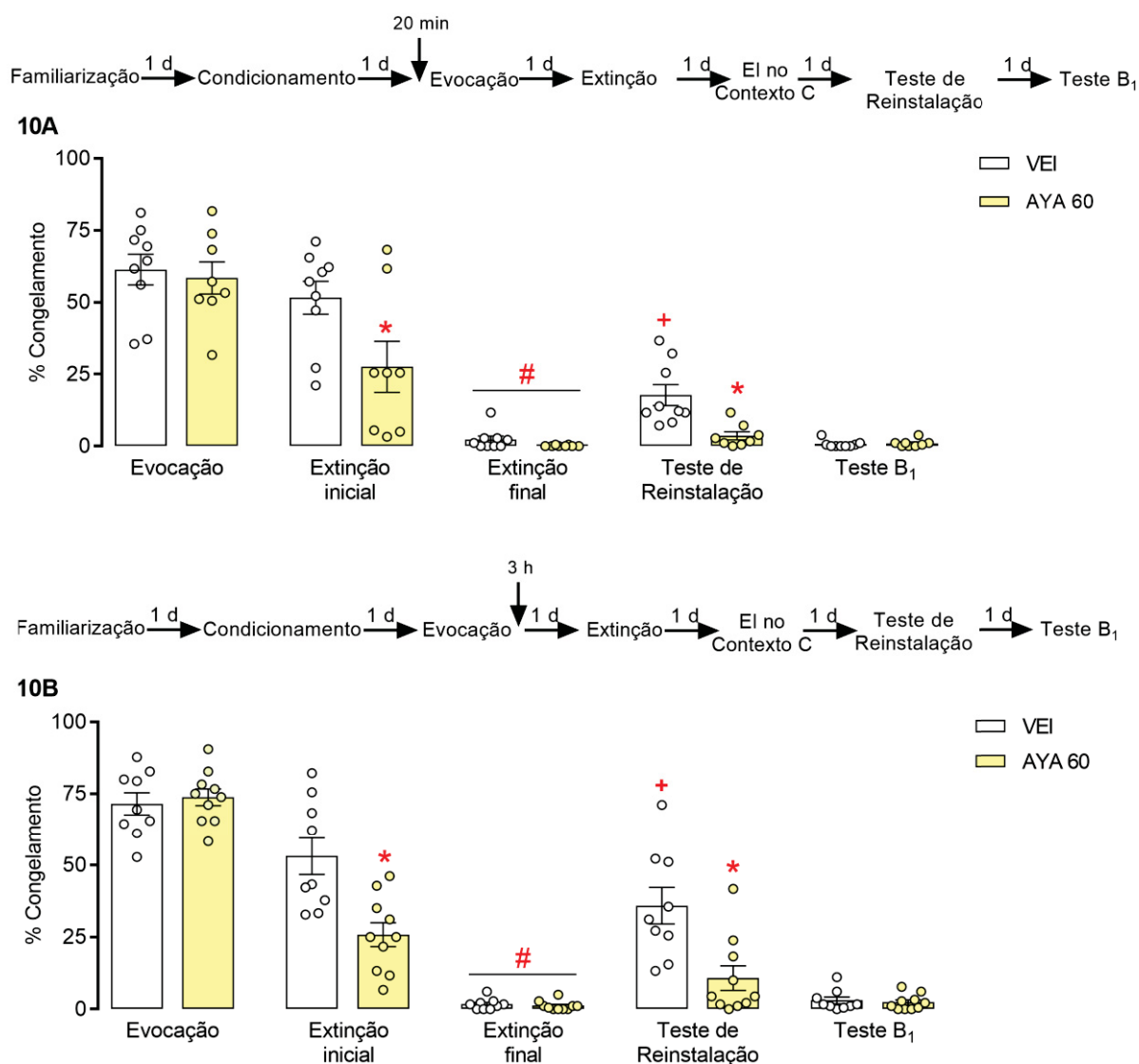


Figura 10: Efeitos do tratamento com ayahuasca (AYA) no teste de reinstalação da memória de medo. O esquema acima dos gráficos representa o desenho experimental geral usado. Os animais foram familiarizados ao Contexto A. Um dia depois, eles foram condicionados ao Contexto A por meio de 3 choques nas patas. No dia seguinte, 20 minutos antes ou 3 horas após a evocação da memória, eles foram tratados com AYA 60 mg/Kg ou com VEI (H₂O). Um dia depois, os animais foram expostos a uma sessão de extinção de 20 min. Após 24 h os animais foram submetidos a uma apresentação de EI de 0,4 mA, por 3 s no Contexto C. No dia seguinte, foi realizado o teste de reinstalação e 24 h depois, foi realizado o Teste B₁. **10A)** Efeitos do tratamento com AYA antes da evocação da memória. Uma diferença significativa de tratamento foi observada durante a extinção inicial (primeiros 3 minutos), esta diferença não é mais observada durante a extinção final (3 minutos finais). Animais tratados com VEI apresentaram um aumento significativo no comportamento de congelamento quando comparados ao controle durante a extinção final e quando comparados com AYA durante o teste de reinstalação, sugerindo que não houve reinstalação da memória de medo no grupo tratado com AYA. Nenhuma diferença foi observada durante o Teste B₁. **10B)** Efeitos do tratamento com AYA 3 h após a evocação da memória. Uma diferença significativa de tratamento foi observada durante a extinção inicial (primeiros 3 minutos), esta diferença não é mais observada durante a extinção final (3 minutos finais). Animais tratados com VEI apresentaram aumento significativo no comportamento de congelamento quando comparados ao controle durante a extinção final e quando comparados com AYA durante o teste de reinstalação, sugerindo que não houve reinstalação da memória de medo o grupo tratado com AYA. Nenhuma diferença foi observada durante o Teste B₁. A seta indica o momento do tratamento. Os valores estão expressos como média ± EPM. Número de animais por grupo de tratamento 20 min antes da evocação: VEI: 8; AYA 60: 7; Número de animais por grupo de tratamento 3 h após a evocação: VEI: 9; AYA 60: 10; Os asteriscos indicam uma diferença significativa (* $p < 0,05$) dos respectivos controles. A cerca indica uma diferença significativa (# $p < 0,05$) da sessão de evocação. O

sinal de mais indica uma diferença significativa ($+ p < 0,05$) em relação ao controle. ANOVA de medidas repetidas seguida de teste de Newman-Keuls e ANOVA de uma via.

5 DISCUSSÃO

Os resultados mostram que a administração de AYA nas doses de 120 e 60 mg/Kg 20 min antes da evocação e AYA na dose de 60 mg/Kg 3 h após a evocação da memória prejudica a reconsolidação da memória de medo. Além disso, encontramos que esse prejuízo à reconsolidação que a AYA causa tanto 20 min antes, quanto 3 h após evocação se mantém por pelo menos 22 dias após a evocação da memória, não mostrando recuperação espontânea do medo nesse período avaliado. E por fim, esse prejuízo é dependente da evocação e não sofre reinstalação. Os principais resultados encontrados nesse trabalho estão sintetizados na Figura 11.

FIGURA 11 – Principais Resultados

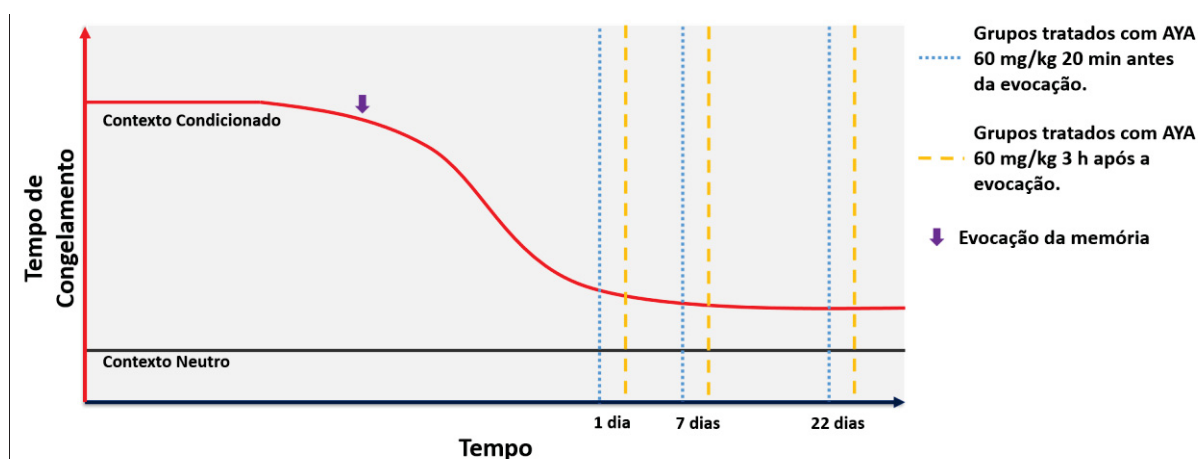


Figura 11: Principais resultados. A administração de AYA na dose de 60 mg/Kg 20 minutos antes ou 3 h após a evocação da memória de medo reduz o comportamento de congelamento dos ratos no contexto condicionado 1 dia, 7 dias e persiste por até 22 dias após a evocação da memória. Esse efeito é devido a um prejuízo na reconsolidação da memória de medo. A dose de 60 mg/Kg de AYA administrada antes ou 3 h após a evocação não altera o comportamento de congelamento dos ratos em um contexto neutro, indicando que o tratamento com AYA não induz generalização do medo nesse protocolo.

5.1 EFEITOS DA AYA SOBRE A RECONSOLIDAÇÃO DA MEMÓRIA DE MEDO AO CONTEXTO

A labilização da memória após a evocação é necessária para que o processo de reconsolidação seja iniciado e o traço de memória seja novamente estabilizado (LEE et al. 2008). Interferências farmacológicas nesse período podem aumentar ou diminuir a labilização e consequentemente interferir no processo de reconsolidação subsequente (LEE e FLAVELL,

2014). Desse modo, verificamos que os animais que receberam 120 e 60 mg/Kg de AYA 20 min antes da evocação no experimento 1 (Figura 5A), não alteraram a expressão de medo, sugerindo que nessas doses AYA não apresenta propriedades antiaversivas. Porém, um trabalho de Favaro et al. (2015) mostra que AYA administrada em ratos na dose de 120 mg/Kg por via oral ao longo de 30 dias aumentou a resposta de medo condicionado contextual e ao som. Dessa forma, é possível inferir que a frequência de administração de AYA pode levar a efeitos opostos em relação à memória de medo. A falta de efeito na sessão de evocação pode estar associada ao tempo de ação da AYA, uma vez que seus efeitos começam em torno de 20-30 min após a ingestão oral e seu pico de ação ocorre por volta de 1,5 - 2 h com efeitos alucinógenos durando 4 - 6 h após sua administração (BRITO-DA-COSTA et al. 2020; DOMÍNGUEZ-CLAVÉ et al. 2016; RIBA et al. 2006; NARANJO, 1959). É importante ressaltar que este intervalo de tempo coincide com a janela de tempo de reconsolidação que é de cerca de 6 h após a evocação, pois observamos uma diminuição no tempo de congelamento no Teste A₁ e A₂, sugerindo um comprometimento do processo de reconsolidação que persistiu 8 dias após a evocação.

Um trabalho de Hagsäter et al. (2021) demonstrou que a administração de 2 mg/Kg do psicodélico psilocibina para ratos 30 min antes da evocação da memória levou a diminuição significativa do comportamento de congelamento durante a sessão de evocação. Importante ressaltar que nesse protocolo a evocação foi feita sete dias após o condicionamento e no presente trabalho foi feita um dia após o condicionamento. Porém, o resultado do experimento 1 sugere que no nosso protocolo, a administração de AYA antes da evocação da memória não afeta a sua expressão, já que não observamos diferenças entre os grupos durante a evocação da memória. E embora ambos, psilocibina e AYA, tenham propriedades parecidas e pertençam a mesma classe farmacológica, por serem substâncias diferentes, podem ativar vias diversas, o que contribui para as diferenças observadas.

Nenhum efeito do tratamento com AYA imediatamente após a evocação da memória foi observado no experimento 2 (Figura 6) no Teste A₁ e no Teste A₂, sugerindo que, neste momento, o tratamento com AYA não interfere na reconsolidação da memória de medo. A maioria dos trabalhos avaliando reconsolidação pesquisa o momento mais próximo da evocação (BUSTOS et al. 2009; NADER et al. 2000; RAFIQ et al. 2020; RUNYAN e DASH, 2005). Porém, não encontramos efeitos da AYA sobre esse momento da evocação. No entanto, esse resultado discorda dos achados que mostram que 5 mg/Kg do psicodélico MDMA prejudicou a reconsolidação da memória de medo quando administrado a ratos imediatamente após a evocação da memória de medo ao contexto ou ao som (HAKE et al.

2019). Outro trabalho de Duclot et al. (2016) mostra que 10 mg/Kg de ketamina administrada imediatamente após a evocação de memória prejudicou a reconsolidação da memória de medo ao contexto. Entretanto, os psicodélicos ketamina, MDMA e a AYA são de classes farmacológicas diferentes, o que pode contribuir para essas diferenças encontradas nos resultados (WATERS, 2021).

Até onde sabemos, nenhum trabalho avaliou os efeitos da AYA no período mais tardio após a evocação. De acordo com Schmidt et al. (2017), 3 h após a evocação há uma participação mais relevante da serotonina modulando a reconsolidação do condicionamento de medo contextual. Com base nesta evidência, e uma vez que os compostos da AYA, principalmente DMT que é um agonista parcial de receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{5A}, 5-HT₆ e 5-HT₇ (CARBONARO e GATCH, 2016; KEISER et al. 2009), além da atividade das β -carbolinas inibindo a MAO-A e permitindo que o DMT fique disponível e também aumentando a serotonina, no Experimento 3 (Figura 7), avaliamos os efeitos do AYA quando administrada 3 h após a evocação. A dose de 60 mg/Kg de AYA reduziu o tempo de congelamento no Teste A₁ e A₂, sugerindo um comprometimento do processo de reconsolidação. Esses resultados encontram suporte em evidências que apontam que a interferência farmacológica dentro do período de 6 h a partir da evocação pode levar à interrupção da reconsolidação (LATTAL e ABEL, 2004; NADER et al. 2000; DA SILVA et al. 2016; STERN et al. 2012).

Em um trabalho de Thomas et al. (2013), embora o estudo não tivesse como fim tratar especificamente TEPT, mas sim abuso de substâncias (comorbidade comum ao TEPT), os participantes foram apresentados ao projeto e instruídos no primeiro dia, sendo que no segundo dia, foram incentivados a lembrar, pensar sobre suas compulsões e uso de substâncias, e também a trabalhar as experiências traumáticas de suas vidas durante a manhã e à tarde. À noite do segundo dia eles tomaram AYA. No dia seguinte, no terceiro dia, os participantes puderam falar sobre as suas experiências durante o efeito da AYA e mais tarde, durante a noite, alguns participantes tomaram AYA novamente. Nesse estudo observacional foram encontradas melhoras em escalas avaliando esperança, empoderamento, atenção plena, qualidade de vida e perspectiva. Além disso, o uso de álcool, tabaco e cocaína diminuiu (segundo auto-relato dos participantes) embora o uso de cannabis e opiáceos não tenha diminuído. Todos os participantes relataram mudanças positivas e duradouras depois de participar desse retiro. Embora a translação de resultados não possa ser literal, os resultados desse trabalho vêm de encontro com as mudanças comportamentais positivas que

encontramos em nosso trabalho, quando administramos a AYA em um ponto mais tardio da reconsolidação após a evocação da memória traumática.

Outro ponto importante no nosso trabalho, é o fato da dose mais baixa de AYA usada, ou seja, 60 mg/Kg ter sido eficaz quando administrada 20 min antes ou 3 h após a evocação da memória. Esse achado corrobora com a ideia de que baixas doses de drogas psicodélicas, como a psilocibina e o anestésico ketamina, são mais eficazes para reduzir as respostas de medo do que altas doses (BABAR et al. 2001; CATLOW et al. 2013). Curiosamente, a maioria dos trabalhos pré-clínicos utilizou doses maiores de AYA, o que pode ter contribuído para discrepâncias na literatura (DE CASTRO-NETO et al. 2013; OLIVEIRA et al. 2010; PIC-TAYLOR et al. 2015).

Tomados em conjunto, os resultados sugerem que o tratamento com AYA 20 minutos antes ou 3 horas após a evocação prejudicou a reconsolidação da memória de medo.

5.2 EFEITO DA AYA SOBRE RECUPERAÇÃO ESPONTÂNEA E REINSTALAÇÃO DA MEMÓRIA DE MEDO AO CONTEXTO

Quando administradas antes da evocação da memória, microdoses de DMT (1 mg/Kg) facilitaram a extinção da memória contextual e com pistas (CAMERON et al. 2019). Apesar das diferenças nos protocolos, pois, no trabalho de Cameron (2019) é utilizado protocolo de extinção, onde se utiliza de uma sessão de evocação longa e aqui usamos uma evocação curta, poderia se argumentar que a redução do comportamento de congelamento induzida por AYA está relacionada a uma facilitação da extinção do medo em vez de promover um prejuízo à reconsolidação da memória de medo. A recuperação espontânea da memória de medo é observada semanas após a extinção da memória (RESCORLA, 2004). Dessa forma, investigamos se animais tratados com AYA apresentariam recuperação espontânea da memória de medo no experimento 4 (Figura 8). Nenhuma evidência de recuperação espontânea ao longo de 22 dias foi observada em animais tratados com AYA. Assim, à luz da teoria da dominância do traço de memória (BUSTOS et al. 2009; EISENBERG et al. 2003; FRANZEN et al. 2019), é improvável que o aprendizado de extinção tenha sido acionado aqui. Este resultado está de acordo com estudos anteriores que mostram que não ocorre recuperação espontânea da memória de medo após prejuízos na reconsolidação da memória (DUVARCI E NADER, 2004; LEE et al. 2017; STERN et al. 2012).

Outro ponto que avaliamos foi a dependência dos efeitos da AYA em relação a evocação da memória de medo. Por isso, no experimento 5 (Figura 9) a evocação foi omitida e consequentemente não observamos redução no comportamento de congelamento dos animais tratados, conforme tínhamos observado anteriormente. Isso demonstra que o efeito que observamos anteriormente na redução do congelamento é dependente da reativação da memória por meio da evocação, e reforça que a AYA causa um prejuízo na reconsolidação da memória. Esse resultado concorda com trabalhos onde prejuízos na reconsolidação são dependentes da evocação (NADER et al. 2000; PRZYBYSLAWSKI e SARA, 1997; STERN et al. 2012).

Outro resultado que encontramos no experimento 6 (Figura 10), mostra que a memória de medo prejudicada pela AYA administrada 20 min antes ou 3 h após a evocação não sofre reinstalação após um choque fraco como lembrete, como acontece com os animais do grupo controle. Tal desfecho também vai de encontro com os trabalhos mostrando que esse prejuízo é consequência da interrupção da reconsolidação da memória (DUVARCI e NADER, 2004; NADER et al. 2000; PRZYBYSLAWSKI e SARA, 1997; STERN et al. 2012).

Dessa forma, esses resultados oferecem suporte a hipótese de que a dose de 60 mg/Kg de AYA prejudica a reconsolidação da memória de medo quando é administrada 20 min antes ou 3 h após a evocação da memória.

5.3 O EFEITO DA AYA SOBRE A GENERALIZAÇÃO DA MEMÓRIA DE MEDO

A generalização do medo, caracterizada por uma falha em discriminar estímulos perigosos de seguros, é um sintoma do TEPT (GHOSH E CHATTARJI, 2015; JOVANOVIC et al. 2012). Notavelmente, em todos os experimentos, o tratamento com AYA não afetou o comportamento de congelamento no Contexto B, indicando que AYA não induz generalização da memória de medo.

Um trabalho de Asim et al. (2020) mostrou que camundongos que receberam uma única dose subanestésica de ketamina (30 mg/kg, intraperitoneal) 22 h após o condicionamento de medo, exibiram uma diminuição significativa da generalização do medo, e o efeito foi dependente da dose e durou pelo menos 2 semanas. Nesse trabalho, Asim et al. (2020) indica que os camundongos que apresentam generalização do medo apresentam um nível mais baixo de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e um nível mais alto de proteína GluN2B na amígdala basolateral e região infralímbica do córtex pré-frontal, o que foi

revertido por uma única administração de ketamina. Evidências de tratamento crônico com AYA em ratos (COLAÇO et al. 2020) e administração de uma única dose de AYA em humanos (DE ALMEIDA et al. 2019) indicam aumento significativo do BDNF, o que pode contribuir para uma diminuição da generalização do medo.

No entanto, nossos resultados não garantem que o tratamento com AYA reduza a generalização da memória de medo em outros protocolos, uma vez que, foram observados em protocolos de condicionamento de medo com intensidades mais altas de choques nas patas ou quando o condicionamento de medo está associado a um aumento noradrenérgico, glicocorticóide e/ou sistema endocanabinoide, níveis mais altos de generalização de medo (GAZARINI et al. 2014, 2021; STERN et al. 2017). Entretanto, é relevante que o tratamento com AYA não aumente a expressão de comportamento de congelamento quando comparado aos controles quando expostos ao Contexto B.

5.4 POSSÍVEIS MECANISMOS ENVOLVIDOS NOS EFEITOS DA AYA SOBRE A RECONSOLIDAÇÃO

A serotonina desempenha um papel importante na aprendizagem e na memória (OGREN et al. 2008; SEYEDABADI et al. 2014; ZHANG E STACKMAN, 2015). A modulação dos sistemas serotoninérgicos através da administração de agonistas e antagonistas serotoninérgicos e inibidores de recaptação da serotonina (IRSR) podem ter efeitos opostos com relação aos processos de memória de medo, podendo levar ao aumento ou a diminuição do condicionamento pavloviano, da expressão de medo e da extinção do medo (BAUER, 2015).

Em uma revisão Murnane (2019) propõe que o estresse, principalmente quando relacionado a eventos perigosos e que representam ameaças de vida, aumentam a expressão e função de receptores 5-HT_{2A}. E apesar desse aumento de expressão e função dos receptores 5-HT_{2A} aparentemente contribuir para os sintomas do TEPT, Murnane (2019) argumenta que pode ser através dessa via que substâncias como o MDMA podem melhorar os sintomas do TEPT.

Um trabalho de Hagsäter et al. (2021) mostrou que a ativação do receptor 5-HT_{2A} não é um pré-requisito para o comportamento de congelamento condicionado em ratos, porém diante da superativação seletiva desse receptor antes da expressão do congelamento (em uma sessão de evocação), ocorre a redução significativa do congelamento. Isso foi demonstrado

através da administração do psicodélico psilocibina e de outro agonista seletivo do receptor 5-HT_{2A}, 25CN-NBOH. Porém, na presença de um ISRS, diante do aumento extracelular de serotonina promovido pela inibição da recaptação de serotonina, o receptor 5-HT_{2A} parece contrariar o efeito anti-congelamento induzido pelo ISRS. Isso reforça um papel de modulação fina dos sistemas serotoninérgicos sobre as memórias de medo (Hagsäter et al. 2021).

Além do DMT e dos receptores 5-HT_{2A}, as β -carbolinas da AYA apresentam importantes efeitos farmacológicos. Por exemplo, o tratamento agudo com harmina (15 mg/Kg), melhorou significativamente o desempenho de ratos no teste de natação forçada e aumentou o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo desses animais (FORTUNATO et al. 2009). Além do já conhecido envolvimento do BDNF na consolidação e extinção da memória (KIRTLEY E THOMAS, 2010; MARTÍNEZ-MORENO et al. 2011; RADISKE et al. 2015), existem algumas evidências que sugerem que ele também está envolvido nos processos de reconsolidação da memória (GONZALEZ et al. 2019; SAMARTGIS et al. 2012). No trabalho de Samartgis et al. (2012) é demonstrado que a administração de BDNF após uma sessão de lembrete facilita a memória de evitação em galinhas, mostrando que o BDNF é necessário para os processos de reconsolidação.

Além disso, a via do fator nuclear kappa B (NF- κ B) é ativada pela evocação e sua inibição pode levar ao comprometimento da reconsolidação (MERLO et al. 2005). Um trabalho mostra que 5-MeO-DMT, um análogo do DMT, inibe a via de sinalização de NF- κ B (DAKIC et al. 2017). Portanto, é razoável supor que o DMT poderia inibir o NF- κ B e, conseqüentemente, prejudicar a reconsolidação da memória de medo. É necessária uma investigação mais aprofundada sobre este assunto.

Outro ponto importante, é o de que a potencialização da transmissão GABAérgica com administração sistêmica de midazolam ou a infusão de muscimol no hipocampo dorsal prejudicou a reconsolidação da memória de medo (AMARAL et al. 2007; BUSTOS et al. 2006; DA SILVA et al. 2016; STERN et al. 2012, 2015). A análise do conteúdo monoacidérgico e monoaminérgico no hipocampo e na amígdala após a ingestão de AYA em ratos mostrou que AYA (250, 500 e 800 mg/Kg) aumentou significativamente o GABA no hipocampo em todas as doses testadas (DE CASTRO-NETO et al. 2013). Embora as doses eficazes utilizadas no nosso trabalho sejam inferiores às analisadas por de Castro et al. (2013), a modulação dos sistemas GABAérgicos pode estar envolvida nos efeitos sobre a reconsolidação da memória induzidos por AYA. Um trabalho de Liu et al. (2018) mostrou que a harmina aumenta a transmissão GABAérgica nos neurônios de projeção da amígdala, o

que consequentemente aumenta a transmissão inibitória, a qual, é prejudicada no TEPT (KOENIGS e GRAFMAN, 2009). Desse modo, esse aumento na transmissão inibitória na amígdala induzida pela harmina também pode contribuir para uma diminuição no comportamento de congelamento observado nesse trabalho.

Outro efeito importante da AYA que pode estar envolvido nos efeitos observados nesse trabalho é a modulação da neuroplasticidade (LY et al. 2018; DE VOS et al. 2021), principalmente no córtex pré-frontal, área que se mostra bastante prejudicada e com perda de volume nos quadros de TEPT (IZQUIERDO et al. 2006; ARNSTEN, 2009; YEHUDA et al. 2015). Desse modo, o reestabelecimento das funções do córtex pré-frontal pode regular a distinção de contextos seguros, aprendizados de novos comportamentos para lidar com o trauma e regulação da expressão do medo, através das projeções neuronais com áreas como a amígdala e o hipocampo (KREDLOW et al. 2022).

É digno de menção que o DMT é uma ligante promíscuo e possui vários alvos, e além dos receptores de 5-HT, o DMT também pode ativar os receptores Sigma-1 e de amina de traço (TAAR). Embora os receptores TAAR não tenham sido amplamente estudados ainda, eles estão implicados em comportamentos relacionados à dependência química, e os receptores Sigma-1 também estão ligados a morbidades psiquiátricas como a depressão (RODRIGUES et al. 2019). Em especulações teóricas Inserra (2018) já havia levantado a possibilidade da AYA “curar” memórias traumáticas por meio da ativação do receptor Sigma-1.

5.5 PERSPECTIVAS TRANSLACIONAIS

Em humanos, tratamentos que utilizam intervenções sobre a reconsolidação tem se mostrado promissores, porém ainda tem alguns aspectos a serem explorados. Em um estudo (GRAY et al. 2019) randomizado e controlado, 74 pacientes veteranos de guerra que foram diagnosticados com TEPT passaram por 3 sessões de 120 min de reconsolidação de memória, com avaliações dos sintomas quando foram admitidos, 2 semanas e 6 semanas após o tratamento. Das pessoas tratadas, 46 (71%) perderam o diagnóstico para TEPT (GRAY et al. 2019). Já um estudo piloto no Nepal (BRUNET et al. 2021) comparou os efeitos do tratamento com propranolol (um beta bloqueador que prejudica a reconsolidação) e paroxetina. Nesse estudo, quarenta e seis adultos com TEPT foram randomizados para um dos dois grupos. O propranolol foi administrado 90 min antes de lembrar e relatar brevemente (10-15 min) uma memória traumática a um terapeuta, semanalmente por seis semanas

consecutivas. Já o outro grupo recebeu paroxetina diária por 26 semanas. Os sintomas de TEPT autorrelatados foram avaliados às cegas na 7ª, 13ª e 26ª semanas. Os pesquisadores encontraram que ambos os grupos melhoraram significativamente, não havendo diferença notável entre eles, mas ressaltam a efetividade do tratamento com propranolol sobre a reconsolidação, já que esse foi descontinuado muitas semanas antes que o tratamento com a paroxetina (BRUNET et al. 2021).

Um terceiro trabalho (ROULLET et al. 2021), um ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo e randomizado, 66 adultos diagnosticados com TEPT com sintomas de depressão de longa data foram tratados com propranolol ou placebo 90 min antes de uma sessão de reativação de memória (30 min), uma vez por semana durante 6 semanas consecutivas. Os sintomas de TEPT diminuíram tanto no grupo que recebeu propranolol (39,28%) quanto no grupo que recebeu placebo (34,48%). Durante o período de acompanhamento de 3 meses, não houve diferença entre os tratamentos nas escalas avaliadas. Porém, em pacientes com sintomas graves de TEPT antes do tratamento, os escores continuaram a diminuir 3 meses após o término do tratamento no grupo propranolol, enquanto aumentaram no grupo placebo.

Dessa forma, as condições limite (do inglês “Boundary Conditions”) para que a reconsolidação em humanos aconteça ainda não são tão claras. Como por exemplo, os tempos de evocação variam consideravelmente, com exemplos de 10–15 min (BRUNET et al. 2021), 30 min (ROULLET et al. 2021) a 120 min (GRAY et al. 2019), conforme relatado acima. E em um estudo recente (STEMERDING et al. 2022) que buscou replicar um trabalho sobre reconsolidação em humanos e falhou em replicar os resultados anteriores, os pesquisadores levantam que estudar reconsolidação em humanos ainda é um tema de alta complexidade e requer uma investigação aprofundada da interação entre aprendizagem e reativação da memória para melhorar as intervenções de reconsolidação.

Não é claro, se os efeitos observados nesse trabalho podem ser diretamente traduzidos para os efeitos que a AYA tem sobre memórias de medo em humanos. Entretanto, tratamentos promissores utilizando psicodélicos como o MDMA tem sido desenvolvidos em associação com a psicoterapia para o tratamento do TEPT (MITCHELL et al. 2021; MITHOEFER et al. 2018; SMITH et al. 2021). E com base nos mecanismos farmacológicos do MDMA, a reconsolidação e extinção da memória traumática são cogitados como os alvos mais prováveis dos efeitos do MDMA no tratamento do TEPT (FEDUCCIA e MITHOEFER, 2018). E com relação à possível utilização da AYA no tratamento do TEPT, é coerente supor que o tratamento atuaria de forma similar. E do mesmo modo, necessitaria das orientações de

um psicoterapeuta, tanto para auxiliar na evocação da memória quanto para integrar a experiência e guiar o paciente durante a experiência psicodélica, pois a qualidade da experiência aguda com os psicodélicos também pode contribuir para os efeitos a longo prazo dessas substâncias (ROSEMAN et al. 2017; WOLFF et al. 2020).

Um trabalho de Uthaug et al. (2021) realizou um estudo controlado por placebo dos efeitos da AYA, *set* e *setting* (condições e ambiente) na saúde mental de participantes em um retiro. Esse trabalho mostrou que comparados com um valor inicial, ambos os grupos, tanto o que recebeu AYA quanto o que recebeu placebo, tiveram uma diminuição dos índices nas escalas de estresse, ansiedade e depressão. Isso demonstra que esse efeito foi resultante de fatores não-farmacológicos, ou seja, um efeito placebo. Entretanto, no grupo que recebeu AYA foi encontrado um maior nível na escala que avaliou empatia, indicando um efeito farmacológico da AYA. Nesse trabalho, os pesquisadores reforçam a importância de desenvolvimento de protocolos controlados por placebo nas pesquisas com psicodélicos e do entendimento da contribuição de fatores não-farmacológicos. Tais fatores também precisam ser cuidadosamente observados em futuras pesquisas dos efeitos das AYA sobre memórias traumáticas em humanos.

Entre as limitações para o uso de psicodélicos estão questões de segurança, como potencial de abuso, cardiotoxicidade e / ou propriedades psicoestimulantes (CAMERON e OLSON, 2022). Por isso, Cameron e Olson (2022) defendem desenvolvimento de psicoplastogênicos sem as propriedades alucinogênicas, os quais podem ter os mesmos efeitos terapêuticos dos psicodélicos, mas com um perfil de uso mais seguro.

Nesse sentido, é possível pensar no desenvolvimento de fármacos baseados na AYA ou em compostos isolados desta. Porém, para fármacos mais específicos baseados na AYA, é necessário elucidar por quais mecanismos esse prejuízo na reconsolidação ocorre e quais outros desdobramentos do tratamento com doses baixas de AYA em memórias de medo.

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, os presentes resultados mostram que o tratamento com a AYA atenuou a expressão da memória de medo, interferindo nos estágios iniciais e finais da reconsolidação da memória. Esse efeito é duradouro, dependente da reativação e observado com o uso de uma dose baixa de AYA, o que é relevante levando-se em consideração o cenário clínico, pois comumente doses ingeridas em rituais religiosos correspondem a doses maiores de AYA, ou seja, 240 mg/kg. Nas cerimônias, um efeito colateral muito comum

relatado da ingestão de AYA são náuseas e vômitos (RIBA et al. 2001), e que poderiam ser evitados com o uso de doses menores. Então, juntos, nossos resultados encorajam uma investigação mais aprofundada dos mecanismos moleculares envolvidos no prejuízo de reconsolidação induzido pela AYA e o desenvolvimento de intervenções clínicas relevantes para o tratamento de TEPT, como psicoterapia psicodélica assistida.

REFERÊNCIAS

- ADOLPHS, R. The Biology of Fear. **Current biology : CB**, v. 23, n. 2, p. R79–R93, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.11.055>. Acesso em: 26 dez. 2021.
- ALEXANDRA KREDLOW, M.; FENSTER, R. J.; LAURENT, E. S.; RESSLER, K. J.; PHELPS, E. A. Prefrontal cortex, amygdala, and threat processing: implications for PTSD. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 47, n. 1, p. 247–259, 2022.
- ALMEIDA, C. A. F.; PEREIRA-JUNIOR, A. A.; RANGEL, J. G.; et al. Ayahuasca, a psychedelic beverage, modulates neuroplasticity induced by ethanol in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 416, p. 113546, 2022.
- DE ALMEIDA, R. N.; GALVÃO, A. C. DE M.; DA SILVA, F. S.; et al. Modulation of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor by a Single Dose of Ayahuasca: Observation From a Randomized Controlled Trial. **Frontiers in Psychology**, v. 10, p. 1234, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01234>. Acesso em: 26 dez. 2021.
- ANTUNES, H. F. A literatura antropológica e a reconstituição histórica do uso da ayahuasca no Brasil. **Revista de Antropologia Social dos Alunos do PPGAS-UFSCar**, v.3, n.2, jul.-dez. p.76-103, 2011.
- AMARAL, O. B.; LUFT, T.; CAMMAROTA, M.; IZQUIERDO, I.; ROESLER, R. Temporary inactivation of the dorsal hippocampus induces a transient impairment in retrieval of aversive memory. **Behavioural Brain Research**, v. 180, n. 2, p. 113–118, 2007.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: **DSM-5**. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- ARNSTEN, A. F. T. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. **Nature Reviews. Neuroscience**, v. 10, n. 6, p. 410–422, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrn2648>. Acesso em: 26 dez. 2021.
- ASIM, M.; HAO, B.; YANG, Y.-H.; et al. Ketamine Alleviates Fear Generalization Through GluN2B-BDNF Signaling in Mice. **Neuroscience Bulletin**, v. 36, n. 2, p. 153–164, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12264-019-00422-4>. Acesso em: 26 dez. 2021.
- AUBRY, A. V.; SERRANO, P. A.; BURGHARDT, N. S. Molecular Mechanisms of Stress-Induced Increases in Fear Memory Consolidation within the Amygdala. **Frontiers in**

Behavioral Neuroscience, v. 10, p. 191, 2016. Disponível em:

<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00191>. Acesso em: 26 dez. 2021.

BABAR, E.; ÖZGÜNEN, T.; MELIK, E.; POLAT, S.; AKMAN, H. Effects of ketamine on different types of anxiety/fear and related memory in rats with lesions of the median raphe nucleus. **European Journal of Pharmacology**, v. 431, n. 3, p. 315–320, 2001.

BADURA-BRACK, A.; MCDERMOTT, T. J.; HEINRICHS-GRAHAM, E.; et al. Veterans with PTSD demonstrate amygdala hyperactivity while viewing threatening faces: A MEG study. **Biological Psychology**, v. 132, p. 228–232, 2018. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.01.005>. Acesso em: 26 dez. 2021.

BATELAAN, N. M.; BOSMAN, R. C.; MUNTINGH, A.; et al. Risk of relapse after antidepressant discontinuation in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis of relapse prevention trials.

BMJ, v. 358, p. j3927, 2017. British Medical Journal Publishing Group. Disponível em:

<https://doi.org/10.1136/bmj.j3927>. Acesso em: 14 mar. 2022.

BAUER, E. P. Serotonin in fear conditioning processes. **Behavioural Brain Research**, v. 277, p. 68–77, 2015.

BAUER, E. P.; SCHAFE, G. E.; LEDOUX, J. E. NMDA Receptors and L-Type Voltage-Gated Calcium Channels Contribute to Long-Term Potentiation and Different Components of Fear Memory Formation in the Lateral Amygdala. **The Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 12, p. 5239–5249, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-12-05239.2002>. Acesso em: 26 dez. 2021.

BAYER, H.; STERN, C. A. J.; TROYNER, F.; et al. Medial prefrontal cortex mechanisms of cannabidiol-induced aversive memory reconsolidation impairments. **Neuropharmacology**, v. 205, p. 108913, 2021.

BELLY, L.; KWAPIS, J. L. Molecular Mechanisms of Reconsolidation-Dependent Memory Updating. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 18, p. E6580, 2020.

Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21186580>. Acesso em: 26 dez. 2021.

BENJET, C.; BROMET, E.; KARAM, E. G.; et al. The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: results from the World Mental Health Survey Consortium.

Psychological Medicine, v. 46, n. 2, p. 327–343, 2016. Disponível em:

<https://doi.org/10.1017/S0033291715001981>. Acesso em: 26 dez. 2021.

BENNETT, M. R.; LAGOPOULOS, J. Stress and trauma: BDNF control of dendritic-spine formation and regression. **Progress in Neurobiology**, v. 112, p. 80–99, 2014.

BISSON, J. I.; COSGROVE, S.; LEWIS, C.; ROBERTS, N. P. Post-traumatic stress disorder. **The BMJ**, v. 351, p. h6161, 2015. Disponível em:

<https://doi.org/10.1136/bmj.39162.538553.80>. Acesso em: 26 dez. 2021.

BLANCHARD, R. J.; BLANCHARD, D. C. Crouching as an index of fear. **Journal of Comparative and Physiological Psychology**, v. 67, n. 3, p. 370–375, 1969.

BOSCHEN, M. J.; NEUMANN, D. L.; WATERS, A. M. Relapse of successfully treated anxiety and fear: theoretical issues and recommendations for clinical practice. **The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 43, n. 2, p. 89–100, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00048670802607154>. Acesso em: 26 dez. 2021.

BREEKSEMA, J. J.; NIEMEIJER, A. R.; KREDIET, E.; VERMETTEN, E.; SCHOEVERS, R. A. Psychedelic Treatments for Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Thematic Synthesis of Patient Experiences in Qualitative Studies. **CNS drugs**, v. 34, n. 9, p. 925–946, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00748-y>. Acesso em: 26 dez. 2021.

BRIDGLAND, V. M. E.; MOECK, E. K.; GREEN, D. M.; et al. Why the COVID-19 pandemic is a traumatic stressor. **PloS One**, v. 16, n. 1, p. e0240146, 2021.

BRIONI, J. D. Role of GABA during the multiple consolidation of memory. **Drug Development Research**, v. 28, n. 1, p. 3–27, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240146>. Acesso em: 26 dez. 2021.

BRITO-DA-COSTA, A.; DIAS-DA-SILVA, D.; GOMES, N.; DINIS-OLIVEIRA, R.; MADUREIRA-CARVALHO, Á. Toxicokinetics and Toxicodynamics of Ayahuasca Alkaloids N, N-Dimethyltryptamine (DMT), Harmine, Harmaline and Tetrahydroharmine: Clinical and Forensic Impact. **Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)**, v. 13, n. 11, 2020. Pharmaceuticals (Basel). Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph13110334>. Acesso em: 16 out. 2021.

BROHAWN, K. H.; OFFRINGA, R.; PFAFF, D. L.; HUGHES, K. C.; SHIN, L. M. The neural correlates of emotional memory in posttraumatic stress disorder. **Biological Psychiatry**, v. 68, n. 11, p. 1023–1030, 2010.

BRUNET, A.; SAPKOTA, R. P.; GURAGAIN, B.; et al. Tackling the global problem of traumatic stress in low-income countries: a pilot clinical trial comparing reconsolidation therapy to paroxetine in Nepal. **BMC psychiatry**, v. 21, n. 1, p. 434, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03441-6>. Acesso em: 14 mar. 2022.

BUSTOS, S. G.; MALDONADO, H.; MOLINA, V. A. Midazolam disrupts fear memory reconsolidation. **Neuroscience**, v. 139, n. 3, p. 831–842, 2006.

BUSTOS, S. G.; MALDONADO, H.; MOLINA, V. A. Disruptive Effect of Midazolam on Fear Memory Reconsolidation: Decisive Influence of Reactivation Time Span and Memory Age. **Neuropsychopharmacology**, v. 34, n. 2, p. 446–457, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/npp.2008.75>. Acesso em: 26 dez. 2021.

CALLAWAY, J.C. A proposed mechanism for the visions of dream sleep. **Medical Hypotheses**, v.36, p.119-24, 1998.

_____. Phytochemistry and Neuropharmacology of Ayahuasca. In: METZNER, R. **The Ayahuasca Experience: A Sourcebook on the Sacred Vine of Spirits**. 3ª ed. Rochester, Vermont: Park Street Press, Cap. 3, p.94-116, 2014.

CALVEY, T.; HOWELLS, F. M. An introduction to psychedelic neuroscience. **Progress in Brain Research**, v. 242, p. 1–23, 2018.

CAMERON, L. P.; BENSON, C. J.; DEFELICE, B. C.; FIEHN, O.; OLSON, D. E. Chronic, Intermittent Microdoses of the Psychedelic N,N-Dimethyltryptamine (DMT) Produce Positive Effects on Mood and Anxiety in Rodents. **ACS chemical neuroscience**, v. 10, n. 7, p. 3261–3270, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00692>. Acesso em: 26 dez. 2021.

CAMERON, L. P.; BENSON, C. J.; DUNLAP, L. E.; OLSON, D. E. Effects of N, N-Dimethyltryptamine on Rat Behaviors Relevant to Anxiety and Depression. **ACS chemical neuroscience**, v. 9, n. 7, p. 1582–1590, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00134>. Acesso em: 26 dez. 2021.

CAMERON, L. P.; OLSON, D. E. The evolution of the psychedelic revolution. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 47, n. 1, p. 413–414, 2022.

CAMMAROTA, M.; BARROS, D. M.; VIANNA, M. R. M.; et al. The transition from memory retrieval to extinction. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 76, p. 573–582, 2004. Academia Brasileira de Ciências. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0001-37652004000300011>. Acesso em: 26 dez. 2021.

CARBONARO, T. M.; GATCH, M. B. Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. **Brain Research Bulletin**, v. 126, n. Pt 1, p. 74–88, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.04.016>. Acesso em: 26 dez. 2021.

CARHART-HARRIS, R. L.; GOODWIN, G. M. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 42, n. 11, p. 2105–2113, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/npp.2017.84>. Acesso em: 26 dez. 2021.

CASSINI, L. F.; FLAVELL, C. R.; AMARAL, O. B.; LEE, J. L. C. On the transition from reconsolidation to extinction of contextual fear memories. **Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)**, v. 24, n. 9, p. 392–399, 2017. Disponível em: <http://www.learnmem.org/cgi/doi/10.1101/lm.045724.117>. Acesso em: 26 dez. 2021.

DE CASTRO-NETO, E. F.; DA CUNHA, R. H.; DA SILVEIRA, D. X.; et al. Changes in aminoacidergic and monoaminergic neurotransmission in the hippocampus and amygdala of rats after ayahuasca ingestion. **World Journal of Biological Chemistry**, v. 4, n. 4, p. 141–147, 2013. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.4331/wjbc.v4.i4.141>. Acesso em: 26 dez. 2021.

CATLOW, B.; SONG, S.; PAREDES, P.; KIRSTEIN, C.; SANCHEZ-RAMOS, J. Effects of psilocybin on hippocampal neurogenesis and extinction of trace fear conditioning. **Experimental brain research**, v. 228, n. 4, 2013. Exp Brain Res. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3579-0>. Acesso em: 16 out. 2021.

CHRISTIANSEN, D. M.; BERKE, E. T. Gender- and Sex-Based Contributors to Sex Differences in PTSD. **Current Psychiatry Reports**, v. 22, n. 4, p. 19, 2020.

COLAÇO, C. S.; ALVES, S. S.; NOLLI, L. M.; et al. Toxicity of ayahuasca after 28 days daily exposure and effects on monoamines and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in

brain of Wistar rats. **Metabolic Brain Disease**, v. 35, n. 5, p. 739–751, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00547-w>. Acesso em: 26 dez. 2021.

COSTA, M.C.M.; FIGUEIREDO, M.C.; CAZENAVE, S.O.S. Ayahuasca: Uma abordagem toxicológica do uso ritualístico. **Revista Psiquiatria Clínica**, 32 (6); p.310-318, 2005.

DAKIC, V.; MINARDI NASCIMENTO, J.; COSTA SARTORE, R.; et al. Short term changes in the proteome of human cerebral organoids induced by 5-MeO-DMT. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 12863, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12779-5>. Acesso em: 26 dez. 2021.

DASKALAKIS, N. P.; RIJAL, C. M.; KING, C.; HUCKINS, L. M.; RESSLER, K. J. Recent Genetics and Epigenetics Approaches to PTSD. **Current Psychiatry Reports**, v. 20, n. 5, p. 30, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0898-7>. Acesso em: 26 dez. 2021.

DAVIDSON, J.; PEARLSTEIN, T.; LONDBORG, P.; et al. Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study. **The American Journal of Psychiatry**, v. 158, n. 12, p. 1974–1981, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.12.1974>. Acesso em: 14 mar. 2022.

DE DEURWAERDÈRE, P.; DI GIOVANNI, G. Serotonin in Health and Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 10, p. E3500, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21103500>. Acesso em: 26 dez. 2021.

DE OLIVEIRA SILVEIRA, G.; GUIMARÃES DOS SANTOS, R.; REBELLO LOURENÇO, F.; et al. Stability Evaluation of DMT and Harmala Alkaloids in Ayahuasca Tea Samples. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 9, p. E2072, 2020.

DE ROSSO, V. A ayahuasca reduz as vocalizações ultrassônicas de 50 kHz subtipo trill e a hiperlocomação induzidos por lisdexanfetamina em ratos. 35 f. Monografia de graduação (Medicina) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2018.

DEBIEC, J.; LEDOUX, J. E. Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. **Neuroscience**, v. 129, n. 2, p. 267–272, 2004.

DEBIEC, J.; LEDOUX, J. E.; NADER, K. Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus. **Neuron**, v. 36, n. 3, p. 527–538, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)01001-2](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01001-2). Acesso em: 26 dez. 2021.

DENARDO, L. A.; LIU, C. D.; ALLEN, W. E.; et al. Temporal evolution of cortical ensembles promoting remote memory retrieval. **Nature Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 460–469, 2019.

DOLAN, R. J. The human amygdala and orbital prefrontal cortex in behavioural regulation. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 362, n. 1481, p. 787–799, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2088>. Acesso em: 26 dez. 2021.

DOMÍNGUEZ-CLAVÉ, E.; SOLER, J.; ELICES, M.; et al. Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. **Brain research bulletin**, v. 126, n. Pt 1, 2016. Brain Res Bull.

DORRI, M.; MOZAFARI BAZARGANY, M. H.; KHODAPARAST, Z.; et al. Psychological problems and reduced health-related quality of life in the COVID-19 survivors. **Journal of Affective Disorders Reports**, v. 6, p. 100248, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100248>. Acesso em: 26 dez. 2021.

DOS SANTOS CORRÊA, M.; VAZ, B. D. S.; MENEZES, B. S.; et al. Corticosterone differentially modulates time-dependent fear generalization following mild or moderate fear conditioning training in rats. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 184, p. 107487, 2021.

DOS SANTOS, R. G.; OSÓRIO, F. L.; CRIPPA, J. A. S.; HALLAK, J. E. C. Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: a systematic literature review of animal and human studies. **Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)**, v. 38, n. 1, p. 65–72, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2015-1701>. Acesso em: 26 dez. 2021.

DUCLOT, F.; PEREZ-TABOADA, I.; WRIGHT, K. N.; KABBAJ, M. Prediction of individual differences in fear response by novelty seeking, and disruption of contextual fear memory reconsolidation by ketamine. **Neuropharmacology**, v. 109, p. 293–305, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.06.022>. Acesso em: 26 dez. 2021.

DUDAI, Y. The restless engram: consolidations never end. **Annual Review of Neuroscience**, v. 35, p. 227–247, 2012.

DUVARCI, S.; NADER, K. Characterization of fear memory reconsolidation. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 24, n. 42, p. 9269–9275, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2971-04.2004>. Acesso em: 26 dez. 2021.

EHRlich, I.; HUMEAU, Y.; GRENIER, F.; et al. Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory. **Neuron**, v. 62, n. 6, p. 757–771, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.05.026>. Acesso em: 26 dez. 2021.

EISENBERG, M.; KOBILO, T.; BERMAN, D. E.; DUDAI, Y. Stability of retrieved memory: inverse correlation with trace dominance. **Science (New York, N.Y.)**, v. 301, n. 5636, p. 1102–1104, 2003.

FÁBREGAS, J. M.; GONZÁLEZ, D.; FONDEVILA, S.; et al. Assessment of addiction severity among ritual users of ayahuasca. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 111, n. 3, p. 257–261, 2010.

FANSELOW, M. S.; KIM, J. J. Acquisition of contextual Pavlovian fear conditioning is blocked by application of an NMDA receptor antagonist D,L-2-amino-5-phosphonovaleric acid to the basolateral amygdala. **Behavioral Neuroscience**, v. 108, n. 1, p. 210–212, 1994.

FANSELOW, M. S.; POULOS, A. M. The neuroscience of mammalian associative learning. **Annual Review of Psychology**, v. 56, p. 207–234, 2005.

FARZIN, D.; MANSOURI, N. Antidepressant-like effect of harmaline and other beta-carbolines in the mouse forced swim test. **European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 5, p. 324–328, 2006.

FAVARO, V. M.; YONAMINE, M.; SOARES, J. C. K.; OLIVEIRA, M. G. M. Effects of Long-Term Ayahuasca Administration on Memory and Anxiety in Rats. **PloS One**, v. 10, n. 12, p. e0145840, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145840>. Acesso em: 26 dez. 2021.

FEDER, A.; COSTI, S.; RUTTER, S. B.; et al. A Randomized Controlled Trial of Repeated Ketamine Administration for Chronic Posttraumatic Stress Disorder. **The American Journal of Psychiatry**, v. 178, n. 2, p. 193–202, 2021.

FEDER, A.; PARIDES, M. K.; MURROUGH, J. W.; et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. **JAMA psychiatry**, v. 71, n. 6, p. 681–688, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.62>. Acesso em: 26 dez. 2021.

FEDUCCIA, A. A.; MITHOEFER, M. C. MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 84, n. Pt A, p. 221–228, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.003>. Acesso em: 26 dez. 2021.

FENDT, M.; FANSELOW, M. S. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 23, n. 5, p. 743–760, 1999.

FERNANDEZ, S. P.; MUZERELLE, A.; SCOTTO-LOMASSESE, S.; et al. Constitutive and Acquired Serotonin Deficiency Alters Memory and Hippocampal Synaptic Plasticity. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 42, n. 2, p. 512–523, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/npp.2016.134>. Acesso em: 26 dez. 2021.

FLORY, J. D.; YEHUDA, R. Comorbidity between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder: alternative explanations and treatment considerations. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 17, n. 2, p. 141–150, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.2/jflory>. Acesso em: 26 dez. 2021.

FONZO, G. A.; SIMMONS, A. N.; THORP, S. R.; et al. Exaggerated and disconnected insular-amygdalar blood oxygenation level-dependent response to threat-related emotional faces in women with intimate-partner violence posttraumatic stress disorder. **Biological Psychiatry**, v. 68, n. 5, p. 433–441, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.028>. Acesso em: 26 dez. 2021.

FORTUNATO, J. J.; RÉUS, G. Z.; KIRSCH, T. R.; et al. Acute harmaline administration induces antidepressant-like effects and increases BDNF levels in the rat hippocampus. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 33, n. 8, p. 1425–

1430, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.07.021>. Acesso em: 26 dez. 2021.

FRANKLAND, P. W.; DING, H.-K.; TAKAHASHI, E.; et al. Stability of recent and remote contextual fear memory. **Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)**, v. 13, n. 4, p. 451–457, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/lm.183406>. Acesso em: 26 dez. 2021.

FRANZEN, J. M.; GIACHERO, M.; BERTOGLIO, L. J. Dissociating retrieval-dependent contextual aversive memory processes in female rats: Are there cycle-dependent differences? **Neuroscience**, v. 406, p. 542–553, 2019.

FRECSKA, E.; BOKOR, P.; WINKELMAN, M. The Therapeutic Potentials of Ayahuasca: Possible Effects against Various Diseases of Civilization. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, p. 35, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00035>. Acesso em: 26 dez. 2021.

FUCHS, E.; GOULD, E. Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications. **The European Journal of Neuroscience**, v. 12, n. 7, p. 2211–2214, 2000.

FURINI, C.; MYSKIW, J.; IZQUIERDO, I. The learning of fear extinction. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 47, p. 670–683, 2014.

GAZARINI, L.; STERN, C. A. J.; CAROBREZ, A. P.; BERTOGLIO, L. J. Enhanced noradrenergic activity potentiates fear memory consolidation and reconsolidation by differentially recruiting α 1- and β -adrenergic receptors. **Learning & Memory**, v. 20, n. 4, p. 210–219, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/lm.030007.112>. Acesso em: 26 dez. 2021.

GAZARINI, L.; STERN, C. A. J.; PIORNEDO, R. R.; TAKAHASHI, R. N.; BERTOGLIO, L. J. PTSD-like memory generated through enhanced noradrenergic activity is mitigated by a dual step pharmacological intervention targeting its reconsolidation. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 1, p. pyu026, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu026>. Acesso em: 26 dez. 2021.

GAZARINI, L.; STERN, C. A.; TAKAHASHI, R. N.; BERTOGLIO, L. J. Interactions of Noradrenergic, Glucocorticoid and Endocannabinoid Systems Intensify and Generalize Fear Memory Traces. **Neuroscience**, p. S0306- 4522(21)00479–6, 2021.

GEORGE, D. R.; HANSON, R.; WILKINSON, D.; GARCIA-ROMEY, A. Ancient Roots of Today's Emerging Renaissance in Psychedelic Medicine. **Culture, Medicine and Psychiatry**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11013-021-09749-y>. Acesso em: 26 dez. 2021.

GHOSH, S.; CHATTARJI, S. Neuronal encoding of the switch from specific to generalized fear. **Nature Neuroscience**, v. 18, n. 1, p. 112–120, 2015.

GIANFRATTI, B.; TABACH, R.; SAKALEM, M. E.; et al. Ayahuasca blocks ethanol preference in an animal model of dependence and shows no acute toxicity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 285, p. 114865, 2021.

- GISQUET-VERRIER, P.; RICCIO, D. C. Memory reactivation effects independent of reconsolidation. **Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)**, v. 19, n. 9, p. 401–409, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/lm.026054.112>. Acesso em: 26 dez. 2021.
- GOLIER, J.; YEHUDA, R. Neuropsychological processes in post-traumatic stress disorder. **The Psychiatric Clinics of North America**, v. 25, n. 2, p. 295–315, vi, 2002.
- GONZALEZ, M. C.; RADISKE, A.; CAMMAROTA, M. On the Involvement of BDNF Signaling in Memory Reconsolidation. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 13, p. 383, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00383>. Acesso em: 26 dez. 2021.
- GRAY, R.; BUDDEN-POTTS, D.; BOURKE, F. Reconsolidation of Traumatic Memories for PTSD: A randomized controlled trial of 74 male veterans. **Psychotherapy Research: Journal of the Society for Psychotherapy Research**, v. 29, n. 5, p. 621–639, 2019.
- GROB, C.S. et al. Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. **Journal Nervous Mental Disease**, v.184, p.86-94, 1996.
- GROB, C. Ayahuasca: The Psychology of Ayahuasca. In: METZNER, R. **The Ayahuasca Experience: A Sourcebook on the Sacred Vine of Spirits**. 3^a ed. Rochester, Vermont: Park Street Press, Cap. 2, p. 63-93, 2014.
- GROSSBERG, S. Acetylcholine Neuromodulation in Normal and Abnormal Learning and Memory: Vigilance Control in Waking, Sleep, Autism, Amnesia and Alzheimer's Disease. **Frontiers in Neural Circuits**, v. 11, p. 82, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00082>. Acesso em: 26 dez. 2021.
- HAGSÄTER, S. M.; PETTERSSON, R.; PETTERSSON, C.; et al. A Complex Impact of Systemically Administered 5-HT_{2A} Receptor Ligands on Conditioned Fear. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 9, p. 749–757, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab040>. Acesso em: 26 dez. 2021.
- HAKE, H.; DAVIS, J.; WOOD, R.; et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) impairs the extinction and reconsolidation of fear memory in rats. **Physiology & behavior**, v. 199, 2019. *Physiol Behav.* Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.12.007>. Acesso em: 16 out. 2021.
- HAMILL, J.; HALLAK, J.; DURSUN, S. M.; BAKER, G. Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness. **Current Neuropharmacology**, v. 17, n. 2, p. 108–128, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180125095902>. Acesso em: 16 out. 2021.
- HARNETT, N. G.; GOODMAN, A. M.; KNIGHT, D. C. PTSD-related neuroimaging abnormalities in brain function, structure, and biochemistry. **Experimental Neurology**, v. 330, p. 113331, 2020.
- HITORA-IMAMURA, N.; MIURA, Y.; TESHIROGI, C.; et al. Prefrontal dopamine regulates fear reinstatement through the downregulation of extinction circuits. **eLife**, v. 4, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.7554/eLife.08274>. Acesso em: 16 out. 2021.

HOSKINS, M.; PEARCE, J.; BETHELL, A.; et al. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, v. 206, n. 2, p. 93–100, 2015.

HOSKINS, M. D.; SINNERTON, R.; NAKAMURA, A.; et al. Pharmacological-assisted Psychotherapy for Post-Traumatic Stress Disorder: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Psychotraumatology**, v. 12, n. 1, p. 1853379.

IMEL, Z. E.; LASKA, K.; JAKUPCAK, M.; SIMPSON, T. L. Meta-analysis of dropout in treatments for posttraumatic stress disorder. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, v. 81, n. 3, p. 394–404, 2013.

INSERRA, A. Hypothesis: The Psychedelic Ayahuasca Heals Traumatic Memories via a Sigma 1 Receptor-Mediated Epigenetic-Mnemonic Process. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 330, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00330>. Acesso em: 14 dez. 2021.

IZQUIERDO A, WELLMAN CL, HOLMES A. Brief uncontrollable stress causes dendritic retraction in infralimbic cortex and resistance to fear extinction in mice. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 26, n. 21, 2006. J Neurosci. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0474-06.2006>. Acesso em: 17 dez. 2021.

IZQUIERDO, I. **Memória**. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

IZQUIERDO, I. The Art of Forgetting. In: I. Izquierdo (Org.); **The Art of Forgetting**. p.7–60, 2015. Cham: Springer International Publishing. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-06716-2_2. Acesso em: 7 dez. 2021.

IZQUIERDO, I.; DA CUNHA, C.; ROSAT, R.; et al. Neurotransmitter receptors involved in post-training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. **Behavioral and Neural Biology**, v. 58, n. 1, p. 16–26, 1992.

IZQUIERDO, I.; FURINI, C. R. G.; MYSKIW, J. C. Fear Memory. **Physiological Reviews**, v. 96, n. 2, p. 695–750, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2015>. Acesso em: 7 dez. 2021.

JARDIM, A. V.; JARDIM, D. V.; CHAVES, B. R.; et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for victims of sexual abuse with severe post-traumatic stress disorder: an open label pilot study in Brazil. **Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)**, v. 43, n. 2, p. 181–185, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0980>. Acesso em: 26 dez. 2021.

JAROME, T. J.; FERRARA, N. C.; KWAPIS, J. L.; HELMSTETTER, F. J. Contextual Information Drives the Reconsolidation-Dependent Updating of Retrieved Fear Memories. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 40, n. 13, p. 3044–3052, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.161>. Acesso em: 26 dez. 2021.

JEROME, L.; FEDUCCIA, A. A.; WANG, J. B.; et al. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. **Psychopharmacology**, v. 237, n. 8, p. 2485–2497, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05548-2>. Acesso em: 14 mar. 2022.

JETLY, R.; HEBER, A.; FRASER, G.; BOISVERT, D. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. **Psychoneuroendocrinology**, v. 51, p. 585–588, 2015.

JOHANSEN, J. P.; CAIN, C. K.; OSTROFF, L. E.; LEDOUX, J. E. Molecular mechanisms of fear learning and memory. **Cell**, v. 147, n. 3, p. 509–524, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.009>. Acesso em: 26 dez. 2021.

JOVANOVIĆ, T.; KAZAMA, A.; BACHEVALIER, J.; DAVIS, M. Impaired safety signal learning may be a biomarker of PTSD. **Neuropharmacology**, v. 62, n. 2, p. 695–704, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.02.023>. Acesso em: 26 dez. 2021.

KARL, A.; SCHAEFER, M.; MALTA, L. S.; et al. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 30, n. 7, p. 1004–1031, 2006.

KEISER, M. J.; SETOLA, V.; IRWIN, J. J.; et al. Predicting new molecular targets for known drugs. **Nature**, v. 462, n. 7270, p. 175–181, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature08506>. Acesso em: 26 dez. 2021.

KESSLER, R. C.; CHIU, W. T.; DEMLER, O.; MERIKANGAS, K. R.; WALTERS, E. E. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Archives of General Psychiatry**, v. 62, n. 6, p. 617–627, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.617>. Acesso em: 26 dez. 2021.

KESSLER, R. C.; SONNEGA, A.; BROMET, E.; HUGHES, M.; NELSON, C. B. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. **Archives of General Psychiatry**, v. 52, n. 12, p. 1048–1060, 1995.

KIDA, S. Reconsolidation/destabilization, extinction and forgetting of fear memory as therapeutic targets for PTSD. **Psychopharmacology**, v. 236, n. 1, p. 49–57, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5086-2>. Acesso em: 26 dez. 2021.

KIM, W. B.; CHO, J.-H. Encoding of contextual fear memory in hippocampal-amygdala circuit. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1382, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15121-2>. Acesso em: 26 dez. 2021.

KIRKPATRICK, H.; HELLER, G. Post-traumatic stress disorder: theory and treatment update. **International journal of psychiatry in medicine**, v. 47, n. 4, 2014. Int J Psychiatry Med. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25084856/>>. Acesso em: 1/12/2021.

KIRTLEY, A.; THOMAS, K. L. The exclusive induction of extinction is gated by BDNF. **Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)**, v. 17, n. 12, p. 612–619, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/lm.1877010>. Acesso em: 26 dez. 2021.

KITAYAMA, N.; VACCARINO, V.; KUTNER, M.; WEISS, P.; BREMNER, J. D. Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 88, n. 1, p. 79–86, 2005.

KOENIGS, M.; GRAFMAN, J. Posttraumatic stress disorder: the role of medial prefrontal cortex and amygdala. **The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry**, v. 15, n. 5, p. 540–548, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1073858409333072>. Acesso em: 26 dez. 2021.

KREDIET, E.; BOSTOEN, T.; BREEKSEMA, J.; et al. Reviewing the Potential of Psychedelics for the Treatment of PTSD. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 6, p. 385–400, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa018>. Acesso em: 26 dez. 2021.

LABATE, B. C. ; Feeney, K. Ayahuasca and the process of regulation in Brazil and 584 internationally: implications and challenges. **International Journal of Drug Policy**, 23, 154–161, 2012.

LABATE, B. C. A reinvenção do uso da ayahuasca nos centros urbanos. Dissertação de mestrado em Antropologia Social, Unicamp, 2000. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/279073>. Acesso em: 14 dez. 2021.

LATTAL, K. M.; ABEL, T. Behavioral impairments caused by injections of the protein synthesis inhibitor anisomycin after contextual retrieval reverse with time. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 13, p. 4667–4672, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.0306546101>. Acesso em: 26 dez. 2021.

LEDOUX, J. E. Emotion circuits in the brain. **Annual Review of Neuroscience**, v. 23, p. 155–184, 2000.

LEE, J. L. C. Reconsolidation: maintaining memory relevance. **Trends in Neurosciences**, v. 32, n. 8, p. 413–420, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.05.002>. Acesso em: 26 dez. 2021.

LEE, J. L. C.; EVERITT, B. J.; THOMAS, K. L. Independent cellular processes for hippocampal memory consolidation and reconsolidation. **Science (New York, N.Y.)**, v. 304, n. 5672, p. 839–843, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1095760>. Acesso em: 26 dez. 2021.

LEE, J. L. C.; FLAVELL, C. R. Inhibition and enhancement of contextual fear memory destabilization. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 8, p. 144, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00144>. Acesso em: 26 dez. 2021.

LEE, J. L. C.; NADER, K.; SCHILLER, D. An Update on Memory Reconsolidation Updating. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 21, n. 7, p. 531–545, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.04.006>. Acesso em: 26 dez. 2021.

LEE, D. J.; SCHNITZLEIN, C. W.; WOLF, J. P.; et al. Psychotherapy versus pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: systemic review and meta-analyses to determine first-line treatments. **Depression and Anxiety**, v. 33, n. 9, p. 792–806, 2016.

LEE, SUE-HYUN; CHOI, J.-H.; LEE, N.; et al. Synaptic protein degradation underlies destabilization of retrieved fear memory. **Science (New York, N.Y.)**, v. 319, n. 5867, p. 1253–1256, 2008.

LESUIS, S. L.; BROSENS, N.; IMMERZEEL, N.; et al. Glucocorticoids Promote Fear Generalization by Increasing the Size of a Dentate Gyrus Engram Cell Population. **Biological Psychiatry**, BPS 90/7Pharmacologic Prevention and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder., v. 90, n. 7, p. 494–504, 2021.
Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.04.010>. Acesso em: 26 dez. 2021.

LIBÂNIO, T. C.; EUFRÁSIO, R. A.; NIIGAKI, S. S.; et al. Harmine impairs memory performance of treated rats and nontreated cagemates. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/pha0000525>. Acesso em: 26 dez. 2021.

LISBOA, S. F.; VILA-VERDE, C.; ROSA, J.; et al. Tempering aversive/traumatic memories with cannabinoids: a review of evidence from animal and human studies. **Psychopharmacology**, v. 236, n. 1, p. 201–226, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5127-x>. Acesso em: 26 dez. 2021.

LIU, H.; PETUKHOVA, M. V.; SAMPSON, N. A.; et al. Association of DSM-IV Posttraumatic Stress Disorder With Traumatic Experience Type and History in the World Health Organization World Mental Health Surveys. **JAMA psychiatry**, v. 74, n. 3, p. 270–281, 2017.
Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3783>. Acesso em: 26 dez. 2021.

LIU, W.Z.; HUANG, B.W.; YOU, W.J.; et al. Harmine enhances GABAergic transmission onto basoamygdala projection neurons in mice. **Brain Research Bulletin**, v. 137, p. 294–300, 2018.

LOIZAGA-VELDER, A.; VERRES, R. Therapeutic effects of ritual ayahuasca use in the treatment of substance dependence--qualitative results. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 46, n. 1, p. 63–72, 2014.

LY, C.; GREB, A. C.; CAMERON, L. P.; et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. **Cell reports**, v. 23, n. 11, p. 3170–3182, 2018.
Disponível em: <https://doi.org/10.1001/10.1016/j.celrep.2018.05.022>. Acesso em: 26 dez. 2021.

LYNCH, M. A. Long-term potentiation and memory. **Physiological Reviews**, v. 84, n. 1, p. 87–136, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2003>. Acesso em: 26 dez. 2021.

MAREN, S. Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. **Annual Review of Neuroscience**, v. 24, p. 897–931, 2001.

MAREN, S.; AHARONOV, G.; STOTE, D. L.; FANSELOW, M. S. N-methyl-D-aspartate receptors in the basolateral amygdala are required for both acquisition and expression of conditional fear in rats. **Behavioral Neuroscience**, v. 110, n. 6, p. 1365–1374, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1037//0735-7044.110.6.1365>. Acesso em: 26 dez. 2021.

MARTÍNEZ-MORENO, A.; RODRÍGUEZ-DURÁN, L. F.; ESCOBAR, M. L. Late Protein Synthesis-Dependent Phases in CTA Long-Term Memory: BDNF Requirement. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 5, p. 61, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00061>. Acesso em: 26 dez. 2021.

MCGAUGH, J. L. Memory--a century of consolidation. **Science (New York, N.Y.)**, v. 287, n. 5451, p. 248–251, 2000.

MCGAUGH, J. L. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. **Annual Review of Neuroscience**, v. 27, p. 1–28, 2004.

McKENNA, D.J., Ayahuasca: An Ethnopharmacology History. In: METZNER, R. **The Ayahuasca Experience: A Sourcebook on the Sacred Vine of Spirits**. 3ª ed. Rochester, Vermont: Park Street Press, Cap. 1, p.40-62, 2014.

MERLO, E.; FREUDENTHAL, R.; MALDONADO, H.; ROMANO, A. Activation of the transcription factor NF-kappaB by retrieval is required for long-term memory reconsolidation. **Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)**, v. 12, n. 1, p. 23–29, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/lm.82705>. Acesso em: 26 dez. 2021.

METZNER, R. **The Ayahuasca Experience: A Sourcebook on the Sacred Vine of Spirits**. 3ª ed. Rochester, Vermont: Park Street Press, 2014.

MILAD, M. R.; PITMAN, R. K.; ELLIS, C. B.; et al. Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder. **Biological Psychiatry**, v. 66, n. 12, p. 1075–1082, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.06.026>. Acesso em: 26 dez. 2021.

MILLER, M.J., ALBARRACIN-JORDAN, J., MOORE, CAPRILES, J.M. Chemical evidence for the use of multiple psychotropic plants in a 1,000-year-old ritual bundle from South America. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. 116, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1902174116>. Acesso em: 26 dez. 2021.

MITCHELL, J. M.; BOGENSCHUTZ, M.; LILIENSTEIN, A.; et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. **Nature Medicine**, v. 27, n. 6, p. 1025–1033, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>. Acesso em: 26 dez. 2021.

MITHOEFER, M. C.; MITHOEFER, A. T.; FEDUCCIA, A. A.; et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. **The Lancet. Psychiatry**, v. 5, n. 6, p. 486–497, 2018.

MITHOEFER, M. C.; WAGNER, M. T.; MITHOEFER, A. T.; et al. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or

drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. **Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 27, n. 1, p. 28–39, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881112456611>. Acesso em: 26 dez. 2021.

MITHOEFER, M. C.; WAGNER, M. T.; MITHOEFER, A. T.; JEROME, L.; DOBLIN, R. The safety and efficacy of {+/-}3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. **Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 25, n. 4, p. 439–452, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881110378371>. Acesso em: 26 dez. 2021.

MORALES-GARCIA, J. A.; CALLEJA-CONDE, J.; LOPEZ-MORENO, J. A.; et al. N,N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea ayahuasca, regulates adult neurogenesis in vitro and in vivo. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 331, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01011-0>. Acesso em: 26 dez. 2021.

MORENA, M.; ROOZENDAAL, B.; TREZZA, V.; et al. Endogenous cannabinoid release within prefrontal-limbic pathways affects memory consolidation of emotional training. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 111, n. 51, p. 18333–18338, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1420285111>. Acesso em: 26 dez. 2021.

MURNANE, K. S. The renaissance in psychedelic research: What do preclinical models have to offer. **Progress in Brain Research**, v. 242, p. 25–67, 2018.

MURNANE, K. S. Serotonin 2A Receptors are a Stress Response System: Implications for Post-Traumatic Stress Disorder. **Behavioural pharmacology**, v. 30, n. 2-, p. 151–162, 2019. MYERS, K. M.; DAVIS, M. Mechanisms of fear extinction. **Molecular Psychiatry**, v. 12, n. 2, p. 120–150, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000459>. Acesso em: 26 dez. 2021.

NADER, K.; HARDT, O. A single standard for memory: the case for reconsolidation. **Nature Reviews. Neuroscience**, v. 10, n. 3, p. 224–234, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrn2590>. Acesso em: 26 dez. 2021.

NADER, K.; SCHAFE, G. E.; LE DOUX, J. E. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. **Nature**, v. 406, n. 6797, p. 722–726, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/35021052>. Acesso em: 26 dez. 2021.

NARANJO, P. Hallucinogenic Plant use and Related Indigenous Belief Systems in the Ecuadorian Amazon. **Journal of Ethnopharmacology**. Netherlands, 1, p.121-145, 1979.

NEUMEISTER, A.; NORMANDIN, M. D.; PIETRZAK, R. H.; et al. Elevated brain cannabinoid CB1 receptor availability in post-traumatic stress disorder: a positron emission tomography study. **Molecular Psychiatry**, v. 18, n. 9, p. 1034–1040, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/mp.2013.61>. Acesso em: 26 dez. 2021.

NEUMEISTER, A.; SEIDEL, J.; RAGEN, B. J.; PIETRZAK, R. H. Translational Evidence for a Role of Endocannabinoids in the Etiology and Treatment of Posttraumatic Stress

Disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v. 0, p. 577–584, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.10.012>. Acesso em: 26 dez. 2021.

NORBURY, A.; RUTTER, S. B.; COLLINS, A. B.; et al. Neuroimaging correlates and predictors of response to repeated-dose intravenous ketamine in PTSD: preliminary evidence. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 46, n. 13, p. 2266–2277, 2021.

OAKLEY, L. D.; KUO, W.-C.; KOWALKOWSKI, J. A.; PARK, W. Meta-Analysis of Cultural Influences in Trauma Exposure and PTSD Prevalence Rates. **Journal of Transcultural Nursing: Official Journal of the Transcultural Nursing Society**, v. 32, n. 4, p. 412–424, 2021.

O'DOHERTY, D. C. M.; CHITTY, K. M.; SADDIQUI, S.; BENNETT, M. R.; LAGOPOULOS, J. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder. **Psychiatry Research**, v. 232, n. 1, p. 1–33, 2015.

ÖGREN, S. O.; ERIKSSON, T. M.; ELVANDER-TOTTIE, E.; et al. The role of 5-HT(1A) receptors in learning and memory. **Behavioural Brain Research**, v. 195, n. 1, p. 54–77, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.02.023>. Acesso em: 26 dez. 2021.

OLIVEIRA, C. D. R.; MOREIRA, C. Q.; DE SÁ, L. R. M.; SPINOSA, H. DE S.; YONAMINE, M. Maternal and developmental toxicity of ayahuasca in Wistar rats. **Birth Defects Research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology**, v. 89, n. 3, p. 207–212, 2010.

OLIVEIRA-LIMA, A. J.; SANTOS, R.; HOLLAIS, A. W.; et al. Effects of ayahuasca on the development of ethanol-induced behavioral sensitization and on a post-sensitization treatment in mice. **Physiology & Behavior**, v. 142, p. 28–36, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.01.032>. Acesso em: 26 dez. 2021.

ORSINI, C. A.; MAREN, S. Neural and cellular mechanisms of fear and extinction memory formation. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 36, n. 7, p. 1773–1802, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.014>. Acesso em: 26 dez. 2021.

OSÓRIO, F. DE L.; SANCHES, R. F.; MACEDO, L. R.; et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. **Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)**, v. 37, n. 1, p. 13–20, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1496>. Acesso em: 26 dez. 2021.

OT'ALORA G, M.; GRIGSBY, J.; POULTER, B.; et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. **Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 32, n. 12, p. 1295–1307, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881118806297>. Acesso em: 26 dez. 2021.

PALHANO-FONTES, F.; BARRETO, D.; ONIAS, H.; et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled

trial. **Psychological Medicine**, v. 49, n. 4, p. 655–663, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0033291718001356>. Acesso em: 26 dez. 2021.

PAVLOV (1927), P. I. Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. **Annals of Neurosciences**, v. 17, n. 3, p. 136–141, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.5214/ans.0972-7531.1017309>. Acesso em: 26 dez. 2021.

PERCIE DU SERT, N.; HURST, V.; AHLUWALIA, A.; et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. **British Journal of Pharmacology**, v. 177, n. 16, p. 3617–3624, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>. Acesso em: 26 dez. 2021.

PERKINS, D.; SARRIS, J.; ROSSELL, S.; et al. Medicinal psychedelics for mental health and addiction: Advancing research of an emerging paradigm. **The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 55, n. 12, p. 1127–1133, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0004867421998785>. Acesso em: 26 dez. 2021.

PHILIPPENS, I., DRAAISMA, L., BAAREND, G., KRUGERS, H. J., & VERMETTEN, E. Ketamine treatment upon memory retrieval reduces fear memory in marmoset monkeys. **European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 50, 2021. *Eur Neuropsychopharmacol*. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.04.004>. Acesso em: 14 dez. 2021.

PIC-TAYLOR, A.; DA MOTTA, L. G.; DE MORAIS, J. A.; et al. Behavioural and neurotoxic effects of ayahuasca infusion (*Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis*) in female Wistar rat. **Behavioural Processes**, v. 118, p. 102–110, 2015.

PRZYBYSLAWSKI, J.; SARA, S. J. Reconsolidation of memory after its reactivation. **Behavioural Brain Research**, v. 84, n. 1–2, p. 241–246, 1997.

DE QUERVAIN, D.; SCHWABE, L.; ROOZENDAAL, B. Stress, glucocorticoids and memory: implications for treating fear-related disorders. **Nature Reviews. Neuroscience**, v. 18, n. 1, p. 7–19, 2017.

RADISKE, A.; ROSSATO, J. I.; KÖHLER, C. A.; et al. Requirement for BDNF in the reconsolidation of fear extinction. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 35, n. 16, p. 6570–6574, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4093-14.2015>. Acesso em: 26 dez. 2021.

RAFIQ, S.; BATTOOL, Z.; LIAQUAT, L.; HAIDER, S. Blockade of muscarinic receptors impairs reconsolidation of older fear memory by decreasing cholinergic neurotransmission: A study in rat model of PTSD. **Life Sciences**, v. 256, p. 118014, 2020.

RAYMUNDI, A. M.; DA SILVA, T. R.; SOHN, J. M. B.; BERTOGLIO, L. J.; STERN, C. A. Effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on aversive memories and anxiety: a review from human studies. **BMC psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 420, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02813-8>. Acesso em: 26 dez. 2021.

RAYMUNDI, A. M.; DA SILVA, T. R.; ZAMPRONIO, A. R.; et al. A time-dependent contribution of hippocampal CB1, CB2 and PPAR γ receptors to cannabidiol-induced

disruption of fear memory consolidation. **British Journal of Pharmacology**, v. 177, n. 4, p. 945–957, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bph.14895>. Acesso em: 26 dez. 2021.

REIFF, C. M.; RICHMAN, E. E.; NEMEROFF, C. B.; et al. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. **The American Journal of Psychiatry**, v. 177, n. 5, p. 391–410, 2020.

RESCORLA, R. A. Experimental extinction. **Handbook of contemporary learning theories**. p.119–154, 2001. Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
RESCORLA, R. A. Spontaneous recovery. **Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)**, v. 11, n. 5, p. 501–509, 2004.

RESCORLA, R. A.; HETH, C. D. Reinstatement of fear to an extinguished conditioned stimulus. **Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes**, v. 1, n. 1, p. 88–96, 1975.

RIBA, J.; RODRÍGUEZ-FORNELLS, A.; URBANO, G.; et al. Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers. **Psychopharmacology**, v. 154, n. 1, p. 85–95, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s002130000606>. Acesso em: 26 dez. 2021.

RIBA, J.; ROMERO, S.; GRASA, E.; et al. Increased frontal and paralimbic activation following ayahuasca, the pan-Amazonian inebriant. **Psychopharmacology**, v. 186, n. 1, p. 93–98, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0358-7>. Acesso em: 26 dez. 2021.

RODRIGUES, A. V.; ALMEIDA, F. J.; VIEIRA-COELHO, M. A. Dimethyltryptamine: Endogenous Role and Therapeutic Potential. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 51, n. 4, p. 299–310, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1602291>. Acesso em: 26 dez. 2021.

ROGAN, M. T.; STÄUBLI, U. V.; LEDOUX, J. E. Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. **Nature**, v. 390, n. 6660, p. 604–607, 1997.

ROOZENDAAL, B.; MCEWEN, B. S.; CHATTARJI, S. Stress, memory and the amygdala. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 6, p. 423–433, 2009.

ROOZENDAAL, B.; MCGAUGH, J. L. Glucocorticoid receptor agonist and antagonist administration into the basolateral but not central amygdala modulates memory storage. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 67, n. 2, p. 176–179, 1997.

ROOZENDAAL, B.; MCGAUGH, J. L. Memory modulation. **Behavioral Neuroscience**, v. 125, n. 6, p. 797–824, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/a0026187>. Acesso em: 26 dez. 2021.

ROSEMAN, L.; NUTT, D. J.; CARHART-HARRIS, R. L. Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 974, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00974>. Acesso em: 26 dez. 2021.

ROULLET, P.; VAIVA, G.; VÉRY, E.; et al. Traumatic memory reactivation with or without propranolol for PTSD and comorbid MD symptoms: a randomised clinical trial. **Neuropsychopharmacology**, v. 46, n. 9, p. 1643–1649, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41386-021-00984-w>. Acesso em: 14 mar. 2022.

RUNYAN, J. D.; DASH, P. K. Inhibition of hippocampal protein synthesis following recall disrupts expression of episodic-like memory in trace conditioning. **Hippocampus**, v. 15, n. 3, p. 333–339, 2005.

SAMARTGIS, J. R.; SCHACHTE, L.; HAZI, A.; CROWE, S. F. Brain-derived neurotrophic factor facilitates memory consolidation and reconsolidation of a weak training stimulus in the day-old chick. **Neuroscience Letters**, v. 516, n. 1, p. 119–123, 2012.

SANCHES, R. F.; DE LIMA OSÓRIO, F.; DOS SANTOS, R. G.; et al. Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression: A SPECT Study. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 36, n. 1, p. 77–81, 2016.

SANDRINI, M.; CARONNI, A.; CORBO, M. Modulating Reconsolidation With Non-invasive Brain Stimulation—Where We Stand and Future Directions. **Frontiers in Psychology**, v. 9, p. 1430, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01430>. Acesso em: 26 dez. 2021.

SANTIAGO, R. M.; TORT, A. B. On the Boundary Conditions of Avoidance Memory Reconsolidation: An Attractor Network Perspective. *127*, 96–109. 2019 **The official journal of the International Neural Network Society**.

SANTOS, R. G.; LANDEIRA-FERNANDEZ, J.; STRASSMAN, R. J.; MOTTA, V.; CRUZ, A. P. M. Effects of ayahuasca on psychometric measures of anxiety, panic-like and hopelessness in Santo Daime members. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 112, n. 3, p. 507–513, 2007.

SCHMIDT, S. D.; FURINI, C. R. G.; ZINN, C. G.; et al. Modulation of the consolidation and reconsolidation of fear memory by three different serotonin receptors in hippocampus. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 142, n. Pt A, p. 48–54, 2017.

SCHWABE, L.; JOËLS, M.; ROOZENDAAL, B.; WOLF, O. T.; OITZL, M. S. Stress effects on memory: an update and integration. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 36, n. 7, p. 1740–1749, 2012.

SEYEDABADI, M.; FAKHFOURI, G.; RAMEZANI, V.; MEHR, S. E.; RAHIMIAN, R. The role of serotonin in memory: interactions with neurotransmitters and downstream signaling. **Experimental Brain Research**, v. 232, n. 3, p. 723–738, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3818-4>. Acesso em: 26 dez. 2021.

SHERIN, J. E.; NEMEROFF, C. B. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 13, n. 3, p. 263–278, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.2/jsherin>. Acesso em: 26 dez. 2021.

SHIN, L. M.; RAUCH, S. L.; PITMAN, R. K. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1071, p. 67–79, 2006.

DA SILVA, F. S.; SILVA, E. A. S.; SOUSA, G. M. DE; et al. Acute effects of ayahuasca in a juvenile non-human primate model of depression. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 41, p. 280–288, 2018. Associação Brasileira de Psiquiatria. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0140> . Acesso em: 26 dez. 2021.

DA SILVA, T. R.; RAYMUNDI, A. M.; BERTOGLIO, L. J.; ANDREATINI, R.; STERN, C. A. Role of prelimbic cortex PKC and PKM ζ in fear memory reconsolidation and persistence following reactivation. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 4076, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60046-x>. Acesso em: 26 dez. 2021.

DA SILVA, T. R.; SOHN, J. M. B.; ANDREATINI, R.; STERN, C. A. The role of prelimbic and anterior cingulate cortices in fear memory reconsolidation and persistence depends on the memory age. **Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)**, v. 27, n. 8, p. 292–300, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/lm.051615.120>. Acesso em: 26 dez. 2021.

DA SILVA, T. R.; TAKAHASHI, R. N.; BERTOGLIO, L. J.; ANDREATINI, R.; STERN, C. A. J. Evidence for an expanded time-window to mitigate a reactivated fear memory by tamoxifen. **European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 26, n. 10, p. 1601–1609, 2016.

SIMMONS, A. N.; MATTHEWS, S. C.; STRIGO, I. A.; et al. Altered amygdala activation during face processing in Iraqi and Afghanistani war veterans. **Biology of Mood & Anxiety Disorders**, v. 1, n. 1, p. 6, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/2045-5380-1-6>. Acesso em: 26 dez. 2021.

SMITH, K. W.; SICIGNANO, D. J.; HERNANDEZ, A. V.; WHITE, C. M. MDMA-Assisted Psychotherapy for Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review With Meta-Analysis. **Journal of Clinical Pharmacology**, 2021.

SMITH, M. E. Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder: a meta-analysis of structural MRI studies. **Hippocampus**, v. 15, n. 6, p. 798–807, 2005.

SOARES, J. C. K.; FORNARI, R. V.; OLIVEIRA, M. G. M. Role of muscarinic M1 receptors in inhibitory avoidance and contextual fear conditioning. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 86, n. 2, p. 188–196, 2006.

SOHN, J. M. B.; DE SOUZA, S. T. F.; RAYMUNDI, A. M.; et al. Persistence of the extinction of fear memory requires late-phase cAMP/PKA signaling in the infralimbic cortex. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 172, p. 107244, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107244>. Acesso em: 26 dez. 2021.

STEMERDING, L. E.; STIBBE, D.; VAN AST, V. A.; KINDT, M. Demarcating the boundary conditions of memory reconsolidation: An unsuccessful replication. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 2285, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06119-5>. Acesso em: 14 mar. 2022.

STERN, C. Efeito do canabidiol sobre a reconsolidação da memória de medo ao contexto: envolvimento dos receptores CB1 do córtex pré-límbico. 136 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis, 2014. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/129217>. Acesso em: 26 dez. 2021.

STERN, C. A. J.; DE CARVALHO, C. R.; BERTOGLIO, L. J.; TAKAHASHI, R. N. Effects of Cannabinoid Drugs on Aversive or Rewarding Drug-Associated Memory Extinction and Reconsolidation. **Neuroscience**, v. 370, p. 62–80, 2018.

STERN, C. A. J.; GAZARINI, L.; TAKAHASHI, R. N.; GUIMARÃES, F. S.; BERTOGLIO, L. J. On Disruption of Fear Memory by Reconsolidation Blockade: Evidence from Cannabidiol Treatment. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, n. 9, p. 2132–2142, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/npp.2012.63>. Acesso em: 26 dez. 2021.

STERN, C. A. J.; GAZARINI, L.; VANVOSSSEN, A. C.; et al. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol alone and combined with cannabidiol mitigate fear memory through reconsolidation disruption. **European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 6, p. 958–965, 2015.

STERN, C. A. J.; DA SILVA, T. R.; RAYMUNDI, A. M.; et al. Cannabidiol disrupts the consolidation of specific and generalized fear memories via dorsal hippocampus CB1 and CB2 receptors. **Neuropharmacology**, v. 125, p. 220–230, 2017.

SZAPIRO, G.; GALANTE, J. M.; BARROS, D. M.; et al. Molecular mechanisms of memory retrieval. **Neurochemical Research**, v. 27, n. 11, p. 1491–1498, 2002.

SZAPIRO, G.; VIANNA, M. R. M.; MCGAUGH, J. L.; MEDINA, J. H.; IZQUIERDO, I. The role of NMDA glutamate receptors, PKA, MAPK, and CAMKII in the hippocampus in extinction of conditioned fear. **Hippocampus**, v. 13, n. 1, p. 53–58, 2003.

TAKEI, N.; INAMURA, N.; KAWAMURA, M.; et al. Brain-derived neurotrophic factor induces mammalian target of rapamycin-dependent local activation of translation machinery and protein synthesis in neuronal dendrites. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 24, n. 44, p. 9760–9769, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1427-04.2004>. Acesso em: 26 dez. 2021.

TEIXEIRA, C. M.; ROSEN, Z. B.; SURI, D.; et al. Hippocampal 5-HT Input Regulates Memory Formation and Schaffer Collateral Excitation. **Neuron**, v. 98, n. 5, p. 992–1004.e4, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.04.030>. Acesso em: 26 dez. 2021.

THOMAS, G.; LUCAS, P.; CAPLER, N. R.; TUPPER, K. W.; MARTIN, G. Ayahuasca-assisted therapy for addiction: results from a preliminary observational study in Canada. **Current Drug Abuse Reviews**, v. 6, n. 1, p. 30–42, 2013.

TOVOTE, P.; FADOK, J. P.; LÜTHI, A. Neuronal circuits for fear and anxiety. **Nature Reviews. Neuroscience**, v. 16, n. 6, p. 317–331, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrn3945>. Acesso em: 26 dez. 2021.

UTHAUG, M. V.; MASON, N. L.; TOENNES, S. W.; et al. A placebo-controlled study of the effects of ayahuasca, set and setting on mental health of participants in ayahuasca group retreats. **Psychopharmacology**, v. 238, n. 7, p. 1899–1910, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05817-8>. Acesso em: 26 dez. 2021.

VAVERKOVÁ, Z.; MILTON, A. L.; MERLO, E. Retrieval-Dependent Mechanisms Affecting Emotional Memory Persistence: Reconsolidation, Extinction, and the Space in Between. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 14, p. 574358, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.574358>. Acesso em: 26 dez. 2021.

VERVLIET, B.; CRASKE, M. G.; HERMANS, D. Fear extinction and relapse: state of the art. **Annual Review of Clinical Psychology**, v. 9, p. 215–248, 2013.

VIANNA, M. R.; COITINHO, A. S.; IZQUIERDO, I. Role of the hippocampus and amygdala in the extinction of fear-motivated learning. **Current Neurovascular Research**, v. 1, n. 1, p. 55–60, 2004.

DE VOS, C. M. H.; MASON, N. L.; KUYPERS, K. P. C. Psychedelics and Neuroplasticity: A Systematic Review Unraveling the Biological Underpinnings of Psychedelics. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, p. 724606, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.724606>. Acesso em: 26 dez. 2021.

VYAS, A.; MITRA, R.; SHANKARANARAYANA RAO, B. S.; CHATTARJI, S. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 22, n. 15, p. 6810–6818, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-15-06810.2002>. Acesso em: 26 dez. 2021.

VYAS, A.; PILLAI, A. G.; CHATTARJI, S. Recovery after chronic stress fails to reverse amygdaloid neuronal hypertrophy and enhanced anxiety-like behavior. **Neuroscience**, v. 128, n. 4, p. 667–673, 2004.

WATERS, K. Pharmacologic Similarities and Differences Among Hallucinogens. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 61 Suppl 2, p. S100–S113, 2021.

WINGENFELD, K.; WOLF, O. T. Stress, memory, and the hippocampus. **Frontiers of Neurology and Neuroscience**, v. 34, p. 109–120, 2014.

WOLFF, M.; EVENS, R.; MERTENS, L. J.; et al. Learning to Let Go: A Cognitive-Behavioral Model of How Psychedelic Therapy Promotes Acceptance. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, p. 5, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00005>. Acesso em: 26 dez. 2021.

YANG, R. J.; MOZHUI, K.; KARLSSON, R.-M.; et al. Variation in Mouse Basolateral Amygdala Volume is Associated With Differences in Stress Reactivity and Fear Learning. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, n. 11, p. 2595–2604, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301665>. Acesso em: 26 dez. 2021.

YEHUDA, R.; HOGE, C. W.; MCFARLANE, A. C.; et al. Post-traumatic stress disorder. **Nature Reviews. Disease Primers**, v. 1, p. 15057, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra012941>. Acesso em: 26 dez. 2021.

YOUNG, M. B.; NORRHOLM, S. D.; KHOURY, L. M.; et al. Inhibition of serotonin transporters disrupts the enhancement of fear memory extinction by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). **Psychopharmacology**, v. 234, n. 19, p. 2883–2895, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4684-8>. Acesso em: 26 dez. 2021.

ZHANG, G.; STACKMAN, R. W. The role of serotonin 5-HT_{2A} receptors in memory and cognition. **Frontiers in Pharmacology**, v. 6, p. 225, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00225>. Acesso em: 26 dez. 2021.