



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS
DA VIDA E DA NATUREZA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
BIOCIÊNCIAS**

**EXPLORANDO OS EFEITOS DA AYAHUASCA SOBRE O COMPORTAMENTO
ALIMENTAR EM CAMUNDONGOS EM COMPULSÃO ALIMENTAR**

CRISTIAN FERREIRA CORONA

Foz do Iguaçu, PR
2026



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS
DA VIDA E DA NATUREZA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
BIOCIÊNCIAS**

**EXPLORANDO OS EFEITOS DA AYAHUASCA SOBRE O COMPORTAMENTO
ALIMENTAR EM CAMUNDONGOS EM COMPULSÃO ALIMENTAR**

CRISTIAN FERREIRA CORONA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Jean Franciesco Vettorazzi

Coorientador: Prof. Dr. Francisney Pinto do Nascimento

Foz do Iguaçu, PR
2026

CRISTIAN FERREIRA CORONA

**EXPLORANDO OS EFEITOS DA AYAHUASCA SOBRE O COMPORTAMENTO
ALIMENTAR EM CAMUNDONGOS EM COMPULSÃO ALIMENTAR**

Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Biociências, do Instituto Latino-
Americano de Ciências da Vida e da
Natureza, da Universidade Federal da
Integração Latino-Americana, como
requisito parcial à obtenção do título de
Mestre em Ciências

BANCA EXAMINADORA

Dr(a). Jean Franciesco Vettorazzi
Orientador(a)
UNILA

Dr(a). Francisney Pinto do Nascimento
Coorientador(a)
UNILA

Dr(a). *Dráulio Barros de Araújo*
Examinador(a)
UFRN

Dr(a). Eduardo Luiz Gasnhar Moreira
Examinador(a)
UFSC

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná, _____ de _____ de _____.

Catálogo elaborado pelo Setor de Tratamento da Informação
Catálogo de Publicação na Fonte. UNILA - BIBLIOTECA LATINO-AMERICANA - CENTRAL

C822

Corona, Cristian Ferreira.

Explorando os efeitos da Ayahuasca sobre o comportamento alimentar em camundongos em compulsão alimentar / Cristian Ferreira Corona. - Foz do Iguaçu, 2026.

67 f.: il., color

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, Programa de Pós-Graduação em Biociências. Foz do Iguaçu - PR, 2026.

Orientador: Jean Franciesco Vettorazzi.

Coorientador: Francisney Pinto do Nascimento.

1. Psicotrópicos - Psicodélicos. 2. Alucinógenos - Ayahuasca. 3. Neuroplasticidade. 4. Hipotálamo. I. Vettorazzi, Jean Franciesco. II. Nascimento, Francisney Pinto do. III. Título.

CDU 581.19:615.21

Dedico este trabalho à minha querida família, que com muito esforço trabalhou duro para manter o meu sonho vivo. Aqui, das suas gotas de suor faço história; do seu trabalho braçal construo pontes; do seu amor, crio laços profundos. E, por fim, da minha vida faço a de vocês o meu sonho de uma vida melhor.

AGRADECIMENTOS

A conclusão desta dissertação é o reflexo de uma jornada coletiva, viabilizada pelo apoio e parceria de diversas instituições e pessoas a quem dedico minha profunda gratidão. Aos meus orientadores, Dr. Jean Franciesco Vettorazzi e Dr. Francisney Pinto do Nascimento, pela confiança e pela orientação segura. Agradeço pelo rigor científico e pelo incentivo constante, fundamentais para a minha formação acadêmica. Ao Programa de Pós-Graduação em Biociências da UNILA e à Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA), sede deste estudo, pelo suporte institucional e infraestrutura disponibilizada.

Das colaborações externas, agradeço ao Dr. Tiago Franco de Oliveira e sua equipe da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), pela excelência técnica na caracterização da amostra de Ayahuasca, etapa essencial para a validade deste trabalho. Ao Centro Espiritual Universalista Filhos do Sol, pela doação da amostra de Ayahuasca, viabilizando a execução desta pesquisa.

Aos membros do Laboratório de Cannabis Medicinal e Ciência Psicodélica e do Laboratório de Ciências Médicas da UNILA, pelas discussões, treinamentos e pelo apoio técnico e humano durante o desenvolvimento das atividades experimentais.

Ao nutricionista e colega Felipe Alves Alencar Lima, pela parceria fundamental no planejamento e na execução deste projeto. Sua colaboração e dedicação foram essenciais para o êxito deste trabalho.

Agradecimento ao apoio da Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento 001, bolsa DS (Programa Demanda Social).

EXPLORANDO OS EFEITOS DA AYAHUASCA SOBRE O COMPORTAMENTO ALIMENTAR EM CAMUNDONGOS EM COMPULSÃO ALIMENTAR

RESUMO

RESUMO

Alimentos ultraprocessados e hiperpalatáveis podem induzir alterações no sistema mesocorticolímbico semelhantes às causadas por drogas de abuso, gerando compulsão alimentar e sintomas de abstinência. O presente estudo investigou o potencial terapêutico da Ayahuasca, um psicodélico amazônico rico em β -carbolicinas e N,N-dimetiltriptamina (DMT), na modulação desse comportamento. Para isso, foram utilizados camundongos machos C57Bl6/J submetidos a um protocolo de intermitência de dieta padrão e solução de sacarose (17%) por 10 dias para induzir o comportamento de compulsão alimentar. No 11º dia, os animais foram mantidos em abstinência de sacarose e tratados com Ayahuasca (1,76~mg/Kg) ou salina via gavagem. O comportamento alimentar e parâmetros de ansiedade, por meio do teste de Labirinto em Cruz Elevado, foram avaliados nos dias subsequentes. Após a eutanásia, foi realizada a coleta o hipotálamo para mensurar a expressão gênica (RNAm) dos marcadores anorexígenos hipotalâmicos POMC (pró-opiomelanocortina) e CART (transcrito regulado por cocaína e anfetamina) através da técnica de PCR em tempo real. Os resultados demonstraram que o protocolo de compulsão promoveu redução do peso corporal e aumento progressivo do consumo de sacarose. O tratamento agudo com Ayahuasca reduziu a ingestão de ração no dia da administração e preveniu o aumento compensatório da ingestão de sacarose (hiperfagia rebote) após a abstinência. No teste comportamental, a Ayahuasca reverteu o comportamento tipo ansioso e a redução da locomoção observados nos animais submetidos à compulsão. Molecularmente, o grupo compulsão apresentou redução na expressão gênica de CART, a qual foi restaurada pelo tratamento com Ayahuasca, enquanto a expressão de POMC não sofreu alterações significativas entre os grupos. Em conclusão, a Ayahuasca demonstrou eficácia na modulação de componentes homeostáticos e emocionais da compulsão alimentar, reequilibrando circuitos hipotalâmicos e atenuando sintomas de abstinência. Esses achados sugerem que a Ayahuasca atua como um agente capaz de reequilibrar circuitos neurais envolvidos na interface entre homeostase energética, recompensa e emoção, sustentando seu potencial terapêutico para transtornos alimentares.

Palavras chave: Psicodélicos; Ayahuasca; Neuroplasticidade; Hipotálamo.

EXPLORING THE EFFECTS OF AYAHUASCA ON EATING BEHAVIOR IN MICE WITH BINGE EATING DISORDER

ABSTRACT

Ultra-processed and hyperpalatable foods can induce alterations in the mesocorticolimbic system similar to those caused by drugs of abuse, leading to binge eating behavior and withdrawal symptoms. The present study investigated the therapeutic potential of Ayahuasca, an Amazonian psychedelic rich in β -carbolines and N,N-dimethyltryptamine (DMT), in modulating this behavior. To this end, male C57Bj/6 mice were subjected to a 10-day intermittent protocol of standard diet and sucrose solution (17%) to induce binge-like eating behavior. On the 11th day, the animals were kept in sucrose abstinence and treated with Ayahuasca (1.76 mg/kg) or saline via gavage. Feeding behavior and anxiety parameters, using the Elevated Plus Maze test, were evaluated in the subsequent days. Following euthanasia, the hypothalamus was collected to measure the mRNA gene expression of the hypothalamic anorexigenic markers POMC (pro-opiomelanocortin) and CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) using the real-time PCR technique. The results demonstrated that the binge protocol promoted a reduction in body weight and a progressive increase in sucrose consumption. Acute treatment with Ayahuasca reduced food intake on the day of administration and prevented the compensatory increase in sucrose intake following abstinence. In the behavioral test, Ayahuasca reversed the anxiety-like behavior and the reduction in locomotion observed in animals subjected to the binge protocol. At the molecular level, the binge group showed a reduction in CART gene expression, which was restored by Ayahuasca treatment, while POMC expression showed no significant changes between groups. In conclusion, Ayahuasca demonstrated efficacy in modulating the homeostatic and emotional components of binge eating, rebalancing hypothalamic circuits and attenuating withdrawal symptoms. These findings suggest that Ayahuasca acts as an agent capable of rebalancing neural circuits involved in the interface between energy homeostasis, reward, and emotion, supporting its therapeutic potential for eating disorders.

Keywords: Psychedelics; Ayahuasca; Neuroplasticity; Hypothalamus.

EXPLORANDO LOS EFECTOS DE LA AYAHUASCA EN LA CONDUCTA ALIMENTARIA DE RATONES CON TRASTORNO POR ATRACÓN

RESUMEN

Los alimentos ultraprocesados e hiperpalatables pueden inducir alteraciones en el sistema mesocorticolímbico similares a las causadas por las drogas de abuso, generando compulsión alimentaria y síntomas de abstinencia. El presente estudio investigó el potencial terapéutico de la Ayahuasca, un psicodélico amazónico rico en β -carbolas y N,N-dimetiltriptamina (DMT), en la modulación de este comportamiento. Para ello, se utilizaron ratones macho C57Bl6 sometidos a un protocolo de intermitencia de dieta estándar y solución de sacarosa (17%) durante 10 días para inducir el comportamiento de atracón (*binge eating*). En el 11^o día, los animales se mantuvieron en abstinencia de sacarosa y fueron tratados con Ayahuasca (1,76 mg/kg) o salina vía gavaje. En los días subsiguientes se evaluaron el comportamiento alimentario y los parámetros de ansiedad mediante la prueba del Laberinto en Cruz Elevado. Tras la eutanasia, se recolectó el hipotálamo para medir la expresión génica mediante ARNm de los marcadores anorexígenos hipotalámicos POMC (proopiomelanocortina) y CART (transcrito regulado por cocaína y anfetamina) a través de la técnica de PCR en tiempo real. Los resultados demostraron que el protocolo de compulsión promovió una reducción del peso corporal y un aumento progresivo del consumo de sacarosa. El tratamiento agudo con Ayahuasca redujo la ingesta de pienso el día de la administración y previno el aumento compensatorio de la ingesta de sacarosa tras la abstinencia. En la prueba conductual, la Ayahuasca revirtió el comportamiento de tipo ansioso y la reducción de la locomoción observados en los animales sometidos a la compulsión. A nivel molecular, el grupo de compulsión presentó una reducción en la expresión génica de CART, la cual fue restaurada por el tratamiento con Ayahuasca, mientras que la expresión de POMC no sufrió alteraciones significativas entre los grupos. En conclusión, la Ayahuasca demostró eficacia en la modulación de componentes homeostáticos y emocionales de la compulsión alimentaria, reequilibrando circuitos hipotalámicos y atenuando los síntomas de abstinencia. Estos hallazgos sugieren que la Ayahuasca actúa como un agente capaz de reequilibrar los circuitos neurales involucrados en la interfaz entre la homeostasis energética, la recompensa y la emoción, sustentando su potencial terapéutico para los trastornos alimentarios.

Palabras-clave: Psicodélicos; Ayahuasca; Neuroplasticidad; Hipotálamo.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Vias do controle da ingestão alimentar.....	20
Figura 2. Delineamento experimental.....	28
Figura 3. Protocolo de compulsão alimentar induzido por dieta intermitente e solução de sacarose a 17%.	29
Figura 4. Labirinto em Cruz Elevado.....	30
Figura 5. Efeito do protocolo de compulsão alimentar sobre o peso corporal e consumo de ração em camundongos.	34
Figura 6. Efeito do protocolo de compulsão alimentar na ingestão de água e sacarose.....	36
Figura 7. Efeito do tratamento Ayahuasca sobre a ingestão de ração em camundongos em protocolo de compulsão	38
Figura 8. Efeito do tratamento Ayahuasca sobre a ingestão de água em camundongos em protocolo de compulsão	40
Figura 9. Efeito do tratamento Ayahuasca sobre a ingestão de sacarose em camundongos em protocolo de compulsão	42
Figura 10. Efeitos do protocolo de compulsão alimentar e do tratamento com Ayahuasca no comportamento semelhante à ansiedade em camundongos	44
Figura 11 Efeito do tratamento Ayahuasca sobre a expressão de genes hipotalâmicos em camundongos em protocolo de compulsão	45

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1. Grupos experimentais.....	28
Quadro 2. Sequências de <i>primers</i> utilizadas para RT-PCR.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT: 5-hidroxitriptamina (Serotonina)
5-HT_{1A}: Receptor de serotonina 1A
5-HT_{1B}: Receptor de serotonina 1B
5-HT_{2A}: Receptor de serotonina 2A
5-HT_{2C}: Receptor de serotonina 2C
5-MeO-DMT: 5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina
AgRP: Proteína relacionada ao agouti (Agouti-related protein)
ANOVA: Análise de Variância
ARC: Núcleo arqueado
AYA: Ayahuasca
BDNF: Fator neurotrófico derivado do cérebro
BLE: Binge-Like Eating (Modelo de compulsão alimentar - termo utilizado nos resultados)
BNST: Núcleo leito da stria terminalis (Bed nucleus of the stria terminalis)
CA: Compulsão Alimentar
CAPES: Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CART: Transcrito regulado por cocaína e anfetamina
CCK: Colecistocinina
CEUA: Comissão de Ética no Uso de Animais
DA: Dopamina
DMT: N,N-dimetiltriptamina
DRN: Núcleo dorsal da rafe
DSM: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
EPM: Erro Padrão da Média
FDA: Food and Drug Administration
GAPDH: Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (Gene controle interno)
GLP-1: Peptídeo semelhante ao glucagon 1
Hcrt: Hipocretina
LH: Hipotálamo lateral / Área hipotalâmica lateral
LSD: Dietilamida do Ácido Lisérgico
MAO-A: Monoamina oxidase A
MC3R / MC4R: Receptores de melanocortina 3 e 4
MRN: Núcleo medial da rafe
NAc: Núcleo accumbens
NPY: Neuropeptídeo Y
NTS: Núcleo do trato solitário
PB: Núcleo parabraquial
PCR: Reação em cadeia da polimerase
PLC: Fosfolipase C
POMC: Pró-opiomelanocortina
PVH: Núcleo paraventricular do hipotálamo
PVT: Núcleo paraventricular do tálamo
PYY: Peptídeo YY
RNAm: Ácido ribonucleico mensageiro
RT-PCR: Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase
TCAP: Transtorno da compulsão alimentar periódica
THH: Tetraidroharmina
TrkB: Receptor da tirosina quinase B
UNILA: Universidade Federal da Integração Latino-Americana

UP: Alimentos Ultraprocessados
VTA: Área tegmentar ventral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 REFERENCIAL TEÓRICO	14
1.1.1 Alimentos hiperpalatáveis, ultraprocessados e alterações no comportamento alimentar	14
1.1.2 Vias de controle do comportamento alimentar	16
1.1.3 Ayahuasca: um psicodélico para modulação do sistema de recompensa e comportamento alimentar	20
1.2 JUSTIFICATIVA	24
1.3 PERGUNTA NORTEADORA	25
1.4 HIPÓTESE	25
2 OBJETIVOS	26
2.1 OBJETIVO GERAL	26
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
3 MATERIAL E MÉTODOS	27
3.1 CAMUNDONGOS	27
3.2 AYAHUASCA	27
3.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	27
3.4 PROTOCOLO DE COMPULSÃO ALIMENTAR INDUZIDO POR DIETA INTERMITENTE	28
3.5 TESTE DE LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO	29
3.6 EXTRAÇÃO DE RNA E REAL TIME PCR	31
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
4 RESULTADOS	33
4.1 CARACTERIZAÇÃO DO MODELO DE CA	33
4.2 EFEITO DO TRATAMENTO COM AYAHUASCA SOBRE A INGESTÃO ALIMENTAR	36
4.2.1 O tratamento agudo com Ayahuasca reduz a ingestão de ração em camundongos em protocolo de CA	36
4.2.2 Camundongos submetidos ao protocolo de compulsão tratados com Ayahuasca apresentaram aumento da ingestão de água	38
4.2.3 O tratamento com Ayahuasca preveniu o aumento da ingestão de sacarose em camundongos submetidos ao protocolo de compulsão alimentar	40
4.2.4 O tratamento com Ayahuasca reduziu o comportamento tipo ansioso induzido pelo protocolo de CA em camundongos	42
4.2.5 O tratamento com Ayahuasca restaura a expressão de gene anorexígeno hipotalâmico em camundongo sob o protocolo de CA	44
5 DISCUSSÃO	46
6 CONCLUSÃO	52
7 FINANCIAMENTO	53
8 REFERENCIAS	54
9 ANEXOS	69
9.1 ANEXO A – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS – UNILA	69
9.2 ANEXO 2 – CERTIFICAÇÃO DO CURSO DE INICIAÇÃO A CIÊNCIAS DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO	70

1 INTRODUÇÃO

1.1 Referencial teórico

1.1.1 *Alimentos hiperpalatáveis, ultraprocessados e alterações no comportamento alimentar.*

O aumento da produção e ingestão de alimentos hiperpalatáveis e ultraprocessados (UP) que tem ocorrido nas últimas décadas tem levado a uma grande preocupação sobre a saúde da população mundial. Ademais, além de sua correlação com o aumento dos índices de sobrepeso e obesidade, que por si só geram grandes impactos negativos na saúde, muitos indivíduos também estão expostos às modificações desadaptativas no comportamento alimentar potencializado por esses alimentos (LAFATA et al., 2024; LAFATA; GEARHARDT, 2022). Ademais, a ingestão de UP corresponde a 57,0% nos Estados Unidos (JUUL et al., 2022) e 20,04 % das calorias totais diárias consumidas no Brasil (DA COSTA LOUZADA et al., 2018).

Fruto da inovação tecnológica na indústria de alimentos, os UP partem da desconstrução de alimentos integrais. Isso implica na construção de produtos alimentícios com pouca ou nenhuma característica de alimentos integrais, onde há o enriquecimento de açúcares, óleos, gorduras, sal e aditivos químicos com o objetivo de aumentar a palatabilidade e o tempo de prateleira (Monteiro et al., 2019). Porém, além da obesidade o consumo está associado a maiores chances de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, dislipidemias (PAGLIAI et al., 2021; DICKEN; BATTERHAM, 2024), depressão (ADJIBADE et al., 2019) e câncer (FIOLET et al., 2018).

A hiperpalatabilidade dos UP, desencadeada pelas altas concentrações de açúcares refinados, óleos, gorduras e aditivos é capaz de induzir a ingestão compulsiva devido a capacidade reforçadora gerando fortes impulsos e desejos para consumo (SCHULTE; SMEAL; GEARHARDT, 2017). Apesar da gordura presente nos UP apresentar efeito sensorial reconhecido, a alta carga glicêmica derivada de açúcares refinados é o principal preditor para desenvolvimento de vício em alimentos em experimento com humanos (LENNERZ et al., 2013; SCHULTE; AVENA; GEARHARDT, 2015). Este efeito é semelhante ao uso de drogas de abuso, em que o refino do princípio ativo e administração por vias de rápida absorção potencializam o uso problemático (ALLAIN et al., 2015).

Ademais, observa-se que o consumo elevado de bebidas açucaradas, aliado a padrões compulsivos de ingestão de sacarose, apresenta correlações estreitas com diversas patologias e alterações comportamentais. Esse espectro abrange desde transtornos afetivos e dependência química até desfechos metabólicos críticos, como obesidade, diabetes e síndrome metabólica (LUDWIG et al., 2026). Complementarmente, nota-se que indivíduos diagnosticados com transtornos alimentares tendem a apresentar um consumo exacerbado de alimentos ultraprocessados (UP) (FIGUEIREDO et

al., 2022), correspondendo a 55% para anorexia, 69% para compulsão e 72 % na bulimia. Contudo, em especial, já foi relatado que os UP estão presentes 100% dos episódios de compulsão alimentar, sendo esse provavelmente o transtorno alimentar mais afetado por esses alimentos (AYTON et al., 2021).

A oficialização do transtorno da compulsão alimentar periódica ocorreu com sua inserção no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) no ano de 2013 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). A CA é caracterizada pela presença de episódios de consumo excessivo de alimentos por um curto período (até 2 horas), associado a sensação de descontrole com incapacidade de interromper a ingestão. Também é associado a sentimentos negativos, sofrimento psicossocial, ingestão mais rápida que o normal e sem apresentar fome. Ou ainda uma frequência mínima semanal ao longo de três meses, sendo obrigatoriamente associada a um forte sentimento de angústia decorrente desses episódios (CRONE et al., 2023; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). A prevalência da compulsão alimentar periódica é estimada em aproximadamente 0,6–1,8% entre mulheres adultas e 0,3–0,7% entre homens adultos entre 2018 e 2020, e essa condição está fortemente associada à obesidade e alterações na saúde mental (GIEL et al., 2022).

Embora o reconhecimento do transtorno da compulsão alimentar periódica como entidade clínica autônoma seja recente, a condição já se estabelece como a psicopatologia alimentar de maior prevalência epidemiológica. É comum que o quadro se manifeste em comorbidade com outros transtornos psiquiátricos, apresentando uma interface significativa com distúrbios de humor, estados ansiosos e o uso abusivo de substância (IVEZAJ et al., 2010; ROSENBAUM; WHITE, 2015; KOWALEWSKA et al., 2024). A exemplo disso, indivíduos ansiosos costumam apresentar um viés de atenção voltado a estímulos ameaçadores, que pode ser o ganho de peso (devido, por exemplo, ao perfeccionismo estético). Esse mecanismo pode levar à realocação do foco para estímulos neutros (como alimentos, inclusive os saudáveis), resultando na restrição alimentar como uma estratégia de antecipação de risco (SCHAUMBERG et al., 2021). Mas também parece haver o endossamento de episódios de compulsão alimentar (CA) onde episódios ocorrem após restrição ou como fuga de situações emocionais negativas (DE YOUNG; ZANDER; ANDERSON, 2014).

Nessa condição, a menor capacidade de controle cognitivo potencializa os episódios de CA (KOBBER; BOSWELL, 2018). Une-se a isso, que indivíduos com CA apresentam uma menor flexibilidade cognitiva, e um direcionamento da tomada de decisão para recompensas de curto prazo, dificultando as mudanças no comportamento alimentar de longo prazo. Nesse sentido, até o momento existe um número limitado terapias para a CA, no que se refere ao tratamento farmacológico, o uso o uso de Lisdexamfetamina tem apresentado resultados consistentes na redução de episódios de CA,

porém tem efeito menos relevante sobre o IMC corporal, fator importante considerando a associação CA com estados de sobrepeso e obesidade (JIAN-MIN et al., 2024; RODAN et al., 2023). Este cenário evidencia a necessidade de compreender, de forma mais aprofundada, os mecanismos subjacentes ao comportamento alimentar associado à Compulsão Alimentar (CA) e de explorar vias terapêuticas alternativas.

1.1.2 Vias de controle do comportamento alimentar

O controle da ingestão alimentar envolve respostas ao estado metabólico assim como reflexos antecipatórios para evitar a falta de energia. Também, estão sob regulação de sinais hormonais periféricos, do sistema digestório e estímulos ambientais como horário de refeições e exposição a alimentos (ANDERMANN; LOWELL, 2017). A figura 1 resume as principais vias envolvidas no controle do comportamento alimentar.

Mecanismos neuroendócrinos distintos operam em diferentes escalas temporais para manter a homeostase energética. No controle da fome e saciedade a curto prazo, o processo é influenciado diretamente pelo esvaziamento gástrico, que estimula a secreção de grelina durante o jejum. Esse hormônio atua no núcleo arqueado (ARC) do hipotálamo, ativando neurônios orexígenos que coexpressam o neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada ao agouti (AgRP), enquanto inativa os neurônios anorexígenos de pró-opiomelanocortina (POMC) e o transcrito relacionado à cocaína e anfetamina (CART). Uma vez disparados, os neurônios orexígenos exercem uma função inibitória sobre o hipotálamo paraventricular (PVH), hipotálamo lateral (LH) e o núcleo do trato solitário (NTS), resultando no aumento imediato da ingestão alimentar. Em contrapartida, a sinalização de saciedade pós-prandial é mediada principalmente pela colecistocinina (CCK), pelo peptídeo YY (PYY) e pela insulina, que reduzem a ingestão ao reverter essa lógica de ativação no ARC (FRIEDMAN, 2019; GIL-CAMPOS et al., 2006).

Paralelamente, o controle da fome a longo prazo é governado principalmente pela leptina, hormônio secretado pelo tecido adiposo em proporção aos estoques energéticos corporais. A leptina, juntamente com a insulina pancreática, exerce efeito anorexígeno ao inibir neurônios NPY/ Ácido gama-aminobutírico (GABA) e estimular a via POMC/CART. Esses neurônios anorexígenos se projetam para o PVH, onde a sinalização ocorre via receptores de melanocortina 3 e 4 (MC3R e MC4R). Nesse contexto, a AgRP atua como um agonista inverso desses receptores, ou seja, revertendo o efeito anorexígeno exercido pela ativação de MC3R e MC4R, configurando-se como a principal via reguladora do apetite (AHN; KIM; KIM, 2022).

Por fim, a integração desses sinais ocorre de forma robusta no NTS, que funciona como um centro crítico de processamento da saciedade. Nessa região, a leptina potencializa a responsividade aos sinais anorexígenos provenientes do ARC, LH e PVN, além de integrar a sinalização periférica da CCK e do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) em resposta ao consumo alimentar (MORTON; MEEK; SCHWARTZ, 2014). Essa convergência de sinais de curto e longo prazo no NTS permite um ajuste fino do comportamento alimentar, garantindo que as necessidades energéticas imediatas e as reservas sistêmicas sejam devidamente equilibradas.

Apesar das vias supracitadas atuarem no controle da ingestão alimentar, as mesmas são dependentes do estado metabólico, e não são eficientes em condição de excesso de peso ou compulsão alimentar (HENI et al., 2015; ILYAS et al., 2019; MITCHELL; BEGG, 2021). Em camundongos, a administração intraperitoneal de glicose não é capaz de reverter o consumo compulsivo de sacarose quando submetidos a um protocolo de compulsão alimentar por dieta intermitente (YASOSHIMA; SHIMURA, 2015). Estes dados demonstram a sobreposição do comportamento alimentar hedônico (gostar) ao metabólico (Ahn et al., 2022; Gómez et al., 2022).

De fato, os sinais metabólicos potencializam o valor hedônico dos alimentos direta e indiretamente (ANDERMANN; LOWELL, 2017). De forma indireta, o LH apresenta-se como integrador desses sinais metabólicos com projeções de neurônios expressando orexina (Hipocretina – Hcr) e NPY para regiões mesolímbicas de recompensa como a área tegmentar ventral (VTA), núcleo accumbens (NAc) e o núcleo pálido ventral (PV). Já, diretamente no sistema mesolímbico, os sinais metabólicos potencializam o efeito recompensador (grelina) ou redutor (leptina, insulina e GLP-1) da fome. (EREN-YAZICIOGLU et al., 2021; MURRAY et al., 2014). Porém, o valor hedônico (gostar) e motivacional (querer/incentivo) é crítico para VTA, NAc e PV (CASTRO; COLE; BERRIDGE, 2015)

Também há vias inibitórias indiretas que envolvem receptores D2 (alta afinidade a DA), essenciais para a regulação do comportamento (NAKANISHI; HIKIDA; YAWATA, 2014). Esse é um receptor essencial para controle inibitório a impulsos, reduzindo a motivação por recompensa e a ingestão alimentar (SIMPSON et al., 2022). Também, sua hipofunção está associada a menor atividade do córtex, o que estabelece prejuízos na tomada de decisão e controle de impulsos como é observado em indivíduos adictos (RUSHWORTH et al., 2011; VOLKOW et al., 2008). Essa baixa funcionalidade do D2 também é presente em obesos, assim como está associada positivamente a atividade do córtex órbita frontal, região essencial para a tomada de decisão e processamento de recompensas (Volkow et al., 2008).

Em protocolos de compulsão alimentar que envolvem a oferta de dieta hiperpalatável de forma intermitente, o consumo calórico total não difere dos grupos controle. Ou seja, os animais reduzem o

consumo da dieta padrão à medida que aumentam o consumo da dieta experimental (CHAWLA et al., 2017; DIMITRIOU; RICE; CORWIN, 2000; GENIS-MENDOZA et al., 2024). Isso não contribui para o entendimento do desenvolvimento da obesidade diretamente, mas é um modelo interessante para entender o comportamento hedônico, e esse sim é associado ao comportamento alimentar indutor da obesidade e transtornos alimentares.

Ademais, ratos propensos a CA por dieta palatável (rica em lipídio) apresentaram menor expressão de receptores D2 no núcleo Accumbens, efeito associado à maior ingestão de alimentos (CHAWLA et al., 2017). Outro modelo de oferta intermitente de dieta hiperpalatável (creme de avelã) associado ao estresse levou a um comportamento compulsivo com acentuação de comportamento tipo depressivo e ansiedade em ratos machos (GENIS-MENDOZA et al., 2024). Neste modelo foi verificado prejuízos cognitivos, com menor flexibilidade e capacidade reduzida de adaptação contextual. Este efeito foi associado a menor expressão de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e do receptor da tirosina quinase B (TrkB) (CHAWLA et al., 2017), marcador relevante para neuroplasticidade (BRIGADSKI; LESSMANN, 2020).

Estes dados corroboram achados em humanos, nos quais foi observada uma menor atividade do córtex pré-frontal associada ao controle inibitório de indivíduos obesos. Também, obesos apresentam menor flexibilidade cognitiva e são mais propensos a tomar decisões arriscadas, escolhendo recompensas de curto prazo mesmo quando envolve prejuízos a longo prazo (PERPIÑÁ; SEGURA; SÁNCHEZ-REALES, 2017; YANG et al., 2018).

Em adição, ambos os sistemas do controle do comportamento alimentar homeostático e de recompensa estão sob modulação do sistema serotoninérgico. Neurônios serotoninérgicos projetam-se dos núcleos da rafe, localizado no tronco encefálico para o córtex cerebral, sistema límbico, hipotálamo, estriado, núcleo accumbens, área tegmentar ventral, cerebelo, medula espinhal, bulbo olfatório e plexo supraependimal. Nesses, participa, entre outros, de processos cognitivos, emocionais, metabólicos e na regulação do apetite por meio da ação da serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) sobre 7 famílias de receptores (CHARNAY; LEGER, 2010; STEINBUSCH; DOLATKHAH; HOPKINS, 2021).

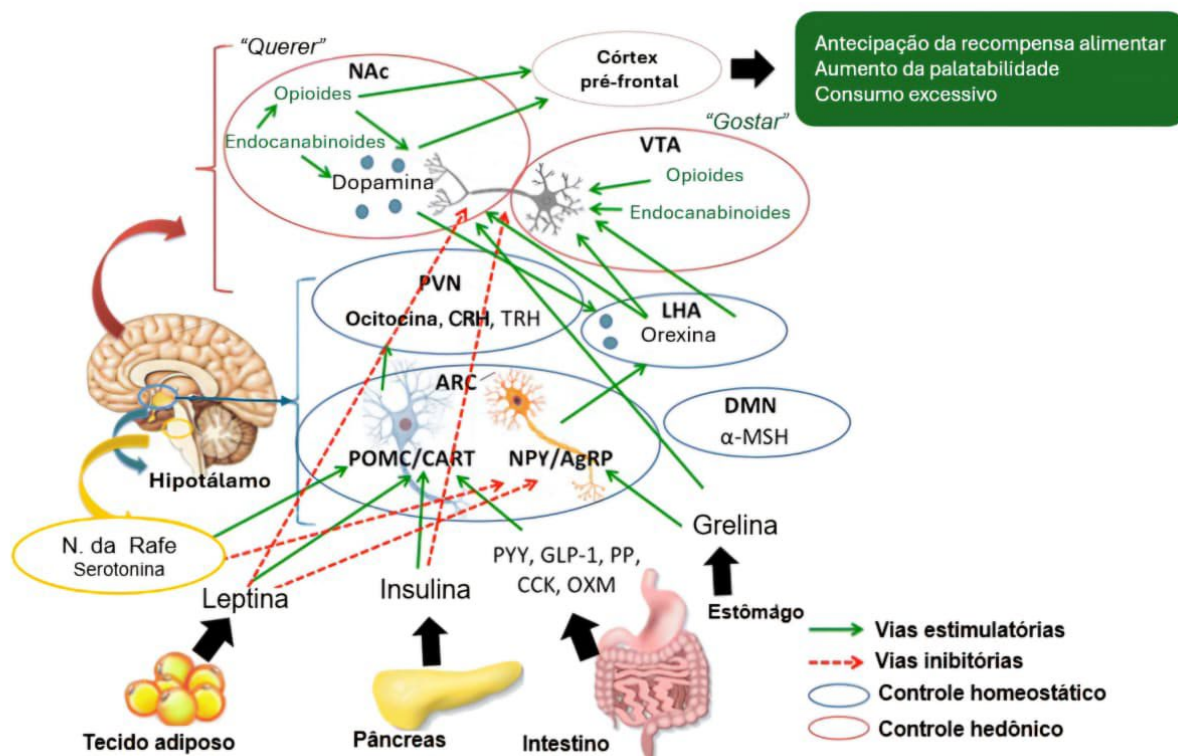
Neurônios do núcleo medial da rafe (MRN) estão envolvidos no controle do sistema de recompensa, enquanto as projeções da região dorsal (DRN) parecem ser mais proeminentes para o consumo de alimentos. Ambos integram sinais periféricos anorexígenos e orexígenos. No hipotálamo a serotonina potencializa os efeitos anorexígenos, inativando a via do NPY e AgRP via 5-HT_{1B}, e aumentando a atividade de POMC por 5-HT_{2C}. Ainda, inibe os neurônios de orexina (LHA) via 5-HT_{1A}, e no PVN, via 5-HT_{1A} 5-HT_{1B}. Enquanto no núcleo parabraquial, a ativação do 5-HT_{2C} reduz o consumo de alimentos (VAN GALEN; TER HORST; SERLIE, 2021).

O papel da serotonina sobre o sistema mesolímbico de recompensa é atribuído principalmente a sua capacidade de reduzir a atividade de neurônios dopaminérgicos. Na VTA, a ação sobre interneurônios GABA reduz o disparo DA, o que implica na redução do comportamento recompensador atribuído pela DA. Esse mecanismo foi demonstrado pela administração de agonista 5-HT_{2C} em camundongos, inibindo a compulsão alimentar induzida por dieta (XU et al., 2017). Já no núcleo accumbens a ativação de receptores 5-HT_{1/4/7/2C} também reduz a ingestão de alimentos, de forma oposta os receptores 5-HT_{3/6} aumentam a ingestão como revisado por Van Galen et al. (2021). Notavelmente o receptor 5-HT_{2C} tem papel amplo sobre o controle do comportamento direcionado a alimentos e a recompensa, pelas vias hipotalâmicas e mesolímbicas mencionadas anteriormente, além de ser um marcador para redução da flexibilidade cognitiva (CHAWLA et al., 2017).

Ademais, neurônios 5-HT apresentam projeções do córtex para o DRN e área VTA, constituindo uma via com dupla carga inibitória: 1) indireta, ativando neurônios 5-HT no DRN com função inibitória sobre vias mesolímbicas e hipotalâmicas; 2) direta, reduzindo a ação sobre vias mesolímbicas. Assim, a hipofunção cortical serotoninérgica implica em menor controle por essa alça inibitória (ROBERTS, 2011; VÁZQUEZ-BORSETTI; CORTÉS; ARTIGAS, 2009).

Devido à relevância do sistema serotoninérgico na modulação do comportamento alimentar, esse eixo já foi amplamente explorado no desenvolvimento de estratégias terapêuticas contra a obesidade. Um exemplo é a lorcaserina, agonista dos receptores 5-HT_{2C}, que apresenta efeitos significativos na redução da ingestão calórica e do peso corporal. Contudo, a Food and Drug Administration (FDA) solicitou a retirada voluntária desse medicamento em fevereiro de 2020, após a identificação de um sinal de aumento no risco de câncer em estudos clínicos de larga escala (MESQUITA et al., 2021). Em relação a outras farmacoterapias baseadas na modulação serotoninérgica, as evidências disponíveis apesar de promissoras, ainda são limitadas quanto à sua eficácia no tratamento e necessitam da administração contínua do fármaco (DUAN et al., 2022; RODAN et al., 2023).

Nesse sentido, permanece uma lacuna de terapias robustas baseadas na mudança do comportamento alimentar a longo prazo que não necessitem da administração continuada de fármacos. Portanto, propõe-se o uso de psicodélicos — que atuam via mecanismos serotoninérgicos — como ferramenta terapêutica para a compulsão alimentar. Além disso, a literatura tem demonstrado resultados positivos, duradouros e seguros dessas substâncias no tratamento de transtornos mentais (RICHARD; GARCIA-ROMEY, 2025; ALYAHYA; SALEEM, 2025).

Figura 1. Vias do controle da ingestão alimentar.

Legenda: A regulação do comportamento alimentar ocorre por meio da integração entre sinais periféricos e centrais. O controle homeostático (elipses azuis) envolve núcleos hipotalâmicos como o Núcleo Arqueado (ARC), o Núcleo Paraventricular (PVN), e a Área Hipotalâmica Lateral (LHA), onde sinais de adiposidade e saciedade, como leptina, insulina, PYY, GLP-1, PP, CCK, interagem com populações neuronais orexígenas (NPY/AgRP) e anorexígenas (POMC/CART) para modular o balanço energético. Paralelamente, o controle hedônico (elipses vermelhas) é mediado pelo sistema de recompensa, destacando-se o Núcleo Accumbens (NAc) e a Área Tegmentar Ventral (VTA); este sistema processa os estados de "Querer" e "Gostar" através da modulação por dopamina, opioides e endocanabinoides, culminando na antecipação da recompensa e no consumo excessivo mediado pelo córtex pré-frontal. No esquema, setas verdes contínuas indicam vias estimulatórias, enquanto setas vermelhas tracejadas representam vias inibitórias. MSH (hormônio estimulante de melanócitos alfa), CRH (hormônio liberador de corticotrofina), TRH (hormônio liberador de tireotrofina).

Fonte: Adaptado de NICOLETTI et al., 2019.

1.1.3 Ayahuasca: um psicodélico para modulação do sistema de recompensa e comportamento alimentar

O renascimento da pesquisa com substâncias psicodélicas traz evidências promissoras frente ao tratamento de patologias de ordem mental como uma perspectiva ancestral de modulação do sistema serotoninérgico. Ademais, além de afirmações anedóticas, a administração pontual em ensaios clínicos tem efeitos benéficos imediatos e sustentáveis a pacientes com ansiedade, depressão, dependência e estresse pós-traumático (DOMÍNGUEZ-CLAVÉ et al., 2016; PALHANO-FONTES et

al., 2018;; ZEIFMAN et al., 2019;; FUENTES et al., 2020; DAVIS et al., 2021 RAISON et al., 2023; VARKER et al., 2021; ZAFAR et al., 2023; WIEßNER et al., 2025)

Os psicodélicos clássicos correspondem a uma gama de substâncias de origem sintética ou natural, capazes de induzir estados alterados de consciência pela ativação, principalmente, do receptor 5-HT_{2A}. (KWAN et al., 2022). O termo “psicodélico” é traduzido, resumidamente, em “manifestação da mente” que implica em romper restrições mentais sobre a percepção, emoção, cognição e autorreferência que também são subjacentes ao sofrimento psicológico (SWANSON, 2018). Alguns exemplos de psicodélicos são a Dietilamida do Ácido Lisérgico (LSD), psilocibina, mescalina, 5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) e o N,N-dimetiltriptamina (DMT) (HOLZE et al., 2024). Este último, DMT, é o principal alcaloide da bebida ayahuasca que é amplamente disponível no território brasileiro.

A ayahuasca tem origem em povos nativos da Amazônia. Seu uso milenar ocorre a partir de cerimônias e rituais de cura e conexão espiritual e autoconhecimento, e se popularizou a partir de religiões sincréticas, comunidades terapêuticas e xamânicas. O nome Ayahuasca pode ser interpretado como “videira das almas” pois se origina do Quéchuá, na qual “Aya” se refere a “espírito” ou “alma” e Huasca refere-se ao “cipó” ou “liana” usada para sua produção. Porém, ela pode levar a diferentes denominações como, por exemplo, “Daime”, “Yagé”, “Vegetal” e “Nixi Pãe”. Ela é produzida, tradicionalmente pela cocção da videira *Banisteriopsis caapi*, também conhecida como Mariri e do arbusto *Psychotria viridis* ou Chacrona, mas existe outras centenas de combinações com diversas plantas (ESTRELLA-PARRA; ALMANZA-PÉREZ; ALARCÓN-AGUILAR, 2019).

Seu nome, ayahuasca, geralmente é atribuído a *B. caapi*, a qual apresenta em sua composição os alcalóides harmala, harmina, marmalina e a tetra-hidroharmina (ESTRELLA-PARRA; ALMANZA-PÉREZ; ALARCÓN-AGUILAR, 2019). Juntas, essas moléculas são capazes de inibir a atividade da monoamina oxidase A (MAO-A), possibilitando a absorção do DMT presente na *P. viridis* sem sua total metabolização. Em humanos, quando ingerida, os efeitos ocorrem após cerca de 30 min a 1,5 h, com o pico em 2 horas, e possui duração de 4 a 6 horas. Em ratos, a DMT tem sua depuração completa dentro de 30 a 70 minutos (via intraperitoneal), enquanto as harmalinas, quando administradas por via oral 6 a 8 horas (BRITO-DA-COSTA et al., 2020; DOMÍNGUEZ-CLAVÉ et al., 2016).

Com a ingestão da ayahuasca, os indivíduos experimentam sentimentos de transcendência, alterações perceptivas sensoriais (distorções visuais, auditivas e sinestesia) assim como promove dissolução do ego e sentimento de vulnerabilidade. Os efeitos mais perturbadores podem ser paranoia, confusão mental e medo, purga, náuseas e vômito. Por outro lado, as experiências são ricas em relatos de contato com entidades espirituais, sentimento de paz profunda, unidade e êxtase. Tudo isso em

conjunto com a percepção subjetiva dos usuários é atribuído aos efeitos benéficos sobre questões psicológicas (BRITO-DA-COSTA et al., 2020; KJELLGREN; ERIKSSON; NORLANDER, 2009). Nesse sentido, a pesquisa clínica com ayahuasca tem avançado principalmente no tratamento da depressão (PALHANO-FONTES et al., 2018; PALHANO-FONTES et al., 2021)

Os efeitos terapêuticos da ayahuasca são atribuídos principalmente pela experiência subjetiva do usuário, assim como as alterações na organização da arquitetura redes neurais induzida por seus alcaloides (PALHANO-FONTES et al., 2021). Desses, o DMT é o componente mais explorado, esse é agonista de receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A} e 5-HT_{2C}, mas, também, tem afinidade relevante com as variações 5-HT_{1B/1D/2B/6/7} o que pode implicar em outros mecanismos ainda pouco elucidados (RICKLI et al., 2016). Como principal, o receptor 5-HT_{2A} é metabotrópico associado à proteína Gq, com sinalização canônica pela fosfolipase C (PLC), que induz transcrição gênica, resultando em neuroplasticidade sustentada após o uso (BANUSHI; POLITO, 2023). Considerando que os receptores 5-HT_{2C} são identificados como mediadores significativos dos efeitos produzidos pela DMT (CARBONARO et al., 2015), essa via sinalizadora consolida-se como um alvo promissor para o tratamento da compulsão alimentar. Conforme evidenciado anteriormente, a ativação desses receptores está associada à redução do comportamento compulsivo em roedores.

A ativação do 5-HT_{2A} por psicodélicos também é associada a manutenção de receptores de glutamato AMPA na membrana sináptica, produzindo excitabilidade neuronal assim como aumento da expressão de BDNF. Este último, por meio da ativação de seu receptor específico (TrkB), estimula a via da mTOR, resultando em neuroplasticidade sustentada (CAMERON; OLSON, 2018). Tal mecanismo apresenta potencial terapêutico para o tratamento da compulsão alimentar, condição caracterizada por níveis reduzidos de BDNF, conforme discutido previamente. Além disso, a DMT se mostrou capaz de melhorar o desempenho em teste de memória em camundongos. Essa ação foi atribuída a indução de neurogênese hipocampal, por proliferação de células troncos neurais por uma via dependente da ativação do receptor sigma-1 (MORALES-GARCIA et al., 2020). Sabe-se que a neurogênese hipocampal é fundamental para adaptação e na modificação de respostas emocionais e comportamentais (ANACKER; HEN, 2017).

Por outro lado, apesar do grande enfoque dado aos mecanismos do DMT, as β -carbolinas também apresentam efeitos neurais complexos tanto pela inibição da MAO-A, aumentando a disponibilidade de neurotransmissores, quanto ao efeito direto em receptores (BRITO-DA-COSTA et al., 2020; DOMÍNGUEZ-CLAVÉ et al., 2016). Ademais, a harmina e a harmalina apresentam certa afinidade por receptores 5-HT_{2A}, apesar de ser considerada baixa (K_i de 230 nM e 7780 nM, respectivamente) (GRELLA et al., 1998; GRELLA et al., 2003). Soma-se a isso que a harmina como inibidor da MAO-A, induz aumento do influxo de dopamina em regiões estriatais dorsais e no NAc,

tais mecanismos ainda são pouco compreendidos, podendo envolver desde a inibição da MAO-A (IURLO et al., 2001) e da recaptação de dopamina (DRUCKER et al., 1990) até uma possível ação agonista em receptores 5-HT_{2A} (BRIERLEY et al., 2013). Além disso, a harmina apresenta-se como inibidor da quinase 1A regulada por fosforilação de tirosina (DYRK1A), o que resultou em menor brotamento de neuritos em ensaio in vitro (GÖCKLER et al., 2009). Por outro lado, a administração aguda de harmina induziu efeito antidepressivo com aumento da expressão de BDNF hipocampal em ratos (FORTUNATO et al., 2009).

Como outro exemplo, além dessas alterações moleculares, a ayahuasca é capaz de induzir modificações funcionais em redes neurais como o aumento da conectividade subaguda da rede de saliência, que esteve correlacionado de forma positiva com a somestesia aguda (PASQUINI; PALHANO-FONTES; ARAÚJO, 2020). Isso, traz um caminho interessante para o entendimento do efeito terapêutico observado em transtorno por uso de substâncias e possivelmente nos direcionando para uma aplicação futura na compulsão alimentar. Ademais, a rede de saliência tem papel crucial no processamento de estímulos internos e externos, direcionando recursos cognitivos de acordo com a demanda (SEELEY et al., 2019; CUSHNIE; TANG; HEILBRONNER, 2023). Isso implica, que alterações na funcionalidade dessa rede podem levar ao direcionamento atencional patológico para estímulos recompensadores como é observado em usuários de álcool e outras drogas, no qual é documentado a redução da conectividade funcional dessa rede (CUSHNIE; TANG; HEILBRONNER, 2023). Tal fenômeno estende-se a indivíduos com compulsão alimentar, nos quais se observa uma redução na conectividade do córtex cingulado anterior dorsal (dACC), integrante da rede de saliência (STOPYRA et al., 2019; CHEN et al., 2024).

Curiosamente, Gianfratti et al. (2022) demonstraram, além da baixa toxicidade, que uma dose aguda elevada de ayahuasca (31 mg/kg de DMT) foi capaz de reduzir a ingestão alimentar em ratos. De forma semelhante, Pic-Taylor et al. (2015) observaram que a DMT, além de apresentar efeitos ansiolíticos, induziu menor consumo alimentar associado à elevada atividade de neurônios serotoninérgicos, verificada pela marcação de c-fos no núcleo da rafe. Adicionalmente, a administração por 70 dias em ratos reduziu o consumo de alimento e o ganho de peso (SANTOS et al., 2017). Quanto a outros psicodélicos, a psilocibina reduziu a ingestão de sacarose em camundongos, acompanhada pela regulação positiva de BDNF, do regulador de crescimento neuronal 1 (Negr1) e da neuroplastina (Nptn) no córtex (FADAHUNSI et al., 2022). Além disso, Huang et al. (2022) demonstraram que a psilocibina reduz o consumo de dieta hiperpalatável e atenua o ganho de peso em modelos de obesidade, embora os mecanismos subjacentes não tenham sido explorados.

O uso de Ayahuasca está associado à manutenção da abstinência a drogas de abuso e com ganhos psicossociais em participantes que fazem seu uso em cerimônias ritualísticas (ARGENTO et

al., 2019; THOMAS et al., 2013; VALDIVIEZO-OÑA et al., 2024). Isso também foi demonstrado em modelos animais, nos quais o tratamento foi capaz de reduzir parâmetros de dependência ao: inibir a hiperlocomoção induzida por etanol (OLIVEIRA-LIMA et al., 2015); bloquear a preferência de lugar condicionada ao etanol (CATA-PRETA et al., 2018; GIANFRATTI et al., 2022); e atenuar a sensibilização comportamental induzida pelo etanol em camundongos, reduzindo as respostas sensibilizadas agudas (OLIVEIRA-LIMA et al., 2015).

Contudo, seus efeitos da ayahuasca sobre a compulsão e na dependência alimentar ainda não foram explorados de forma direta. As evidências se limitam a relatos anedóticos afirmando que a ayahuasca possui um efeito terapêutico sobre transtornos alimentares (WILLIAMS et al., 2024). Ou ainda, um estudo qualitativo descreveu resultados positivos do uso da ayahuasca em ambiente ritualístico sobre transtornos alimentares, o que incluiu casos de bulimia – transtorno também caracterizado por episódios de compulsão alimentar – melhorando sintomas e o processamento emocional (RENELLI et al., 2020).

1.2 Justificativa

Diante de um cenário alimentar caracterizado pela crescente produção e oferta de alimentos UP e hiperpalatáveis, torna-se imperativo o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes para o tratamento de transtornos alimentares como a CA. É fundamental que tais intervenções facilitem a resolução desses quadros sem a dependência de farmacoterapia contínua, que frequentemente apresenta efeitos colaterais significativos (KOSMALSKI et al., 2023). Ademais, as abordagens terapêuticas devem considerar o elevado potencial reforçador dos alimentos ultraprocessados, o qual desencadeia um desejo intenso e compromete o controle inibitório sobre a ingestão (VOLKOW; WISE; BALER, 2017).

Nesse contexto, as substâncias psicodélicas, como a ayahuasca, emergem como uma alternativa promissora. Esta bebida de origem amazônica, composta por dimetiltriptamina (DMT) e β -carbolineas (harminas), promove estados alterados de consciência com efeitos terapêuticos relevantes em distúrbios de saúde mental e do comportamento. Contudo, os mecanismos subjacentes aos seus benefícios terapêuticos ainda carecem de elucidação, especialmente no que tange ao comportamento alimentar, área que ainda não foi explorada por estudos específicos (BRITO-DACOSTA et al., 2020; DOMÍNGUEZ-CLAVÉ et al., 2016).

Dessa forma, a presente proposta investiga o uso da Ayahuasca como ferramenta de modificação do comportamento alimentar associado à compulsão alimentar (CA). Esta hipótese fundamenta-se no fato de que o principal mecanismo de ação da bebida ocorre através de vias

serotoninérgicas, sistema este que desempenha um papel crucial no controle da ingestão alimentar (CATA-PRETA et al., 2018; MORALES-GARCIA et al., 2020). A viabilidade dessa proposta é reforçada pela presença de receptores serotoninérgicos em neurônios hipotalâmicos anorexígenos (CALDER; HASLER, 2023). Além disso, a DMT é capaz de estimular vias de neurogênese em regiões que potencializam a flexibilidade cognitiva, fator determinante para a mudança sustentada de padrões comportamentais (KOBEL; BOSWELL, 2018; MORALES-GARCIA et al., 2020). Portanto, a ayahuasca pode ser configurada como um alvo terapêutico inovador para o tratamento de transtornos alimentares e suas respectivas comorbidades.

1.3 Pergunta Norteadora

A Ayahuasca é capaz de reduzir o consumo de alimento hiperpalatável em camundongos submetidos em protocolo de compulsão alimentar induzida por sacarose?

1.4 Hipótese

A ayahuasca reduz o consumo de solução palatável de sacarose por modificar a expressão de POMC e CART em regiões hipotalâmicas

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Avaliar os efeitos da Ayahuasca sobre o comportamento alimentar de camundongos submetidos a um protocolo de compulsão alimentar.

2.2 Objetivos específicos

- Induzir a compulsão alimentar em camundongos;
- Avaliar o consumo de ração e sacarose em modelo de compulsão alimentar;
- Verificar os efeitos da ayahuasca no controle da fome em camundongos submetidos à compulsão alimentar;
- Verificar os efeitos da compulsão e da ayahuasca sobre o comportamento ansioso de camundongos;
- Verificar os efeitos da ayahuasca sobre a expressão de genes anorexígenos POMC e CART no hipotálamo de camundongos

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Camundongos

Foram utilizados camundongos machos C57BL/6 provenientes do Biotério Central da UNIOESTE. Os animais foram mantidos no biotério setorial da Unila, em condições padronizadas de iluminação com ciclo claro/escuro de 12 horas, luzes acesas às 7:00 h e apagadas às 19:00 h. A temperatura $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, com livre acesso a água e ração durante o período de aclimação.

3.2 Ayahuasca

A ayahuasca utilizada foi generosamente fornecida pelo Centro Espiritual Universalista Filhos do Sol, localizado em Foz do Iguaçu, PR, Brasil. Seus componentes foram avaliados por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa pelo Departamento de Farmacociências da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, apresentando 0,222 mg/ml de DMT, 0,026 µg/ml de Harmalina, 0,769 mg/ml de Harmina e 0,165 mg/ml de Tetrahydroharmine.

Neste estudo, foi utilizado uma dose de 1,76mg/Kg de DMT (ALMEIDA et al., (2022a). A administração foi realizada por gavagem com uma cânula de gavagem curvada de 25 mm de comprimento.

3.3 Delineamento experimental

Os animais foram divididos inicialmente em dois grupos: Controle (dieta e água *ad libitum*) e compulsão alimentar (CA). O grupo CA foi submetido ao protocolo de intermitência de oferta de dieta e solução de sacarose por 10 dias (descrito a seguir) (YASOSHIMA e SHIMURA, 2015). Ao 11º dia de experimento, o grupo CA não recebeu solução de sacarose com o objetivo de induzir abstinência. Também neste dia, metade dos animais em CA recebeu uma dose de Ayahuasca contendo 1,76mg/Kg de DMT. Enquanto os restantes dos em CA e grupo controle receberam solução de salina via gavagem para simular o mesmo estresse (Quadro 1).

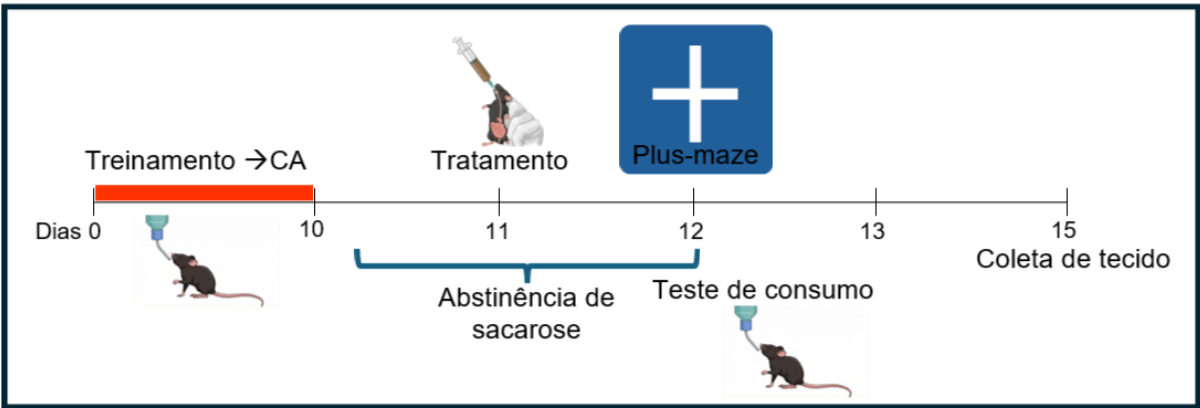
Quadro 1. Grupos experimentais.

Grupo	Tratamento	
	Solução salina (0,9% p/v)	Ayahuasca (1,76 mg DMT/Kg)
Controle 1	X	
CA + Salina	X	
CA + Ayahuasca		X

Fonte: do autor, 2024.

Ao 12º dia de experimento foi realizado o teste de labirinto em cruz elevado (Plus Maze) para verificar parâmetros de ansiedade e locomoção, utilizados como marcadores de sintomas de abstinência.

Figura 2. Delineamento experimental.



Fonte: do autor, 2024.

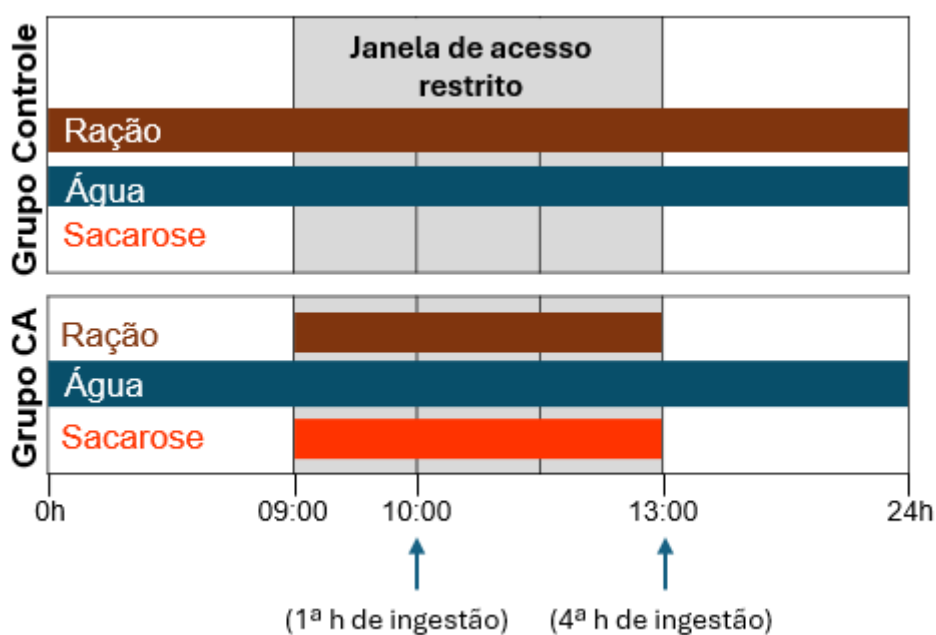
3.4 Protocolo de compulsão alimentar induzido por dieta intermitente

Para o desenvolvimento do comportamento tipo compulsão alimentar em camundongos, foi utilizado o protocolo de dieta intermitente descrito por YASOSHIMA; SHIMURA, (2015). Após 7 dias de aclimação os animais foram submetidos a oferta intermitente de dieta (Figura 3). No dia 1, foi ofertado dieta padrão e solução de sacarose a 17% (p/v) juntamente com água durante o período de 4 horas. Neste período foi feita a pesagem da ração, solução de sacarose e dieta em 3 momentos: após 1 hora, 2 horas e ao final das 4 horas de oferta. Em seguida, a dieta padrão e a solução de sacarose foram retirados e os animais ficaram em jejum por 20 horas,

com água *ad libitum*. Este procedimento foi repetido por 10 dias para desenvolvimento do protocolo de compulsão alimentar.

Os dados de ingestão foram avaliados a partir do peso e volume de ingestão. Todos os dados foram normalizados para 30g de peso de animal para evitar variações.

Figura 3. Protocolo de compulsão alimentar induzido por dieta intermitente e solução de sacarose a 17%.



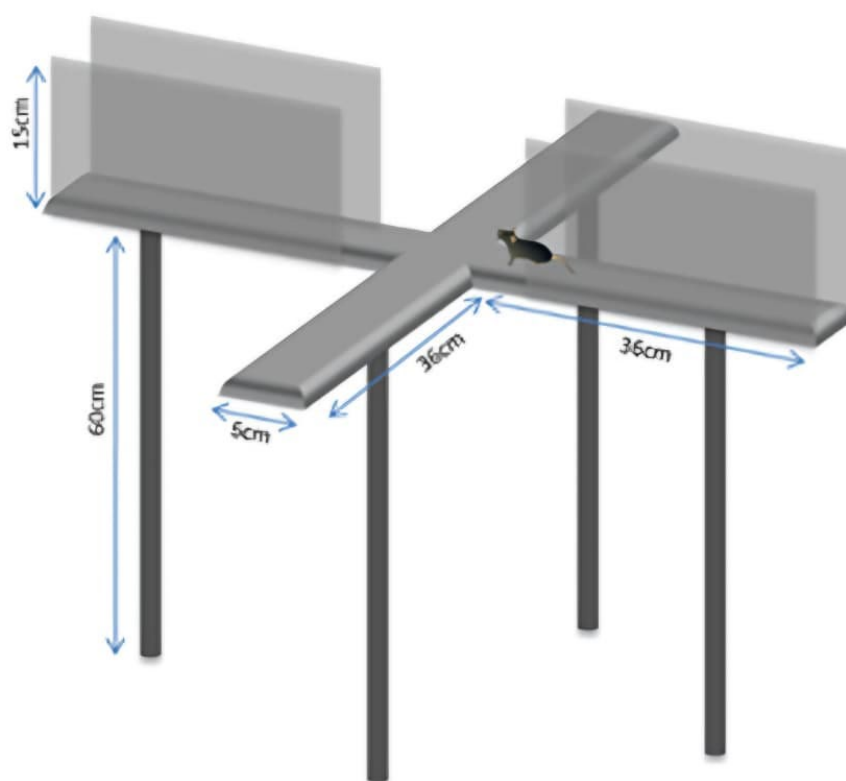
Fonte: do autor, 2024.

3.5 Teste de labirinto em cruz elevado

O protocolo do labirinto foi realizado segundo KRAEUTER; GUEST; SARANYAI, (2019) e MCGONIGLE, (2014). Para execução, foi utilizado um aparato em forma de cruz elevado a 60 cm do solo. Cada braço tem 36 cm de comprimento com 5 cm de largura, sendo que dois dos braços possuem paredes de 15 cm de altura. O sistema foi posicionado dentro de uma caixa para contenção forrada com espuma, em cor branca, para eventual queda dos camundongos. Também, foi posicionada uma câmera de filmagem (Webcam Full HD Logitech Brio 100 1080p/30fps, 1920 x 1080) sobre o sistema para registrar o comportamento dentro do labirinto. Os vídeos foram analisados utilizando o software de rastreamento comportamental ANY-Maze (Stoelting Co., versão 7.61, Wood Dale, IL, EUA).

No dia do teste, ao início do período de luz, os camundongos foram transferidos para a sala de testes com 60 minutos de antecedência para a aclimação. Essa sala foi devidamente isolada para evitar possíveis interferência sonoras e visuais. Assim, após o período de aclimação cada camundongo foi colocado na intersecção do labirinto de forma a ficar de costas para o pesquisador, mas de frente para um dos braços abertos. Cada animal teve o tempo limite de 5 minutos para explorar os braços do labirinto, sendo a contagem do tempo e gravação iniciados após a saída do pesquisador da sala de teste. A cada troca de animal o aparato foi devidamente higienizado com etanol 70% para eliminar odores e resíduos.

Figura 4. Labirinto em Cruz Elevado.



Fonte: adaptado de KRAEUTER; GUEST; SARNYAI, (2019)

3.6 Extração de RNA e Real Time PCR

O hipotálamo foi coletado para a extração do RNA total, que foi realizada por meio de Extracta Kit – MTTD-P016 (Loccus, São Paulo, Brazil) por meio de equipamento automatizado Extracta® 96, seguindo instruções do fabricante. Em seguida, as amostras foram submetidas à reação de transcrição reversa (RT) (PRT-110L – Cellco, São Paulo – Brazil) com primers randômicos utilizando 0,05µg de RNA. Os PCRs foram realizados numa reação contendo 20ul de volume final, composta por 2 ul do cDNA, 400nM de cada primer (Forward e Reverse) e a sonda qPCR Green Master Low ROX 2x kit (PCK-101L - Cellco, São Paulo – Brazil). As reações foram realizadas de acordo com instruções do fabricante (Fast 7500, Applied Biosystems). Os valores foram normalizados para valores do gene controle interno GAPDH.

Quadro 2. Sequências de *primers* utilizadas para RT-PCR.

	Forward	Reverse
POMC (Proopiomelanocortin)	CGACAGGCAGGAGACTGAAC	AGATGCGCAGAGAAACGAGG
CART (Cocaine- and amphetamine-regulated transcript)	ACCTTTGCTGGGTGCCCCGTG	TGCAACGCTTCGATCAGCTCC
GAPDH	CCTGCACCACCAACTGCTTA	GCCCCACGGCCATCACGCCA

Fonte: do autor, 2024.

3.7 Análise Estatística

A normalidade da distribuição dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. As análises estatísticas e a elaboração de gráficos foram conduzidas no software GraphPad Prism, versão 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA), adotando-se um nível de significância de $p < 0,05$. Para a comparação de médias entre três ou mais grupos, utilizou-se a ANOVA de uma via seguida pelo pós-teste de Tukey (dados normais) ou o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn (dados não normais). As comparações entre dois grupos foram realizadas pelo teste t de Student para dados com distribuição normal e pelo teste de Mann-Whitney para dados não paramétricos.

A variação da ingestão alimentar ao longo do tempo foi analisada via ANOVA de uma via com medidas repetidas (RM One-Way ANOVA). A esfericidade dos dados foi verificada e, quando violada, aplicou-se a correção de Geisser-Greenhouse. Para os dados que não atenderam aos pressupostos de normalidade nesta etapa, utilizou-se o teste de Friedman.

4 RESULTADOS

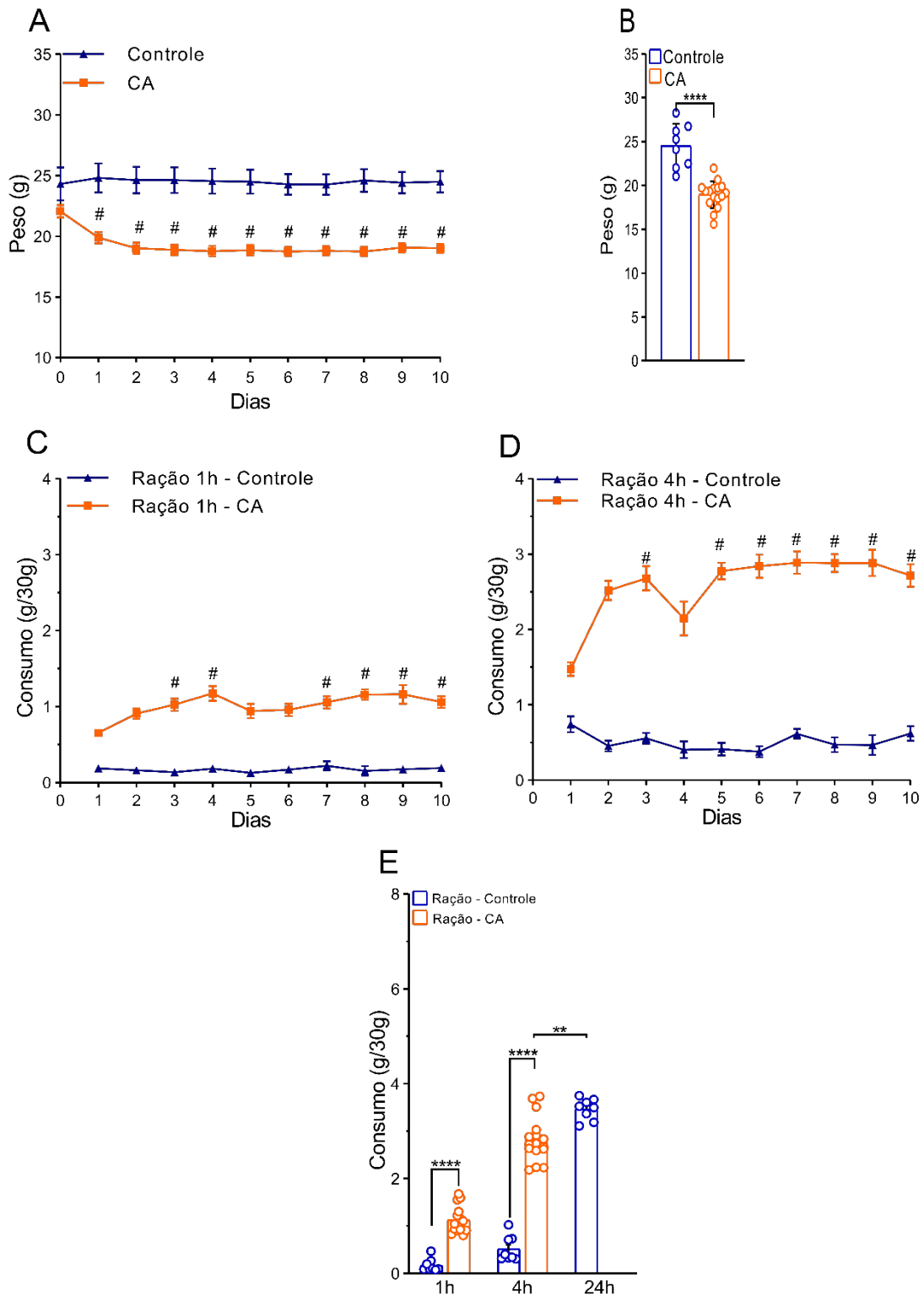
4.1 Caracterização do modelo de CA

Camundongos submetidos ao protocolo de CA apresentaram redução significativa do peso corporal após o primeiro dia de treinamento, que se manteve inferior em relação ao seu próprio peso basal (dia 0) e durante os 10 dias de protocolo ($F(1.449, 21.73) = 84,61; <0,0001$), (Figura 5 A). Quando comparados ao controle, a média do peso nos dias 8, 9 e 10 também se mostrou diferente estatisticamente [$t(22) = 6,718; p < 0.0001$], (figura 5 B).

A ingestão de ração foi mensurada na primeira e quarta hora de oferta, tanto para o grupo CA quanto para o controle (figura 5 C e D), sendo que para o último também avaliamos a ingestão total durante as 24h (Figura 5 E). Também, consideramos o dia 1 como linha de base para as análises de consumo. Neste sentido, o grupo compulsão apresentou aumento significativo do consumo de ração, indicado pelo teste de Friedman, tanto em 1 h de avaliação [$\chi^2(9) = 35,36; p < 0.0001$] quanto em 4 h [$\chi^2(9) = 51,85; p < 0.0001$] ao longo dos dias. Para a 1ª h de avaliação, a diferença foi significativa em relação ao dia 1 apenas a partir do dia 3 de treinamento ($p < 0,005$). Esse aumento não foi sustentável nos dias 5 e 6, mas retornou do dia 7 ao 10, atingindo um platô. Nas 4 h totais, a ingestão foi maior em relação ao dia 1 a partir do dia 3 ($p < 0,005$), apresentando uma queda ao 4º dia e restabelecendo a significância e mantendo um platô do dia 5 ao 10 (Figura 5 D).

O consumo médio dos animais foi avaliado considerando a média de ingestão dos dias 8, 9 e 10. Nessa análise, de acordo com o teste de Mann-Whitney, o grupo CA ingeriu quantidade maior de ração em relação ao grupo controle na primeira hora ($U = 0; p < 0,0001$) e nas quatro horas de teste ($U = 0; p < 0,0001$). Já para a ingestão total de ração foi considerado o montante ingerido nas quatro horas de teste para o grupo compulsão e 24 horas para o grupo controle, que como resultado o grupo compulsão consumiu uma quantidade menor de ração em relação ao controle de acordo com o teste de Mann-Whitney ($U = 0; p < 0,0001$).

Figura 5. Efeito do protocolo de CA sobre o peso corporal e consumo de ração em camundongos.



Legenda: (A) Curso temporal do peso corporal ao longo de 10 dias experimentais. (B) Peso corporal médio analisado nos dias finais do protocolo (dias 8 a 10). Consumo de ração avaliado na 1ª hora (C) e na 4ª hora (D) após a oferta da dieta. (E) Consumo médio de ração nos dias 8, 9 e 10. Resultados expressos como média $\pm$ EPM ((n = 8 para o grupo Controle; n = 16 para o grupo Compulsão). # $p < 0,0005$ vs. Dia 1; **** $p < 0,0001$ e ** $p < 0,001$).

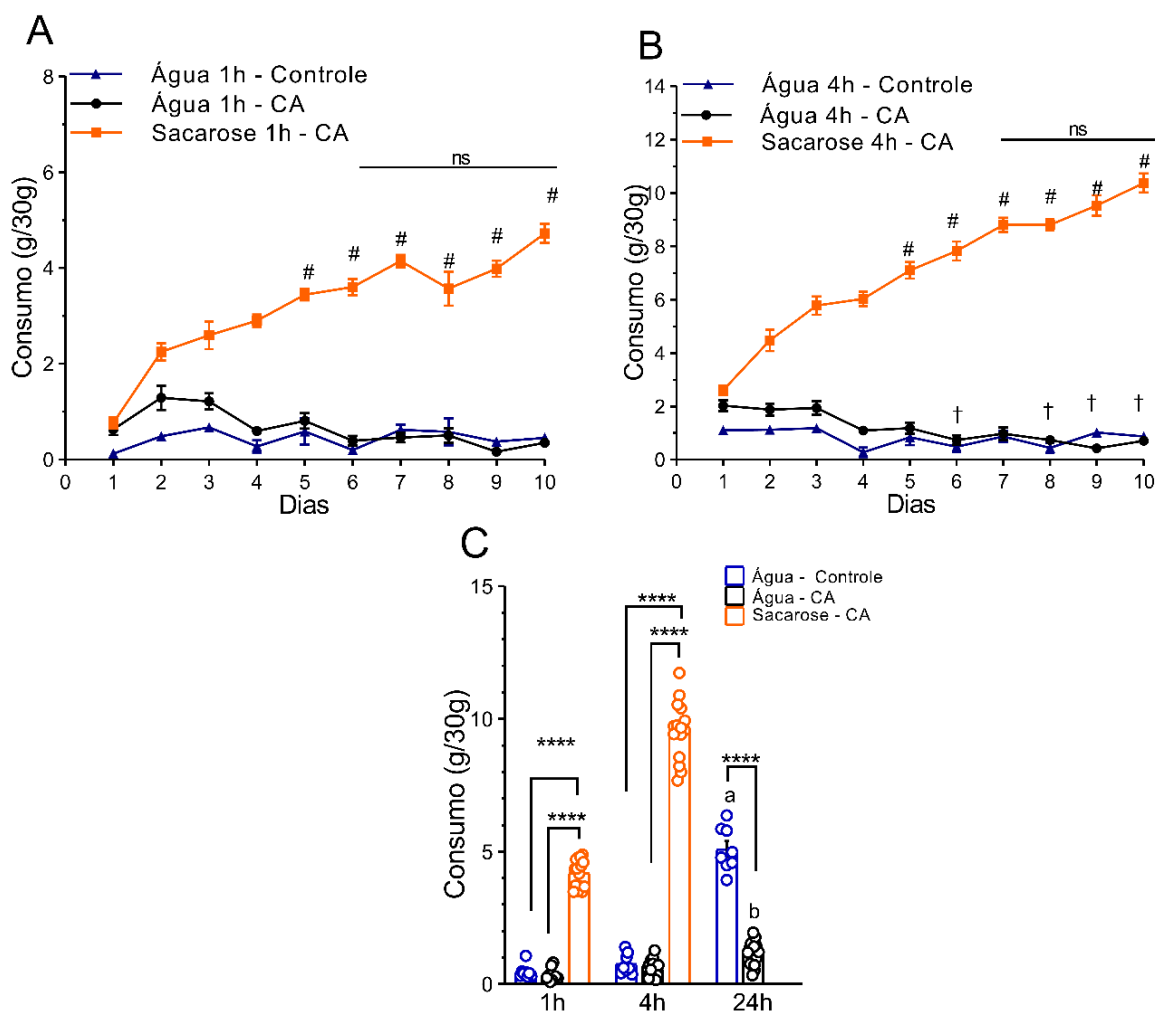
Fonte: do autor, 2025.

O teste de Friedman mostrou diferença global significativa na ingestão de água na 1ª h de avaliação no grupo CA ($\chi^2 (9) = 36,11$; $p < 0,0001$), mas não foi capaz de identificar diferença significativa ($p > 0,05$) na análise post hoc dia por dia (Figura 5A). Entretanto houve redução significativa ($\chi^2 (9) = 51,70$; $p < 0,0001$) na ingestão de água durante os dias 6, 8, 9 e 10 na fase de oferta de dieta ao total das 4h em comparação com o dia 1 ($p < 0,05$) (Figura 5 B). Por outro lado, o grupo controle não apresentou variações significativas na ingestão de água na 1ª h [$\chi^2 (9) = 12,38$; $p = 0,19$]. Embora o teste de Friedman tenha indicado uma redução global significativa na 4ª h [$\chi^2 (9) = 30,42$; $p < 0,0004$], o teste post hoc não revelou diferenças em relação ao dia 1; observaram-se diferenças apenas entre os dias 2 vs. 4, 2 vs. 8 e 3 vs. 4 ($p < 0,05$).

Já a ingestão de solução de sacarose no grupo CA apresentou alterações significativas no decorrer dos dias de acordo com teste de Friedman tanto para a 1ª h de avaliação ($\chi^2 (9) = 105,4$; $p < 0,0001$) quanto para a 4ª h ($\chi^2 (9) = 129,0$; $p < 0,0001$). Na análise post hoc, a 1ª h e a 4ª h de análise mostrou aumento significativo a partir do 5º dia em comparação ao primeiro dia de avaliação ($p < 0,05$), atingindo um platô entre os dias 7, 8 e 9 (Figura 5 A e B)

Na comparação entre grupos por Anova de uma via, a ingestão média de líquidos (água e/ou solução de sacarose) dos dias 8, 9 e 10 estava estatisticamente diferente entre os grupos na 1ª hora ($F = 501,8$; $p < 0,0001$) e 4ª hora ($F = 720,2$; $p < 0,0001$) (Figura 5 C). A análise post hoc indicou ingestão maior de sacarose sobre a ingestão de água, tanto para o grupo controle ($p < 0,0001$) quanto para a ingestão de água do próprio grupo CA ($p < 0,0001$) na 1ª e 4ª h de avaliação. Para avaliarmos a ingestão total de líquidos, comparamos a ingestão de água em 4 h, 24 h e de sacarose nas 4 horas de oferta restrita do grupo e CA (Figura 5 C). Nessa análise, verificou-se diferença global entre os grupos ($F = 462,4$; $p < 0,0001$), sendo que a análise post hoc indicou que a ingestão da solução de sacarose foi significativamente superior à ingestão total de água (figura 5 C, tanto no grupo controle quanto no grupo submetido ao protocolo de compulsão ($p < 0,0001$). Além disso, observou-se que o grupo em compulsão ingeriu uma quantidade de água inferior ao grupo controle durante o período de 24 h ($p < 0,0001$).

Figura 6. Efeito do protocolo de CA na ingestão de água e sacarose.



Legenda: Consumo de sacarose e água avaliado na 1ª hora (A) e na 4ª hora (B) após a oferta (C) Consumo médio de sacarose e água nos dias 8, 9 e 10. Resultados expressos como média $\pm$ EPM ($n = 8$ para o grupo Controle; $n = 16$ para o grupo Compulsão). # $p < 0,0005$ vs. Dia 1; **** $p < 0,0001$ e ** $p < 0,001$; a $p < 0,05$ vs Sacarose – CA 4 h; b $p < 0,05$ vs Água - CA 4h ns não significativo.

Fonte: do autor, 2025.

4.2 Efeito do tratamento com ayahuasca sobre a CA

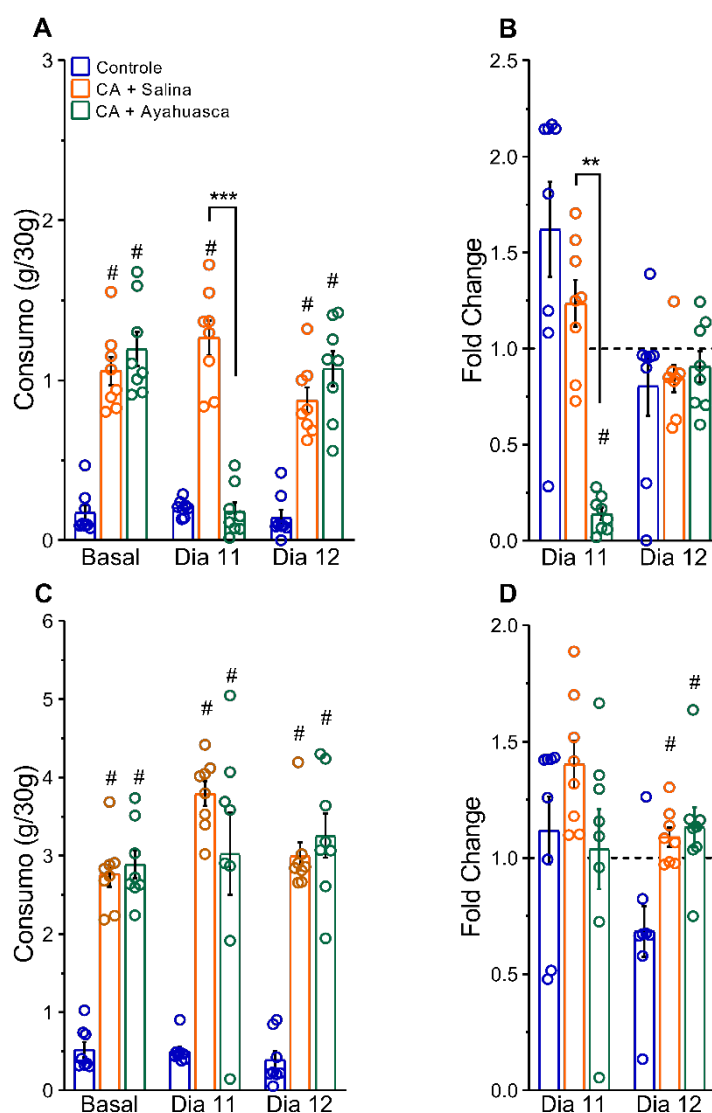
4.2.1 O tratamento agudo com Ayahuasca reduz a ingestão de ração em camundongos em protocolo de CA.

O teste de Anova de uma via identificou que a média basal de ração ingerida (média de ingestão dos dias 8 – 10) antes do tratamento para ambos os grupos CA foi estatisticamente superior apenas em relação ao grupo controle (figuras 7 A e C) tanto para 1 h ($F = 64,38$; $p < 0,0001$) de avaliação quanto para 4 h de avaliação ($F = 90,26$; $p < 0,0001$), assim como revelado pelo teste post hoc ($p < 0,0001$, respectivamente).

No dia 11, houve diferença global da ingestão de ração de acordo com o teste de Anova de uma via tanto para 1 h ($F = 74,26$; $p < 0,0001$) assim como para 4 h de avaliação ($F = 19,44$; $p < 0,0001$). No teste de post hoc, observou-se que o grupo tratado com ayahuasca (CA + ayahuasca) ingeriu quantidade inferior de ração na primeira hora em relação ao grupo em CA tratado com salina ($p < 0,0001$), se igualando ao grupo controle ($p > 0,05$). Essa redução não se repetiu nas 4 horas totais de avaliação, mantendo a diferença apenas em relação ao grupo controle para ambos os grupos CA + Salina ou CA + Ayahuasca ($p < 0,0001$). Já a variação relativa (Fold Change), também se apresentou diferente entre os grupos, efeito indicado pelo teste de Kruskal-Wallis em 1h ($H = 16,21$; $p = 0,0003$) em que o grupo CA tratado com ayahuasca apresentou redução significativa na 1ª h em relação ao seu consumo basal quando comparado ao grupo BLE + Salina e o controle ($p < 0,05$) (figura 7 B). Essa diferença não foi observada para 4 h ($F = 1,229$; $p = 0,29$).

No dia 12, a ingestão de ração se diferiu entre os grupos tanto em 1 h ($F = 34,35$; $p < 0,0001$) quanto em 4h ($F = 50,37$; $p < 0,0001$) de avaliação (figuras 7 A e C). Porém, na análise de post hoc, não houve diferença significativa entre os grupos CA + Salina e CA + Ayahuasca, existindo apenas diferença significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$). Enquanto na análise de variação relativa, não existiu diferença significativa entre os grupos na 1ª h de avaliação ($F = 0,22$; $p = 0,8007$), mas sim em 4 horas de avaliação ($F = 8,64$; $p = 0,0018$), na qual a análise de post hoc foi significativa apenas em relação ao grupo controle para ambos os grupos CA + Salina e CA + ayahuasca ($p < 0,05$).

Figura 7. Efeito do tratamento ayahuasca sobre a ingestão de ração em camundongos em protocolo de CA.



Legenda: Consumo de ração avaliado na 1ª (A) e 4ª hora (C) de oferta de dieta. Fold Change, variação relativa, da 1ª hora (B) e 4ª hora (D) de avaliação, ambos referentes à mudança em relação valor basal (média dos dias 8-10). Resultados expressos como média $\pm$ EPM (n = 8 por grupo: Controle, BLE + Salina e BLE + Ayahuasca). # p < 0,05 vs. controle; **** p < 0,0001 e ** p < 0,01.

Fonte: do autor, 2025.

4.2.2 Camundongos submetidos ao protocolo de CA tratados com ayahuasca apresentaram aumento da ingestão de água.

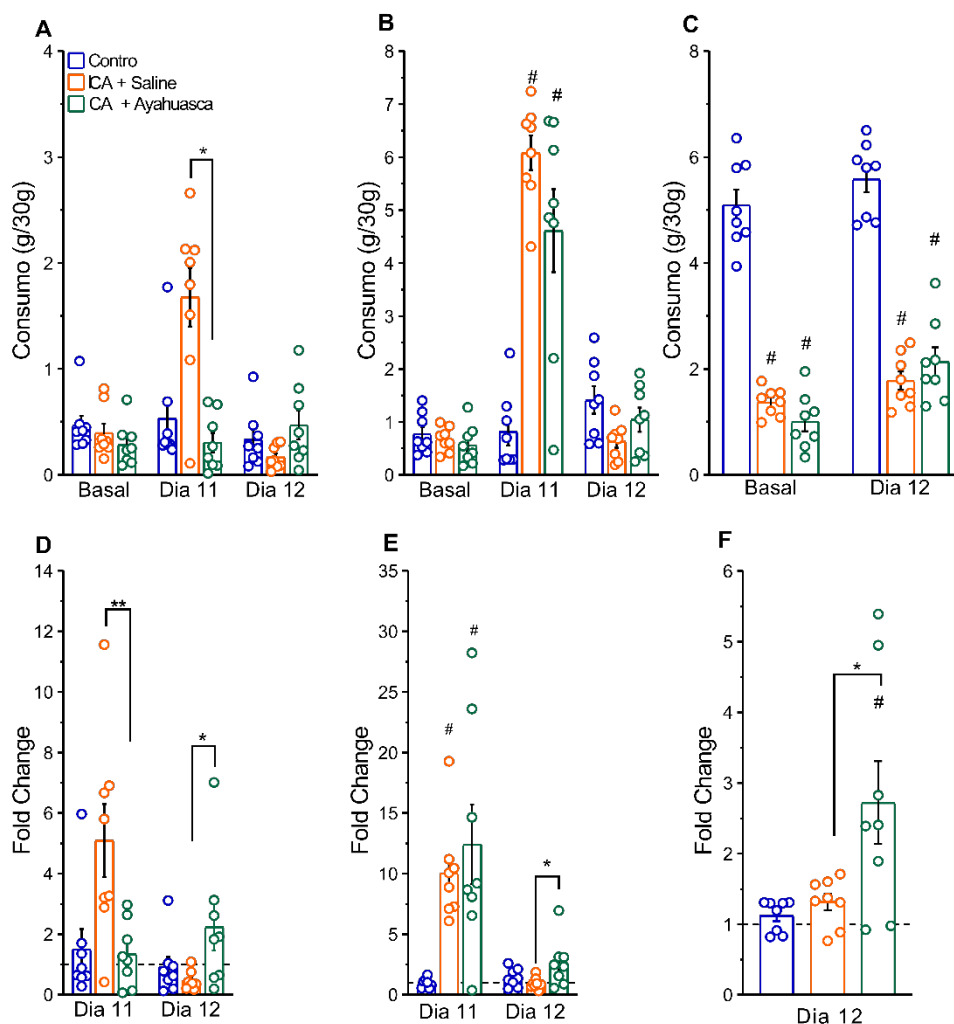
A ingestão de água basal (média dos dias 8 – 10) não sofreu mudanças significativas na 1ª h (F = 2,389; p = 0,11) e 4ª h (F = 1,292; p = 0,29) de avaliação no período de acesso restrito de dieta para nenhum dos grupos (figuras 8 A e B). Entretanto, houve diferença significativa

na ingestão total de água durante 24 h ($F = 120,1$; $p < 0,0001$), ou seja, ambos os grupos CA apresentaram menor ingestão de água durante às 24 h em relação ao controle ($p < 0,05$).

A ingestão de água durante as horas subsequentes ao tratamento com ayahuasca ou solução salina, no dia 11, sofreu mudanças significativas na 1ª h ($H(2) = 10,21$; $p = 0,0061$) e 4h de avaliação ($F(2,21) = 23,33$; $p < 0,0001$), (figuras 8 A e B, respectivamente). Na 1ª h, o grupo CA + Ayahuasca apresentou redução significativa da ingestão em relação ao grupo CA + Salina ($p = 0,005$). Enquanto o grupo CA + Salina apresentou aumento da ingestão o grupo CA + Ayahuasca não aumentou a ingestão, mostrando que diferença global entre os grupos nesta análise ($F(2, 23) = 3.909$; $p = 0,03$), com post hoc significativo entre esses grupos ($p = 0,0394$). Essa alteração não se manteve nas 4 horas de avaliação, porém, ambos os grupos (CA + Salina e CA + Ayahuasca) ingeriram quantidade superior de água em relação ao grupo controle ($p < 0,05$) o que se estendeu para a variação média relativa em que ambos os grupos CA ($F(2,21) = 19,92$; $p < 0,0001$) aumentaram a ingestão em relação aos dados basais em comparação com o controle ($p < 0,05$).

Após 24 horas do tratamento, ao dia 12 (figuras 8 A e B), não foi encontrado diferença significativa na ingestão de água na 1ª h de avaliação ($F(2,21) = 2,409$; $p = 0,11$), e nem para a 4ª h de avaliação ($F(2,21) = 1,29$; $p = 0,29$). Porém, o grupo CA tratado com Ayahuasca apresentou aumento significativo na variação média relativa ($F(2,21) = 3,65$; $p = 0,045$) em relação ao grupo CA tratado com salina ($p = 0,036$). Já ao avaliar a ingestão total ocorrida no intervalo de 24 horas entre o dia 11 e 12 (figura 8 C), ambos os grupos CA apresentaram uma ingestão absoluta inferior ao controle ($F(2,21) = 79,93$; $p < 0,0001$; *post hoc* $p < 0,0001$). Entretanto apenas o grupo CA tratado com Ayahuasca apresentou um aumento na variação média relativa ($F(2,21) = 6,498$; $p < 0,0064$; *post hoc* $p < 0,0001$), em comparação com o grupo Controle ($p = 0,072$) e CA + Salina ($p = 0,033$).

Figura 8. Efeito do tratamento ayahuasca sobre a ingestão de água em camundongos em protocolo de compulsão.



Legenda: Consumo de água avaliado na 1ª (A) e 4ª hora (B) de oferta de dieta. Consumo de água em 24 horas de avaliação (C). Fold Change, variação relativa, da 1ª (D) e 4ª hora (E) de avaliação, ambos referentes à mudança em relação valor basal (média dos dias 8-10). Fold Change da ingestão de água em 24h referente ao 12º dia (F). Resultados expressos como média $\pm$ EPM (n = 8 por grupo: Controle, CA + Salina e CA + Ayahuasca). # $p < 0,05$ vs. controle; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$. Análises de variância ANOVA de uma via seguida pelo post hoc Tukey e Kruskal-Wallis com teste post hoc de Dunn's.

Fonte: do autor, 2025.

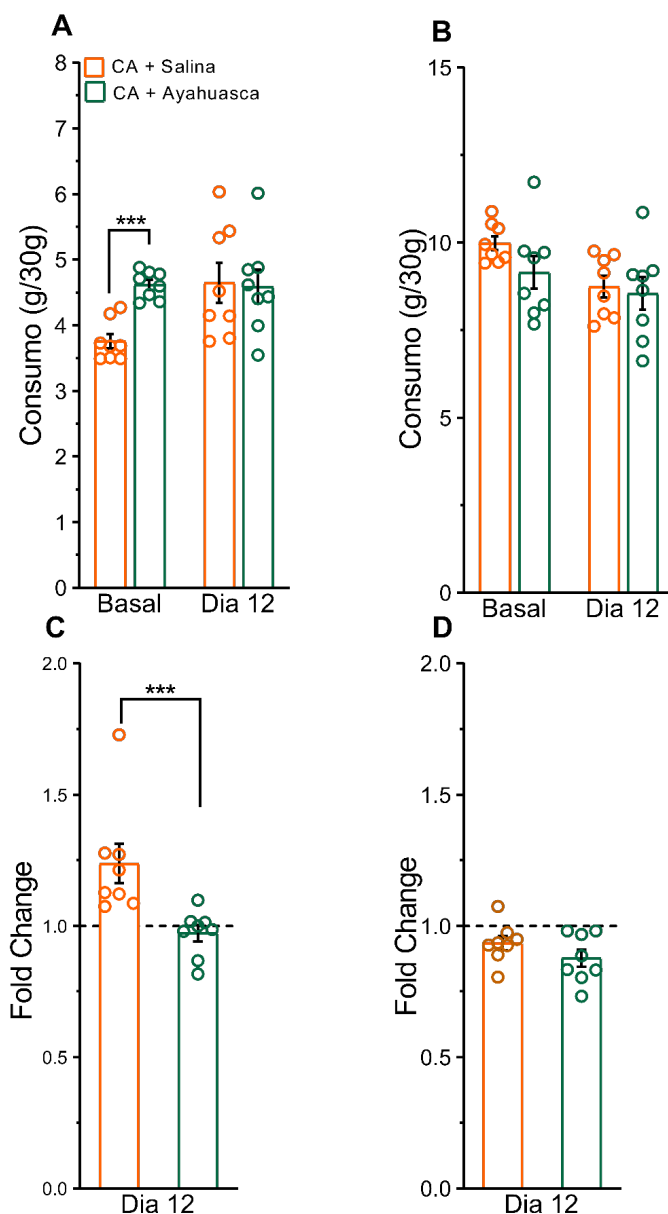
4.2.3 O tratamento com Ayahuasca preveniu o aumento da ingestão de sacarose em camundongos submetidos ao protocolo de CA.

A ingestão de sacarose foi diferente entre os grupos CA na linha de base (média nos dias 8 – 10). O grupo CA designado a receber tratamento com Ayahuasca apresentou maior ingestão em relação ao grupo tratado com salina na primeira hora de avaliação ($U = 0$; $p = 0,0002$), (Figura 10 A). Essa diferença não foi observada nas 4 h totais de avaliação ($t(14) =$

1,634; $p = 0,1246$), (figura 9 B). No dia do tratamento (dia 11), não foi ofertado solução de sacarose, mantendo os animais em abstinência da solução palatável, retornando o acesso apenas 24 h após, no dia 12.

Após 24 horas de tratamento não foi observada diferença significativa na ingestão absoluta de sacarose para a 1ª h de avaliação ($t(14) = 0,1431$; $p = 0,88$) e para a 4ª h de avaliação ($t(14) = 1,634$; $p = 0,12$). Porém, a variação relativa (Fold Change) do CA tratado com salina mostrou um aumento a ingestão de sacarose ao 12º dia (figura 9 C), enquanto o grupo CA tratado com Ayahuasca não aumentou a ingestão de sacarose em comparação com o grupo CA tratado com salina ($U = 2$; $p = 0,0006$). Por outro lado, nas 4 h totais de ingestão (figura 9 D), ambos os grupos mostraram uma redução na variação relativa, mas não sendo diferente entre os grupos ($t(14) = 1,365$; $p = 0,1938$). Ou seja, o tratamento com ayahuasca preveniu o aumento de ingestão compulsiva de sacarose em camundongos na 1ª h de consumo.

Figura 9. Efeito do tratamento Ayahuasca sobre a ingestão de sacarose em camundongos em protocolo CA.



Legenda: Consumo de sacarose avaliado na 1ª (A) e 4ª hora (B) de oferta de dieta. Fold Change, variação relativa, da 1ª (C) e 4ª hora (D) de avaliação, ambos referentes à mudança em relação no dia 12 em relação a ingestão basal (média dos dias 8-10). Resultados expressos como média $\pm$ EPM (n = 8 por grupo: CA + Salina e CA + Ayahuasca). *** p < 0,001. Teste t não pareado e teste Mann-Whitney

Fonte: do autor, 2025.

4.2.4 O tratamento com Ayahuasca reduziu o comportamento tipo ansioso induzido pelo protocolo de CA em camundongos.

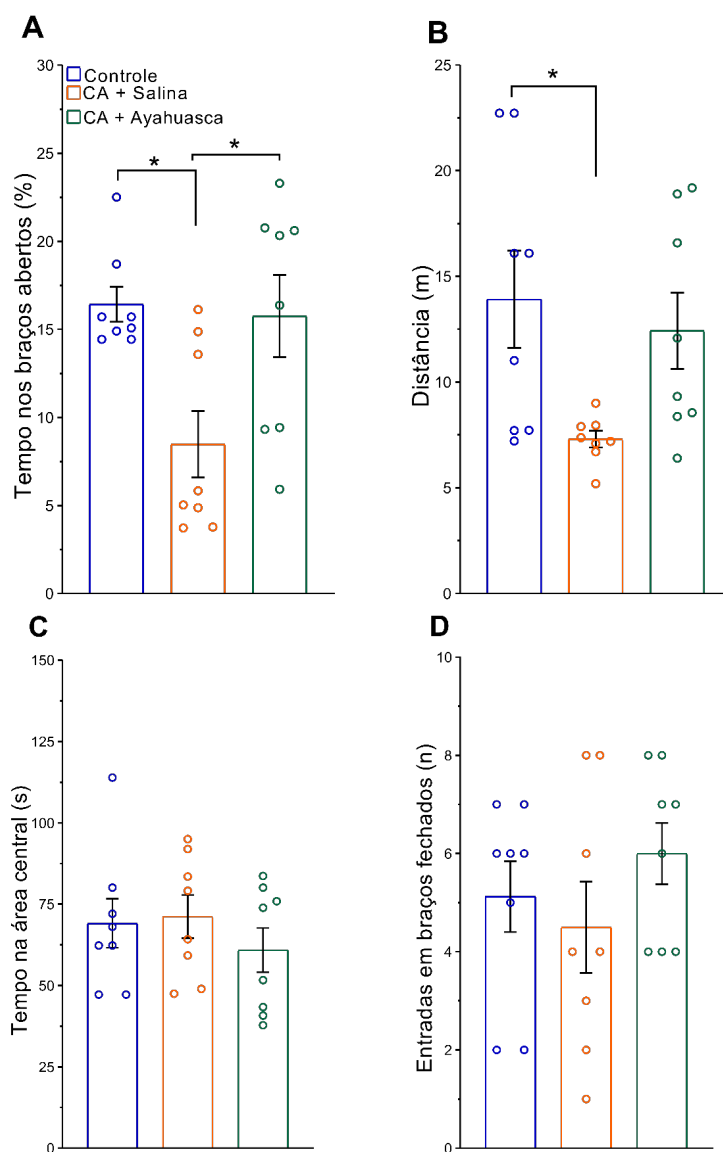
A análise da porcentagem de tempo gasto nos braços abertos revelou um efeito significativo da condição experimental [$F(2,21) = 5,81$; $p = 0,0098$]. A análise post-hoc demonstrou que os animais em protocolo de CA passaram significativamente menos tempo nos braços abertos em comparação com o grupo controle ($p < 0,015$), indicando um comportamento

semelhante à ansiedade (figura 10 A). Por outro lado, o tratamento com ayahuasca em animais em CA se mostrou eficiente em atenuar o comportamento semelhante à ansiedade, aumentando o tempo de exploração dos braços abertos ($p = 0,027$) e se assemelhando ao grupo controle.

Em relação à distância percorrida pelo animal, a análise também indicou um efeito significativo [$F(2, 21) = 4,16$; $p = 0,030$]. As comparações de post hoc revelaram uma redução significativa na distância total percorrida no grupo CA + Salina em comparação com o grupo Controle ($p = 0,031$), sugerindo que o protocolo de compulsão alimentar afetou a atividade locomotora, enquanto a Ayahuasca reverteu a alteração causada pelo protocolo de CA (figura 11 B).

Não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos quanto ao tempo gasto no centro [$F(2, 21) = 0,60$ $p = 0,556$] ou ao número de entradas nos braços fechados [$F(2, 21) = 0,96$; $p = 0,397$]. (figuras 10 C e D), indicando que esses parâmetros comportamentais não foram significativamente influenciados pelas condições experimentais.

Figura 10. Efeitos do protocolo de CA e do tratamento com ayahuasca no comportamento semelhante à ansiedade em camundongos.



Legenda: Tempo no braço aberto (A), distância (B), tempo no centro (C) e entradas nos braços fechados (D). Resultados expressos como média $\pm$ EPM ($n = 8$ por grupo: Controle, CA + Salina e CA + Ayahuasca). * $< 0,05$. %: percentual; m: metros; s: segundos; n: número de entradas. Análises de variância ANOVA de uma via seguida pelo post hoc Tukey.

Fonte: do autor, 2025.

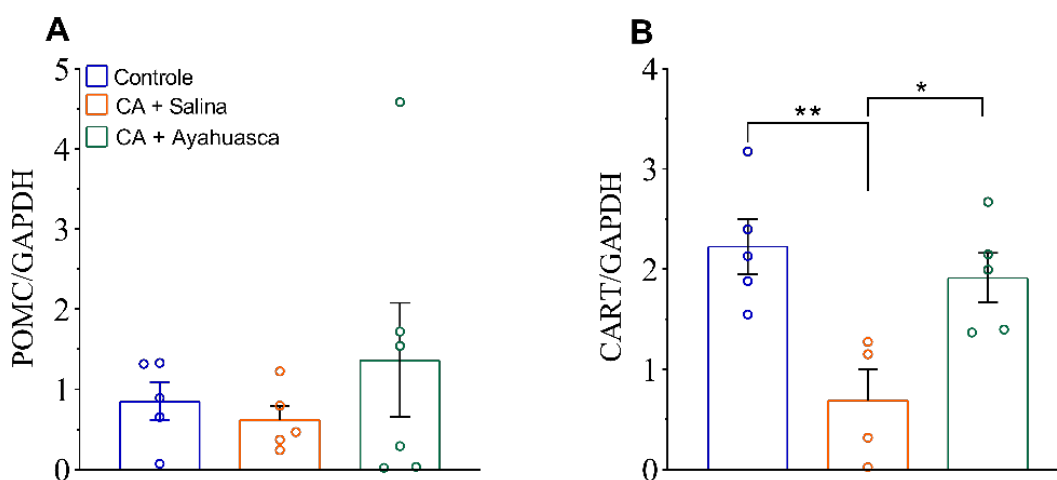
4.2.5 O tratamento com Ayahuasca restaura a expressão de gene anorexígeno hipotalâmico em camundongo sob o protocolo de CA.

As análises da expressão gênica hipotalâmica de POMC (pró-opiomelanocortina) e CART (transcrito regulado por cocaína e anfetamina), reguladores da ingestão alimentar e da saciedade, demonstraram que o protocolo de compulsão alimentar em si não alterou a expressão de POMC quando comparado ao grupo Controle [$F(2,13) = 0,62$; $p = 0,554$] (Figura 1 A). Além

disso, o grupo CA + Ayahuasca apresentou expressão de POMC semelhante à do grupo CA (figura 11 A)

Ao avaliar a expressão de CART, o grupo CA apresenta uma expressão gênica reduzida [$F(2,13) = 8,11$; $p = 0,007$] em comparação com o grupo Controle (Figura 12 B) ($p = 0,007$). O tratamento com Ayahuasca restaura ($p = 0,026$) a expressão do gene CART no grupo CA + Ayahuasca (figura 11 B).

Figura 11 Efeito do tratamento ayahuasca sobre a expressão de genes hipotalâmicos em camundongos em protocolo de CA.



Legenda: POMC/GAPDH (A) e CART/GAPDH (B) Resultados expressos como média $\pm$ EPM ($n = 4 - 6$ por grupo: CA + Salina e CA + Ayahuasca). ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$. Análises de variância ANOVA de uma via seguida pelo post hoc Tukey.

Fonte: do autor, 2025.

5 DISCUSSÃO

O protocolo de comer compulsivo (CA) induziu aumento na ingestão de sacarose, comportamento ansioso e redução do RNAm de CART hipotalâmico em camundongos. A retirada da sacarose agravou a compulsão após 48h, mas o tratamento agudo com Ayahuasca preveniu tanto a ingestão excessiva quanto a ansiedade. Molecularmente, a Ayahuasca restabeleceu os níveis de CART, embora não tenha afetado o POMC.

O modelo experimental foi estabelecido em 10 dias, e a análise intragrupos revelou o aumento progressivo da ingestão de ração e sacarose após 1 hora da janela de exposição ao alimento. Aqui, a diferença significativa na ingestão de ração ocorreu ao 3º dia, e de sacarose ao 5º dia. Esses dados mostram que a restrição alimentar seguida do acesso limitado ao alimento palatável foi eficaz em induzir a ingestão excessiva em um curto período, atingindo o principal critério para a CA, como já demonstrado na literatura (YASOSHIMA; SHIMURA, 2015; PAIM et al., 2024). Além disso, foi observada uma preferência pela ingestão por solução de sacarose em detrimento da ingestão de água, efeito observado tanto para a ingestão no período de acesso restrito quanto para a ingestão total durante as 24 horas. Essa preferência pela ingestão por sacarose em detrimento da ingestão de água em outros já foi documentada de modelo de camundongos com acesso intermitente a sacarose (SOTO et al., 2015),

O protocolo também levou a uma redução significativa no peso corporal, efeito previamente relatado na literatura (YASOSHIMA; SHIMURA, 2015). Esse resultado pode ser atribuído, ao menos em parte, ao período de jejum diário de 20 horas. Apesar deste período induzir grande ingestão de solução de sacarose e ração, essa ingestão não foi capaz de compensar a deficiência calórica induzida pelo jejum. Estes dados demonstram uma dissociação entre o peso corporal e a CA, que pode ou não estar atrelado ao excesso de peso em humanos (ALAGHA et al., 2025). Ainda, é válido destacar que o jejum intermitente tem sido usado como modelo de redução de peso, mostrando melhora no perfil metabólico geral, tanto em modelos animais (SEIMON et al., 2016; ARRUDA et al., 2025) quanto em humanos (VARADY et al., 2022).

Diante do exposto, e considerando a capacidade reforçadora da sacarose, ao 11º dia de protocolo não foi ofertado solução de sacarose aos animais, mantendo apenas a ração e água no período de acesso restrito a dieta. Este processo teve como objetivo induzir um estado de abstinência a sacarose. Ainda neste dia, metade do grupo experimental submetido a CA recebeu uma única dose de Ayahuasca por gavagem. Os animais do grupo CA apresentaram aumento da ingestão de água na primeira e quarta hora de exposição, sem modificações na ingestão de

ração. Além disso, apresentaram um aumento na ingestão de sacarose ao 12º dia, quando este carboidrato foi ofertado novamente. Por outro lado, ao 11º dia e após o tratamento com Ayahuasca, os animais do grupo CA + Ayahuasca apresentaram uma redução na ingestão de água e ração na primeira hora de exposição ao alimento, sem alterações no comportamento alimentar quando analisado em 4 horas de exposição ao 12º dia, quando a sacarose foi reofertada, a Ayahuasca se mostrou capaz de prevenir o aumento da ingestão de sacarose.

Em caráter mecanístico, o aumento da ingestão de sacarose pode ser explicado pela restrição alimentar a que os animais foram submetidos durante o protocolo. Este efeito é decorrente de um aumento da sinalização orexígena e na atividade eletrofisiológica tônica das células NPY/AgRP no núcleo arqueado hipotalâmico, que é atenuado pela presença de leptina (TAKAHASHI; CONE, 2005), que por sua vez está reduzida em estado de jejum. Esta soma de eventos parece tornar esses neurônios mais reativos aos efeitos orexígenos da grelina, a qual se encontra em altas concentrações, em estado de jejum (OPAZO, PLAZA- PARROCHIA, 2019). O jejum severo pode, de fato, induzir hiperfagia no momento de acesso. Entretanto, de forma significativa, pode também induzir alterações epigenéticas hipotalâmicas, a exemplo da redução de mecanismos anorexígenos que perduram por dias após a restrição, o que poderia explicar o reganho de peso após períodos de restrição alimentar (PEDROSO; WASINSKI; DONATO, 2020).

Ademais, o protocolo de CA aqui utilizado induz a ingestão de sacarose independente do estado metabólico, ou seja, mesmo após uma injeção intraperitoneal de glicose – simulando um estado metabólico de saciedade – os animais continuam a ingerir quantidade significativa de sacarose, como descrito por Yasoshima e Shimura (2015). Apesar de não ter sido avaliado no presente estudo, já é conhecido que a alta disponibilidade de glicose plasmática ofertada de forma intermitente em protocolos de CA induz alterações mesocorticolímbicas que assemelham-se ao transtorno por uso de substâncias de abuso, como, por exemplo, a menor disponibilidade de receptores D2 de dopamina (RADA, AVENA, HOEBEL, 2008; COLANTUONI et al., 2002; SPANGLER R, WITTKOWSKI KM, GODDARD, AVENA, HOEBEL, LEIBOWITZ, 2004; ONAOLAPO et al., 2020), ou ainda, a dependência de opioides endógenos (AVENA et al., 2008; VALBRUN; ZVONAREV, 2020).

Além disso, na restrição alimentar é observado uma redução da expressão gênica de POMC hipotalâmico em camundongos (MERCER et al., 2013; SPEZANI et al., 2020) um peptídeo envolvido na regulação na sinalização da saciedade (DEEM, FABER, MORTON, 2022). Entretanto, no presente estudo não foi observada alteração na expressão gênica de POMC hipotalâmico, possivelmente devido a diferenças no tempo e tipo de dieta utilizada em

que alterações anteriores foram observadas em jejum de 24 horas com acesso restrito a dieta rica em gordura (SPEZANI et al., 2020). Contudo, ao se avaliar a expressão gênica de CART, outro neuropeptídeo anorexígeno relacionado a regulação da fome e saciedade hipotalâmica (DEEN; FABER; MORTON, 2022), foi observada uma redução significativa em sua expressão no grupo CA, o que pode explicar a hiperfagia observada neste grupo. Contudo, o tratamento com ayahuasca foi capaz de reverter esta expressão reduzida, o que pode explicar, pelo menos em partes, um possível mecanismo de ação terapêutica da Ayahuasca para a compulsão.

Ademais, a injeção intracerebroventricular ou intracerebral direta no hipotálamo lateral de CART é capaz de inibir o disparo de neurônios que expressam orexina (Hcrt – Hipocretina), um dos principais peptídeos orexígenos, tendo como resultado a menor ingestão de alimentos, em roedores (MALETÍNSKÁ et al., 2008; PIRNIK et al., 2010). Também, foi demonstrado que a Hcrt reduz o influxo de 5-HT no hipotálamo por uma ação inibitória no Núcleo da RAFE, ou seja, reduzindo o disparo de neurônios serotoninérgicos sobre o hipotálamo (ORLANDO et al., 2001). Isso nos leva a considerar que o restabelecimento da expressão do CART hipotalâmico desencadeado pelo tratamento pode ter levado a redução da liberação de Hcrt restabelecendo também a concentração de 5-HT no hipotálamo, neurotransmissor com ação anorexígena., levando a desinibição das vias inibitórias do comportamento alimentar (PRZEGALIŃSKI et al., 2023),

De maneira global a administração de agonistas serotoninérgicos tem ação anorexígena conhecida no hipotálamo (GARFIELD; HEISLER, 2009; PRZEGALIŃSKI et al., 2023). Este efeito se deve a presença de receptores 5-HT_{2C} em neurônios POMC/CART do núcleo arqueado e pela presença de receptores pré-sinápticos inibitórios 5-HT_{1B} em neurônios NPY/AgRP (DOSLIKOVA et al 2013; YAO et al., 2021), abrindo mais uma possível via para ação da ayahuasca. Ademais, esses receptores são alvos do DMT presente na Ayahuasca, podendo explicar o efeito anorexígeno agudo observado. Também, a presença de receptores 5-HT_{2A} em neurônios POMC/CART (MARTIN-GRONERT et al., 2016), pode explicar a mudança da expressão de CART hipotalâmico observado 4 dias após o tratamento, momento em que foi realizada a eutanásia dos animais, ou ainda o efeito observado 24 após o tratamento. Essa última hipótese pode ser sustentada pela ação conhecida dos psicodélicos sobre o receptor 5-HT_{2A}, que tem a capacidade de gerar plasticidade e mudança da expressão de diversas proteínas pelo recrutamento de vias de transcrição intracelulares, que no nosso caso pode ter influenciado a expressão de CART (CAMERON; OLSON, 2018; RICKLI et al., 2016; BANUSHI; POLITO, 2023).

Soma-se a isso, a ausência do valor inibitório exercido pelo CART sobre neurônios Hcrt, que levaria ao maior influxo dopaminérgico sobre o Nac, devido à sua ação inibitória sobre interneurônios na inibitórios VTA, uma via importante de comunicação entre o sistema homeostático e de recompensa (EREN-YAZICIOGLU et al., 2021; MURRAY et al., 2014). Neste sentido, esse mecanismo pode facilitar o condicionamento da ingestão de alimentos palatáveis, como é o caso da solução de sacarose utilizada no presente estudo. Ou seja, o restabelecimento da expressão de CART provocado pelo tratamento com ayahuasca pode ter reduzido a capacidade reforçadora da sacarose por reduzir essa sinalização sobre o sistema de recompensa, explicando o não aumento da ingestão de sacarose após abstinência observada em nossos dados.

No que se refere ao envolvimento com vias dos sistemas de recompensa, devemos considerar que um dos principais mecanismos terapêuticos dos psicodélicos, o que inclui a DMT, é sua ação sobre receptores 5-HT_{2A} (RICKLI et al., 2016). Especialmente, foi demonstrado que a psilocibina, um psicodélico muito semelhante à DMT, exerceu uma redução do condicionamento e da abstinência a opioides por uma ativação de projeções serotoninérgicas do córtex pré-frontal (CPF) para o núcleo accumbens (NAc) mediada por 5-HT_{2A} (Jaster et al., 2025).

Com relação à avaliação comportamental, o protocolo de CA utilizado induziu alterações comportamentais significativas. Os animais foram submetidos ao teste de labirinto em cruz elevado, sob estado de jejum e em abstinência de sacarose. Como resultado, esses animais apresentaram redução da locomoção total, medida em metros percorridos. Assim como foi observado menor exploração dos braços abertos do labirinto indicando um comportamento tipo ansioso induzido pelo protocolo. Nesse sentido, nossos dados estão de acordo com a literatura, a qual já havia sido descrito o comportamento tipo ansioso induzido pela abstinência de alimentos palatáveis/ hiperpalatáveis de forma semelhante com que ocorre com substâncias de abuso (AVENA et al., 2008; KIM et al., 2018; KUMAR et al., 2024).

Porém, dentro da literatura disponível, mostramos pela primeira vez, que a ayahuasca atenua esse estado ansiogênico induzido pela abstinência a sacarose em protocolo de CA. De maneira global, tais achados corroboram evidências anteriores que demonstram as propriedades antidepressivas e ansiolíticas da ayahuasca, tanto em humanos quanto em modelos animais (PIC-TAYLOR et al., 2015; DOS SANTOS et al., 2016; COSTA et al., 2024; DE CAMARGO et al., 2025). No entanto, esses achados permanecem controversos, visto que outros estudos sugerem que a ayahuasca, dependendo da dose e do contexto experimental, pode não alterar

significativamente os comportamentos relacionados à ansiedade (FAVARO et al., 2015; CORREA-NETTO et al., 2017; GIANFRATTI et al., 2022; WERLE et al., 2024).

Em um trabalho anterior, a ayahuasca também apresentou efeito ansiolítico na abstinência induzida pelo álcool, atenuando a expressão de 5-HT_{1A} e de dinorfina no hipocampo, além de diminuir a relação dinorfina/prodinorfina no estriado de camundongos (ALMEIDA et al., 2022). Além disso, a ayahuasca e seus alcaloides, como a harmina, a tetraidroharmina (THH) e a harmalina, reduzem o consumo de cocaína e morfina em ratos (GLICK et al., 1994), modulam a sinalização dopaminérgica no núcleo accumbens (BRIERLEY et al., 2013) e atenuam a sensibilização comportamental induzida pelo etanol em camundongos, reduzindo as respostas sensibilizadas agudas (OLIVEIRA-LIMA et al., 2015). Esses achados enfatizam o possível envolvimento do sistema de recompensa, particularmente do sistema opioide, o qual já demonstrou estar intimamente ligado aos efeitos reforçadores de alimentos hiperpalatáveis (VALBRUN; ZVONAREV, 2020).

Além disso, o reestabelecimento da expressão de CART hipotalâmico aqui observado não explica os efeitos ansiolíticos da ayahuasca. Ademais, a administração desse peptídeo mostrou-se capaz de induzir comportamento ansioso em camundongos, mostrando ter um papel mais amplo que o comportamento alimentar (KASK et al., 2000; ASAKAWA., 2001; CHAKI et al., 2003). Entretanto, nossa análise se limitou ao hipotálamo, sendo que a presença de CART em regiões como a amígdala pode ter papel mais significativo no comportamento ansioso (STANEK, 2006).

Dessa forma, a ação anti-inflamatória pode ser proposta como um dos mecanismos subjacentes ao efeito ansiolítico da ayahuasca. Corroborando essa hipótese, camundongos machos submetidos à abstinência de sacarose por uma semana, após exposição prolongada, apresentaram comportamento do tipo ansioso no teste de campo aberto; tal fenótipo esteve associado ao aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α e IFN- γ) e à alteração nos níveis de IL-10 no córtex pré-frontal e no NAc (KUMAR et al., 2024). Em contrapartida, o tratamento com ayahuasca ou DMT isolado reduziu citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-12p70) no plasma de ratos em protocolo de depressão (SOUSA et al., 2025). Adicionalmente, a ayahuasca aumentou a expressão da interleucina anti-inflamatória IL-4 no córtex de camundongos em modelo de sepse (DE CAMARGO et al., 2025). Tais achados convergem com dados *in vitro*, nos quais as β -carbolinas — de forma mais pronunciada a harmalina e o THH — reduziram a expressão de citocinas inflamatórias (IL-2, IL-6, IL-17 e/ou TNF) em células da microglia (SANTOS et al., 2022).

Ademais, para além dos efeitos do tipo ansiolítico, observou-se que camundongos submetidos ao protocolo de transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) exibiram uma redução significativa na distância total percorrida, parâmetro este que foi revertido pelo tratamento com Ayahuasca. Entretanto, esses achados contrastam com a literatura disponível, a qual relata atividade locomotora inalterada ou mesmo reduzida após a administração da bebida em testes de campo aberto (FAVARO et al., 2015; CORREA-NETO et al., 2017; CAMERON et al., 2018; GIANFRATTI et al., 2022; WERLE et al., 2024). Apesar disso, em nossas análises, não foi detectada nenhuma evidência de supressão locomotora generalizada. Notavelmente, foi demonstrado que a Ayahuasca promove plasticidade estrutural, assim, o aumento da conectividade sináptica e a reorganização de circuitos neurais podem ter contribuído para a restauração da responsividade ambiental e da motivação exploratória. De maneira global, esse mecanismo parece atenuar o estado de apatia associado ao ciclo de compulsão alimentar (MORALES-GARCIA et al., 2020; LY et al., 2018).

A Ayahuasca possui uma composição complexa, o que dificulta visualizar de forma única e isolada os mecanismos pelos quais levaram aos efeitos aqui observados. Nesse sentido, as β -carbolinas, particularmente a harmina, inibem a monoamina oxidase A (MAO-A), permitindo a biodisponibilidade oral da DMT, explicando que a redução do comportamento semelhante à ansiedade observada neste estudo pode estar relacionada à modulação serotoninérgica, mas também às propriedades pró-neurogênicas da harmina, que estimula a proliferação de células progenitoras neurais (mecanismo que se estende para as demais β -carbolinas) e reduz a hiperatividade da amígdala, contribuindo assim para a restauração dos circuitos hipocámpais comprometidos pela alimentação compulsiva (MORALES-GARCIA et al., 2020).

Além disso, já foi descrito anteriormente que a harmina aumenta o efluxo de dopamina sobre o Nac. Dessa forma a maior disponibilidade de dopamina nessa região pode ter contribuído para a redução do estado de abstinência, promovendo menor ingestão e redução do comportamento ansioso (BRIERLEY; DAVIDSON, 2013). Também, a THH é um inibidor da recaptação de 5-HT o que pode ter aumentado a disponibilidade de serotonina na fenda sináptica, contribuindo tanto para a modulação da ingestão de sacarose e do comportamento ansioso (GLENNON et al., 2000). Ambos os mecanismos citados contribuem para a um possível uso β -carbolinas para reposição de monoaminas endógenas, para restabelecer o equilíbrio pela busca por recompensas como a ingestão de alimentos hiperpalatáveis.

6 CONCLUSÃO

Em conjunto, os resultados do presente estudo demonstram que o protocolo de compulsão alimentar induzido por jejum intermitente e acesso restrito à sacarose é robusto, reprodutível e capaz de induzir alterações comportamentais, incluindo hiperfagia, preferência por alimentos palatáveis, comportamento do tipo ansioso e disfunções em sistemas hipotalâmicos anorexígenos.

De forma inédita, mostramos que o tratamento agudo com Ayahuasca é capaz de atenuar tanto os componentes homeostáticos e comportamentais associados à abstinência de sacarose, prevenindo a hiperfagia rebote, revertendo o comportamento ansioso e restaurando a expressão hipotalâmica de CART. Assim, nossos resultados reforçam a hipótese de que a Ayahuasca atua não apenas como um modulador agudo do comportamento alimentar, mas também como um agente capaz de reequilibrar circuitos neurais envolvidos na interface entre homeostase energética, recompensa e emoção. Em conjunto, esses dados sustentam o potencial terapêutico da Ayahuasca como uma estratégia inovadora e translacional para o tratamento da compulsão alimentar e transtornos relacionados, embora estudos adicionais sejam necessários para elucidar seus mecanismos e definir estratégias terapêuticas eficazes.

7 FINANCIAMENTO

O presente trabalho conta com o apoio da Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento 001, bolsa DS (Programa Demanda Social e do Programa de Apoio à Pós-Graduação (PROAP) — CAPES.

8 REFERENCIAS

ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. 4. ed. São Paulo: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/diretrizes/>. Acesso em: 4 jul. 2024.

ADJIBADE, M. et al. Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *BMC Medicine*, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 1-13, 2019.

AHN, B. H.; KIM, M.; KIM, S. Y. Brain circuits for promoting homeostatic and non-homeostatic appetites. *Experimental and Molecular Medicine*, [S. l.], v. 54, n. 4, p. 453-465, 2022.

ALAGHA, M. et al. Binge eating disorder and metabolic syndrome: Shared mechanisms and clinical implications. *Healthcare*, [S. l.], v. 13, n. 4, p. 482, 2025.

ALLAIN, F. et al. How fast and how often: The pharmacokinetics of drug use are decisive in addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, [S. l.], v. 56, p. 166–179, 2015.

ALMEIDA, C. A. F. et al. Ayahuasca, a psychedelic beverage, modulates neuroplasticity induced by ethanol in mice. *Behavioural Brain Research*, [S. l.], v. 416, p. 113546, 2022.

ALYAHYA, N. M.; AL SALEEM, E. A. Therapeutic use of psychedelics for mental disorders: A systematized review. *Journal of Nature and Science of Medicine*, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 6-16, 2025.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ANACKER, C.; HEN, R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility — linking memory and mood. *Nature Reviews Neuroscience*, [S. l.], v. 18, n. 6, p. 335–346, 2017.

ANDERMANN, M. L.; LOWELL, B. B. Toward a Wiring Diagram Understanding of Appetite Control. *Neuron*, [S. l.], v. 95, n. 4, p. 757-778.e4, 2017.

ARGENTO, E. et al. Exploring Ayahuasca-assisted therapy for addiction: A qualitative analysis of preliminary findings among an Indigenous community in Canada. *Drug and Alcohol Review*, [S. l.], v. 38, n. 7, p. 781–789, 2019.

ARRUDA, A. C. et al. 16/8 intermittent fasting in mice protects from diet-induced obesity by increasing leptin sensitivity and postprandial thermogenesis. *Acta Physiologica*, [S. l.], v. 241, n. 5, p. e70036, 2025.

ASAKAWA, A. et al. Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice. *Hormone and Metabolic Research*, [S. l.], v. 33, n. 9, p. 554-558, 2001.

- AVENA, N. M.; RADA, P.; HOEBEL, B. G. Evidence for sugar addiction: Behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, [S. l.], v. 32, n. 1, p. 20-39, 2008.
- AYTON, A. et al. Ultra-processed foods and binge eating: A retrospective observational study. *Nutrition*, [S. l.], v. 84, p. 111124, 2021.
- BANUSHI, B.; POLITO, V. A Comprehensive Review of the Current Status of the Cellular Neurobiology of Psychedelics. *Biology*, [S. l.], v. 12, n. 11, p. 1411, 2023.
- BLEICH, S. et al. Why is the developed world obese? *Annual Review of Public Health*, [S. l.], v. 29, p. 273-295, 2008.
- BRIERLEY, D. I.; DAVIDSON, C. Harmine augments electrically evoked dopamine efflux in the nucleus accumbens shell. *Journal of Psychopharmacology*, [S. l.], v. 27, n. 1, p. 98-108, 2013.
- BRIGADSKI, T.; LESSMANN, V. The physiology of regulated BDNF release. *Cell and Tissue Research*, [S. l.], v. 382, n. 1, p. 15–45, 2020.
- BRITO-DA-COSTA, A. M. et al. Toxicokinetics and toxicodynamics of Ayahuasca alkaloids N,N-dimethyltryptamine (DMT), harmine, harmaline and tetrahydroharmine: Clinical and forensic impact. *Pharmaceuticals*, [S. l.], v. 13, n. 11, p. 334, 2020.
- CALDER, A. E.; HASLER, G. Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, [S. l.], v. 48, n. 1, p. 104–112, 2023.
- CAMERON, L. P.; OLSON, D. E. Dark Classics in Chemical Neuroscience: N, N-Dimethyltryptamine (DMT). *ACS Chemical Neuroscience*, [S. l.], v. 9, n. 10, p. 2344-2357, 2018.
- CARBONARO, T. M. et al. The role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and mGlu₂ receptors in the behavioral effects of tryptamine hallucinogens N, N-dimethyltryptamine and N, N-diisopropyltryptamine in rats and mice. *Psychopharmacology*, [S. l.], v. 232, n. 1, p. 275-284, 2015.
- CARBONI, A. et al. Natural Weight Loss or “Ozempic Face”: Demystifying A Social Media Phenomenon. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 1367–1368, 2024.
- CASTRO, D. C.; COLE, S. L.; BERRIDGE, K. C. Lateral hypothalamus, nucleus accumbens, and ventral pallidum roles in eating and hunger: Interactions between homeostatic and reward circuitry. *Frontiers in Systems Neuroscience*, [S. l.], v. 9, p. 90, 2015.
- CATA-PRETA, E. G. et al. Ayahuasca and Its DMT- and β -carbolines-Containing ingredients block the expression of ethanol-induced conditioned place preference in mice: Role of the treatment environment. *Frontiers in Pharmacology*, [S. l.], v. 9, p. 561, 2018.
- CHAKI, S. et al. Cocaine-and amphetamine-regulated transcript peptide produces anxiety-like behavior in rodents. *European Journal of Pharmacology*, [S. l.], v. 464, n. 1, p. 49-54, 2003.

CHAO, A. M.; QUIGLEY, K. M.; WADDEN, T. A. Dietary interventions for obesity: Clinical and mechanistic findings. *Journal of Clinical Investigation*, [S. l.], v. 131, n. 1, p. e140065, 2021.

CHARNAY, Y.; LEGER, L. Brain serotonergic circuitries. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 471–487, 2010.

CHAWLA, A. et al. Cognitive impairment and gene expression alterations in a rodent model of binge eating disorder. *Physiology & Behavior*, [S. l.], v. 180, p. 78–90, 2017.

CHEN, X. et al. Neuroimaging studies of resting-state functional magnetic resonance imaging in eating disorders. *BMC Medical Imaging*, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 265, 2024.

COLANTUONI, C. et al. Evidence that intermittent, excessive sugar intake causes endogenous opioid dependence. *Obesity Research*, [S. l.], v. 10, n. 6, p. 478–488, 2002.

COOPER, S.; ROBISON, A. J.; MAZEI-ROBISON, M. S. Reward Circuitry in Addiction. *Neurotherapeutics*, [S. l.], v. 14, n. 3, p. 687–697, 2017.

CORREA-NETTO, N. F. et al. An ontogenic study of the behavioral effects of chronic intermittent exposure to ayahuasca in mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, [S. l.], v. 50, n. 3, p. e6036, 2017.

COSTA, S. P. M. et al. Potential therapeutic use of ayahuasca: A literature review. *Acta Amazonica*, [S. l.], v. 54, n. 2, p. e54cp23182, 2024.

CRONE, C. et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders. *American Journal of Psychiatry*, [S. l.], v. 180, n. 2, p. 167–171, 2023.

CUSHNIE, A. K.; TANG, W.; HEILBRONNER, S. R. Connecting circuits with networks in addiction neuroscience: a salience network perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, [S. l.], v. 24, n. 10, p. 9083, 2023.

DA COSTA LOUZADA, M. L. et al. The share of ultra-processed foods determines the overall nutritional quality of diets in Brazil. *Public Health Nutrition*, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 94–102, 2018.

DAVIS, A. K. et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, [S. l.], v. 78, n. 5, p. 481–489, 2021.

DE ANDRADE MESQUITA, L. et al. Is lorcaserin really associated with increased risk of cancer? A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, [S. l.], v. 22, n. 3, p. e13170, 2021.

DE CAMARGO, R. W. et al. Ayahuasca pretreatment prevents sepsis-induced anxiety-like behavior, neuroinflammation, and oxidative stress, and increases brain-derived neurotrophic factor. *Molecular Neurobiology*, [S. l.], v. 62, n. 5, p. 5695–5719, 2025.

DE YOUNG, K. P.; ZANDER, M.; ANDERSON, D. A. Beliefs about the emotional consequences of eating and binge eating frequency. *Eating Behaviors*, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 31–36, 2014.

DEEM, J. D.; FABER, C. L.; MORTON, G. J. AgRP neurons: Regulators of feeding, energy expenditure, and behavior. *The FEBS Journal*, [S. l.], v. 289, n. 8, p. 2362-2381, 2022.

DI GIACOMO, E. et al. Disentangling binge eating disorder and food addiction: a systematic review and meta-analysis. *Eating and Weight Disorders*, [S. l.], v. 27, p. 2351–2365, 2022.

DICKEN, S. J.; BATTERHAM, R. L. Ultra-processed food and obesity: what is the evidence?. *Current Nutrition Reports*, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 23-38, 2024.

DIMITRIOU, S. G.; RICE, H. B.; CORWIN, R. L. Effects of Limited Access to a Fat Option on Food Intake and Body Composition in Female Rats. *International Journal of Eating Disorders*, [S. l.], v. 34, n. 3, p. 320-330, 2003.

DO NASCIMENTO SOUSA, D. et al. Immunomodulatory and behavioral effects of ayahuasca and N, N-dimethyltryptamine in a rat model of lipopolysaccharide-induced depression. *Metabolic Brain Disease*, [S. l.], v. 40, n. 5, p. 220, 2025.

DOMÍNGUEZ-CLAVÉ, E. et al. Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain Research Bulletin*, [S. l.], v. 126, p. 89–101, 2016.

DOS SANTOS, R. G. et al. Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: a systematic literature review of animal and human studies. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, [S. l.], v. 38, n. 1, p. 65-72, 2016.

DOSLIKOVA, B. et al. 5-HT_{2C} receptor agonist anorectic efficacy potentiated by 5-HT_{1B} receptor agonist coapplication: an effect mediated via increased proportion of pro-opiomelanocortin neurons activated. *Journal of Neuroscience*, [S. l.], v. 33, n. 23, p. 9800-9804, 2013.

DRUCKER, G. et al. Dopamine uptake inhibitory capacities of β -carboline and 3, 4-dihydro- β -carboline analogs of N-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) oxidation products. *Brain Research*, [S. l.], v. 509, n. 1, p. 125-133, 1990.

DUAN, H. et al. Comparative efficacy and acceptability of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants for binge eating disorder: A network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, [S. l.], v. 13, p. 949823, 2022.

ENRIGHT, C.; THOMAS, E.; SAXON, D. R. An Updated Approach to Antiobesity Pharmacotherapy: Moving Beyond the 5% Weight Loss Goal. *Journal of the Endocrine Society*, [S. l.], v. 7, n. 3, p. bvac195, 2023.

EREN-YAZICIOGLU, C. Y. et al. Can GLP-1 Be a Target for Reward System Related Disorders? A Qualitative Synthesis and Systematic Review Analysis of Studies on Palatable Food, Drugs of Abuse, and Alcohol. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, [S. l.], v. 14, p. 614318, 2021.

ESTRELLA-PARRA, E. A.; ALMANZA-PÉREZ, J. C.; ALARCÓN-AGUILAR, F. J. Ayahuasca: Uses, Phytochemical and Biological Activities. *Natural Products and Bioprospecting*, [S. l.], v. 9, p. 251-263, 2019.

FADAHUNSI, N. et al. Acute and long-term effects of psilocybin on energy balance and feeding behavior in mice. *Translational Psychiatry*, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 509, 2022.

FAVARO, V. M. et al. Effects of long-term ayahuasca administration on memory and anxiety in rats. *PloS One*, [S. l.], v. 10, n. 12, p. e0145840, 2015.

FIGUEIREDO, N. et al. Ultra-processed food intake and eating disorders: Cross-sectional associations among French adults. *Journal of Behavioral Addictions*, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 588–599, 2022.

FIOLET, T. et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: Results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ*, [S. l.], v. 360, p. k322, 2018.

FORTUNATO, J. J. et al. Acute harmine administration induces antidepressive-like effects and increases BDNF levels in the rat hippocampus. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, [S. l.], v. 33, n. 8, p. 1425-1430, 2009.

FRIEDMAN, J. M. Leptin and the endocrine control of energy balance. *Nature Metabolism*, [S. l.], v. 1, n. 8, p. 754–764, 2019.

FUENTES, J. J. et al. Therapeutic Use of LSD in Psychiatry: A Systematic Review of Randomized-Controlled Clinical Trials. *Frontiers in Psychiatry*, [S. l.], v. 10, p. 943, 2020.

GARFIELD, A. S.; HEISLER, L. K. Pharmacological targeting of the serotonergic system for the treatment of obesity. *The Journal of Physiology*, [S. l.], v. 587, n. 1, p. 49-60, 2009.

GENIS-MENDOZA, A. D. et al. Increased Depressive-like, Anxiety-like, and Perseverative-like Behavior in Binge Eating Model in Juvenile Rats. *Nutrients*, [S. l.], v. 16, n. 9, p. 1275, 2024.

GIANFRATTI, B. et al. Ayahuasca blocks ethanol preference in an animal model of dependence and shows no acute toxicity. *Journal of Ethnopharmacology*, [S. l.], v. 285, p. 114885, 2022.

GIEL, K. E. et al. Binge eating disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 16, 2022.

GIL-CAMPOS, M. et al. Ghrelin: a hormone regulating food intake and energy homeostasis. *British Journal of Nutrition*, [S. l.], v. 96, n. 2, p. 201–226, 2006.

GLENNON, R. A. et al. Binding of β -carbolines and related agents at serotonin (5-HT₂ and 5-HT_{1A}), dopamine (D₂) and benzodiazepine receptors. *Drug and Alcohol Dependence*, [S. l.], v. 60, n. 2, p. 121-132, 2000.

GLICK, S. D. et al. Effects of iboga alkaloids on morphine and cocaine self-administration in rats: relationship to tremorigenic effects and to effects on dopamine release in nucleus accumbens and striatum. *Brain Research*, [S. l.], v. 657, n. 1-2, p. 14-22, 1994.

GÓMEZ-A, A. et al. Stimuli predicting high-calorie reward increase dopamine release and drive approach to food in the absence of homeostatic need. *Nutritional Neuroscience*, [S. l.], v. 25, n. 3, p. 593–602, 2022.

GÖCKLER, N. et al. Harmine specifically inhibits protein kinase DYRK1A and interferes with neurite formation. *The FEBS Journal*, [S. l.], v. 276, n. 21, p. 6324-6337, 2009.

GRELLA, B. et al. Binding of β -carbolines at 5-HT₂ serotonin receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, [S. l.], v. 13, n. 24, p. 4421-4425, 2003.

GRELLA, B. et al. Investigation of hallucinogenic and related β -carbolines. *Drug and Alcohol Dependence*, [S. l.], v. 50, n. 2, p. 99-107, 1998.

HALLSCHMID, M. et al. Postprandial Administration of Intranasal Insulin Intensifies Satiety and Reduces Intake of Palatable Snacks in Women. *Diabetes*, [S. l.], v. 61, n. 4, p. 782–789, 2012.

HARTMANN-BOYCE, J. et al. Long-Term Effect of Weight Regain Following Behavioral Weight Management Programs on Cardiometabolic Disease Incidence and Risk: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, [S. l.], v. 16, n. 4, p. e009348, 2023.

HENI, M. et al. Impaired insulin action in the human brain: causes and metabolic consequences. *Nature Reviews Endocrinology*, [S. l.], v. 11, n. 12, p. 701–711, 2015.

HOLZE, F. et al. Serotonergic Psychedelics: A Comparative Review of Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Binding Profile. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, [S. l.], v. 9, n. 5, p. 472–489, 2024.

HUANG, J. et al. Chronic Treatment With Psilocybin Decreases Changes in Body Weight in a Rodent Model of Obesity. *Frontiers in Psychiatry*, [S. l.], v. 13, p. 871981, 2022.

ILYAS, A. et al. The metabolic underpinning of eating disorders: A systematic review and meta-analysis of insulin sensitivity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, [S. l.], v. 497, p. 110307, 2019.

IURLO, M. et al. Effects of harmine on dopamine output and metabolism in rat striatum: role of monoamine oxidase-A inhibition. *Psychopharmacology*, [S. l.], v. 159, n. 1, p. 98-104, 2001.

IVEZAJ, V. et al. The relationship between binge eating and weight status on depression, anxiety, and body image among a diverse college sample: A focus on Bi/Multiracial women. *Eating Behaviors*, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 18–24, 2010.

JASTER, A. M. et al. Sex-specific role of the 5-HT_{2A} receptor in psilocybin-induced extinction of opioid reward. *Nature Communications*, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 10206, 2025.

- JIAN-MIN, C. et al. Assessment of lisdexamfetamine on executive function in rats: A translational cognitive research. *Experimental Neurology*, [S. l.], v. 374, p. 114718, 2024.
- JOHN, S. et al. Cancer Risk Associated with Lorcaserin — The FDA’s Review of the CAMELLIA-TIMI 61 Trial. *New England Journal of Medicine*, [S. l.], v. 383, n. 11, p. 1000–1002, 2020.
- JUUL, F. et al. Ultra-processed food consumption among US adults from 2001 to 2018. *American Journal of Clinical Nutrition*, [S. l.], v. 115, n. 1, p. 211–221, 2022.
- KASK, A. et al. Anorexigenic cocaine-and amphetamine-regulated transcript peptide intensifies fear reactions in rats. *Brain Research*, [S. l.], v. 857, n. 1-2, p. 283-285, 2000.
- KAWA, A. B. et al. The transition to cocaine addiction: the importance of pharmacokinetics for preclinical models. *Psychopharmacology*, [S. l.], v. 236, n. 4, p. 1145–1157, 2019.
- KIM, J. et al. A quantitative analysis of spontaneous alternation behaviors on a Y-maze reveals adverse effects of acute social isolation on spatial working memory. *Scientific Reports*, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 1-12, 2023.
- KIM, S. et al. Sucrose withdrawal induces depression and anxiety-like behavior by Kir2.1 upregulation in the nucleus accumbens. *Neuropharmacology*, [S. l.], v. 130, p. 10-17, 2018.
- KJELLGREN, A.; ERIKSSON, A.; NORLANDER, T. Experiences of Encounters with Ayahuasca — “the Vine of the Soul”. *Journal of Psychoactive Drugs*, [S. l.], v. 41, n. 4, p. 309–315, 2009.
- KOBER, H.; BOSWELL, R. G. Potential psychological & neural mechanisms in binge eating disorder: Implications for treatment. *Clinical Psychology Review*, [S. l.], v. 60, p. 32-44, 2018.
- KOSMALSKI, M. et al. Pharmacological Support for the Treatment of Obesity—Present and Future. *Healthcare*, [S. l.], v. 11, n. 3, p. 433, 2023.
- KOWALEWSKA, E. et al. Comorbidity of binge eating disorder and other psychiatric disorders: A systematic review. *BMC Psychiatry*, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 556, 2024.
- KRAEUTER, A.-K.; GUEST, P. C.; SARNYAI, Z. The Elevated Plus Maze Test for Measuring Anxiety-Like Behavior in Rodents. In: *Pre-Clinical Models: Techniques and Protocols*. New York: Springer, 2019. p. 69–74.
- KUMAR, M. et al. Sex-specific effects of sucrose withdrawal on anxiety-like behavior and neuroimmune response. *Neuropharmacology*, [S. l.], v. 249, p. 109868, 2024.
- KWAN, A. C. et al. The neural basis of psychedelic action. *Nature Neuroscience*, [S. l.], v. 25, n. 11, p. 1407–1419, 2022.
- LAFATA, E. M. et al. Ultra-processed food addiction: A research update. *Current Obesity Reports*, [S. l.], v. 13, n. 2, p. 214-223, 2024.

LAFATA, E. M.; GEARHARDT, A. N. Ultra-processed food addiction: an epidemic? *Psychotherapy and Psychosomatics*, [S. l.], v. 91, n. 6, p. 363–372, 2022.

LAFRANCE, A. et al. Nourishing the Spirit: Exploratory Research on Ayahuasca Experiences along the Continuum of Recovery from Eating Disorders. *Journal of Psychoactive Drugs*, [S. l.], v. 49, n. 5, p. 427–435, 2017.

LE ROUX, C. W. et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*, [S. l.], v. 389, n. 10077, p. 1399–1409, 2017.

LENNERZ, B. S. et al. Effects of dietary glycemic index on brain regions related to reward and craving in men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, [S. l.], v. 98, n. 3, p. 641–647, 2013.

LIAO, B. et al. Prescribing Ozempic and Wegovy for Weight Loss is Associated with an Increased Risk of Erectile Dysfunction and Hypogonadism in Non-Diabetic Males. *The Journal of Sexual Medicine*, [S. l.], v. 21, n. Supplement_1, p. qdae001.148, 2024.

LUDWIG, D. S.; WILLETT, W. C.; PUTT, M. E. Concerns over conclusions in an ultra-processed food trial. *Nature Medicine*, [S. l.], p. 1-2, 2026.

LY, C. et al. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Reports*, [S. l.], v. 23, n. 11, p. 3170-3182, 2018.

MACHADO, A. M. et al. Understanding weight regain after a nutritional weight loss intervention: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*, [S. l.], v. 49, p. 138–153, 2022.

MALETÍNSKÁ, L. et al. Synergistic effect of CART (cocaine-and amphetamine-regulated transcript) peptide and cholecystokinin on food intake regulation in lean mice. *BMC Neuroscience*, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 101, 2008.

MARTIN-GRONERT, M. S. et al. 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors as hypothalamic targets of developmental programming in male rats. *Disease Models & Mechanisms*, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 401-412, 2016.

MCGONIGLE, P. Animal models of CNS disorders. *Biochemical Pharmacology*, [S. l.], v. 87, n. 1, p. 140–149, 2014.

MERCER, R. E. et al. Magel2 is required for leptin-mediated depolarization of POMC neurons in the hypothalamic arcuate nucleus in mice. *PLoS Genetics*, [S. l.], v. 9, n. 1, p. e1003207, 2013.

MITCHELL, C. S.; BEGG, D. P. The regulation of food intake by insulin in the central nervous system. *Journal of Neuroendocrinology*, [S. l.], v. 33, n. 4, p. e12952, 2021.

MONTEIRO, C. A. et al. Ultra-processed foods: What they are and how to identify them. *Public Health Nutrition*, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 936-941, 2019.

MORAES, A. S. et al. Cognitive Behavioral Approach to Treat Obesity: A Randomized Clinical Trial. *Frontiers in Nutrition*, [S. l.], v. 8, p. 611217, 2021.

MORALES-GARCIA, J. A. et al. N, N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea ayahuasca, regulates adult neurogenesis in vitro and in vivo. *Translational Psychiatry*, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 331, 2020.

MORTON, G. J.; MEEK, T. H.; SCHWARTZ, M. W. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 367-378, 2014.

MURRAY, S. et al. Hormonal and neural mechanisms of food reward, eating behaviour and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, [S. l.], v. 10, n. 9, p. 540–552, 2014.

NAKANISHI, S.; HIKIDA, T.; YAWATA, S. Distinct dopaminergic control of the direct and indirect pathways in reward-based and avoidance learning behaviors. *Neuroscience*, [S. l.], v. 282, p. 49–59, 2014.

NERI, L. C. L. et al. Dropout in cognitive behavioral treatment in adults living with overweight and obesity: a systematic review. *Frontiers in Nutrition*, [S. l.], v. 11, p. 1332733, 2024.

NIC DHONNCHADHA, B. A. et al. Evidence for a 5-HT_{2A} receptor mode of action in the anxiolytic-like properties of DOI in mice. *Behavioural Brain Research*, [S. l.], v. 147, p. 175–184, 2003.

NICOLETTI, C. F. et al. Role of eating disorders-related polymorphisms in obesity pathophysiology. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 115-125, 2019.

OLIVEIRA-LIMA, A. J. et al. Effects of Ayahuasca on the development of ethanol-induced behavioral sensitization and on a post-sensitization treatment in mice. *Physiology and Behavior*, [S. l.], v. 142, p. 28–36, 2015.

ONAOLOPO, A. Y.; ONAOLOPO, O. J.; OLOWE, O. A. An overview of addiction to sugar. In: *Dietary sugar, salt and fat in human health*. [S. l.]: Academic Press, 2020. p. 195-216.

OPAZO, R. et al. Fasting upregulates npy, agrp, and ghrelin without increasing ghrelin levels in zebrafish (*Danio rerio*) larvae. *Frontiers in Physiology*, [S. l.], v. 9, p. 1901, 2019.

ORLANDO, G. et al. Effects of cocaine-and amphetamine-regulated transcript peptide, leptin and orexins on hypothalamic serotonin release. *European Journal of Pharmacology*, [S. l.], v. 430, n. 2-3, p. 269-272, 2001.

PAGLIAI, G. et al. Consumption of ultra-processed foods and health status: A systematic review and meta-Analysis. *British Journal of Nutrition*, [S. l.], v. 125, n. 3, p. 308-318, 2021.

PAIM, M. P. et al. Intermittent access to sugary drinks associated with fasting induces overeating and depressive-like behavior in female C57BL/6J mice. *Neuroscience*, [S. l.], v. 560, p. 20-35, 2024.

PALHANO-FONTES, F. et al. Ayahuasca for the Treatment of Depression. In: *Disruptive Psychopharmacology*. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 113-124.

PALHANO-FONTES, F. et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*, [S. l.], v. 49, n. 4, p. 655-663, 2019.

PASQUINI, L.; PALHANO-FONTES, F.; ARAUJO, D. B. Subacute effects of the psychedelic ayahuasca on the salience and default mode networks. *Journal of Psychopharmacology*, [S. l.], v. 34, n. 6, p. 623-635, 2020.

PEDROSO, J. A. B.; WASINSKI, F.; DONATO JR, J. Prolonged fasting induces long-lasting metabolic consequences in mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, [S. l.], v. 84, p. 108457, 2020.

PEPE, R. B. et al. Posicionamento sobre o tratamento nutricional do sobrepeso e da obesidade: Departamento de Nutrição da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO-2022). São Paulo: ABESO, 2022.

PERPIÑÁ, C.; SEGURA, M.; SÁNCHEZ-REALES, S. Cognitive flexibility and decision-making in eating disorders and obesity. *Eating and Weight Disorders*, [S. l.], v. 22, n. 3, p. 435–444, 2017.

PERREAULT, L. et al. A closer look at weight loss interventions in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, [S. l.], v. 10, p. 1163450, 2023.

PHELPS, N. H. et al. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, [S. l.], v. 403, n. 10431, p. 1027–1050, 2024.

PIC-TAYLOR, A. et al. Behavioural and neurotoxic effects of Ayahuasca infusion (Banisteriopsis caapi and Psychotria viridis) in female Wistar rat. *Behavioural Processes*, [S. l.], v. 118, p. 102–110, 2015.

PIRNIK, Z. et al. Effect of anorexigenic peptides, cholecystokinin (CCK) and cocaine and amphetamine regulated transcript (CART) peptide, on the activity of neurons in hypothalamic structures of C57Bl/6 mice involved in the food intake regulation. *Peptides*, [S. l.], v. 31, n. 1, p. 139-144, 2010.

PRZEGALIŃSKI, E. et al. 5-HT_{2C} receptor stimulation in obesity treatment: orthosteric agonists vs. allosteric modulators. *Nutrients*, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 1449, 2023.

RAISON, C. L. et al. Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, [S. l.], v. 330, n. 9, p. 843–853, 2023.

RENELLI, M. et al. An exploratory study of experiences with conventional eating disorder treatment and ceremonial Ayahuasca for the healing of eating disorders. *Eating and Weight Disorders*, [S. l.], v. 25, n. 2, p. 437–444, 2020.

- RICHARD, J.; GARCIA-ROMEU, A. Psychedelics in the treatment of substance use disorders and addictive behaviors: A scoping review. *Current Addiction Reports*, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 15, 2025.
- RICKLI, A. et al. Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *European Neuropsychopharmacology*, [S. l.], v. 26, n. 8, p. 1327–1337, 2016.
- ROBERTS, A. C. The Importance of Serotonin for Orbitofrontal Function. *Biological Psychiatry*, [S. l.], v. 69, n. 12, p. 1185–1191, 2011.
- RODAN, S. C. et al. Pharmacotherapy, alternative and adjunctive therapies for eating disorders: findings from a rapid review. *Journal of Eating Disorders*, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 1–15, 2023.
- RODRIGUEZ, A. et al. ToxTrac: A fast and robust software for tracking organisms. *Methods in Ecology and Evolution*, [S. l.], v. 9, n. 3, p. 460–464, 2018.
- ROSENBAUM, D. L.; WHITE, K. S. The relation of anxiety, depression, and stress to binge eating behavior. *Journal of Health Psychology*, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 887–898, 2015.
- RUSHWORTH, M. F. S. et al. Frontal Cortex and Reward-Guided Learning and Decision-Making. *Neuron*, [S. l.], v. 70, n. 6, p. 1203–1212, 2011.
- SANTOS, A. F. A. et al. Reproductive effects of the psychoactive beverage Ayahuasca in male Wistar rats after chronic exposure. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, [S. l.], v. 27, n. 3, p. 353–360, 2017.
- SANTOS, B. W. L. et al. Components of Banisteriopsis caapi, a plant used in the preparation of the psychoactive ayahuasca, induce anti-inflammatory effects in microglial cells. *Molecules*, [S. l.], v. 27, n. 8, p. 2500, 2022.
- SARUCO, E.; PLEGER, B. A systematic review of obesity and binge eating associated impairment of the cognitive inhibition system. *Frontiers in Nutrition*, [S. l.], v. 8, p. 609012, 2021.
- SCHAUMBERG, K. et al. Conceptualizing eating disorder psychopathology using an anxiety disorders framework: Evidence and implications for exposure-based clinical research. *Clinical Psychology Review*, [S. l.], v. 83, p. 101952, 2021.
- SCHULTE, E. M.; AVENA, N. M.; GEARHARDT, A. N. Which foods may be addictive? The roles of processing, fat content, and glycemic load. *PLoS ONE*, [S. l.], v. 10, n. 2, p. e0117959, 2015.
- SCHULTE, E. M.; SMEAL, J. K.; GEARHARDT, A. N. Foods are differentially associated with subjective effect report questions of abuse liability. *PLoS ONE*, [S. l.], v. 12, n. 8, p. e0184220, 2017.
- SEELEY, W. W. The salience network: a neural system for perceiving and responding to homeostatic demands. *Journal of Neuroscience*, [S. l.], v. 39, n. 50, p. 9878–9882, 2019.

- SEIMON, R. V. et al. Intermittent moderate energy restriction improves weight loss efficiency in diet-induced obese mice. *PLoS ONE*, [S. l.], v. 11, n. 1, p. e0145157, 2016.
- SIEGEL, J. S. et al. Psilocybin desynchronizes brain networks. *medRxiv*, [S. l.], p. 1-25, 2023.
- SIMONSSON, O. et al. Classic psychedelics, health behavior, and physical health. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, [S. l.], v. 12, p. 20451253221135363, 2022.
- SIMPSON, E. H. et al. How changes in dopamine D2 receptor levels alter striatal circuit function and motivation. *Molecular Psychiatry*, [S. l.], v. 27, p. 1-13, 2022.
- SMITH, D. G.; ROBBINS, T. W. The neurobiological underpinnings of obesity and binge eating: A rationale for adopting the food addiction model. *Biological Psychiatry*, [S. l.], v. 73, n. 9, p. 804-810, 2013.
- SMITH, R. S. et al. Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Lorcaserin for Weight Management. *New England Journal of Medicine*, [S. l.], v. 363, n. 3, p. 245–256, 2024.
- SOTO, M. et al. Intermittent access to liquid sucrose differentially modulates energy intake and related central pathways in control or high-fat fed mice. *Physiology & Behavior*, [S. l.], v. 140, p. 44-53, 2015.
- SPANGLER, R. et al. Opiate-like effects of sugar on gene expression in reward areas of the rat brain. *Brain Research Molecular Brain Research*, [S. l.], v. 124, n. 2, p. 134-142, 2004.
- SPEZANI, R. et al. Intermittent fasting, adipokines, insulin sensitivity, and hypothalamic neuropeptides in a dietary overload with high-fat or high-fructose diet in mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, [S. l.], v. 83, p. 108419, 2020.
- STANEK, L. M. Cocaine-and amphetamine related transcript (CART) and anxiety. *Peptides*, [S. l.], v. 27, n. 8, p. 2005-2011, 2006.
- STEINBUSCH, H. W. M.; DOLATKHAH, M. A.; HOPKINS, D. A. Anatomical and neurochemical organization of the serotonergic system in the mammalian brain. In: *Progress in Brain Research*. [S. l.]: Elsevier, 2021. v. 261, p. 41–81.
- STOPYRA, M. A. et al. Altered functional connectivity in binge eating disorder and bulimia nervosa: A resting-state fMRI study. *Brain and Behavior*, [S. l.], v. 9, n. 2, p. e01207, 2019.
- SWANSON, L. R. Unifying theories of psychedelic drug effects. *Frontiers in Pharmacology*, [S. l.], v. 9, p. 172, 2018.
- TAKAHASHI, K. A.; CONE, R. D. Fasting induces a large, leptin-dependent increase in the intrinsic action potential frequency of orexigenic arcuate nucleus neuropeptide Y/Agouti-related protein neurons. *Endocrinology*, [S. l.], v. 146, n. 3, p. 1043-1047, 2005.
- THOMAS, G. et al. Ayahuasca-Assisted Therapy for Addiction: Results from a Preliminary Observational Study in Canada. *Current Drug Abuse Reviews*, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 30-42, 2013.

TORRADO PACHECO, A. et al. Acute psilocybin enhances cognitive flexibility in rats. *Neuropsychopharmacology*, [S. l.], v. 48, n. 7, p. 1011–1020, 2023.

VALBRUN, L. P.; ZVONAREV, V. The opioid system and food intake: use of opiate antagonists in treatment of binge eating disorder and abnormal eating behavior. *Journal of Clinical Medicine Research*, [S. l.], v. 12, n. 2, p. 41–48, 2020.

VALDIVIEZO-OÑA, J. et al. Outcomes of usage of psychedelics by people reporting an eating disorder in clinical and non-clinical settings: a scoping review. *Advances in Mental Health*, [S. l.], v. 22, n. 2, p. 153–165, 2024.

VAN GALEN, K. A.; TER HORST, K. W.; SERLIE, M. J. Serotonin, food intake, and obesity. *Obesity Reviews*, [S. l.], v. 22, n. 7, p. e13210, 2021.

VARADY, K. A. et al. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. *Nature Reviews Endocrinology*, [S. l.], v. 18, n. 5, p. 309–321, 2022.

VARKER, T. et al. Efficacy of Psychoactive Drugs for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review of MDMA, Ketamine, LSD and Psilocybin. *Journal of Psychoactive Drugs*, [S. l.], v. 53, n. 1, p. 85–95, 2021.

VÁZQUEZ-BORSETTI, P.; CORTÉS, R.; ARTIGAS, F. Pyramidal Neurons in Rat Prefrontal Cortex Projecting to Ventral Tegmental Area and Dorsal Raphe Nucleus Express 5-HT_{2A} Receptors. *Cerebral Cortex*, [S. l.], v. 19, n. 7, p. 1678–1686, 2009.

VIOL, A. et al. Shannon entropy of brain functional complex networks under the influence of the psychedelic Ayahuasca. *Scientific Reports*, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 7388, 2017.

VOLKOW, N. D. et al. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: Evidence of systems pathology. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, [S. l.], v. 363, n. 1507, p. 3191–3200, 2008.

VOLKOW, N. D.; WISE, R. A.; BALER, R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, [S. l.], v. 18, n. 12, p. 741–752, 2017.

VOON, V. Cognitive biases in binge eating disorder: the hijacking of decision making. *CNS Spectrums*, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 566–573, 2015.

VUONG, S. M. et al. Increased anxiety-like behavior of rats during amphetamine withdrawal is reversed by CRF2 receptor antagonism. *Behavioural Brain Research*, [S. l.], v. 208, n. 1, p. 278–281, 2010.

WANG, G. J. et al. Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: A concept review. *Journal of Addictive Diseases*, [S. l.], v. 23, n. 3, p. 39–53, 2004.

WERLE, I. et al. Ayahuasca-enhanced extinction of fear behaviour: role of infralimbic cortex 5-HT_{2A} and 5-HT_{1A} receptors. *British Journal of Pharmacology*, [S. l.], v. 181, n. 11, p. 1671–1689, 2024.

WERRIJ, M. Q. et al. Adding cognitive therapy to dietetic treatment is associated with less relapse in obesity. *Journal of Psychosomatic Research*, [S. l.], v. 67, n. 4, p. 315–324, 2009.

WIEßNER, I. et al. Safety, tolerability and subjective effects of vaporized N, N-Dimethyltryptamine: A randomized double-blind clinical trial. *European Neuropsychopharmacology*, [S. l.], v. 97, p. 16-27, 2025.

WILLIAMS, K. W. et al. Segregation of acute leptin and insulin effects in distinct populations of arcuate proopiomelanocortin neurons. *Journal of Neuroscience*, [S. l.], v. 30, n. 7, p. 2472–2479, 2010.

WILLIAMS, M.; KINGSTON MILLER, A.; LAFRANCE, A. Ayahuasca ceremony leaders' perspectives on special considerations for eating disorders. *Eating Disorders*, [S. l.], v. 32, n. 2, p. 120-139, 2024.

XU, P. et al. Activation of Serotonin 2C Receptors in Dopamine Neurons Inhibits Binge-like Eating in Mice. *Biological Psychiatry*, [S. l.], v. 81, n. 9, p. 737–747, 2017.

YANG, Y. et al. Executive function performance in obesity and overweight individuals: A meta-analysis and review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, [S. l.], v. 84, p. 225–244, 2018.

YAO, T. et al. Central 5-HTR2C in the control of metabolic homeostasis. *Frontiers in Endocrinology*, [S. l.], v. 12, p. 694204, 2021.

YASOSHIMA, Y.; SHIMURA, T. A mouse model for binge-like sucrose overconsumption: Contribution of enhanced motivation for sweetener consumption. *Physiology and Behavior*, [S. l.], v. 138, p. 154–164, 2015.

ZAFAR, R. et al. Psychedelic therapy in the treatment of addiction: the past, present and future. *Frontiers in Psychiatry*, [S. l.], v. 14, p. 1183740, 2023.

ZEIFMAN, R. J. et al. The impact of Ayahuasca on suicidality: Results from a randomized controlled trial. *Frontiers in Pharmacology*, [S. l.], v. 10, p. 1325, 2019.

ZHANG, Z.; SCHULTEIS, G. Withdrawal from acute morphine dependence is accompanied by increased anxiety-like behavior in the elevated plus maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, [S. l.], v. 89, n. 3, p. 392-403, 2008.

YANG, Y. et al. Executive function performance in obesity and overweight individuals: A meta-analysis and review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 84, p. 225–244, 2018.

YAO, T. et al. Central 5-HTR2C in the control of metabolic homeostasis. **Frontiers in Endocrinology**, [S. l.], v. 12, p. 694204, 2021.

YASOSHIMA, Y.; SHIMURA, T. A mouse model for binge-like sucrose overconsumption: Contribution of enhanced motivation for sweetener consumption. **Physiology and Behavior**, [S. l.], v. 138, p. 154–164, 1 jan. 2015.

ZAFAR, R. et al. Psychedelic therapy in the treatment of addiction: the past, present and future. **Frontiers in Psychiatry**, [S. l.], v. 14, p. 1183740, 2023.

ZEIFMAN, R. J. et al. The impact of Ayahuasca on suicidality: Results from a randomized controlled trial. **Frontiers in Pharmacology**, [S. l.], v. 10, p. 1325, 2019.

ZHANG, Z.; SCHULTEIS, G. Withdrawal from acute morphine dependence is accompanied by increased anxiety-like behavior in the elevated plus maze. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [S. l.], v. 89, n. 3, p. 392-403, 2008.

9 ANEXOS

9.1 Anexo A – Comissão de ética no uso de animais – UNILA

31/07/2023, 14:06

https://sig.unila.edu.br/sipac/protocolo/documento/documento_visualizacao.jsf?idDoc=788876


MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO-AMERICANA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO Nº 4 / 2023 / CEUA (10.01.05.19.05)

Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO

Foz Do Iguaçu-PR, 31 de julho de 2023.

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - UNILA

Certificamos que a proposta intitulada "Efeitos do tratamento com ayahuasca na dependência alimentar em camundongos" – protocolada com o número 23422.013429/2023-04, sob a responsabilidade do docente **Jean Francesco Vettorazzi**, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de Outubro, de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal da Integração Latinoamericana (UNILA), na reunião do dia 19 de julho de 2023.

Vigência do projeto	Setembro de 2023 a agosto de 2025
Espécie/Linhagem	Camundongo (Mus musculus) / Linhagem C57BL6
Número de animais	40
Peso/Idade	20 a 22 g / 30 dias
Sexo	Machos - Fêmeas
Origem	Biotério Central da UNIOESTE - Campus Cascavel

(Assinado digitalmente em 31/07/2023 11:17)
FLAVIO LUIZ TAVARES
PROFESSOR DO MAGISTÉRIO SUPERIOR
ILACVN (10.01.06.03.04)
Matrícula: 1655845

9.2 Anexo 2 – Certificação do curso de iniciação a ciências de animais de laboratório





Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

CERTIFICADO DE CONCLUSÃO

A Fundação Oswaldo Cruz, por meio da Unidade Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos ,certifica que o(a) aluno(a),

Cristian Ferreira Corona

documento: 034.243.060-29 , concluiu o curso livre **Iniciação em Ciência em Animais de Laboratório (1º Oferta)**
com duração de 30 hora(s), obtendo desempenho de 87% , no período de 11/03/2024 a 31/03/2024.

Rio de Janeiro / RJ, 31/03/2024.



CAMPUS
VIRTUS
FIOCRUZ



FIOCRUZ



SUS



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



GOVERNO FEDERAL
BRASIL
UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

