

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

EXTRATO DE AYAHUASCA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

ANDRÉ OUNO ATOJI

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a) (*In Memoriam*):

Prof.(a). Dr(a) Elfriede Marianne Bacchi

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Suzana Caetano da Silva
Lannes

São Paulo

2021

SUMÁRIO

	1
	Pág
Lista de Abreviaturas	2
RESUMO	3
1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAIS E MÉTODOS	7
4. RESULTADOS	8
5. DISCUSSÃO	8
6. CONCLUSÃO	20
7. BIBLIOGRAFIA	22
8. ANEXOS	28

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>

RESUMO

ATOJI, AOA. **EXTRATO DE AYAHUASCA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO**. 2009. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

A Ayahuasca é uma bebida tradicionalmente utilizada em rituais religiosos de tribos localizadas na região noroeste da Amazônia. Vêm-se estudando o potencial da ayahuasca no combate de doenças, como a depressão, por conter substâncias psicoativas, como a Dimetiltryptamina (DMT), derivados β -carbólicos entre outras, que atuam no balanceamento de monoaminas do cérebro.

Este trabalho de revisão reúne informações de estudos quantitativos e qualitativos com o aprofundamento do mecanismo de ação farmacológico e toxicológico do extrato de ayahuasca na depressão, os seus benefícios e os malefícios que ocorrem no organismo após a sua ingestão a fim de melhorar o embasamento sobre o tema.

Palavras-chave: Ayahuasca, Depressão, *Banisteriopsis caapi*, *Psychotria viridis*

ATOJI, AOA. **AYAHUASCA EXTRACT IN THE TREATMENT OF DEPRESSION.**

2009. no. f. Final Paper of Pharmacy-Biochemistry course – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

ABSTRACT

Ayahuasca is a drink traditionally used in religious rituals of tribes located in the northwest region of the Amazon. They have been studying the potential of ayahuasca in combating diseases, such as depression, for containing psychoactive substances, such as Dimethyltryptamine (DMT), β -carbolinic derivatives, among others, that act in the balance of brain monoamines.

This review work gathers information from quantitative and qualitative studies focusing on the pharmacological and toxicological action mechanism of ayahuasca extract in depression, its benefits and the harms that occur in the body after its ingestion in order to improve the basis on the theme.

Keywords: Ayahuasca, Depression, *Banisteriopsis caapi*, *Psychotria viridis*.

INTRODUÇÃO:

Dentre todas as plantas consideradas como “alucinógenas”, talvez a mais complexa seja a ayahuasca em termos botânicos, químicos e etnográficos.

O termo "Ayahuasca" tem origem Quechua e deriva da palavra “aya”, que significa espírito e “huasca” que significa “cipó”. Em algumas regiões, ela também pode ser chamada de yajé, daime, vegetal, capi, nate, hoasca ou natema (ESTRELLA-PARRA, ALMANZA-PÉREZ, ALARCÓN-AGUILAR, 2019; SIMÃO, 2019).

A ayahuasca foi utilizada por séculos nas tribos da América do Sul em rituais conduzidos por um shaman, que oferecia um suporte espiritual, por algumas horas, a aqueles que ingeriam a bebida (BARABASZ-GEMBICZYK, KUCIA, 2020).

Em 1987, o governo brasileiro aprovou o consumo do chá de ayahuasca para contextos cerimoniais das religiões sincréticas, por ela não causar dependência química, segundo a Dimed (Divisão de Medicamentos) e o Confen (Conselho Federal de Entorpecentes). Assim, a bebida tornou-se um sacramento cerimonial para religiões sincréticas brasileiras, como a Santo Daime, Barquinha e União do Vegetal (SANTOS, 2016; SOUZA, 2011).

A preparação da bebida consiste na decocção da casca de cipó de *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb.) Morton (Malpighiaceae) e do cipó e folhas da *Psychotria viridis* Ruiz & Pav (Rubiaceae), também chamadas de Mariri e Chacrona respectivamente. A partir deste procedimento, consegue-se extrair os compostos ativos que serão ingeridos pelos participantes da cerimônia em forma de um chá de aspecto viscoso e forte coloração marrom-escuro (Figura 1). (SOUZA, 2011).



Figura 1: Chá de ayahuasca. Fonte: <https://br.depositphotos.com/stock-photos/ayahuasca.html>

Os principais compostos extraídos pela decocção da ayahuasca são a dimetilriptamina (DMT), presente nas folhas da *Psychotria viridis*, e derivados β -Carbólicos, presentes na casca da videira da *Banisteriopsis caapi*. Alguns estudos demonstraram que, por terem estes compostos ativos, após o consumo da dose de ayahuasca, há uma redução na severidade da depressão nas primeiras horas em pacientes que apresentam esta enfermidade, podendo o efeito permanecer por aproximadamente 21 dias (OSÓRIO et al., 2015; NUNES et al., 2016).

A depressão afeta milhões de pessoas e se assume como a quarta maior causa de incapacitação no mundo (BRASIL, 2017). Assim, a ayahuasca vem sendo demonstrada como um grande potencial terapêutico no tratamento dos sintomas relacionados à doença, tendo já sido alvo de investigações anteriores com resultados promissores. Por esta razão, é importante compreender quais são os

processos psicológicos e psiquiátricos que emergem da experiência com a ayahuasca e qual o potencial terapêutico da bebida.

Este trabalho de revisão reúne informações de estudos quantitativos e qualitativos com o aprofundamento do mecanismo de ação farmacológico e toxicológico do extrato de ayahuasca na depressão, os seus benefícios e os malefícios que ocorrem no organismo após a sua ingestão a fim de melhorar o embasamento sobre o tema.

OBJETIVO:

Avaliar, tendo como base uma revisão bibliográfica, a ação do extrato de ayahuasca no tratamento da depressão, levando em consideração os trabalhos de revisões mais recentes com vista na análise crítica do material a ser compilado.

MATERIAL E MÉTODOS:

A estratégia de pesquisa consiste na avaliação e compilação de informações de artigos atualizados e relevantes. Desta forma, foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2010 a 2020 com um grande número de citações.

As palavras chaves empregadas na busca dos trabalhos foram: extrato de ayahuasca, ayahuasca, depressão, *Banisteriopsis caapi*, *Psychotria viridis* e mecanismo de ação.

O critério de exclusão levou em consideração artigos poucos citados e de pouca relevância, ou que tenham sido publicados em uma data superior a 10 anos. Assim, houve uma compilação de materiais mais concisos e atuais sobre o tema.

Foram coletados dados que estabeleçam o mecanismo de ação farmacológica dos compostos ativos da ayahuasca e que apresentassem a toxicologia do chá. Nos

estudos *in vivo*, foi levado em consideração o tamanho da amostra, idade e sexo dos pacientes participantes do estudo.

Foram analisados artigos em inglês e português para saber a farmacologia, toxicidade, potencial terapêutico e compostos ativos da ayahuasca.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Este trabalho de revisão reúne informações de estudos quantitativos e qualitativos com o aprofundamento do mecanismo de ação farmacológico e toxicológico do extrato de ayahuasca na depressão, os seus benefícios e os malefícios que ocorrem no organismo após a sua ingestão a fim de melhorar o embasamento sobre o tema.

Espécies de plantas presentes na ayahuasca

A preparação da ayahuasca consiste na decocção da casca de cipó de *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb.) Morton (Malpighiaceae) e do cipó e folhas da *Psychotria viridis* Ruiz & Pav (Rubiaceae) (Figura 2) (SOUZA, 2011;).

A *B. caapi*, é nativa das zonas tropicais da América do Sul e das Antilhas e é considerada uma planta endêmica da floresta Amazônica (ALMEIDA et al., 2018; THEVENIN, 2020).

A família Malpighiaceae, da qual a *B. Caapi* faz parte, é composta por, aproximadamente, 77 gêneros e 1.300 espécies de árvores, arbustos, herbáceas, perenes e videiras (DAVIS; ANDERSON, 2010).

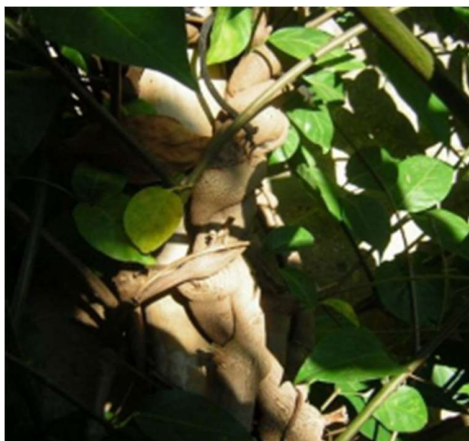


Figura 2: *Banisteriopsis caapi* (VILLAR, 2017).

Esta espécie apresenta uma grande variação no tamanho e na coloração das estruturas florais, no número e tamanho de nectários extraflorais, na consistência, forma e tamanho foliar, e em sua morfologia caulinar (GATES, 1986; CORRÊA, 1994).

Em seu cipó, encontram-se os compostos ativos β -carbolínicos como a harmina (HRM), harmalina (HRL) e a tetra-hidro-harmina (THH) (ALMEIDA, ASSIS, SILVA, 2018).

A *Psychotria viridis* (Ruiz & Pav.), Rubiaceae é um grande gênero de arbustos e pequenas árvores encontrados em regiões tropicais (Figura 3) (ALMEIDA, ASSIS, SILVA, 2018).

A família da Rubiaceae apresenta, aproximadamente, 12.000 espécies distribuídas por 650 gêneros. Dentre elas, aproximadamente 130 gêneros e 1.500 espécies se apresentam no bioma do Brasil (THEVENIN, 2020).



Figura 3: *Psychotria viridis* (VILLAR, 2017).

A espécie se apresenta como uma planta perene e arbustiva com flores. Nas folhas da *P. viridis* se encontra um composto ativo chamado de dimetiltriptamina (DMT) (BRITO-DA-COSTA et al., 2020).

Composição química dos compostos da ayahuasca

Os principais compostos extraídos pela decocção da ayahuasca são a dimetiltriptamina (DMT), presente nas folhas da *Psychotria viridis*, e derivados β -carbólicos, presentes na casca da videira da *Banisteriopsis caapi* (NUNES et al., 2016).

A DMT é derivada da triptamina, tendo dois substituintes N-metil na cadeia lateral. A DMT se apresenta como uma molécula hidrofóbica com baixa massa molar (188,27 g/mol) (Figura 4). Assim, ela consegue atravessar rapidamente a barreira hematoencefálica e interagir com uma série de receptores serotoninérgicos presentes no cérebro (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, and 5-HT₇) (CAMERON et al., 2018; NETZBAND et al., 2020; BARABASZ-GEMBCZYK, KUCIA, 2020; PUBCHEM, 2021 c).

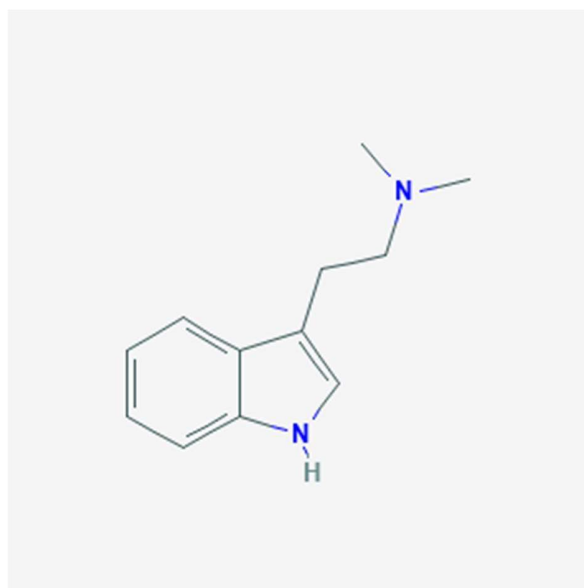


Figura 4: Molécula de dimetiltryptamina (PUBCHEM, 2021 c).

A harmina e a harmalina são alcalóides derivadas de um hidreto de harman em que o esqueleto foi metoxi-substituído na posição C-7 (Figuras 5 e 6). O peso molecular da harmina é de 212,25 g/mol, enquanto a Harmalina é 214,26 g/mol. (PUBCHEM, 2021 a).

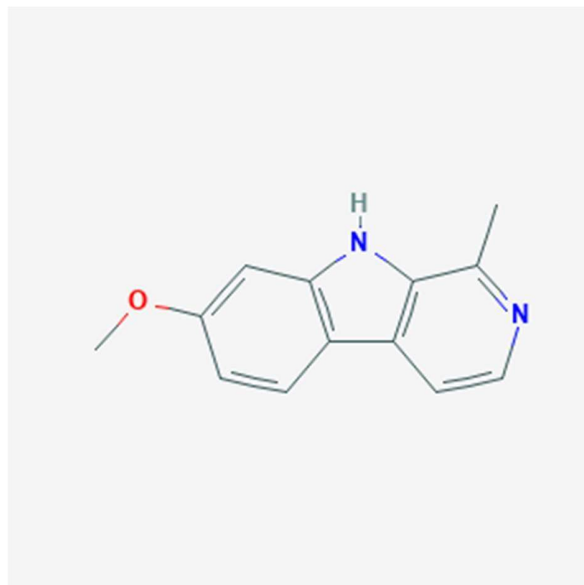


Figura 5: Molécula da harmina (PUBCHEM, 2021 a).

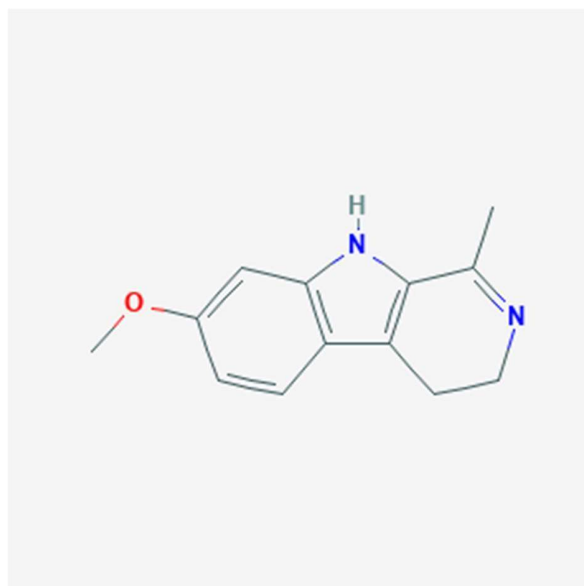


Figura 6: Molécula da harmalina (PUBCHEM, 2021 b).

A tetra-hidro-harmina se apresenta como um composto de fórmula molecular igual a $C_{13}H_{16}N_2O$ (Figura 7). Seu peso molecular é igual a 216,28 g/mol.

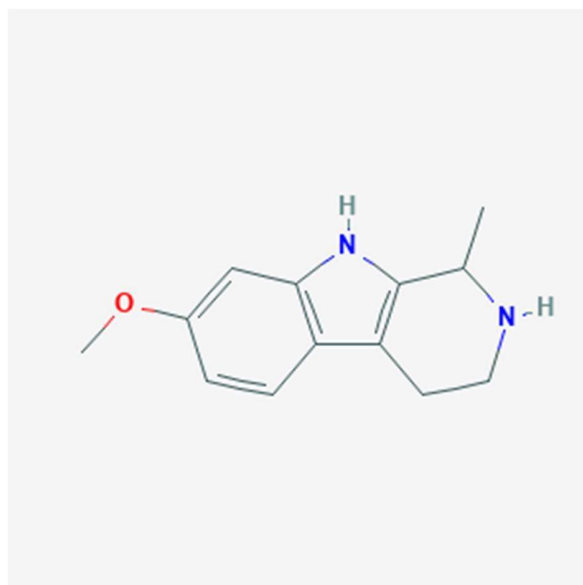


Figura 7: Molécula da tetra-hidro-harmina (PUBCHEM, 2021 d).

Efeitos farmacológicos

Os estudos, em geral, têm demonstrado que a ayahuasca tem um efeito antidepressivo em pacientes com esta enfermidade, apresentando a redução significativa da gravidade da doença nas primeiras horas após a administração da bebida, permanecendo o efeito significativo por 21 dias (OSÓRIO et al., 2015).

Dentre os compostos presentes na ayahuasca, a dimetiltriptamina (DMT), nas folhas da *Psychotria viridis*, e as β -carbolinas (harmina, harmalina e tetra-hidro-harmina), presentes na casca do cipó da *Banisteriopsis caapi*, são apontadas como os principais responsáveis pelos efeitos psicotrópicos da bebida, ou seja, eles alteram a função cerebral e temporariamente mudam o humor, o comportamento, a

percepção e a consciência do indivíduo que a ingeriu (BRITO-DA-COSTA et al., 2020).

A DMT se apresenta como uma molécula hidrofóbica com baixa massa molar. Assim, ela consegue atravessar rapidamente a barreira hematoencefálica e interagir com uma série de receptores serotoninérgicos presentes no cérebro (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, and 5-HT₇) (Figura 8). Porém, vários experimentos têm demonstrado que muitos dos efeitos biológicos são mediados, pelo menos em parte, quando ligados aos receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} e 5-HT_{2A} altamente expressos na camada piramidal V do córtex, hipocampo, estriado e amígdala. O receptor 5-HT_{2A}, em específico, está relacionado a condições como a depressão. Acredita-se que os efeitos alucinógenos do DMT são resultados da ligação de um de seus grupos metila com o receptor 5-HT_{2A} e modulado pelo receptor mGlu2/3. O 5-HT_{2A} é acoplado à proteína G_q e está envolvido em inúmeras cascatas de sinalização intracelulares, dentre elas, a relacionada ao aumento da hidrólise de fosfoinositida (CAMERON et al., 2018; NETZBAND et al., 2020).

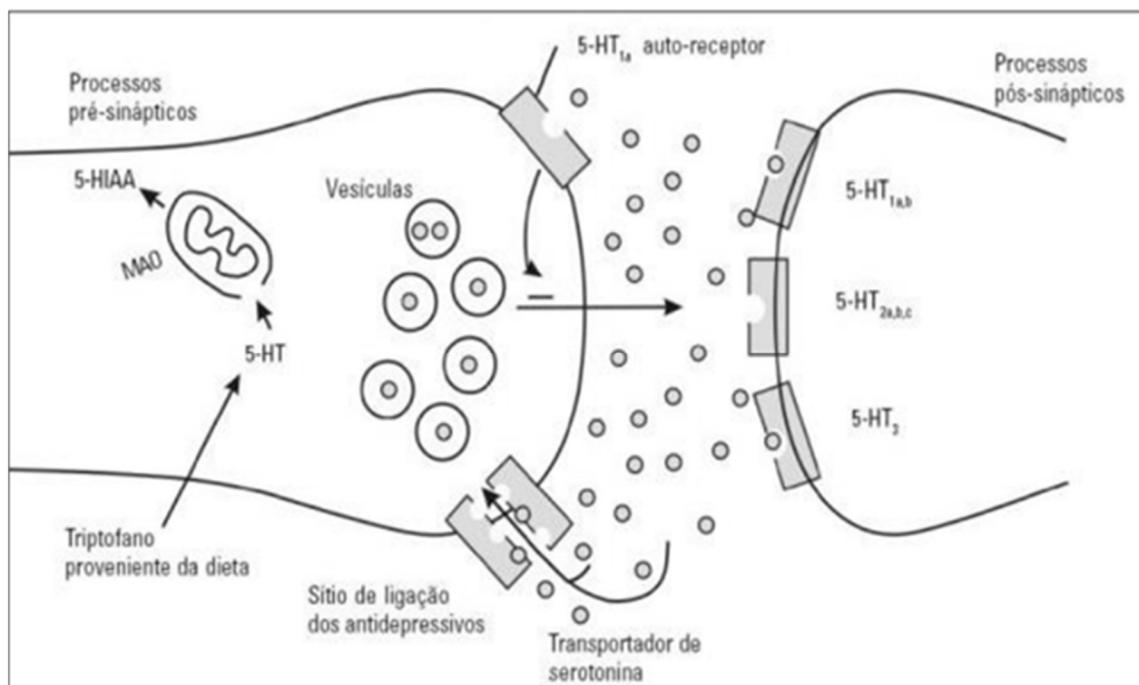


Figura 8: Representação dos processos envolvidos na neurotransmissão serotoninérgica (VILLAR, 2017)

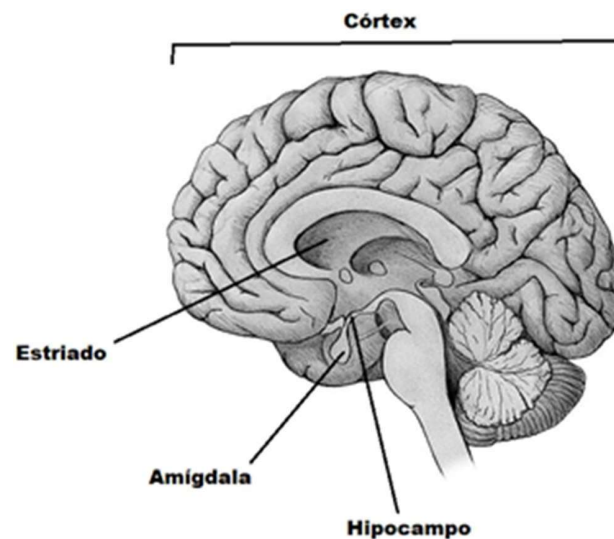


Figura 9: Regiões do cérebro onde o 5-HT_{2A} é altamente expressa.

Quando o receptor 5-HT_{2A} é ativado, há evidências também que ele tende a diminuir a atividade rede de modo padrão (RMP) (Figura 9). A RMP é um conjunto de regiões do cérebro que exibe fortes oscilações em baixa frequência que estão associadas com processos de estado mental interno. Em pacientes depressivos, a atividade deste está aumentada. Assim, a interrupção na conectividade do sistema neural, causada pela ayahuasca, pode estar relacionada com a diminuição dos sintomas depressivos em pacientes que ingeriram a bebida (NETZBAND et al., 2020; PALHANO-FONTES et al., 2015; EKHTIARI et al., 2016).

Pesquisas apontam que a DMT também tem afinidade com os receptores σ_1 , α_1 and α_2 -adrenérgico, dopamina D1 e traços de receptores de amina (TAARs). Tem-se sugerido que o receptor σ_1 , em específico, pode estar associado com a neuromodulação do receptor 5-HT. Porém esta hipótese não tem recebido nenhum

suporte, desde que ela não foi validada por testes *in vitro* ou *in vivo* (RUFFELL et al., 2020; BARABASZ-GEMBCZYK, KUCIA, 2020).

Déficits na neurogênese em adultos estão associados com a fisiopatologia da depressão e a modulação do processo de formação de novos neurônios é parte do mecanismo de ação de uma série de antidepressivos. Estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que a DMT consegue controlar todos os estágios da neurogênese, desde a proliferação, perda do estágio de célula tronco, migração dos neuroblastos e a diferenciação nas funções neuronais (MORALES-GARCIA et al., 2020).

Porém, a DMT não é oralmente ativada sozinha, uma vez que é metabolizada por enzimas periféricas chamadas de monoaminoxidase (MAO), especialmente a do subtipo MAO-A, presentes no fígado e no intestino. Os alcaloides (harmalina, harmina e tetra-hidro-harmina), do grupo das β -carbolinas presentes no cipó da *B. caapi*, por sua vez, atuam como inibidores da MAO (MAOI). Uma vez que a Dimetiltriptamina (DMT) não é degradada após a ingestão, ocorre a sua absorção no sistema circulatório e a atuação no sistema nervoso central (DOMINGUEZ- CLAVÉ et al., 2016).

Além de atuarem como inibidores da MAO, as β -carbolinas também apresentam afinidade com os receptores HT_{2A/C}, transportadores de dopamina, benzodiazepinas, receptores de imidazol I2 e receptores opiáceos. A THH, em específico, atua como uma fraca inibidora da recaptção de serotonina, fornecendo evidências de que é o único alcalóide da ayahuasca que causa alterações neuroquímicas no tecido pré-sináptico. (BARABASZ-GEMBCZYK, KUCIA, 2020; SANTOS, et al., 2020; RUFFELL et al., 2020).

As β -carbolinas presentes na *B. caapi* demonstraram estimular a neurogênese *in vitro* e a modulação da plasticidade cerebral. Este efeito é comparado com efeitos de medicamentos antidepressivos (MORALES-GARCIA et al., 2020; SANTOS et al., 2020).

Pesquisas apontam também que a DMT e os alcalóides β -carbólicos podem induzir ao aumento dos níveis de cortisol em pacientes (GALVÃO et al., 2018).

Os artigos que foram pesquisados para este presente trabalho de conclusão de curso elucidaram bastante a atividade dos receptores $HT_{2A/C}$. Porém, não se sabe ao certo se há mais receptores com a mesma importância que estes envolvidos no mecanismo de ação do composto, uma vez que a atividade do extrato da ayahuasca aparenta ser mais complexa, pois ele age em várias partes do cérebro que apresentam muitos receptores.

Ensaio em animais

Estudos experimentais em animais demonstraram que a administração crônica da harmina aumenta a massa da adrenal e o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (FNDC) no hipocampo de roedores, o que sugere um efeito antidepressivo do composto (FORTUNATO et al., 2010).

Estudos de células progenitoras de ratos adultos demonstraram que os alcalóides da *B. Caapi* estimularam a neurogênese delas. Este efeito foi comparado aos efeitos de medicamentos antidepressivos (CAMERON et al., 2018).

Foi-se estudado também o efeito da DMT isolada em ratos e como ela atuava no comportamento deles. Foi confirmado o seu efeito antidepressivo e ansiolítico nos roedores após o experimento (CAMERON et al., 2018).

Os estudos em animais encontrados nas pesquisas deste trabalho de conclusão de curso apresentaram apenas a ação das substâncias isoladas do extrato de ayahuasca e não como este atuaria como um todo nos animais ou células. Logo, necessitaria de mais estudos visando este fim.

Ensaio clínico

Em 2016, foi realizado um estudo não randomizado e não cego, sendo recrutados 17 pacientes com transtorno depressivo. Três apresentavam uma depressão leve recorrente, 13 deles tinham episódios moderados e 1 apontou episódios severos depressivos. Após a administração da ayahuasca, todos os pacientes tiveram uma melhora em seus sintomas (SANCHES, 2016).

Em 2018, houve um estudo clínico duplo-cego, de dois braços, randomizado e com placebo-controle, do qual foram recrutados 29 pacientes que não respondiam a, pelo menos, 2 medicamentos antidepressivos. Dentre estes pacientes, 14 receberam doses de ayahuasca e 15 de placebo. Dos pacientes que receberam a dose do chá, todos apresentaram uma melhora nos sintomas de depressão comparados aos pacientes que usaram o placebo após 7 dias de avaliação (PALHANO-FONTES et al., 2018).

Galvão et al. (2018) realizaram um estudo randomizado, de dois braços, duplo-cego e placebo-controlado com 71 voluntários, sendo separados em 43 pacientes saudáveis controles, e 28 pacientes que não respondiam aos tratamentos antidepressivos. Metade dos pacientes de cada grupo receberam o placebo e metade a ayahuasca. O objetivo do estudo era saber se a bebida diminui os sintomas de depressão maior e como ela atuava no cortisol dos pacientes. No primeiro dia, os voluntários que ingeriram a ayahuasca apresentaram um aumento agudo no cortisol. A falta deste pode estar relacionado aos sintomas depressivos. Porém, nos dias subsequentes, a bebida não alterou os níveis de cortisol, fazendo com que esta hipótese de correlação entre a depressão e cortisol não fosse comprovada. Os pacientes que tomaram o chá e que apresentavam os sintomas de depressão maior, expressaram uma significativa diminuição destes após um dia da primeira dosagem.

Em 2019, foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controle, para investigar o nível de FNDC no soro de pacientes após a administração de uma dose de ayahuasca. Além disso, foi-se analisado também o efeito antidepressivo da bebida. O estudo recrutou 73 voluntários, com um grupo controle de indivíduos saudáveis (n = 45) e um grupo de pacientes que apresentavam a depressão maior

(n = 28). Os resultados apontaram um aumento no FNDC do soro dos voluntários que receberam a dose de ayahuasca em comparação com o grupo placebo e uma diminuição dos sintomas depressivos após o segundo dia (ALMEIDA et al., 2019).

Em 2020, foi feito um estudo aberto não randomizado, com 15 pacientes que apresentavam o transtorno depressivo maior e tinham comportamentos suicidas. O objetivo da pesquisa era saber se a ayahuasca ajudaria na diminuição desses sintomas. Após o experimento, pode-se notar que houve o decaimento destes nos pacientes participantes do estudo e o efeito foi sustentado por 21 dias (ZEIFMAN et al., 2020).

Em 2021, foi publicado um artigo que realizou um estudo transacional com 11.912 participantes, através de uma plataforma online, da qual apresentava perguntas que questionavam se a ayahuasca ajudou na melhora de sintomas depressivos e ansiolíticos em pacientes que manifestaram estes males. Dos pacientes que apresentavam a depressão (n=1571), 78% reportaram grande melhora nos sintomas (SARRIS et al., 2021).

Para fazer o presente trabalho de conclusão de curso houve uma dificuldade de encontrar estudos randomizados, duplo-cegos e placebo-controle nas plataformas digitais e com um número elevado de pacientes recrutados. Assim, seria necessária a realização de experimentos deste tipo para se tirar conclusões mais confiáveis sobre o efeito da bebida sob a depressão.

Apesar de, nos estudos, a ayahuasca se apresentar bastante promissora no combate da depressão, algumas variáveis podem ter interferido positivamente nos pacientes. Desta forma, não se pode ter a certeza de que apenas a bebida foi benéfica aos recrutados. Um exemplo disso seria o baixo índice socioeconômico de alguns pacientes que saíam de um ambiente psicossocial estressor e iam para um ambiente mais acolhedor da pesquisa. Logo, o bem-estar dos pacientes após a administração da bebida pode ter advindo também desta variável. A intenção dos pacientes que participaram das pesquisas de que a ayahuasca iria curar os seus males pode também ter influenciado no efeito positivo da bebida.

Efeitos toxicológicos

Estudos têm indicado que a dose letal da ayahuasca é de aproximadamente 20 vezes maior do que a média administrada durante os rituais (BARABASZ- GEMBCZYK, KUCIA, 2020).

Em relação aos principais eventos adversos ocasionados pela ingestão da ayahuasca encontram-se o vômito, náusea e diarreia. A bebida não causa dependência e não tem sido associada com efeitos psicopatológicos, deterioração de personalidade ou deterioração cognitiva. Alguns casos de morte foram documentados, incluindo suicídio, após o ritual da ayahuasca. Porém, não se pode estabelecer uma relação causal com a ingestão da bebida. (BOUSO et al., 2012; BARBOSA et al., 2016; BARABASZ-GEMBCZYK, KUCIA, 2020).

Durante o período de 2005 a 2015, nos Estados Unidos, foram reportados 538 casos relacionados à ayahuasca, 63% deles estavam associados a casos moderados ou severos de sintomas psicopatológicos, dos quais em 28 casos ocorreu a intubação do paciente, 12 convulsões, 7 apresentaram uma parada respiratória, 4 uma parada cardíaca e 3 mortes (HEISE, BROOKS, 2016).

Apesar da maioria dos artigos apontarem uma certa segurança na administração da ayahuasca, mais estudos deveriam ser conduzidos para ter uma melhor análise toxicológica da bebida, uma vez houve um grande número de relatos de eventos adversos graves apontados neste último artigo nos Estados Unidos da América.

CONCLUSÃO:

O presente trabalho trouxe uma revisão de estudos *in vitro* e *in vivo* sobre o uso da ayahuasca no tratamento da depressão. Além disso, foi exposta uma visão mais

aprofundada do mecanismo de ação farmacológico das moléculas ativas do extrato da bebida.

O trabalho apontou que:

- A ayahuasca apresenta grande potencial terapêutico no combate da depressão;
- Não se sabe ao certo se há mais receptores envolvidos no mecanismo de ação do composto além dos receptores apontados neste presente trabalho, uma vez que a atividade do extrato da ayahuasca é complexa, pois ela age em várias partes do cérebro ao mesmo tempo;
- São necessários mais estudos que pesquisem sobre o efeito do extrato de ayahuasca em animais ou em células e não somente de suas substâncias ativas isoladamente;
- São necessários mais estudos clínicos sobre o tema contendo placebo-controle, obtendo-se mais conhecimento sobre como outros fatores poderiam influenciar no tratamento da depressão;
- Mais estudos toxicológicos deveriam ser conduzidos, uma vez que houve um grande número de relatos de eventos adversos graves envolvendo o uso da ayahuasca.

7. BIBLIOGRAFIA

1. ALMEIDA, D. F.; ASSIS, T. J. CASTRO; C. F.; SILVA, A. L. P. Dimetiltryptamina: alcalóide alucinógeno e seus efeitos no sistema nervoso central. **Acta Brasiliensis**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 28-33, 20 jan. 2018. Acta Brasiliensis.
2. ALMEIDA, N.R; GALVÃO, A. C. de M.; SILVA, F. S.; SILVA, E. A. dos S.; PALHANO-FONTES, F.; MAIA-DE-OLIVEIRA, J. P.; ARAUJO, L-S. B. de; LOBÃO-SOARES, B.; GALVÃO-COELHO, N. L.. Modulation of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor by a Single Dose of Ayahuasca: observation from a randomized controlled trial. **Frontiers In Psychology**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-13, 4 jun. 2019. Frontiers Media SA.
3. BARABASZ-GEMBCZYK, A.; KUCIA, K.. Ayahuasca - potential therapeutic properties in psychiatry. Research review. **Psychiatria Polska**, [S.L.], v. 54, n. 2, p. 381-389, 30 abr. 2020. Komitet Redakcyjno - Wydawniczy Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego.
4. BARBOSA, Paulo Cesar Ribeiro; STRASSMAN, R. J.; SILVEIRA, D. X. da; ARECO, K.; HOY, R.; POMMY, J.; THOMA, R.; BOGENSCHUTZ, M.. Psychological and neuropsychological assessment of regular hoasca users. **Comprehensive Psychiatry**, [S.L.], v. 71, p. 95-105, nov. 2016. Elsevier BV.
5. BOUSO, J. C.; GONZÁLEZ, D.; FONDEVILA, S.; CUTCHET, M.; FERNÁNDEZ, X.; BARBOSA, P. C. R.; ALCÁZAR-CÓRCOLES, M. A.; ARAUJO, W. S.; BARBANOJ, Ma. J.; FÁBREGAS, J. M.. Personality, Psychopathology, Life Attitudes and Neuropsychological Performance among Ritual Users of Ayahuasca: a longitudinal study. **Plos One**, [S.L.], v. 7, n. 8, p. 1-13, 8 ago. 2012. Public Library of Science (PLoS).
6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAUDE. . **07/4: Dia Mundial da Saúde 2017: Depressão**. 2017. Disponível em: <http://bvs.saude.gov.br/ultimas->

noticias/2408-07-4-dia-mundial-da-saude-2017-depressao. Acesso em: 22 maio 2021.

7. BRITO-DA-COSTA, A. M.; DIAS-DA-SILVA, D.; GOMES, N. G. M.; DINIS-OLIVEIRA, R. J.; MADUREIRA-CARVALHO, A.. 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. 1-36, 23 out. 2020. MDPI AG.
8. 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, 23 jul. 2018. American Chemical Society (ACS).
9. CORRÊA, M. A.. Etnobotânica e aspectos organográficos de Banisteriopsis Caapi no Contexto Ritualístico da “União do Vegetal”. In Cadernos São Camilo. Vol 1, nº 1, julho/dezembro, 1994.
10. DAVIS, C. C.; ANDERSON, W. R. A complete generic phylogeny of Malpighiaceae inferred from nucleotide sequence data and morphology. *American Journal of Botany*, Baltimore, v. 97, n. 12, p. 2031-2048, Dec. 2010.
11. DREVETS, W. C.; SAVITZ, J.; TRIMBLE, M.. The Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Mood Disorders. **Cns Spectrums**, [S.L.], v. 13, n. 8, p. 663-681, ago. 2008. Cambridge University Press (CUP).
12. DOMÍNGUEZ-CLAVÉ, E.; SOLER, J.; ELICES, M.; PASCUAL, J. C.; ÁLVAREZ, E.; REVENGA, M. F.; FRIEDLANDER, P.; FEILDING, A.; RIBA, J.. Ayahuasca: pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. **Brain Research Bulletin**, [S.L.], v. 126, p. 89-101, set. 2016. Elsevier BV.
13. EKHTIARI, H.; NASSERI, P.; YAVARI, F.; MOKRI, A.; MONTEROSSO, John. Neuroscience of drug craving for addiction medicine. **Progress In Brain Research**, [S.L.], p. 115-141, 2016. Elsevier.
14. 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, n. 4, p. 251-265, 27 maio 2019. Springer Science and Business Media LLC.
15. FORTUNATO, J. J.; RÉUS, G. Z.; KIRSCH, T. R.; STRINGARI, R. B.; FRIES, G. R.; KAPCZINSKI, F.; HALLAK, J. E.; ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A.; QUEVEDO, J.. Chronic administration of harmine elicits antidepressant-like effects and increases BDNF levels in rat hippocampus. **Journal Of Neural Transmission**, [S.L.], v. 117, n. 10, p. 1131-1137, 5 ago. 2010. Springer Science and Business Media LLC.
16. GALVÃO, A. C. de M.; ALMEIDA, R. N. de; SILVA, E. A. dos S.; FREIRE, Fúlvio A. M.; PALHANO-FONTES, F.; ONIAS, H.; ARCOVERDE, E.; MAIA-DE-OLIVEIRA, J. P.; ARAÚJO, D. B. de; LOBÃO-SOARES, B.. Cortisol Modulation by Ayahuasca in Patients With Treatment Resistant Depression and Healthy Controls. **Frontiers In Psychiatry**, [S.L.], v. 9, p. 1-10, 8 maio 2018. Frontiers Media SA.
17. GATES, B.. La taxonomía de las malpigiáceas utilizadas en el brebaje del ayahuasca. In: America Indigena. Instituto Indigenista Interamericano, Año XLVI, nº1, Vol XLVI, jan-mar, 1986.
18. HEISE, C. W.; BROOKS, D. E.. Ayahuasca Exposure: descriptive analysis of calls to us poison control centers from 2005 to 2015. **Journal Of Medical Toxicology**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 245-248, 28 nov. 2016. Springer Science and Business Media LLC.
19. LABATE, B. C.; FEENEY, K.. Ayahuasca and the process of regulation in Brazil and internationally: implications and challenges. **International Journal Of Drug Policy**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 154-161, mar. 2012. Elsevier BV.
20. MORALES-GARCIA, J. A.; CALLEJA-CONDE, J.; LOPEZ-MORENO, J. A.; ALONSO-GIL, S.; SANZ-SANCRISTOBAL, M.; RIBA, J.; PEREZ-CASTILLO, A.. 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. 1-14, 28 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC.
21. NETZBAND, N.; RUFFELL, S.; LINTON, S.; TSANG, W. F.; WOLFF, T.. Modulatory effects of ayahuasca on personality structure in a traditional framework. **Psychopharmacology**, [S.L.], v. 237, n. 10, p. 3161-3171, 23 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC.
22. NUNES, A. A.; SANTOS, R. G. dos; OSÓRIO, F. L.; SANCHES, R. F.; CRIPPA, J. A. S.; HALLAK, J. E. C.. Effects of Ayahuasca and its Alkaloids on Drug Dependence: a systematic literature review of quantitative studies in animals and humans. **Journal Of Psychoactive Drugs**, [S.L.], v. 48, n. 3, p. 195-205, 26 maio 2016. Informa UK Limited.
23. OSÓRIO, F. de L.; SANCHES, R. F.; MACEDO, L. R.; SANTOS, R. G. dos; MAIA-DE-OLIVEIRA, J. P.; WICHERT-ANA, L.; ARAUJO, D. B. de; RIBA, J.; CRIPPA, J. A.; HALLAK, J. E.. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 13-20, mar. 2015. FapUNIFESP (SciELO).
24. PALHANO-FONTES, F.; ANDRADE, K. C.; TOFOLI, L. F.; SANTOS, A. C.; CRIPPA, J. A. S.; HALLAK, J. E. C.; RIBEIRO, S.; ARAUJO, D. B. de. The Psychedelic State Induced by Ayahuasca Modulates the Activity and Connectivity of the Default Mode Network. **Plos One**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 1-13, 18 fev. 2015. Public Library of Science (PLoS).
25. PALHANO-FONTES, F.; BARRETO, D.; ONIAS, H.; ANDRADE, K. C.; NOVAES, M. M.; PESSOA, J. A.; MOTA-ROLIM, S. A.; OSÓRIO, F. L.; SANCHES, R.; SANTOS, R. G. dos. 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, 15 jun. 2018. Cambridge University Press (CUP).

26. PUBCHEM. **Harmine.** Disponível em:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Harmine>. Acesso em: 28 mar. 2021 a.
27. PUBCHEM. **Harmaline.** Disponível em:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Harmaline>. Acesso em: 28 mar. 2021 b.
28. PUBCHEM. **N,N-Dimethyltryptamine.** Disponível em:
https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N_N-Dimethyltryptamine#section=Information-Sources. Acesso em: 11 mar. 2021 c.
29. PUBCHEM. **Tetrahydroharmine.** Disponível em:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tetrahydroharmine>. Acesso em: 28 mar. 2021 d.
30. RUFFELL, S.; NETZBAND, N; BIRD, C.; YOUNG, A. H.; JURUENA, M. F.. The pharmacological interaction of compounds in ayahuasca: a systematic review. **Brazilian Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 42, n. 6, p. 646-656, dez. 2020. FapUNIFESP (SciELO).
31. SANCHES, R. F.; OSÓRIO, F. de L.; SANTOS, R. G. dos; MACEDO, L. R.H.; MAIA-DE-OLIVEIRA, J. P.; WICHERT-ANA, L.; ARAUJO, D. B. de; RIBA, J.; CRIPPA, J. A. S.; HALLAK, J. E.C.. Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression. **Journal Of Clinical Psychopharmacology**, [S.L.], v. 36, n. 1, p. 77-81, fev. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
32. SANTOS, B. W. L.; OLIVEIRA, R. C. de; SONSIN-OLIVEIRA, J.; FAGG, C. W.; BARBOSA, J. B. F.; CALDAS, E. D.. Biodiversity of β -Carboline Profile of *Banisteriopsis caapi* and Ayahuasca, a Plant and a Brew with Neuropharmacological Potential. **Plants**, [S.L.], v. 9, n. 7, p. 1-14, 9 jul. 2020. MDPI AG.

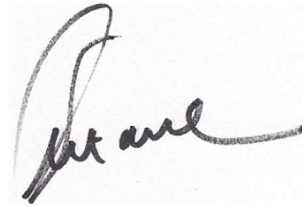
33. SANTOS, R. G dos; BALTHAZAR, F. M; BOUSO, J. C; HALLAK, J. Ec. The current state of research on ayahuasca: a systematic review of human studies assessing psychiatric symptoms, neuropsychological functioning, and neuroimaging. **Journal Of Psychopharmacology**, [S.L.], v. 30, n. 12, p. 1230-1247, 10 jul. 2016. SAGE Publications.
34. SANTOS, R. G. dos; BOUSO, J. C.; ALCÁZAR-CÓRCOLES, M. Á.; HALLAK, J. E. C.. Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews. **Expert Review Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 11, n. 9, p. 889-902, 23 ago. 2018. Informa UK Limited.
35. SANTOS, R. G. dos; OSÓRIO, F. L.; CRIPPA, J. A. S.; RIBA, J.; ZUARDI, A. W.; HALLAK, J. E. C.. Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. **Therapeutic Advances In Psychopharmacology**, [S.L.], v. 6, n. 3, p. 193-213, 18 mar. 2016. SAGE Publications.
36. SARRIS, J.; PERKINS, D.; CRIBB, L.; SCHUBERT, V.; OPALEYE, E.; BOUSO, J. C.; SCHEIDEGGER, M.; AICHER, H.; SIMONOVA, H.; HORÁK, M.. Ayahuasca use and reported effects on depression and anxiety symptoms: an international cross-sectional study of 11,912 consumers. **Journal Of Affective Disorders Reports**, [S.L.], v. 4, p. 100098, abr. 2021. Elsevier BV.
37. SIMÃO, A. Y.; GONÇALVES, J.; DUARTE, A. P.; BARROSO, M.; CRISTÓVÃO, A. C.; GALLARDO, E.. Toxicological Aspects and Determination of the Main Components of Ayahuasca: a critical review. **Medicines**, [S.L.], v. 6, n. 4, p. 106, 18 out. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/medicines6040106>. SOUZA, P.A. de. Alcaloides e o chá de ayahuasca: uma correlação dos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 349-358, 2011. FapUNIFESP (SciELO).

38. THEVENIN, J. M. R.. Phytogeography and floristics of the arbor component in União do Vegetal territories intended for the cultivation of *Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis* in Rondônia. **Ra'ega**, Curitiba, v. 8, n. 2, p. 42- 63, nov. 2020.
39. VILLAR, T. C.. **AYAHUASCA: USO TERAPÊUTICO DO CHÁ NO TRATAMENTO DA DEPENDENCIA E DEPRESSÃO**. 2017. 48 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <http://www.farmacia.ufrj.br/latox/PDFs/TCC-Thais-Villar.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2021.
40. ZEIFMAN, R. J.; SINGHAL, N.; SANTOS, R. G.; SANCHES, R. F.; OSÓRIO, F.L.; HALLAK, J. E. C.; WEISSMAN, C.R.. Rapid and sustained decreases in suicidality following a single dose of ayahuasca among individuals with recurrent major depressive disorder: results from an open-label trial. **Psychopharmacology**, [S.L.], v. 238, n. 2, p. 453-459, 29 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

8. ANEXOS

André Nunes Azeite

SP. 16/06/2021



SP. 16/06/2021

Data e assinatura do aluno(a)

Data e assinatura do orientador(a)