

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Ayahuasca: uma revisão bibliográfica sobre a toxicologia e seu potencial terapêutico

Estudante: Déborah Cristina Lima Tôrres – 170101991

Orientadora: Profa. Dra. Eloisa Dutra Caldas

Brasília- DF
2022

DÉBORAH CRISTINA LIMA TÔRRES

Ayahuasca: uma revisão bibliográfica sobre a toxicologia e seu potencial terapêutico

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Graduação em Farmácia da Universidade de
Brasília, como requisito para obtenção do Título de
Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Eloisa Dutra Caldas

Brasília- DF

2022

“A ciência não nos dá certeza final e absoluta. Apenas nos dá convicção dentro dos limites de nossa capacidade mental e do prevalecente estado do conhecimento científico. Um sistema científico não é senão um estágio na permanente busca de conhecimento. É necessariamente afetado pela insuficiência inerente a todo esforço humano.”

Ludwig von Mises

Dedico este trabalho a minha mãe Fran, ao meu namorado Aaron e ao meu irmão Vinícius, que estiveram comigo durante essa jornada na UnB.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Discente: Déborah Cristina Lima Tôrres

Ayahuasca: uma revisão bibliográfica sobre a toxicologia e seu potencial terapêutico

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade de Brasília como requisito parcial
para obtenção de grau Farmacêutico

Banca examinadora

Profa. Dra. Eloisa Dutra Caldas
Universidade de Brasília
Presidente

Dra. Beatriz Werneck Lopes Santos
Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

À Professora Eloisa, pelo excepcional trabalho como orientadora, pela oportunidade de fazer parte do Laboratório de Toxicologia e por contribuir com o meu aprendizado.

À minha família, em especial à minha mãe, que não mediu esforços para que eu continuasse estudando.

Ao meu namorado, por ter me tornado uma aluna, que hoje, me orgulho muito, e por ter me feito muito feliz nesses últimos quase quatro anos.

Ao Daniel, pela parceria e pela amizade durante esses anos de UnB e por toda ajuda na construção deste trabalho.

Aos meus amigos João e Lane, que estão comigo desde o ensino médio me trazendo alegria.

Ao Centro de Ensino Médio Setor Leste, que todos os dias me lembrava sobre a importância da cultura, da arte e da educação na vida de um ser humano, algo que carrego por toda a vida.

E agradeço à Universidade de Brasília, por ter me concedido a chance e todas as ferramentas que permitiram que eu chegasse hoje ao final desse ciclo de maneira tão satisfatória.

RESUMO

A ayahuasca é uma bebida vegetal psicoativa sul-americana amplamente utilizada como medicina tradicional e em rituais religiosos. Preparada por meio da decocção do cipó *Banisteriopsis caapi* e das folhas de *Psychotria viridis*, a bebida possui como principais componentes ativos as β -carbolicinas harmina, harmalina e tetrahydroharmina (THH), presentes na *B. caapi*, e do alcaloide N, N-dimetiltriptamina (DMT), presente na *P. viridis*. Com o objetivo de avaliar sua atividade ou de seus componentes, o potencial terapêutico e efeitos toxicológicos, foi realizada uma revisão da literatura utilizando o banco de dados PubMed, sendo selecionados artigos publicados a partir de 2002. Dos artigos encontrados na base de dados, foram selecionados 10 estudos *in vitro*, 17 estudos em *in vivo* e 9 estudos em humanos, sendo 2 artigos com estudos *in vitro* e *in vivo*. Os estudos *in vitro* indicaram atividade antiprotozoária, potencial de neurogênese, neuromodulação e neuroproteção, modificação oxidativa da lipoproteína de baixa densidade e atividade antitumoral. Os estudos *in vivo* avaliaram a prevenção da perda óssea, a neurotransmissão, sua influência na reabilitação da dependência química e seu potencial na terapia da diabetes. Estudos toxicológicos mostraram que a ayahuasca tem baixa toxicidade aguda e baixo potencial genotóxico após dose única e baixa toxicidade reprodutiva masculina, mas o consumo diário da bebida acima de 2x a dose usual pode ser letal aos ratos. Estudos em humanos avaliaram os efeitos no potencial auditivo, no reflexo de sobressalto, os efeitos neuroendócrinos, imunológicos, cardiovasculares e hepáticos, além da atividade antidepressiva e os efeitos nas medidas psicométricas e regulação do sono/ vigília, indicando que a ayahuasca apresenta efeito decremental do *gating* sensorial, aumento significativo da pressão arterial diastólica, diminuição do sono REM e aplicação terapêutica promissora antidepressiva em pacientes com Transtorno Depressivo Maior. Apesar das limitações dos estudos, o uso da ayahuasca e de seus componentes isolados, tem se mostrado promissor, direcionando positivamente o rumo de pesquisas futuras na investigação do potencial terapêutico da bebida.

Palavras-chaves: Ayahuasca, harmina, toxicologia, potencial terapêutico

ABSTRACT

Ayahuasca is a South American psychoactive plant beverage widely used as traditional medicine and in religious rituals. It is prepared by the decoction of *Banisteriopsis caapi* vine and *Psychotria viridis* leaves. It has as its main active components the β -carbolines harmine, harmaline and tetrahydroharmine (THH), present in *B. caapi*, and the alkaloid N, N-dimethyltryptamine (DMT), present in *P. viridis*. In order to evaluate its activity and that of its components, therapeutic potential and toxicological effects, a literature review was conducted using PubMed's database selecting articles published from 2002 and onwards. From the articles found in the database, 10 *in vitro* studies, 17 *in vivo* studies and 9 human studies were selected; two studies contained *in vitro* and *in vivo* experiments. The *in vitro* studies indicated antiprotozoal activity, neurogenesis potential, neuromodulation and neuroprotection, oxidative modification of low-density lipoprotein, and antitumor activity. The *in vivo* studies evaluated the prevention of bone loss, neurotransmission, influence on chemical dependency rehabilitation, and the potential in diabetes therapy. Toxicological studies have shown that ayahuasca has low acute toxicity and genotoxic potential after a single dose and low male reproductive toxicity, but daily consumption above 2x the usual dose can be lethal to rats. Human studies have evaluated the effects on auditory potential, startle reflex, neuroendocrine, immunological, cardiovascular and hepatic effects, as well as antidepressant activity and effects on psychometric measures and sleep/wakefulness regulation. Ayahuasca has decremental effects on sensory gating, significant increase in diastolic blood pressure, decreased REM sleep, and promising antidepressant therapeutic application in patients with Major Depressive Disorder. Despite the limitations of the studies, the therapeutic use of ayahuasca and its isolated components is promising, positively directing future research with the beverage.

Keywords: Ayahuasca, harmine, toxicology, therapeutic potential

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. (A) Cipó de <i>Banisteriopsis caapi</i> , também conhecida mariri e jagube; (B) Folhas de <i>Psychotria viridis</i> , também conhecida como chacrona ou rainha.....	16
Figura 2. Estrutura química das β -carbolinas harmina, harmalina e tetrahydroharmina (THH), N, N-dimetiltriptamina (DMT), 5-hidroxitriptamina (5-HT) e mescalina.....	17
Figura 3. Diferentes tipos de <i>Banisteriopsis caapi</i> utilizadas na preparação da ayahuasca: (A) tucunacá; (B) caupuri; (C) ourinho fresco; (D) ourinho alguns dias após a coleta.....	17
Figura 4. Fluxograma da coleta de dados utilizados na presente revisão.....	21
Figura 5. Estrutura química das moléculas 2-metil-harmina e 9-metil-harmina.....	24
Figura 6. Estrutura química do harmol e harmalol.....	49
Figura 7. Taxas de remissão do TDM em função do tempo.....	56

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ACTH	<i>Adrenocorticotrofic Hormone</i>
AEP	<i>Auditory Evoked Potential</i>
ALT	Alanina Aminotransferase
ASI-R	<i>Anxiety Sensitivity Index-Revised</i>
AST	Aspartato Aminotransferase
ATP	Adenosina trifosfato
Bax	<i>Bcl-2-associated X protein</i>
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma</i>
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
BHS	<i>Beck Hopelessness Scale</i>
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
CADSS	<i>Clinician Administered Dissociative States Scale</i>
CDKs	<i>Cyclin-Dependent Kinase</i>
COX	Cicloxygenase
DA	Dopamina
DAT	<i>Dopamine Transporter</i>
DMT	Dimetilriptamina
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DOPAC	<i>3,4-Dihydroxyphenylacetic Acid</i>
DYRK1A	<i>Dual Specificity Tyrosine Phosphorylation Regulated Kinase 1A</i>
EEG	Efeitos Eletroencefalográficos

ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FAL	Fosfatase Alcalina
FCCP	<i>Carbonylcyanide p - (trifluoromethoxy) phenylhydrazone</i>
GABA	<i>Gamma- Aminobutyric Acid</i>
GGT	Gama Glutamil Transferase
HPP	Hipotálamo-hipófise-adrenal
HMECs	<i>Human Mammary Epithelial Cells</i>
hNPC	<i>Human Neural Progenitor Cell</i>
HPLC-FL	<i>High-Performance Liquid Chromatography-Fluorimetric Detector</i>
HRSD	<i>Hamilton Rating Scale for Depression</i>
Hsp90	<i>Heat shock protein 90</i>
HVA	<i>HomovanillicAcid</i>
IA2BC	<i>Interminant Access to 2-Bottle Choice</i>
IFN	Interferon
IL	Interleucina
IMAO	Inibidores da Monoaminoxidase
ISRSs	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina
IRSNs	Inibidores dos Receptores de Serotonina e Norepinefrina
LDH	<i>Lactate Dehydrogenase</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>

LSD	<i>Lysergic Acid Diethylamide</i>
MAFA	<i>Mast Cell Function-Associated Antigen</i>
MADRS	<i>Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale</i>
MAO	Monoaminoxidase
MMP-2	<i>Matrix Metalloproteinase-2</i>
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
MTT	Brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio
NAc	Núcleo Accumbens
NE	Norepinefrina
NK	<i>Natural Killer</i>
NKX6-1	<i>NK6 Homeobox 1</i>
NO	Óxido nítrico
OVX	<i>Ovariectomy</i>
PCNA	<i>Proliferating Cell Nuclear Antigen</i>
PDGF-BB	<i>Platelet-Derived Growth Factor-BB</i>
PDX1	<i>Pancreatic and Duodenal Homeobox 1</i>
PG	Prostaglandina
PKC	<i>Proteinkinase C</i>
PPI	<i>Prepulse Inhibition of the Startlereflex</i>
qRT-PCR	<i>Real Time Quantitative - Polymerase Chain Reaction</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
RANKL	<i>Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-Beta Ligand</i>

S1R	<i>Sigma-1 receptor</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
STAI	<i>State-Trait Anxiety Inventory</i>
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TGF,	<i>Transforming Growth Factor</i>
THH	Tetrahydroarmina
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
UDV	União do Vegetal
YMRS	<i>Young Mania Rating Scale</i>
5-HIAA	<i>5-Hydroxyindoleacetic Acid</i>
5-HT	5-hidroxitriptamina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. MATERIAIS E MÉTODOS	20
2.1 Tipo de estudo	20
2.2 Coleta de dados	20
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	21
3.1 ESTUDOS <i>in vitro</i>	21
3.1.1 Atividade antiprotozoária das β -carbolinas	21
3.1.1.1 <i>Leishmania infantum chagasi</i>	21
3.1.1.2 <i>Plasmodium falciparum</i>	22
3.1.1.3 <i>Toxoplasma gondii</i>	23
3.1.2 Atividade da harmina no processo de neurogênese	24
3.1.3 Efeito do extrato e dos componentes isolados da ayahuasca em células microgliais	26
3.1.4 Potencial neuroprotetor da ayahuasca e sua aplicabilidade na doença de Parkinson	28
3.1.5 Atividade da harmina e da harmalina na modificação oxidativa de LDL	29
3.1.6 Atividade da harmina em células tumorais do câncer gástrico.....	29
3.2 ESTUDOS <i>in vivo</i>	31
3.2.1 Atividade da harmina na prevenção da perda óssea	31
3.2.2 Atividade antidepressiva da harmina e da ayahuasca em ratos	32
3.2.3 Neurotransmissão da ayahuasca no hipocampo e na amígdala	35
3.2.4 Atividade da ayahuasca na dependência química.....	37
3.2.4.1 Cocaína	37
3.2.4.2 Etanol.....	39
3.2.4.3 Morfina.....	41
3.2.5 Potencial da harmina na terapia do diabetes humano	41
3.2.6 Toxicidade aguda da ayahuasca.....	43
3.2.7 Toxicidade reprodutiva da ayahuasca.....	43
3.2.8 Avaliação do perfil genotóxico e citotóxico da ayahuasca.....	45

3.3 ESTUDOS EM HUMANOS.....	46
3.3.1 Efeitos da ayahuasca no potencial evocado auditivo e no reflexo de sobressalto.....	46
3.3.2 Efeitos cardiovasculares da ayahuasca	47
3.3.3 Efeitos hepáticos da ayahuasca.....	48
3.3.4 Impacto da ayahuasca nas medidas neuroendócrinas e na função imunológica	49
3.3.5 Efeitos da ayahuasca nas medidas psicométricas de ansiedade, pânico e desesperança	50
3.3.6 Atividade da ayahuasca na regulação do sono/ vigília	51
3.3.7 Atividade da ayahuasca como agente antidepressivo em humanos.....	52
4. CONCLUSÃO	56
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
ANEXO.....	75

1. INTRODUÇÃO

Apresentado em forma de chá, a ayahuasca é consumida por povos indígenas em toda Amazônia desde os tempos pré-históricos (GROB *et al.*, 1996). Trata-se de uma bebida psicoativa usada por mais de 70 diferentes grupos indígenas espalhados pelo Brasil, Colômbia, Peru, Venezuela e Equador. É utilizada como remédio espiritual há milhares de anos, além de ser usada por grupos xamânicos e em religiões ocidentais. É conhecida como daime, yajé, natema, vegetal e hoasca (SCHULTES; HOFMANN, 1982). No Brasil, tem sido incorporada em rituais de grupos religiosos sincréticos modernos como a União do Vegetal (UDV) e o Santo Daime (DOBKIN, 1996).

O termo “ayahuasca” é derivado da língua indígena quíchua, uma importante família de línguas da América do Sul. A palavra é a justaposição das palavras: (Aya) “alma”, “espírito morto” e (Waska) “corda”, “videira das almas” ou ainda “videira dos mortos” (GROB *et al.*, 1996; HARRIS; GUREL, 2012). O preparo dessa bebida psicoativa ocorre principalmente por meio da decocção do cipó *Banisteriopsis caapi* Morton (Malpighiaceae), conhecida como mariri ou jagube, em combinação com as folhas de *Psychotria viridis* Ruiz&Pavo (Rubiaceae), conhecida como chacrona ou rainha (Figura 1). As β -carbolinas harmina, harmalina e tetrahydroharmina (THH) são os principais compostos psicoativos do chá presentes na *B. caapi*, e atuam como potentes inibidores da monoaminoxidase (MAO). O alcaloide N, N-dimetiltriptamina (DMT), é um agonista dos receptores 5-HT₂ e 5-HT_{1A} encontrado na *P. viridis* (MCKENNA *et al.*, 1998; RIBA *et al.*, 2001). (Figura 2).



Figura 1. (A) Cipó de *Banisteriopsis caapi*, também conhecida como mariri e jagube; (B) Folhas de *Psychotria viridis*, também conhecida como chacrona ou rainha. Fonte: adaptado de BANISTERIOPSIS; PSYCHOTRIA [s.d.].

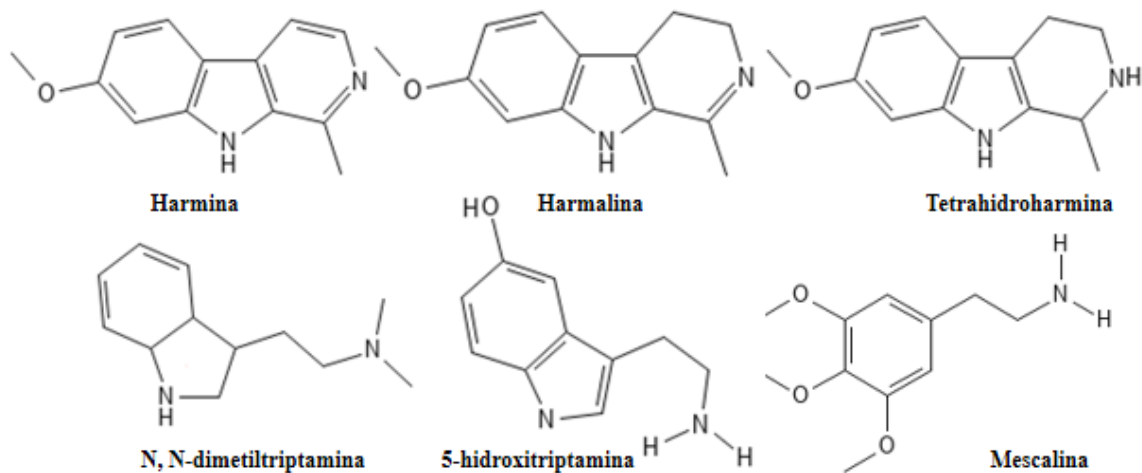


Figura 2. Estrutura química das β-carbolinas harmina, harmalina e tetrahydroharmina (THH), N, N-dimetiltriptamina (DMT), 5-hidroxitriptamina (5-HT) e mescalina. Fonte: adaptado de ERNST; CAGLE, 1973; e SANTOS *et al.*, 2020.

No ritual realizado pela UDV, são utilizados dois tipos de cipó: o tucunacá e o caupuri, que possui nós caulinares inflados. Já no ritual do Santo Daime é utilizado principalmente o cipó do tipo ourinho, caracterizado por possuir uma coloração amarelada (SANTOS *et al.*, 2020) (Figura 3).



Figura 3. Diferentes tipos de *Banisteriopsis caapi* utilizadas na preparação da ayahuasca: (A) tucunacá; (B) caupuri; (C) ourinho fresco; (D) ourinho alguns dias após a coleta. Fonte: SANTOS *et al.*, 2020.

As β -carbolinas representam um grupo de alcaloides sintéticos ou naturais que apresentam em comum a estrutura tricíclica piridol[3,4-b]indol (Figura 2) que também são encontradas na planta *Peganum harmala* (LI *et al.*, 2017). As β -carbolinas harmina e a harmalina possuem efeitos alucinógenos provavelmente devido a sua interação com receptores de serotonina (5-HT), dopamina (DA), imidazolina, opioides e benzodiazepínicos (BRIERLEY; DAVIDSON, 2013). Esses alcaloides também apresentam atividade sedativa, ansiolítica, hipnótica, antitumoral (CAO *et al.*, 2007), além de outros efeitos, que serão abordados no corpo desse trabalho.

O DMT é um alcaloide indol, estruturalmente semelhante à serotonina, ao ácido lisérgico (LSD) e à mescalina (Figura 2), um alucinógeno natural encontrado no cacto *Lophophora williamsii* (MARTIN, 2008). Em seres humanos, o DMT está presente no cérebro e no fígado como uma substância endógena. Também é encontrada no sangue, na urina e no líquido cefalorraquidiano (AXELROD, 1961; SU *et al.*, 2009). É considerado um neurotransmissor endógeno com diferentes funções fisiológicas, incluindo sinalização neural e ações imunológicas cerebrais/ periféricas (SHEN *et al.*, 2010). Atua como um agonista dos receptores serotoninérgicos, mas quando administrado por via oral, é inativado pela rápida degradação provocada pela MAO periférica presente no intestino e no fígado (MCKENNA *et al.*, 1984; LIESTER; PRICKETT, 2012; BRIERLEY; DAVIDSON, 2013). Na ayahuasca, o DMT apresenta uma interação sinérgica com as β -carbolinas, que por inibirem a MAO, possibilitando sua entrada no sistema nervoso central (SNC) (MCKENNA *et al.*, 2004; RIBA *et al.*, 2003).

Alguns estudos relatam que o DMT se liga com uma baixa afinidade ao receptor sigma-1 (S1R/ σ R-1), que é uma proteína transmembrana localizada na membrana do retículo endoplasmático, no hipocampo e no estriado (HAYASHI; SU, 2004). Essa proteína tem sido associada a várias funções celulares, como transporte de lipídeos, diferenciação celular, mielinização, regulação do metabolismo, sinalização de proteção celular contra oxidantes e neurogênese (ROUSSEAU; GREENE, 2016; WENG *et al.*, 2017).

A Tabela 1 mostra as concentrações fitoquímicas médias dos alcaloides contidos nas amostras de ayahuasca e de B. caapi reportadas por SANTOS *et al.*, (2020). Os valores correspondem à média dos resultados de 159 amostras de B. caapi e à faixa de concentração de 33 amostras de ayahuasca, sendo importante mencionar que existe um alto grau de variabilidade entre as amostras.

Tabela 1. Concentrações fitoquímicas médias dos componentes da ayahuasca e da *B. caapi*, analisadas por LC-MS/MS (SANTOS *et al.*, 2020)

Componentes	<i>B. caapi</i>, média (mg/g) n = 159	Ayahuasca, faixa (mg/mL) n =33
DMT	-	0,10- 3,12
THH	2,18	0,09- 3,05
Harmalina	0,451	0,012- 0,945
Harmina	4,79	0,109- 7,11

Existem vários efeitos psicoativos comumente observados nos usuários da ayahuasca, incluindo experiências extáticas, alterações na percepção do tempo, alucinações visuais, distorções espaciais, intensificação da afetividade, além de distorções da imagem corporal. Os efeitos farmacológicos, por sua vez, incluem leves aumentos na pressão arterial e na frequência cardíaca, elevações no cortisol, no hormônio de crescimento e na prolactina (CALLAWAY *et al.*, 1999; HALPERN *et al.*, 2008).

O consumo da ayahuasca tem crescido nos últimos anos. Arelado a isso, os possíveis efeitos tóxicos derivados desse consumo têm sido investigados. Ao mesmo tempo, tem sido explorado o potencial terapêutico tanto do chá, como de seus componentes isolados, principalmente o potencial da β -carbolina harmina. Relatos apontam que a ayahuasca tenha o potencial de aliviar os sintomas da depressão, reabilitar dependentes químicos, e que a harmina possua potencial atividade antiprotozoária, antitumoral e papel na prevenção da perda óssea, além de outras possíveis implicações. É baseado nisso, que a presente revisão bibliográfica tem o objetivo de avaliar a produção científica relacionada com a atividade e o potencial terapêutico da ayahuasca e de seus componentes.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Tipo de estudo

O presente trabalho é uma revisão integrativa da literatura, que tem por objetivo sintetizar os resultados das pesquisas selecionadas de forma ordenada, a fim de permitir a geração de conhecimentos a partir da análise de conhecimentos passados, bem como a reflexão para a realização de estudos futuros (BEYEA; NICOLL, 1998; MENDES *et al.*, 2008).

2.2 Coleta de dados

Para a revisão, foi escolhido o banco de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE)/ PubMed, onde os artigos publicados na língua inglesa no período de janeiro de 2002 até junho de 2022 foram pesquisados pelos seguintes descritores: “*ayahuasca OR DMT OR harmine OR harmaline OR THH AND in vitro*” para os estudos realizados *in vitro*, “*ayahuasca OR DMT OR harmine OR harmaline OR THH AND rats*”, *ayahuasca OR DMT OR harmine OR harmaline OR THH AND zebrafish*” e “*ayahuasca OR DMT OR harmine OR harmaline OR THH AND mice*” para os estudos realizados em animais e “*ayahuasca OR DMT OR harmine OR harmaline OR THH AND volunteers*” para os estudos realizados em humanos.

Foram exibidos 750 resultados para a pesquisa com os descritores “*ayahuasca OR DMT OR harmine OR harmaline OR THH AND in vitro*”, 1.035 resultados para “*ayahuasca OR DMT OR harmine OR harmaline OR THH AND rats*”, 18 resultados para “*ayahuasca OR DMT OR harmine OR harmaline OR THH AND zebrafish*”, 721 resultados para “*ayahuasca OR DMT OR harmine OR harmaline OR THH AND mice*” e 99 resultados para “*ayahuasca OR DMT OR harmine OR harmaline OR THH AND volunteers*”. A fim de reduzir a quantidade de resultados, utilizou-se os seguintes critérios de exclusão: artigos de revisão, relatos de casos, capítulos de livros e resumos. Após essa exclusão, foram selecionados 86 artigos publicados a partir de 2002 conforme abordagem metodológica baseada em estudos pré-clínicos e clínicos, triados por avaliação do conteúdo dos resumos. Após a leitura desses resumos, 36 artigos foram selecionados e lidos integralmente. O critério final se baseou na seleção de artigos que avaliassem a toxicologia e o potencial terapêutico da ayahuasca. 10 estudos *in vitro*, 17 estudos *in vivo* e 9 estudos em humanos foram selecionados, sendo 2 estudos *in vitro* e *in vivo*, no mesmo artigo (Figura 4). Os 36 estudos revisados neste trabalho estão resumidos no Anexo.

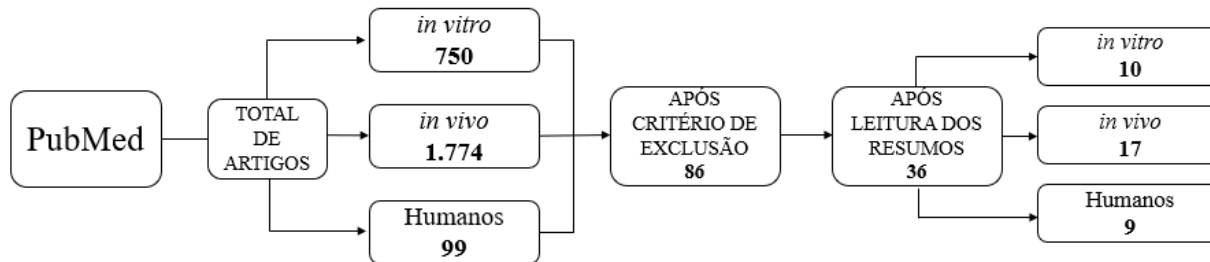


Figura 4. Fluxograma da coleta de dados utilizados na presente revisão.

Para os artigos que necessitaram de acesso pago, foi utilizada a conexão disponibilizada pela Universidade de Brasília por meio do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 ESTUDOS *in vitro*

3.1.1 Atividade antiprotozoária das β -carbolinas

3.1.1.1 *Leishmania infantum chagasi*

A leishmaniose visceral é uma doença parasitária ainda considerada como uma das afecções reemergentes mais graves pela Organização Mundial da Saúde. Desde a década de 1940, os antimoniais pentavalentes constituem o esquema terapêutico de primeira linha para todas as formas de leishmaniose. A anfotericina B desoxicolato e a lipossomal também podem ser utilizadas como alternativas para o tratamento em caso de resistência terapêutica, entretanto esses medicamentos possuem alto custo (CROFT; YARDLEY, 2002).

Di Giorgio *et al.* (2004) compararam a atividade antileishmania (*Leishmania infantum chagasi*) das β -carbolinas harmalina, harmina e harmana, com o intuito de descobrir novas alternativas para o tratamento da doença. Anfotericina B, cetoconazol, alopurinol, pentamidina, FCCP (*carbonylcyanide p- (trifluoromethoxy) phenylhydrazone*) e o inibidor seletivo da proteína quinase C RO-32-0432 foram utilizados como controles positivos. A harmina apareceu como o composto mais eficiente para o estágio promastigota do parasita, além de inibir fortemente o crescimento de amastigotas intracelulares com uma seletividade moderada. A harmana também inibiu fortemente o crescimento de amastigotas, entretanto, a harmalina, inibiu fracamente o

crescimento das promastigotas, mas mostrou uma interessante atividade específica sobre as formas amastigotas.

Em comparação com a pentamidina, que induz mais de 40% da parada das fases S-G2-M, as β -carbolinas também aumentam a parada dessas fases, sendo a harmalina a mais eficiente, induzindo 33% (DI GIORGIO *et al.*, 2004). O pré-tratamento com a harmalina não preveniu a infecção por *L. infantum chagasi* através da produção de óxido nítrico (NO), mas após uma hora de pré-tratamento de promastigotas, foi observada uma forte redução da internalização do parasita, sugerindo que o alcaloide possa inibir o reconhecimento do parasita pelos macrófagos e sua consequente penetração nessas células. Adicionalmente, a harmalina induziu a inibição da atividade da proteína quinase (*protein kinase C*, PKC) nas formas promastigotas. A fosforilação das proteínas desempenhada pela enzima PKC é uma etapa importante no processo de adesão à membrana do macrófago e consequente internalização (VANNIER-SANTOS *et al.*, 1995). Dessa forma, a inibição dessa enzima demonstra a modulação da carga parasitária em macrófagos, revelando o potencial das β -carbolinas na atividade antileishmania.

3.1.1.2 *Plasmodium falciparum*

A malária é uma doença parasitária provocada pelo protozoário *P. falciparum*, espécie de *Plasmodium* mais mortal em humanos (RICH *et al.*, 2009). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, havia 241 milhões de casos de malária em todo o mundo em 2020, resultando em estimativa de 627.000 mortes (WORLD MALARIA REPORT, 2021). Dentre os medicamentos para o tratamento da doença, a cloroquina e a artemisinina ainda fazem parte dos esquemas terapêuticos atuais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). O uso amplo desses medicamentos pode contribuir para o surgimento e disseminação de resistência microbiológica (UHLEMANN; KRISHNA, 2005), levando à necessidade de descoberta de novas opções terapêuticas.

Shahinas *et al.* (2012) avaliaram o potencial da harmalina como antimalárico por inibir o domínio de ligação da adenosina trifosfato (ATP) da chaperona Hsp90 (*Heat shock protein 90*) do protozoário *P. falciparum*. Essa proteína está envolvida no enovelamento de outras proteínas do

parasita, e é essencial no desenvolvimento do parasita durante o ciclo intraeritrocitário (BANUMATHY *et al.*, 2003).

O grupo metóxi (R-OCH₃) da harmina interagiu com o grupo guanidina (CH₅N₃) da arginina 98, que possui o potencial de conferir uma interação estreita com o sítio de ligação do ATP ao *Plasmodium*. A harmina também se mostrou como um potente inibidor da cultura de *P. falciparum*, além de exercer efeito sinérgico com a cloroquina e a artemisinina *in vitro* (SHAHINAS *et al.*, 2012). Os autores não descartam alvos secundários como mecanismos, tais como os receptores de androgênios, a topoisomerase I e as proteínas de reparo de excisão de DNA, pois esses alvos possuem os domínios de ATP semelhantes ao da Hsp90. Dessa forma, a harmina pode inibir a atividade da topoisomerase e o reparo por excisão de DNA, como já foi demonstrado em outros estudos (FUNAYAMA *et al.*, 1996; JONES *et al.*, 2009; PFAU; SKOG, 2004). No estudo *in vivo*, Shahinas *et. al* (2012) realizaram a administração diária de 75 mg/kg e 100 mg/kg de harmina por via intraperitoneal em ratos diariamente, indicando efeito modesto na parasitemia quanto à inibição do ciclo intraeritrocitário. Para eles, provavelmente esse efeito pode ser devido a curta meia-vida da harmina no plasma. Todavia, o sinergismo da harmina com a cloroquina e a artemisinina foi demonstrado, inferindo o potencial antimalárico dessa combinação.

3.1.1.3 *Toxoplasma gondii*

O protozoário *T. gondii* é o agente etiológico da toxoplasmose, doença compreendida entre as infecções mais prevalentes e negligenciadas entre seres humanos (FLEGR *et al.*, 2014). Em pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Humana, câncer e usuários de imunossupressores, que possuem a imunidade celular prejudicada, a infecção por *T. gondii* requer terapia vitalícia (MARTYNOWICZ *et al.*, 2020). O tratamento padrão ouro para a toxoplasmose aguda é a combinação da sulfadiazina e a pirimetamina (ARAUJO-SILVA *et al.*, 2021). Entretanto, a combinação pode ocasionar em trombocitopenia, leucopenia e neutropenia (MONTAREZI *et al.*, 2018), alergia, complicações hepáticas e renais (MUI *et al.*, 2005), agranulocitose, além de necrólise epidérmica tóxica (MCLEOD *et al.*, 2006), efeitos colaterais graves. Na ausência de uma vacina humana eficaz para prevenir a toxoplasmose, o desenvolvimento de drogas novas, mais seguras e eficazes tornou-se uma necessidade urgente para erradicar essa infecção.

Alomar *et al.* (2021) avaliaram os efeitos das β -carbolinas harmina, 2-metil-harmina e 9-metil-harmina (Figura 5), estruturas sintéticas metiladas da harmina, sobre a invasão, replicação e processos de crescimento do protozoário *in vitro* utilizando linhagens celulares Vero (células originárias de rim de macaco-verde africano). O tratamento levou a uma redução significativa na replicação dos taquizoítos (uma das formas evolutivas do protozoário), sendo esse efeito observado principalmente com a 2-metil-harmina e a 9-metil-harmina. A 9-metil-harmina demonstrou maior atividade na inibição do crescimento do parasita, além de ser mais eficaz que a sulfadiazina, utilizada como controle positivo. A 9-metil-harmina também exerceu ação irreversível de forma dependente da concentração e do tempo sobre o crescimento do taquizoíto, ilustrando que a metilação da harmina na posição N (9) é crucial para os efeitos anti-toxoplasma. A harmina e a 9-metil-harmina revelaram-se mais citotóxicas em comparação com a 2-metil-harmina nas linhagens celulares utilizadas.

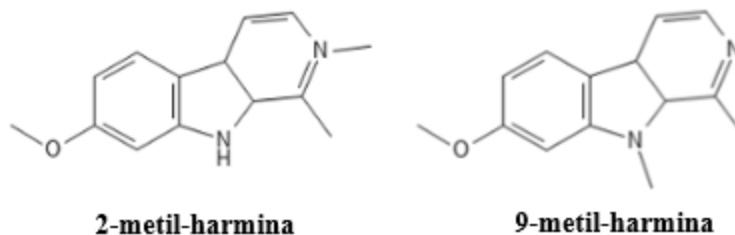


Figura 5. Estrutura química das moléculas 2-metil-harmina e 9-metil-harmina.

A 2-metil-harmina e a 9-metil-harmina produziram um aumento da população de taquizoítos nas fases S-M, observação não encontrada com a harmina, provavelmente devido à baixa faixa de concentração testada. Dessa forma, esses achados sugerem que a 9-metil-harmina possa interromper o crescimento dos taquizoítos de *T. gondii*.

3.1.2 Atividade da harmina no processo de neurogênese

Atualmente, os antidepressivos clássicos disponíveis encontrados no mercado levam à remissão completa da depressão em apenas 50% dos pacientes submetidos ao tratamento (NESTLER *et al.*, 2002). Durante a terapia, esses antidepressivos causam efeitos colaterais e demoram semanas para alcançar a resposta terapêutica e a percepção de alguma melhora pelo usuário. Objetivando encontrar novos agentes antidepressivos promissores, Dakic *et al.* (2016) investigaram os efeitos da harmina sobre culturas celulares contendo células neuroprogenitoras humanas (hNPCs) derivadas de células-tronco pluripotentes. Células neurais humanas foram incubadas com a harmina em concentrações de 0,1 a 22,5 μM durante 96 horas. A concentração de 7,5 μM foi a mais eficaz na proliferação de hNPCs, aumentando o *pool* de células em proliferação em 71,5%. O aumento do *pool* específico de progenitores neurais foi de 64,4% após o tratamento da harmina. A harmina induziu a diferenciação de hNPCs em células gliais radiais, que são as principais fontes de progenitores neuronais e gliais no cérebro em desenvolvimento (GOTZ; BARDE, 2005).

O mecanismo proposto pelos pesquisadores para essa proliferação celular, é a inibição da enzima DYRK1A (*Dual-Specificity Tyrosine Phosphorylation-Regulated Kinase 1A*) que regula a proliferação celular e o desenvolvimento cerebral. Além disso, o mecanismo da harmina como um inibidor da MAO também é relatado, pois a MAO exerce um papel de regulação positiva na proliferação celular e na neurogênese no hipocampo (MANEV *et al.*, 2001). Além de estar envolvida na patogênese da depressão, há evidências que corroboram a associação da DYRK1A à síndrome de Down (CANZONETTA *et al.*, 2008), à microcefalia (MØLLER *et al.*, 2008), à doença de Alzheimer e à doença de Parkinson (FERRER *et al.*, 2005; RYOO *et al.*, 2007).

Göckler *et al.* (2009) já haviam avaliado essa inibição da DYRK1A exibida pela harmina, fornecendo evidências para um papel de DYRK1A na regulação da formação de emaranhados neurofibrilantes. Esse papel da DYRK1A levanta a possibilidade de que a formação desses emaranhados em doenças neurodegenerativas possa ser prevenida ou retardada pela inibição farmacológica dos níveis elevados de atividade de DYRK1A.

Morales-García *et al.* (2017) investigaram a capacidade da harmina, THH e harmalina na indução da neurogênese utilizando um modelo *in vitro* em nanoesferas preparadas a partir de

células progenitoras obtidas das zonas subventricular e subgranular de cérebros de camundongos adultos. Os resultados mostraram que essas β -carbolidinas são capazes de promover a neurogênese pela estimulação das células neurais progenitoras e pela indução da migração celular. Segundo os autores, esses resultados possuem grande relevância quando se fala em uso terapêutico da ayahuasca, pois a associação entre a neurogênese e a atividade antidepressiva já é bastante documentada em publicações anteriores (SANTARELLI, *et al.*, 2003; HILL *et al.*, 2015).

Molares-Garcia *et al.* (2020) avaliaram posteriormente o potencial de neurogênese do DMT e detalharam os mecanismos de ação nesse processo. Os resultados do estudo mostraram que o DMT é capaz de promover neurogênese, pois a molécula ativa o nicho neurogênico subgranular, regulando, desta maneira, a proliferação de células-tronco neurais, além da migração de neuroblastos e a geração de novos neurônios no hipocampo, o que pode aumentar a neurogênese adulta e melhorar a aprendizagem espacial e memória.

3.1.3 Efeito do extrato e dos componentes isolados da ayahuasca em células microgliais

As células microgliais, também conhecidas como micróglia, fazem parte de uma população de células que atuam como células imunes específicas do SNC, funcionando como macrófagos tecido-residentes (GALLOWAY *et al.*, 2019). Podem ser encontrados em todas as regiões do cérebro e da medula espinhal, constituindo 12-15% do total de células encontradas no SNC (CARSON *et al.*, 2006). São responsáveis pelo desenvolvimento tecidual e pela manutenção da homeostase, além de serem peças-chave na patogênese neural, pois em sua forma ativada, produzem substâncias citotóxicas inflamatórias como espécies reativas de oxigênio (EROs), NO, citocinas e quimiocinas. Doenças neurodegenerativas inflamatórias crônicas como a esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Huntington, Alzheimer e Parkinson possuem sua patogênese intrinsecamente associada à produção dessas substâncias citotóxicas (MESSEHAM *et al.*, 2017).

Quando ativadas, as micróglia podem ser categorizadas em fenótipo M1, quando envolvidas com a ativação clássica e em fenótipo M2, quando envolvidas com a ativação alternativa. O fenótipo M1 é caracterizado por sua atividade pró-inflamatória, produzindo os mediadores interleucina (IL)-6, IL-1 β , fator de necrose tumoral alfa (TNF- α , do inglês *tumor necrosis factor*) e interferon-gama (IFN- γ). O fenótipo M2 é caracterizado por sua atividade anti-

inflamatória, produzindo os fatores anti-inflamatórios IL-4, IL13, IL-10 e o fator de crescimento transformador beta (TGF- β , do inglês *transforming growth factor*) (HE *et al.*, 2020).

Santos *et al.* (2022) investigaram o efeito do extrato de *B. caapi* e seus componentes em células microgliciais BV-2. As células foram tratadas com harmina, harmalina e THH, cinco frações (F1, F2, F3, F4 e F5) isoladas de *B. caapi*, além do extrato de *B. caapi* contendo 6,92 mg/g de harmina, 1,58 mg/g de harmalina e 3,08 mg/g de THH. A viabilidade celular foi avaliada por meio da quantificação do ATP por luminescência e a detecção da apoptose/ necrose, das EROs e das citocinas por citometria de fluxo.

A harmina demonstrou-se citotóxica a 9,4 e 37,7 μ M, efeito evidenciado pelo aumento do número de células necróticas e diminuição do número de células viáveis (apenas a 37,7 μ M). A fração F2 demonstrou reduzir a proporção de células em apoptose precoce em 2 e 128 μ M, além de aumentar o número de células necróticas em 64 μ M. O tratamento com a fração F4, por sua vez, reduziu de forma significativa o número de células viáveis em 8 e 64 μ M, aumentando o número de células necróticas simultaneamente. A harmina mostrou reduzir o número de células viáveis com aumento concomitante de células necróticas com significância estatística a 2 μ M (necrótica) e 8 μ M (necrótica e viáveis). O tratamento com a fração F2 não impactou significativamente a produção de EROs nas células BV-2 tratadas, mas a fração F4 e a harmina aumentaram significativamente essa produção em todas as concentrações testadas, com exceção da harmina na maior concentração (151 μ M).

A maioria dos tratamentos resultaram em efeitos anti-inflamatórios com a redução da produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-17, TNF e/ou IFN- γ) e aumento na liberação de IL-4 ou IL-10, citocinas anti-inflamatórias, especialmente as frações F4 e F5, THH e da harmalina. A harmina reduziu significativamente a produção de TNF, indicando seu papel anti-inflamatório, já elucidado anteriormente por outros autores (LI *et al.*, 2017). THH, F4 e F5 inibiram o TNF e o IFN- γ , e o THH aumentou a produção de IL-4. Os tratamentos parecem estimular o fenótipo M2 nas células, caracterizando uma inibição de citocina anti-inflamatórias (HE *et al.*, 2020).

Esses resultados sugerem o potencial terapêutico em doenças neurodegenerativas dos compostos presentes no extrato de *B. caapi*, visto que o aumento da ativação das células

microgliais pró-inflamatórias está envolvido na neuropatologia das doenças neurodegenerativas inflamatórias crônicas. Assim, o bloqueio terapêutico da produção de citocinas seria uma estratégia eficaz para prevenir e tratar doenças neurodegenerativas, devendo esses achados serem investigados em outras linhagens celulares.

3.1.4 Potencial neuroprotetor da ayahuasca e sua aplicabilidade na doença de Parkinson

A doença de Parkinson possui como característica uma disfunção neuronal insidiosa, progressiva e assimétrica. A área cerebral mais afetada pela doença é o corpo estriado, onde se observa a depleção do neurotransmissor dopamina (DA), além da morte celular. Para o tratamento, é utilizado a L-DOPA, um precursor dopaminérgico que compensa a depleção da DA (FERRER, 2005). Além do precursor, recentes avanços nas intervenções terapêuticas têm melhorado a qualidade de vida dos pacientes, mas o tratamento atual ainda não é capaz de interromper a neurodegeneração e nem de impedir a progressão natural da doença (SHAO; LE, 2019).

Com o objetivo de avaliar o potencial neuroprotetor da ayahuasca e sua aplicabilidade na doença de Parkinson, Katchborian-Neto *et al.* (2020) utilizaram a abordagem metabolômica como campo de estudo, a qual visa examinar o conjunto de metabólitos de uma célula, tecido, fungos, bactérias ou plantas (CHAGAS-PAULA *et al.*, 2015). Para o estudo foi utilizada a ayahuasca, extratos da *B. caapi* e *P. viridis*, frações alcaloides, harmalina, harmina e DMT no ensaio de viabilidade MTT a partir da linhagem de neuroblastoma (SH-SY5Y) como modelo de doença de Parkinson *in vitro*. O ensaio de viabilidade MTT é um ensaio colorimétrico utilizado para medir a proliferação celular e a citotoxicidade por meio da atividade metabólica celular (STOCKERT *et al.*, 2018).

As doses mais baixas das amostras não provocaram citotoxicidade *in vitro*, mas foi observado um intenso aumento da viabilidade celular após 48 h (KATCHBORIAN-NETO *et al.*, 2020). As frações e os extratos brutos demonstraram efeito neuroprotetor após 48 h e 72 h, a harmina após 72 h, e a ayahuasca após 48 h. As frações hidroalcólicas revelaram as melhores respostas neuroprotetoras em relação às demais amostras, e o DMT não apresentou atividade neuroprotetora suficiente, nem correlação positiva com o perfil neuroprotetor observado com outras amostras após 48 h e 72 h. Para os autores, os metabólitos dos extratos e da bebida podem atuar sinergicamente por múltiplos mecanismos de ação interligados e seriam candidatos

promissores para o tratamento da doença de Parkinson e ainda de outras doenças neurodegenerativas

3.1.5 Atividade da harmina e da harmalina na modificação oxidativa de LDL

Atualmente, é reconhecido que a modificação oxidativa das lipoproteínas de baixa densidade (LDL, do inglês *low density lipoprotein*) constitui um evento chave na patogênese da aterosclerose, levando ao acúmulo de placas nas artérias e, conseqüentemente, à doença coronariana (STOCKER, 1999; STOCKER; KAENEY, 2004). Níveis elevados de LDLs oxidadas podem ser utilizados como indicadores de aterosclerose. Devido a isso, houve um crescente interesse no estudo do papel dos antioxidantes para inibir essa modificação (COVAS *et al.*, 2000). Com o objetivo de investigar possíveis antioxidantes contra a oxidação da LDL, Berrougui *et al.* (2006) avaliaram a ação da harmina e da harmalina na oxidação induzida por CuSO₄, utilizando o tocoferol (vitamina E) como controle positivo.

A harmina e a harmalina demonstraram inibir a peroxidação lipídica das LDLs, onde a harmalina se apresentou como a mais eficiente na proteção da oxidação (BERROUGUI *et al.*, 2006). Essa inibição foi analisada por meio do prolongamento da fase de atraso, que reflete o status antioxidante das membranas e lipoproteínas (CADENAS; SIES, 1998), e por meio da redução da acumulação máxima de produtos de oxidação. A diminuição da taxa de desaparecimento de tocoferol foi observada principalmente na presença da harmalina, indicando que essa β -carbolina aumenta a atividade antioxidante do tocoferol. Além disso, a harmalina e a harmina demonstraram uma significativa capacidade de eliminação de radicais livres, além de ter inibido a agregação da apolipoproteína B. Para os pesquisadores, a atividade da harmalina pode ser mediada pela quelação do cobre, eliminando dessa maneira radicais livres, tendo que vista que esse íon está relacionado com o mecanismo de peroxidação lipídica das LDLs.

Assim, esses resultados corroboram com os objetivos iniciais, mostrando o potencial protetivo da harmina e harmalina contra o estresse oxidativo.

3.1.6 Atividade da harmina em células tumorais do câncer gástrico

O câncer gástrico é o quarto câncer mais prevalente em todo o mundo (OH, 2012). Seu manejo inclui radioterapia, terapia biológica, cirurgia, terapia alvo molecular, além da

quimioterapia convencional, que não possui altos efeitos curativos, além de apresentar variados efeitos colaterais, como a mielossupressão, a hepatotoxicidade e imunossupressão (LEITE *et al.*, 2012; ALI *et al.*, 2013). Devido a isso, a busca de novos medicamentos que sejam capazes de prevenir e tratar esse tipo de câncer tornou-se necessária. Acredita-se que seja possível diminuir a toxicidade ou efeitos colaterais de medicamentos anticâncer com o uso de medicamentos tradicionais, obtidos a partir de plantas (ASTULLA *et al.*, 2008).

A ciclooxigenase (COX) é uma enzima envolvida na conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (PGs) e outros eicosanoides. Existem duas isoformas: COX-1 e COX-2. A isoforma COX-2 é expressa de forma constitutiva no câncer gástrico e está relacionada com a proliferação e apoptose celular, além da invasão tumoral e da metástase (ALMEIDA *et al.*, 2012). A inibição seletiva de COX-2 suprimiria a proliferação celular e induziria a apoptose em células de câncer gástrico humano (SUN *et al.*, 2005). Baseando nessa atividade desempenhada pela enzima COX-2 na patogênese do câncer gástrico, ZHANG *et al.* (2014) avaliaram os efeitos da harmina na expressão de COX-2 em células de câncer gástrico *in vitro* utilizando duas linhagens celulares de câncer gástrico humano: BGC-823 e SGC-7901.

Zhang *et al.* (2014) observaram que a harmina inibiu significativamente a expressão de COX-2, diminuindo a proliferação celular de forma considerável, além de induzir a apoptose. A harmina também reduziu a expressão do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA, do inglês *proliferating cell nuclear antigen*). A PCNA é sintetizada nas fases G1 e S tardias do ciclo celular, atuando como um homotrímero, além de ajudar no aumento da processabilidade da síntese da fita líder durante a replicação do DNA e estar envolvida com a via de reparo do DNA e ser utilizada para monitoramento das mudanças no estado de crescimento celular (TSURIMOTO, 1998; BRAVO *et al.*, 1987). Zhang *et al.* acreditam que a supressão da proliferação celular observada seja devido a essa inibição da PCNA associada a COX-2 desempenhada pela harmina.

Nas análises realizadas por *Western blot*, a harmina regulou negativamente a expressão de Bcl-2 e positivamente a expressão de Bax nas linhagens celulares. A Bcl-2 (*B-cell lymphoma*) é uma família de proteínas reguladoras da apoptose e a Bax (*Bcl-2-associated X protein*) é um membro da família Bcl-2 (TSUJIMOTO *et al.*, 1984). Enquanto a Bcl-2 inibe, a Bax acelera a apoptose. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram uma regulação positiva da expressão de COX-2

na redução da taxa de apoptose pela regulação positiva da proteína Bcl-2 (SAWAOKA *et al.*, 1999). Dessa forma, esses resultados da harmina poderiam indicar que a apoptose induzida pela harmina é provavelmente devido à regulação negativa da expressão de COX-2 em células de câncer gástrico.

A harmina também reduziu significativamente a expressão de MMP-2 (*matrix metalloproteinase-2*), uma enzima da família das MMP envolvida com a invasão tumoral e a metástase, provavelmente devido à degradação do colágeno tipo IV. Dados *in vitro* e *in vivo* indicam que a indução da expressão de MMP-2 pode ser um dos mecanismos da COX-2 envolvidos na promoção do desenvolvimento e metástase no câncer gástrico (MRENA *et al.*, 2006; ERDEMOGLU *et al.*, 2008).

Dessa forma, a harmina demonstrou reduzir significativamente a expressão de COX-2, MMP-2, PCNA, Bcl-2 e regulou de forma positiva e simultânea a expressão de Bax, induzindo a apoptose e inibindo a proliferação, migração e invasão de células cancerígenas gástricas humanas, sendo um candidato promissor para a terapia do câncer gástrico humano.

3.2 ESTUDOS *in vivo*

3.2.1 Atividade da harmina na prevenção da perda óssea

A osteogênese está intimamente ligada ao crescimento dos vasos sanguíneos (TOMLINSON; SILVA, 2013; YANG *et al.*, 2017), das células pluripotentes e com a disponibilização de nutrientes, minerais e oxigênio (RAMASAMY *et al.*, 2016). Um subtipo de capilar envolvido nesse processo, chamado de vasos do tipo H, é caracterizado pela alta expressão dos marcadores endoteliais CD31 e endomucina (KUSUMBE *et al.*, 2014). Os vasos do tipo H são reduzidos com o envelhecimento, sendo esse evento associado à redução concomitante dos osteoprogenitores e à perda óssea (WANG *et al.*, 2017). O fator de crescimento derivado de plaquetas BB (*Platelet-Derived Growth Factor-BB*, PDGF-BB) é secretado por pré-osteoclastos e pode induzir a geração de vasos do tipo H e estimular a formação do osso (XIE *et al.*, 2014).

Estudos indicam que a harmina seja capaz de inibir a fusão de pré-osteoclastos em osteoclastos multinucleados, além de suprimir a reabsorção óssea e prevenir a perda óssea em camundongos com osteoporose induzida por ovariectomia (OVX) (EGUSA *et al.*, 2011;

YONEZAWA *et al.*, 2011), promovendo a angiogênese induzida por PDGF-BB secretados de pré-osteoclastos.

Huang *et al.* (2018) avaliaram o possível efeito da harmina sobre a prevenção da perda óssea em camundongos OVX por meio da formação de vasos do tipo H induzida por pré-osteoclastos. A harmina foi administrada intragastricamente em forma de emulsão por dois meses em camundongos da linhagem C57BL/6. Foram utilizados precursores de osteoclastos (RAW264.7) e o regulador de reabsorção óssea RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-Beta Ligand*) para promoção da angiogênese de células endoteliais *in vitro*, de pré-osteoclastos, bem como a produção de PDGF-BB. Os níveis de expressão de genes responsáveis pela diferenciação terminal de osteoclastos foram avaliados por análise de qRT-PCR (*Real Time Quantitative-Polymerase Chain Reaction*).

Os autores observaram um aumento significativo de mRNA após tratamento com RANKL, entretanto, a harmina reprimiu o aumento. Alternativamente, a expressão do PDGF-BB evidenciada pela técnica de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), foi maior nas células induzidas por RANKL em relação às células não induzidas. O tratamento adicional com a harmina resultou em um aumento adicional da produção do fator, sugerindo que a harmina realmente aumenta a produção do PDGF-BB, aumentando o número de pré-osteoclastos (HUANG *et al.*, 2018).

Para testar os efeitos da harmina na angiogênese induzida pelos pré-osteoclastos, foi realizado a incubação das células HMECs (*Human Mammary Epithelial Cells*) junto às células RAW264.7, estimuladas por RANKL ou RANKL + harmina. As HMEC estimuladas por RANKL formaram um número maior de estruturas semelhantes a tubos capilares em comparação àqueles não estimulados. Quando as células foram estimuladas por RANKL + harmina, o efeito pró-angiogênico foi ainda mais notável. A harmina aumentou o número de pré-osteoclastos, sugerindo um papel inibitório dessa β -carbolina na diferenciação de pré-osteoclastos em osteoclastos tanto nas culturas de células quanto nos tecidos ósseos *in vivo*. Os resultados demonstraram que a harmina protege efetivamente contra a osteoporose induzida, resultando no aumento da massa óssea trabecular. Os níveis de PDGF-BB também aumentaram na medula óssea dos camundongos (HUANG *et al.*, 2018). Por meio da metodologia de dupla coloração de imunofluorescência, os

pesquisadores também verificaram no estudo *in vivo*, que a harmina aumentou de forma proeminente a formação de vasos sanguíneos do tipo H.

3.2.2 Atividade antidepressiva da harmina e da ayahuasca em ratos

O Transtorno Depressivo Maior é um transtorno de humor com alta taxa de prevalência que afeta cerca de 350 milhões de pessoas em todo o mundo, onde cerca de 30% dos pacientes são resistentes aos medicamentos atualmente disponíveis (CIZZA *et al.*, 2012).

Fortunato *et al.* (2009) compararam os efeitos comportamentais e os níveis do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF, do inglês *Brain-derived neurotrophic factor*) no hipocampo, com a administração aguda de harmina e de imipramina (antidepressivo tricíclico) (BRUNTON *et al.*, 2019) em ratos Wistar, administradas intraperitonealmente 60 minutos antes do teste de natação forçada e do teste de campo aberto. O tratamento agudo foi realizado com 5, 10 e 15 mg/kg de harmina e 10, 20 e 30 mg/kg de imipramina. Os níveis do BDNF no hipocampo dos ratos foram avaliados por ensaio ELISA-sanduíche. O grupo observou que tanto a harmina (10 e 15 mg/kg) quanto a imipramina (20 e 30 mg/kg) reduziram o tempo de escalada e natação dos ratos em relação ao grupo controle (salina), sem afetar a atividade motora. Além disso, houve um aumento estatisticamente significativo nos níveis de proteína de BDNF no hipocampo dos animais tratados com harmina na dose mais alta, o que não aconteceu com o antidepressivo imipramina. No teste de campo aberto, a harmina e a imipramina não afetaram a atividade locomotora espontânea.

O BDNF é uma proteína endógena que desempenha papéis críticos na sobrevivência, manutenção e crescimento do cérebro e dos neurônios periféricos (LEWIN; BARDE, 1996). A redução dessa proteína já foi encontrada em amostras *post-mortem* de pacientes deprimidos (KAREGE *et al.*, 2002) e sua infusão cerebral demonstrou ação antidepressiva em ratos (SHIRAYAMA *et al.*, 2002; SIUCIAK *et al.*, 1997). Nas regiões cerebrais, os baixos níveis de BDNF estão associados à depressão e tornam-se diminuídos em resposta à exposição ao estresse (KOZISEK *et al.*, 2008; DUMAN; MONTEGGIA, 2006). O BDNF também é encontrado em baixos níveis no plasma/ soro de pacientes com mania bipolar e na depressão bipolar (KRISHNAN; NESTLER, 2008). O aumento da expressão de BDNF no hipocampo observado com o antidepressivo fluoxetina está associado ao aumento da ativação do receptor de 5-HT após exposição crônica (LI *et al.*, 2017).

O teste de natação forçada é comumente utilizado para medir a eficácia de medicamentos antidepressivos. O teste é centrado na resposta de um roedor à ameaça de afogamento, cujo resultado tem sido interpretado como uma medida de suscetibilidade ao humor negativo (PETIT-DEMOULIERE *et al.*, 2005). A imobilidade após o tratamento com antidepressivo tem sido interpretada como um correlato comportamental do humor negativo, representando uma espécie de desesperança no animal. Dessa forma, os roedores que receberam o tratamento nadam com mais força e por mais tempo quando comparados com os roedores controles (DETKE *et al.*, 1995).

O teste em campo aberto, por sua vez, é utilizado para avaliar os níveis gerais da atividade locomotora, ansiedade e comportamento de exploração (DENENBERG, 1969). Ratos e camundongos costumam exibir aversão natural a áreas abertas bem iluminadas, mas também possuem o impulso de explorar um estímulo ameaçador percebido. Desse modo, a diminuição dos níveis de ansiedade nos roedores levaria ao aumento do comportamento exploratório (ENNACEUR, 2014). As variáveis indicativas para avaliação dos níveis gerais são frequentemente analisadas por meio da locomoção, levantar sobre duas patas (*rearing*), autolimpeza (*grooming*), defecação, micção e tempo de imobilidade. Uma alta reatividade emocional é observada com o aumento da defecção e da locomoção, por exemplo (GEERSE *et al.*, 2016).

Em outro estudo, os animais receberam o tratamento diariamente por 14 dias com harmina (5, 10 e 15 mg/kg) e imipramina (10, 20 e 30 mg/kg) (FORTUNATO *et al.*, 2010). Tanto a harmina quanto a imipramina, em todas as doses testadas, reduziram o tempo de imobilidade dos ratos em comparação com o grupo controle de solução salina. A harmina aumentou o tempo de natação em todas as doses, mas a imipramina aumentou apenas nas doses mais altas. Além disso, a harmina aumentou os níveis de BDNF no hipocampo dos ratos, apoiando novamente a hipótese de que a harmina poderia trazer efeitos comportamentais e moleculares, semelhantes aos medicamentos antidepressivos.

Colaço *et al.* (2020), também avaliaram os níveis do BDNF em ratos Wistar após a exposição crônica da ayahuasca, em doses de 0,5x, 1x e 2x a dose ritualística do chá. Além da ayahuasca, os ratos foram tratados por via oral com água (controle) e fluoxetina (antidepressivo inibidor seletivo de recaptção de serotonina) (BRUTON *et al.*, 2019), por 28 dias. O tratamento com a ayahuasca levou ao aumento significativo dos níveis de BDNF no hipocampo, sem afetar os níveis de DA nessa região. Quanto aos testes comportamentais realizados, após uma hora do

último tratamento, o grupo tratado com a ayahuasca explorou menos a área central do campo aberto, que o grupo controle. O número de entradas na área central em relação à locomoção total também foi significativamente menor no grupo tratado com a ayahuasca e no grupo tratado com fluoxetina. Os níveis de BDNF mostraram-se aumentados no hipocampo tanto com a ayahuasca, como com a fluoxetina. Para os autores, embora a fluoxetina induza o BDNF no hipocampo, o efeito observado nos animais tratados com a ayahuasca é provavelmente devido à presença das β -carbolinas, sem o envolvimento do DMT.

Pic-Taylor *et al.* (2015), investigaram os efeitos comportamentais da ayahuasca em ratos Wistar após uma única exposição oral usando testes de campo aberto, labirinto em cruz elevado e de natação forçada. Ao tratarem os ratos com fluoxetina e ayahuasca, o estudo mostrou uma diminuição na atividade de locomoção e um menor comportamento de exploração no teste de campo aberto. As doses utilizadas no tratamento foram de 15x (50 mg/kg pc harmina) e 30x (100 mg/kg pc harmina) a dose usual de ayahuasca, além de 20 mg/kg de fluoxetina. Os animais tratados com ayahuasca apresentaram comportamento de natação significativamente maior e menor imobilidade do que os controles. Embora o tratamento com a fluoxetina tenha apresentado a mesma tendência, a diferença em relação aos controles não foi significativa. Esse comportamento de natação está fortemente relacionado à atividade serotoninérgica (MICALE *et al.*, 2013), logo as propriedades antidepressivas da ayahuasca podem estar relacionadas à sua atividade no sistema serotoninérgico, segundo os autores. Os resultados parecem corroborar com os resultados em humanos, como relatado por Santos *et al.* (2007), onde os usuários regulares de ayahuasca pontuaram mais abaixo nas escalas de pânico e desesperança, que são indicadores de um estado depressivo. Osório *et al.* (2015) também sugeriram que a ayahuasca teria efeitos ansiolíticos e antidepressivos de ação rápida.

Pic-Taylor *et al.* (2015) também investigaram o efeito da ayahuasca nos núcleos dorsais da rafe, no núcleo amigdalóide e nas regiões cerebrais de formação hipocampal em ratos tratados com uma dose de 30x. A ativação neuronal pela ayahuasca foi indicada pelos neurônios marcados com a proteína c-fos, demonstrando a influência nos sistemas neurais envolvidos na interocepção e no processamento emocional, indicando que vias serotoninérgicas podem modular esses sistemas.

3.2.3 Neurotransmissão da ayahuasca no hipocampo e na amígdala

A depressão ainda não possui todos os seus processos neurobiológicos e moleculares completamente compreendidos (MANJI *et al.*, 2001). Estudos indicam que o transtorno está associado com um desequilíbrio funcional ou uma deficiência de certos neurotransmissores, como as monoaminas DA, 5-HT e NE (norepinefrina) (KRISHNAN; NESTLER, 2008; DUMAN *et al.*, 2016), associação essa apoiada pelos efeitos terapêuticos demonstrados pelos antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores dos receptores de serotonina e norepinefrina (IRSNs) (DOMÍNGUEZ-CLAVÉ *et al.*, 2016). Como o DMT é um agonista dos receptores de serotonina e as β -carbolinas presentes na ayahuasca são IMAOs (RIBA, 2003) é plausível supor que a ayahuasca possua potencial antidepressivo.

Castro-Neto *et al.* (2013) avaliaram as alterações na neurotransmissão induzida pela ayahuasca no hipocampo e na amígdala de ratos machos Wistar. Quatro grupos de ratos foram empregados: um grupo foi tratado com solução salina (n=5) e os outros três com 250 mg/kg (n=8), 500 mg/kg (n=8) e 800 mg/kg (n=8) de ayahuasca liofilizada. Os animais foram eutanasiados 40 minutos após a ingestão para separação das estruturas cerebrais e posterior armazenamento a -80°C . A decocção empregada continha 0,59 mg/mL de DMT, 0,99 mg/mL de THH, 0,19 mg/mL de harmalina e 5,09 mg/mL de harmina.

No hipocampo, houve um aumento do nível do ácido gama-aminobutírico (GABA, do inglês *Gamma-Aminobutyric Acid*) nos três grupos de ratos tratados em relação ao controle, e um aumento dos metabólitos da DA - ácido 3,4 dihidroxifenilacético, ácido 5-hidroxiindolacético e ácido homovalínico (HVA, do inglês *homovanillic acid*) - nos grupos de concentrações de 500 e 800 mg/kg. A concentração de 5-HT e o seu *turnover* também aumentaram nos grupos com as duas maiores concentrações no hipocampo. Na amígdala, houve uma diminuição da glicina em todos os grupos tratados com a droga e uma diminuição de GABA nos grupos de concentrações mais altas (500 e 800 mg/kg). A NE, a DA e 5-HT tiveram suas concentrações aumentadas em todos os três grupos em relação ao grupo tratado com salina. Não foram observadas alterações nas concentrações de glutamato em nenhuma das regiões analisadas, concluindo que o aminoácido não está envolvido nas alterações comportamentais que são induzidas pela ayahuasca. Esses diferentes efeitos encontrados no hipocampo e na amígdala que podem provocar a ativação ou a inibição de várias vias que estão envolvidas com processos importantes, como memória e aprendizado, além do comportamento emocional (RAU *et al.*, 2019).

O aumento das monoaminas NE, DA e 5-HT na amígdala sugerem uma inibição da MAO ou um aumento da síntese desses neurotransmissores. Schwarz *et al.* (2003) também avaliaram a concentração da DA em resposta ao estímulo provocado pela harmina e a harmalina nas regiões estriatais e concluíram que os alcaloides também podem ser testados para o tratamento da doença de Parkinson. A DA e a 5-HT também tiveram os seus níveis aumentados na fenda sináptica em estudo realizado por Schmoldt *et al.* (1975), onde eles perceberam que a droga poderia reduzir a autoadministração oral de etanol devido a esses aumentos.

Colaço *et al.* (2020), além da avaliação dos níveis de BDNF no hipocampo, também avaliaram os níveis das monoaminas 5-HT e DA nos ratos Wistar por HPLC-FL (*High-Performance Liquid Chromatography- Fluorimetric Detector*). Todo o cérebro, com exceção do hipocampo (usado para análise dos níveis de BDNF), foi utilizado para a análise das monoaminas. No estudo, as doses de 0,5x, 1x e 2x a dose de ayahuasca utilizada nos rituais aumentaram significativamente os níveis de 5-HT em comparação com o grupo controle. Paralelamente, houve uma redução não significativa no *turnover* da 5-HT em todos os grupos tratados com a bebida. O *turnover* se refere ao metabolismo do neurotransmissor, dessa forma, sua redução estaria associada com uma desaceleração de metabolismo do 5-HT em seu metabólito 5-HIAA (ácido 5-hidróxi-indolacético, do inglês *5-hydroxyindoleacetic acid*) (DONATO *et al.*, 2013). O aumento dos níveis de 5-HT no cérebro observado nos estudos de Castro-Neto *et al.* (2013) e Colaço *et al.* (2020) com a ayahuasca ocorre devido à inibição da MAO desempenhada pelas β -carbolinas. O tratamento realizado com a fluoxetina nos ratos não aumentou os níveis de 5-HT de forma significativa, como aconteceu com a ayahuasca, mas, por outro lado, diminuiu os níveis do metabólito 5-HIAA, indicando que a fluoxetina provavelmente provoca uma redução do *turnover* de 5-HT, assim como a ayahuasca.

Colaço *et al.* (2020) não encontraram diferenças significativas nos níveis de DA no cérebro sem hipocampo dos animais tratados com ayahuasca, todavia, houve um aumento do *turnover* de DA, pois foi observado um aumento do metabólito DOPAC (ácido 3,4-di-hidrofenilacético, do inglês *3,4-dihydroxyphenylacetic acid*), além do retardo da metilação do DOPAC em HVA. Esses resultados não foram os mesmos observados no grupo tratado com a fluoxetina. A NE não foi detectada no cérebro sem o hipocampo de nenhum animal utilizado no estudo, resultado diferente do encontrado em outros estudos, onde a NE foi encontrada em outras regiões do cérebro (FONSECA *et al.*, 2017).

Tanto os resultados de Colaço *et al.* (2020) relacionados ao BDNF quanto os resultados das monoaminas demonstraram variações nos ratos machos e nas fêmeas. Os machos apresentaram uma maior sensibilidade do que as fêmeas em relação aos *turnovers* de monoaminas, enquanto as fêmeas apresentaram maior sensibilidade nos níveis de 5-HT e BDNF. O mesmo achado foi encontrado em estudos anteriores (CARLSSON; CARLSSON, 1998). Saylor *et al.* (2019) explicam que essas diferenças se devem à exibição de um controle mais rígido de autorreceptores de 5-HT, onde essa regulação pode atuar como mecanismo de controle contra alterações no sinal de 5-HT mediadas por picos de estrogênio.

Colaço *et al.* (2020) ressaltam que o estudo teve limitações, já que a análise das monoaminas envolveu uma grande parte do cérebro, o que diminuiu a detecção de possíveis alterações provocadas pela ayahuasca em regiões específicas. Também sugerem a pesquisa dos níveis de BDNF em outras regiões do cérebro associadas com o sistema serotoninérgico e dopaminérgico, além do hipocampo, como o córtex pré-frontal, o núcleo accumbens e o estriado (CLAPP *et al.*, 2008).

3.2.4 Atividade da ayahuasca na dependência química

3.2.4.1 Cocaína

São múltiplos os processos neuronais que estão envolvidos com a dependência de cocaína. Trata-se de um transtorno mental cronicamente recorrente que atualmente não possui nenhum tratamento terapêutico específico, fator que ressalta a importância para o investimento no desenvolvimento de fármacos eficazes (LEIDERMAN *et al.*, 2005). O bloqueio do transportador de recaptção da DA (DAT) pela cocaína nos terminais pré-sinápticos, provocam o aumento dos níveis de DA no núcleo accumbens (NAc), mecanismo este responsável pelos efeitos de reforço da droga (SCHMITT; MAARTEN, 2010).

Brierley e Davidson (2013) investigaram o mecanismo da harmina no efluxo de DA em ratos Wistar machos com o objetivo de avaliar o tratamento da dependência de cocaína com a harmina (0,1-1 μ M). A investigação da liberação do neurotransmissor no NAc foi avaliada na ausência e na presença da cocaína. O estudo incluiu também a cetanserina, um antagonista dos receptores 5-HT_{2A/2C} e a moclobemida, um inibidor da MAO-A.

A harmina aumentou o efluxo de DA na concha do NAc sob efeito aditivo induzido pela cocaína. A cetanserina, por sua vez, demonstrou atenuar esse efluxo, devido a seu antagonismo

nos receptores 5-HT_{2A/2C}. A moclobemida não demonstrou aumento do efluxo de DA, sugerindo que a atividade dos inibidores da MAO não desempenha um papel significativo na modulação pré-sináptica da neurotransmissão de DA no NAc e que a harmina aumenta o efluxo de DA através de um novo mecanismo dependente do receptor 5-HT_{2A} pré-sináptico, específico da concha e independente da atividade da MAO. Com 1 µM de cocaína, a harmina aumentou em 230% o efluxo de DA e em 195% a constante de tempo de recaptção. Na concha do NAc, 1 µM de cocaína aumentou em 179% o efluxo de DA e em 189% a constante de tempo de recaptção. Esses resultados são consistentes com os resultados de voltametria publicados anteriormente na mesma região cerebral (LEE *et al.*, 2001; BUDYGIN *et al.*, 2002). Já 0,3 µM de harmina aumentou significativamente o efluxo de DA (148% da linha de base) na concha do NAc, mas não foi observado efeito no efluxo do neurotransmissor no núcleo do NAc (BRIERLEY E DAVIDSON, 2013).

Para os pesquisadores, o efeito aditivo da combinação com a cocaína sugere que a harmina pode não ser um agente farmacoterapêutico viável para o tratamento da dependência da cocaína por esse aumento significativo do efluxo de DA. Em contrapartida, acreditam que o DMT contribuiria de forma adicional para esse efeito terapêutico esperado, entretanto, o alcaloide não foi estudado na avaliação em questão. Os autores propõem ainda que a harmina atue como um agonista do receptor 5-HT_{2A}, com uma possível seletividade funcional aos receptores localizados na concha do NAc, derivando no aumento do efluxo de DA como o observado, independente da atividade inibidora da MAO-A. Levando em consideração esse mecanismo, a harmina poderia ser eficaz em uma “terapia agonista” no tratamento da dependência de cocaína.

3.2.4.2 Etanol

O Transtorno por Abuso de Álcool está associado a mais de 200 condições de saúde, como o câncer, doenças hepáticas e cardiovasculares, além de acidentes de trânsito, suicídios e violência, constituindo como um dos cinco principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças (ÁLCOOL, 2022). No transtorno, são observadas alterações nas áreas de transmissão e recaptção de serotonina. Dessa forma, o aumento da atividade serotoninérgica diminuiria a ingestão de etanol (HEINZ *et al.*, 2011).

Atualmente existem várias opções farmacológicas para o tratamento desse transtorno, como a naltrexona, acamprosato, topiramato e baclofeno, entretanto, essas alternativas apresentam

baixa a média eficácia (PALPACUER *et al.*, 2018), levantando a necessidade da investigação de novas opções.

Nolli *et al.* (2020), avaliaram o tratamento intermitente da ayahuasca na diminuição da ingestão de etanol 20% em ratos Wistar e investigaram os efeitos da ayahuasca na atividade neural em áreas cerebrais relevantes para a dependência química de animais expostos ao etanol. Nolli *et al.* usaram um procedimento de escolha de 2 frascos IA2BC (do inglês *Intermittent Access to 2-Bottle Choice*), onde, depois de pesados, os animais tinham acesso simultâneo a uma garrafa de água filtrada e uma garrafa de solução de etanol 20%. As garrafas foram pesadas diariamente e substituídas. Foi observada uma indução em escalada gradual da ingestão voluntária de etanol pelos ratos, se tornando significativamente maior após a 5ª semana de exposição, mantendo-se constante até a 7ª semana, sendo suficiente para induzir concentrações de etanol no sangue farmacologicamente relevantes (CARNICELLA *et al.*, 2014; LI *et al.*, 2010).

Na 8ª semana de exposição, os animais foram tratados por cinco dias consecutivos com água (grupo controle), naltrexona (um antagonista do receptor opioide utilizado no transtorno por abuso de álcool) e ayahuasca nas dosagens de 0,5x, 1x e 2x a dose ritualística. O tratamento com naltrexona diminuiu significativamente a ingestão de etanol em comparação ao grupo controle, mas não em comparação com o nível basal alcançado em 5 e 7 semanas de exposição. Esses resultados se contrapõem aos de Li *et al.* (2010), que encontraram diminuição na ingestão de etanol por ratos submetidos ao protocolo IA2BC e tratados com naltrexona quando comparados aos grupos basal e controle. A exposição por ayahuasca por cinco dias consecutivos em doses próximas a dose do ritual não demonstrou impacto significativo na ingestão de etanol. O artigo destaca, que apesar de não corroborar com os estudos em humanos (GROB *et al.*, 1996; HALPERN *et al.*, 2008), o estudo deve ser repetido usando outras linhagens de ratos, incluindo ratos que preferem etanol, ou outros protocolos de exposição.

A exposição ao etanol usando o protocolo IA2BC aumentou a expressão de cFos (marcador de neurônios) em todas as seções cerebrais investigadas (NOLLI *et al.*, 2020). Segundo Cruz *et al.* (2015), o cFos é expresso em um pequeno número de neurônios que receberam os níveis mais altos de estímulo excitatório glutamatérgico induzido por estímulo durante o comportamento condicionado da droga.

A exposição à naltrexona e à ayahuasca (0,5x a dose do ritual) diminuiram significativamente a expressão de cFos em comparação aos controles na região do córtex orbital medial. Doses mais altas de tratamento não mostraram nenhum impacto nos níveis de cFos, indicando que, em doses baixas, a ayahuasca possa indicar um efeito protetor na região. Por outro lado, o tratamento com naltrexona ou ayahuasca aumentou significativamente a expressão de cFos no NAc em comparação com animais *naive* (não expostos ao álcool), um aumento que não foi encontrado nos controles.

Ainda nessa linha, Oliveira-Lima *et al.* (2015) realizaram dois experimentos com o objetivo de avaliar os efeitos da ayahuasca em comportamentos relacionados ao etanol, utilizando camundongos Swiss EPM-M2. Em um primeiro experimento foram avaliados os efeitos da ayahuasca na locomoção espontânea de camundongos no campo aberto, hiperlocomoção induzida por etanol e sensibilização comportamental induzida por etanol em um único protocolo de injeção. O segundo experimento foi projetado para testar o efeito da ayahuasca em um protocolo de contra sensibilização para modificar as respostas sensibilizadas induzidas por um tratamento repetido com etanol. Os resultados desse estudo mostraram que a ayahuasca foi eficaz em prevenir o desenvolvimento de sensibilização comportamental induzida pelo etanol sem modificar a atividade locomotora espontânea. A estratégia de contra sensibilização com 100 ou 300 mg/kg de ayahuasca por 8 dias consecutivos após o estabelecimento da sensibilização comportamental induzida, foi eficaz em bloquear sua expressão subsequente em um desafio com o etanol. Segundo os autores, a ayahuasca não apenas é capaz de inibir comportamentos precoces associados ao início e desenvolvimento da dependência de etanol, mas também mostrou eficácia em reverter a expressão de efeitos de drogas em longo prazo, inibindo a reintegração da sensibilização comportamental induzida por etanol.

3.2.4.3 Morfina

O uso crônico de opiáceos como a morfina produz dependência, tolerância, e sinais excitatórios de abstinência (ARICIOUGLU-KARTAL *et al.*, 2003; USBAY; OGLESBY, 2001). Aricioglu-Kartal *et al.* (2003) investigaram os efeitos da harmana e da harmina na síndrome de abstinência em ratos dependentes de morfina.

Foram implantados dois grânulos de morfina contendo 75 mg por via subcutânea na região escapular de ratos Wistar machos adultos. 72 horas depois da implantação, foram administrados 5

e 10 mg/kg de harmana, 5 e 10 mg/kg de harmina ou solução salina por via intraperitoneal. Para gerar a síndrome de abstinência, foram utilizadas 2 mg/kg de naloxona também por via intraperitoneal.

O tratamento da harmina nas duas dosagens atenuou significativamente a intensidade de todos os sinais de abstinência de morfina, com exceção dos saltos. As doses de harmana, por sua vez, pioraram a intensidade do salto, mas atenuaram significativamente a intensidade dos tremores, contorções, ptose e defecação. Esses resultados também corroboram com os resultados de Cappendijk *et al.* (1994), que utilizaram a β -carbolina norhamana.

Aricioglu-Kartal *et al.* (2003) acreditam que um dos mecanismos responsáveis pelos resultados tenha relação com a interação da harmana e a harmina com os receptores de imidazolina, além da interação com o óxido nítrico, atuando como possivelmente um inibidor da enzima óxido nítrico sintase. Evidências apontam que o óxido nítrico esteja envolvido na dependência física de opioides (USBAY; OGLESBY, 2001). Quanto ao efeito estimulante da harmana no salto, os autores propõem que ocorra uma interação do alcaloide com os receptores adrenérgicos alfa-2, devendo essas hipóteses ser confirmadas por novos experimentos.

3.2.5 Potencial da harmina na terapia do diabetes humano

O diabetes tipo 1 e 2 afeta milhões de pessoas em todo o mundo. A patogênese envolvida na doença é resultado da deficiência de células beta produtoras de insulina, onde a consequente resistência à insulina pode ser compensada pelo aumento da massa funcional das células β pancreáticas (GREGG *et al.*, 2012).

Wang *et al.* (2015) investigaram o potencial da harmina como candidata à terapia do diabetes humano. Foram utilizados modelos *in vivo* e *in vitro*. Os modelos *in vivo* utilizaram camundongos da linhagem C57B6 e os estudos *in vitro* utilizaram quatro tipos diferentes de células: as células de insulinoma de rato (Ins1823/13) e de camundongo (β TC3), células de hepatoma humano (HepG2) e células de câncer de cólon humano (HCT116). Também foram utilizadas Ilhotas de Langerhans coletadas de humanos, ratos e camundongos. Através das proteínas mediadoras de crescimentos da proliferação de células beta ou c-Myc, foi avaliado o potencial terapêutico da β -carbolina. Com o tratamento *in vitro*, foi observado frequentemente o

aparecimento de núcleos duplos, bem como a indução de fosforilação da histona H3, resultados sugestivos de divisão celular. Além da proliferação das células beta, a harmina ativou a proliferação das células alfa pancreáticas, mas não foi detectada proliferação nas células delta. Não foram encontradas evidências de morte de células beta ou ainda de danos no DNA. Os fatores de transcrição PDX1 (*Pancreatic and Duodenal Homeobox 1*), NKX6.1 (*NK6 Homeobox1*) e MAFA (*Mast Cell Function-Associated Antigen*) foram aumentados em decorrência ao aumento dos níveis de mRNA das células beta. Nas células beta, o PDX1 está envolvido com a maturação da célula (STOFFEL *et al.*, 1995); o NKX6.1 com o seu desenvolvimento (IYPE *et al.*, 2004); e o MAFA com a manutenção do fenótipo das células maduras (NISHIMURA *et al.*, 2015).

Também foi explorado o regulador DYRK1A, uma vez que a enzima está associada com a regulação da proliferação celular (MANEV *et al.*, 2001). Wang *et al.* (2015) propõe que um dos mecanismos de ação, além dos descritos, é a formação da ligação da harmina na bolsa de ligação de ATP da DYRK1A, formando duas ligações de hidrogênio com a cadeia lateral de Lys188 e a espinha dorsal de Leu241 (BECKER; WOLFGANG, 2011). Em relação a proteína c-Myc, a harmina induziu *in vitro* um nível moderado da proteína nas ilhotas humanas, sugerindo que a proliferação induzida pela harmina dependeu em parte da ativação de c-Myc. Na avaliação dos mediadores do ciclo celular, a harmina aumentou a expressão de ciclinas e cdks (*cyclin-dependent kinase*), proteínas que estão envolvidas com o ciclo celular (MORGAN, 1997), e diminuiu a expressão dos inibidores do ciclo.

Após esses resultados *in vitro*, o grupo utilizou três modelos animais diferentes (1º em camundongos pancreatomizados parcialmente; 2º camundongos euglicêmicos da linhagem NOD-SCID; e 3º em camundongos NOD-SCID transplantados com ilhotas humanas) para avaliar *in vivo* a capacidade da harmina na ativação da proliferação e do aumento da massa de células beta, para melhorar o controle glicêmico de pacientes diabéticos. No primeiro modelo, a harmina induziu uma regeneração da massa de células beta substancialmente e de forma rápida. No segundo modelo, foi observado o aumento de 2-3x das células quando comparado com grupos controles, além de não ser encontrada nenhuma evidência de morte de células beta. E no terceiro modelo, a harmina resultou em controle glicêmico quase normal, conforme avaliação dos valores de glicose pós-prandial e de jejum e pelo desafio de tolerância à glicose intraperitoneal.

Para os autores, aumentar a potência e a especificidade das células beta são importantes desafios futuros. Dessa forma, Wang *et al.* (2015) mostraram que a harmina foi capaz de induzir a proliferação de células beta, aumentar a massa das ilhotas e melhorar o controle glicêmico, sugerindo que essa β -carbolina possa ter um elevado potencial terapêutico no tratamento do diabetes humano.

3.2.6 Toxicidade aguda da ayahuasca

Pic-Taylor *et al.* (2015) reportaram que a dose letal da ayahuasca em ratos Wistar está acima de 50x a dose usual.

3.2.7 Toxicidade reprodutiva da ayahuasca

Oliveira *et al.* (2010) avaliaram a toxicidade materna e reprodutiva da ayahuasca em ratas Wistar prenhas durante a organogênese e o período de desenvolvimento fetal. Nos dias 6-20 do período gestacional as fêmeas receberam doses de 1x, 5x e 10x a dose usada no ritual (100 mL/ 70 kg), além do controle (água). Não foram observados sinais clínicos de toxicidade em nenhuma das doses selecionadas no tratamento, mas foi observada uma diminuição do consumo de ração nos animais tratados com todas as doses de ayahuasca entre os dias 9 e 12 de gestação, efeito mais significativo com a dose 10x (redução de 9,3%), quando comparado com o grupo tratado com o controle, com consequente redução de ganho de peso corporal materno. Uma redução de 10% no consumo normal de alimentos pode estar associada ao aumento da mortalidade da prole e no retardo do crescimento (HOLSON *et al.*, 2012).

O peso relativo do fígado materno foi significativamente aumentado com a dose 10x, mas não houve mudança nos pesos relativos do timo, do coração, do baço, do rim e do cérebro. Houve incidência de anomalias viscerais fetais, como uma dilatação do terceiro ventrículo cerebral e uma dilatação da pelve renal, além do aumento da incidência de anomalias esqueléticas e do aumento da incidência de ossificação incompleta do osso nasal no grupo de maior dose. Essa redução do peso corporal fetal é um indicador de retardo do crescimento intrauterino (ALKALAY *et al.*, 1998; KIM *et al.*, 2004). Além do peso corporal, as anormalidades viscerais e esqueléticas também foram encontradas nos grupos controles, embora a incidência desses achados tenha sido maior nos grupos tratados.

Em muitos casos, a toxicidade no desenvolvimento é secundária à toxicidade materna (CHAHOU *et al.*, 1999), o que pode ser difícil de identificar em estudos animais. É possível que os efeitos provocados nos fetos do grupo de alta dose de ayahuasca tenha sido provocado tanto por efeitos diretos, quanto indiretos.

Motta *et al.* (2018), também avaliaram a toxicidade e o desenvolvimento fetal em ratas tratadas com ayahuasca. Ratas Wistar foram tratadas oralmente nos dias 6-20 de gestação em doses correspondentes a 1x, 2x, 4x e 8x da dose do ritual (150 mL/70 kg). As maiores doses testadas, 4x e 8x, mataram 42 e 58% das ratas tratadas, respectivamente, além de induzir alterações histopatológicas nos rins, como uma degeneração hidrópica, de quase metade dos ratos que sobreviveram às maiores dosagens. O número médio de dias de tratamento antes da morte foi de 4 dias para o grupo 8x e 8 dias para o grupo 4x. As ratas que sobreviveram à dose 8x, mostraram perda nas regiões do hipocampo e nos núcleos da rafe. Mortes embrionárias foram observadas no grupo 8x, concluindo que a ayahuasca é tóxica para o desenvolvimento em doses superiores a uma dose equivalente ritual humana e que seu uso diário por gestantes pode apresentar riscos nessas doses.

Santos *et al.* (2017), investigaram os efeitos reprodutivos da ayahuasca em ratos Wistar machos após tratamento com 1x, 2x, 4x e 8x a dose usual a cada 2 dias por 70 dias. Os ratos tratados com 4x e 8x apresentaram um menor ganho de peso corporal, devido ao menor consumo de ração ao final do tratamento em comparação com outros grupos. Também foi observado um aumento dos pesos relativos do estômago e do cérebro com a dose de 8x, quando comparado ao grupo controle, o que sugere uma toxicidade crônica de ayahuasca em ratos machos em doses mais altas da bebida.

A exposição à ayahuasca não levou a alterações significativas na motilidade e morfologia espermática e não houve alterações significativas na produção diária de espermatozoides. Houve um aumento significativo da testosterona sérica total, diminuição do tempo de trânsito espermático, além da diminuição das reservas espermáticas na cauda do epidídimo no grupo tratado com a dose 4x, mas não no grupo tratado com 8x. Dessa forma, o estudo encontrou um potencial efeito tóxico da ayahuasca em ratos machos na dose de 4x a dose usual.

Andrade *et al.* (2018), avaliaram o efeito da ayahuasca no desenvolvimento e neurocomportamento nos estágios iniciais da vida do peixe-zebra expostos a concentrações de 0 a

1000 mg/L por 96 h. A exposição à ayahuasca induziu anomalias no desenvolvimento do embrião, como atraso na eclosão, perda de equilíbrio, acúmulo de hemácias e edema. Houve uma diminuição da atividade locomotora no comportamento do embrião na concentração mais alta testada (20 mg/L) avaliada por meio do sistema de rastreamento ZebraBox-ZEB 478 a 120 e 144 horas após a fertilização. Foi determinado um LC₅₀ (concentração letal) de 236,3 mg/L.

3.2.8 Avaliação do perfil genotóxico e citotóxico da ayahuasca

Testes de genotoxicidade são requisitos importantíssimos e exigidos pelas agências reguladoras para a aprovação de novos medicamentos. Sua finalidade consiste em determinar se o componente do estudo influenciará no material genético ou provocará mutações (TICE *et al.*, 2000), tendo em vista que os processos de decoção podem inativar compostos antimutagênicos ou ativar compostos promutagênicos (EDENHARDER *et al.*, 2002). Melo Junior *et al.* (2016) realizam um estudo *in vivo* com ratos Wistar com o objetivo de investigar o perfil genotóxico e citotóxico da ayahuasca. Os ratos foram tratados com dose oral única e distribuídos em cinco grupos experimentais: 1x (0,3 mg/ kg DMT), 5 x (1,5 mg/ kg DMT) e 15x (4,5 mg/kg DMT) a dose usual. O potencial genotóxico foi avaliado no sangue por citometria de fluxo, ensaio cometa e teste de micronúcleo.

A citometria de fluxo não revelou diferenças significativas nos parâmetros hematológicos entre os grupos tratados quando comparados ao grupo controle, indicando que a ayahuasca não teve efeito na maturação dos leucócitos e eritrócitos. O tratamento no grupo 1x e no grupo 5x gerou baixas frequências de eritrócitos policromáticos micronucleados, demonstrando a ausência de genotoxicidade no teste de micronúcleo. Todavia, a frequência para a dose 15 x foi significativamente maior do que o controle negativo, revelando uma possível genotoxicidade dessa dosagem. Não foi observada citotoxicidade em nenhum grupo tratado e curiosamente, a dose 1x gerou maior fragmentação do DNA. Para os autores, essa fragmentação pode ser considerada como um efeito aleatório e que não estaria relacionada ao tratamento. Assim, a avaliação do perfil genotóxico demonstrou que a ayahuasca apresenta baixo potencial genotóxico e citotóxico.

3.3 ESTUDOS EM HUMANOS

3.3.1 Efeitos da ayahuasca no potencial evocado auditivo e no reflexo de sobressalto

Estudos indicam que a depender da dose, a ayahuasca induz modificações perceptivas cognitivas e afetivas que indicam haver padrões de alterações elétricas no cérebro com atividade

análoga a de outros agonistas de receptores 5-HT₂ e D2 (RIBA *et al.*, 2002^a). Acredita-se que exista mecanismos cerebrais direcionados a filtrar, em condições normais, o fluxo de informações sensoriais que chegam à consciência. Existem duas medidas neurofisiológicas desenvolvidas para avaliar a funcionalidade dos mecanismos de ativação neural: supressão do potencial evocado auditivo (P50 (AEP), do inglês *auditory evoked potential*) e inibição pré-pulso do reflexo de sobressalto (PPI, do inglês *prepulse inhibition of the startle reflex*).

O P50 (AEP) é o potencial de latência média que aparece cerca de 50 ms após uma apresentação de estímulo auditivo (PICTON *et al.*, 1974), considerado como uma medida de *gating* sensorial (ADLER *et al.*, 1998). O PPI baseia-se em um efeito inibitório de um estímulo mais forte eliciador de reflexo de sobressalto, que seria um reflexo do tronco cerebral que ocorre após a apresentação de estímulos sensoriais intensos e súbitos. É considerado como uma medida de *gating* sensório-motor, pois a resposta medida é a saída motora ao estímulo apresentado (SWERDLOW *et al.*, 2001). Existem evidências que agentes dopaminérgicos interrompem a supressão de PPI e P50 (HUTCHINSON; SWIFT, 1999) e que agentes serotoninérgicos aumentam o PPI (VOLLENWEIDER *et al.*, 1999). Além das diferenças nas interações no nível do receptor, a supressão de P50 e o PPI podem refletir diferentes estágios de processamento de informações e envolver diferentes estruturas cerebrais.

Riba *et al.* (2002^b) avaliaram a modulação medicamentosa aguda da ayahuasca na supressão do P50 (AEP) e PPI em voluntários saudáveis. O estudo duplo-cego controlado por placebo contou com 18 voluntários saudáveis com experiência prévia de uso de drogas psicodélicas, os quais receberam duas doses de ayahuasca contendo 0,6 mg e 0,85 mg/kg de DMT liofilizado por via oral. Os resultados de PPI não atingiram significância estatística em nenhum dos intervalos pré-pulso testados, sem nenhum efeito distinto no *gating* sensório-motor, mas a supressão de P50 indica uma redução gradual no efeito do *gating* sensorial pela ayahuasca.

Resultados divergentes obtidos na supressão de PPI e P50 após a administração da ayahuasca indicam uma ação diferenciada da droga, o que pode refletir em diferentes estágios de processamento de informações e envolver diferentes estruturas cerebrais. A supressão de P50 é vista como um processo essencialmente associado ao hipocampo, enquanto que o PPI estaria relacionado com a modulação de um circuito complexo envolvendo o córtex límbico, o estriado, o globo pálido e o tegmento mesencefálico (FREEDMAN *et al.*, 1996; ADLER *et al.*, 1998;

SWERDLOW; GEYER, 1999; SWERDLOW *et al.*, 2001). Para os autores, a diminuição dose dependente na supressão de P50 sugere um efeito supressor da ayahuasca no controle sensorial normal em humanos, onde a modulação do mecanismo estaria envolvida com os efeitos nas estruturas cerebrais envolvidas em cada processo.

3.3.2 Efeitos cardiovasculares da ayahuasca

Riba *et al.* (2003) realizaram um ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo para avaliar os efeitos cardiovasculares da ayahuasca, em 18 voluntários (15 homens e 3 mulheres) com experiência no uso de drogas psicodélicas. A dose baixa e alta utilizada da ayahuasca continha de 0,6 a 0,85 mg/kg de DMT, 1,0 a 1,4 mg/ kg de harmina, 0,07 a 0,09 mg/kg de harmalina e 0,82 a 1,16 mg/kg de THH, administradas em três sessões experimentais diferentes com intervalo mínimo de uma semana. A pressão arterial e a frequência cardíaca foram medidas com o voluntário sentado, imediatamente antes e 15 a 240 min. após a administração. A ayahuasca produziu apenas elevações moderadas nos parâmetros cardiovasculares, com alterações estatisticamente significativas apenas na pressão arterial diastólica, quando comparadas com o placebo. Curiosamente, os resultados do estudo foram ligeiramente menores quando comparados com os valores basais relatados por Callaway *et al.* (1999) após a administração de 0,48 mg de DMT/kg.

3.3.3 Efeitos hepáticos da ayahuasca

O fígado é o principal órgão de metabolismo e de desintoxicação de xenobióticos absorvidos pelo trato digestivo. A oxidação hepática e a conjugação das β -carbolinas desempenham um papel importante na desintoxicação desses compostos (YU *et al.*, 2003). A harmina e a harmalina, por exemplo, podem ser convertidas em intermediários hidroxilados, como o harmol e o harmalol (Figura 5), por meio da O-desmetilação pelas isoenzimas do citocromo P450.

Em estudos *in vitro*, a harmina demonstrou provocar morte celular de hepatócitos dependente da concentração e do tempo, diminuindo os níveis intracelulares de ATP e o potencial de membrana mitocondrial. Além disso, a harmina também esgotou a glutatona celular e aumentou os níveis de dissulfeto de glutatona, além de aumentar os níveis de espécies reativas de oxigênio, resultados que indicam que a harmina gera estresse oxidativo (NAGAWAGA *et al.*, 2010).

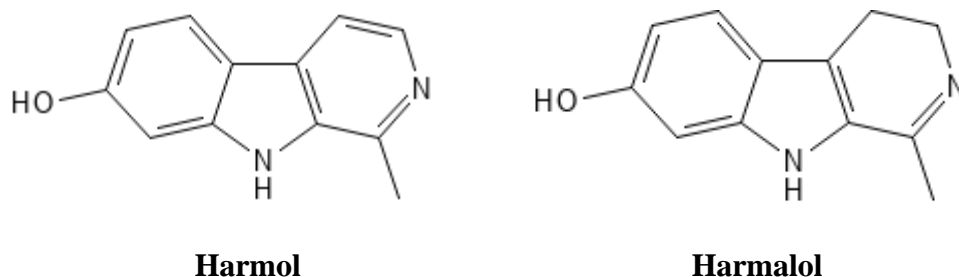


Figura 6. Estrutura química do harmol e harmalol. Fonte: TASCÓN *et al.*, 2015.

Com o intuito de avaliar o dano hepático provocado pela ingestão da ayahuasca, Mello *et al.* (2019) mediram os parâmetros bioquímicos do soro de 22 voluntários que faziam uso da bebida duas vezes por mês ou mais, por pelo menos um ano. Foram avaliados alanina aminotransferase (ALT), aspartatoaminotransferase (AST), bilirrubina total, creatinina, lactato desidrogenase (LDH, do inglês *Lactate Dehydrogenase*), fosfatase alcalina (FAL), gama glutamiltransferase (GGT) e ureia. Esses parâmetros foram analisados por meio de amostras dos voluntários antes e após (4, 24 e 168 horas) a administração de 1,5 mL de ayahuasca/kg de peso corporal, com concentrações de 2.070 mg/mL de DMT, 147,5 mg/mL de harmalina, 2.894 mg/mL de harmina e 1.893 mg/mL de THH.

Os resultados mostraram que o consumo de ayahuasca dentro de um contexto religioso aparentemente não afeta a função hepática, tendo em vista que todos os marcadores de função hepática dos voluntários permaneceram dentro da normalidade, mesmo durante os efeitos agudos da bebida (dentro das primeiras 4h após o consumo).

3.3.4 Impacto da ayahuasca nas medidas neuroendócrinas e na função imunológica

O cortisol é um hormônio esteroide produzido principalmente pela zona fasciculada do córtex da glândula adrenal (TAVES *et al.*, 2011) liberado em resposta ao estresse e à baixa concentração de glicose no sangue. Dentre outras atividades, o cortisol participa do processo de gliconeogênese, além de suprimir o sistema imunológico e auxiliar no metabolismo de gorduras, proteínas e carboidratos (HOEHN; MARIEB, 2010). Possui um importante papel na redistribuição de linfócitos, que são os principais componentes celulares do sistema imunológico (FRIEDMAN; IRWIN, 1997)

Callaway *et al.* (1999) observaram um aumento nos níveis de cortisol após uma única dose de ayahuasca, comparado aos valores pré-exposição. Como o cortisol possui um amplo impacto

na imunidade celular, Santos *et al.* (2011) conduziram um estudo clínico cruzado randomizado duplo-cego controlado por placebo, com a finalidade de avaliar os efeitos neuroendócrinos, além dos efeitos potenciais da ayahuasca na imunidade mediada por células. Para verificar a absorção dos alcaloides da bebida e os efeitos no SNC, foram medidos os níveis plasmáticos do DMT, bem como os efeitos subjetivos e os efeitos eletroencefalográficos (EEG). Foram recrutados 10 voluntários saudáveis com histórico de uso prévio de drogas psicodélicas, nos quais foram administrados medicamentos placebo (lactose), 20 mg de D-anfetamina (droga simpaticomimética), além da ayahuasca liofilizada equivalente a 1 mg de DMT/kg de peso corporal. O material liofilizado continha 8,33 mg de DMT, 14,13 mg de harmina, 0,96 mg de harmalina e 11,36 mg de THH por grama. Tanto a ayahuasca como a anfetamina produziram aumentos tempo-dependentes significativos na variação do cortisol e nas subpopulações de linfócitos. Foram observadas reduções de CD3 e CD4, mas um aumento nas células *natural killer* (NK). Alternativamente, não foram encontradas alterações significativas nas porcentagens de CD8 no estudo.

Evidências experimentais apontam que o DMT e a anfetamina estimulam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o que pode levar ao aumento do cortisol observado no estudo, desencadeado pela liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, sigla do inglês *Adrenocorticotrophic Hormone*) (STRASSMAN; QUALLS, 1994). A redução de CD3 e CD4 exerce importante papel na regulação do sistema imune. As células CD4 regulam as células T citotóxicas, como os linfócitos CD8, os quais destroem células infectadas por microrganismos intracelulares. Além disso, as células CD4 também exercem influência na regulação dos linfócitos B (CD19), responsáveis pela secreção de anticorpos (CHAPLIN, 2010). Todavia, o aumento das células NK observado no estudo é interessante, tendo em vista o envolvimento dessas células no combate às células cancerígenas e às infecções virais (CALIGIURI, 2008).

Os autores ressaltam que a imunidade mediada pelo estresse agudo desencadeado pela ayahuasca merece investigação adicional, além de ser importante a avaliação da exposição crônica da droga na função imunológica.

3.3.5 Efeitos da ayahuasca nas medidas psicométricas de ansiedade, pânico e desesperança

Santos *et al.* (2007) investigaram os efeitos da ayahuasca nas medidas psicométricas de ansiedade, pânico e desesperança em membros do Santo Daime, uma religião que faz uso do chá da ayahuasca. Foram utilizados questionários padronizados, como STAI (do inglês, *State-Trait Anxiety Inventory*), ASI-R (do inglês, *Anxiety Sensitivity Index- Revised*) e BHS (do inglês, *Beck Hopelessness Scale*), que avaliam, respectivamente, o estado-ansiedade, o traço-ansiedade, pânico e desesperança. Esses questionários foram aplicados 1 hora após a ingestão da ayahuasca, em procedimento duplo-cego, controlado por placebo. A ingestão da bebida atenuou significativamente os parâmetros de desesperança e pânico detectados pelas escalas psicométricas BHS e ASI-R. Os autores especularam que a redução dos parâmetros psicométricos do BHS e ASI-R é mediada pela ação agonista indireta da ayahuasca no sistema serotoninérgico e noradrenérgico, visto que a harmalina e harmina inibem reversivelmente a MAO-A e, assim, aumentam os níveis centrais de noradrenalina e serotonina. A especulação baseia-se na potencialização dos antidepressivos nas funções noradrenérgicas e serotoninérgicas. Também é possível que o DMT, agonista 5-HT_{2A/2C}, exerça um efeito semelhante ao da própria serotonina (SMITH *et al.*, 1998), já que esse atenua os parâmetros do tipo pânico, por sua ativação do receptor 5-HT₂ na substância cinzenta periaquedutal dorsal no alívio de sintomas de pânico (DEAKIN; GRAEFF, 1991; GRAEFF *et al.*, 1996). É bem pontuado no estudo, que é necessária a consideração de que os voluntários, como membros do culto Santo Daime, acreditam que a participação de rituais sob o uso de ayahuasca é útil nas alterações psicológicas, e que nenhum dos voluntários apresenta transtorno de pânico ou depressão patológica, devendo, portanto, os resultados serem analisados com cautela.

3.3.6 Atividade da ayahuasca na regulação do sono/ vigília

Baseando-se no papel desempenhado pela serotonina na regulação do ciclo sono/vigília Barbanoj *et al.* (2008), investigaram os efeitos do consumo diurno da ayahuasca nos parâmetros do sono em 22 voluntários saudáveis que já faziam uso prévio de psicodélicos em pelo menos dez ocasiões. A ayahuasca liofilizada continha 8,33 mg/g de DMT, 14,13 mg/g de harmina, 0,96 mg de harmaline/g e 11,36 mg/g de THH. Foram administrados 20 mg de d-anfetamina como controle positivo e ayahuasca liofilizada equivalente a 1 mg de DMT/ kg de peso corporal. A ayahuasca diminuiu a duração do estágio do movimento rápido dos olhos (REM, do inglês *Rapid Eye Movement*), aumentou a potência na faixa de alta frequência no estágio 2 do sono não-REM (fase intermediária de um sono mais profundo) (KANDEL *et al.*, 2014) e mostrou uma tendência a

aumentar a latência do REM. Tanto a ayahuasca quanto a d-anfetamina prejudicaram as variáveis de início e manutenção do sono e suprimiriam o REM.

Os resultados apresentados podem ser explicados pelas propriedades agonistas do DMT nos sítios 5-HT_{1A} (SEIFRITZ *et al.*, 1996) ou por uma dessensibilização funcional do 5-HT₂ (SAUCIER *et al.*, 1998). Segundo os autores, a ativação dos receptores 5-HT_{1A} parece resultar em uma diminuição da atividade neural dos sítios 5-HT₂, o que pode ser devido à ativação de autorreceptores pré-sinápticos dentro do núcleo dorsal da rafe, levando a uma diminuição da atividade nos locais de projeção pós-sináptica (SPROUSE; AGHAJANIAN, 1987) e ativação de receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos que exerceriam inibição modulatória dos receptores 5-HT₂ (ARANEDA; ANDRADE, 1991). Adicionalmente, dada a natureza química complexa da ayahuasca, outros alcaloides, além do próprio DMT, podem ter desempenhado um papel nos efeitos observados no REM. Os autores concluíram que a administração diurna de drogas psicodélicas serotoninérgicas leva a mudanças mensuráveis na polissonografia e no espectro de potência do sono, além de sugerirem uma interação entre a d-anfetamina e a ayahuasca nos circuitos cerebrais modulando REM e as ondas de sono lentas (SWS, do inglês *Slow Wave Sleep*).

3.3.7 Atividade da ayahuasca como agente antidepressivo em humanos

Sanches *et al.* (2016) avaliaram o potencial antidepressivo da ayahuasca em pacientes diagnosticados com o Transtorno Depressivo Maior (TDM) recorrente; 17 pacientes de uma unidade de internação psiquiátrica ingeriram de 2,2 mL/kg de ayahuasca, que continha 0,8 mg/mL de DMT e 0,21 mg/mL de harmina. Nos dias 1, 7, 14 e 21 após a ingestão foram aplicados os seguintes testes: *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD), *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), *Young Mania Rating Scale* (YMRS) e *Clinician Administered Dissociative States Scale* (CADSS).

A escala HRSD permite fornecer uma indicação de depressão por meio da sondagem de seu humor, insônia, perda de peso, sentimento de culpa, agitação ou retardo, ideação suicida, ansiedade e sondagem dos sintomas somáticos (HEDLUND; VIEWING, 1979). A escala MADRS foi desenvolvida como complemento ao HRSD, com a finalidade de ser mais sensível às mudanças provocadas por antidepressivos (MONTGOMERY; ASBERG, 1979; MULLER *et al.*, 2005). A escala BPRS mede, além de sintomas da depressão, ansiedade, alucinações e comportamentos incomuns (OVERALL; GORHAM, 1962). A escala YMRS mede a presença e a gravidade da

mania e de sintomas que possam estar associados (YOUNG *et al.*, 1978), enquanto o CADSS é uma entrevista clínica realizada com o intuito de avaliar a dissociação de estado dos pacientes com desordens psiquiátricas (BREMNER *et al.*, 1998).

Sanches *et al.* (2016) também investigaram os efeitos da bebida sobre o fluxo sanguíneo cerebral regional, avaliada antes e oito horas após a ingestão da bebida por meio da técnica de tomografia computadorizada por emissão de fóton único, também conhecido como SPECT (do inglês, *Single Photon Emission Computed Tomography*).

Dos 17 voluntários do estudo, 3 estavam vivenciando um episódio depressivo leve, 13 um episódio atual moderado e 1 estava em um episódio grave. Nenhum paciente apresentava resposta terapêutica ao antidepressivo que faziam uso e estavam na transição para a mudança de medicação. No dia 21 após a ingestão, a pontuação média na escala HRSD foi de $7,56 \pm 4,7$, indicando um nível leve de depressão. Não foram observadas alterações significativas nas pontuações YMRS e houve aumentos significativos na pontuação da escala CADSS após 40-80 minutos da ingestão da ayahuasca. Também houve diminuição significativa do escore ansioso-depressão, transtorno do pensamento e abstinência-retardo em diferentes dias da administração da bebida na escala BPRS, e diminuição da pontuação da escala MADRS. A ingestão da ayahuasca foi associada à ativação significativa do NAc esquerdo, da ínsula direita e, de maneira não significativa, na área subgenual esquerda.

Sanches *et al.* (2016) concluíram que a ingestão da ayahuasca foi associada a efeitos antidepressivos rápidos e sustentados entre os voluntários, além de uma melhora na retirada emocional (repressão das emoções) e no embotamento afetivo (dificuldade de expressar emoções e sentimentos). O aumento da perfusão das regiões cerebrais, que estão relacionadas com a regulação do humor e das emoções, foi um resultado curioso, e que pode ser mais explorado, segundo os autores. Os autores ainda sustentam que esses resultados devem ser replicados em estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo e ainda propõem que o ambiente do estudo deva ser levado em consideração, visto que os experimentos ocorreram em ambiente diferente do contexto ritual típico onde ocorre o consumo da ayahuasca.

Estudos indicam que o TDM esteja intimamente associado à desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), tanto em repouso como em resposta ao estresse (FERRARI; VILA, 2016). Existem evidências crescentes de hipocortisolismo em pacientes com depressão, o

que tem sido interpretado como uma indicação de fadiga do eixo HHA em resposta a episódios depressivos recorrentes (BREMNER *et al.*, 2007). A fase inicial da doença pode estar relacionada à exposição prolongada a agentes estressores, os quais podem induzir uma atividade hiper-regulada crônica do eixo HHA, levando a uma hipercortisolemia, seguida de uma redução do cortisol a níveis patológicos muito baixos (NESSE *et al.*, 2016). Também há evidências que sugerem que o uso prolongado de alguns antidepressivos também possa levar a um aumento da expressão dos receptores de cortisol e um aumento da sensibilidade ao feedback negativo, diminuindo, portanto, os níveis de cortisol abaixo dos valores homeostáticos (DEAN; KESHAVAN, 2016).

Um fato interessante sobre o cortisol, é que são necessários níveis ótimos do hormônio para induzir a neurogênese, possivelmente devido às suas propriedades moduladoras sobre o BDNF (GRAY *et al.*, 2013). Essa relação é um fator importante na etiologia da depressão, tendo em vista que a eficácia dos antidepressivos disponíveis atualmente, tenham sua eficácia mediada pela plasticidade neuronal e pela neurogênese (GOLD *et al.*, 2015).

Galvão *et al.* (2018) avaliaram os efeitos antidepressivos da ayahuasca em pacientes com TDM, explorando o efeito da bebida no cortisol plasmático e na resposta do cortisol salivar após o despertar em pacientes resistentes ao tratamento e em voluntários saudáveis. O estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo foi conduzido com 71 voluntários sem histórico ou diagnóstico de doenças maiores ou transtornos psiquiátricos. Dos 71 voluntários, 28 pacientes (7 homens e 21 mulheres) possuíam depressão resistente ao tratamento e 44 pacientes foram utilizados para controles saudáveis (19 homens e 24 mulheres). Os voluntários dormiam na divisão psiquiátrica e tinham amostras de saliva coletadas às 6 h do dia seguinte, para mensuração do cortisol salivar no despertar e às 7 h as amostras de sangue eram coletadas para avaliação do cortisol plasmático. A ayahuasca usada no experimento continha (média \pm DP) $0,36 \pm 0,01$ mg/mL de DMT, $1,86 \pm 0,11$ mg/mL de harmina, $0,24 \pm 0,03$ mg/mL de harmalina e $1,20 \pm 0,05$ mg/mL de THH. A dose ingerida continha $0,36$ mg/kg pc de DMT ou 1 mL/kg de placebo. As alterações agudas de cortisol salivar foram avaliadas imediatamente após a ingestão da ayahuasca/ placebo e após 1h 40 min da administração. Voluntários de ambos os grupos (saudáveis e pacientes) foram aleatoriamente designados para receber ayahuasca ou placebo, onde metade dos pacientes dos controles receberam a ayahuasca e a outra metade receberam placebo. O monitoramento dos sintomas depressivos foi realizado pela escala MADRS.

Foram observados aumentos significativos do cortisol salivar após 1h 40 min de ingestão da ayahuasca nos grupos saudáveis e nos pacientes comparados ao grupo placebo de ambos os grupos. Entretanto, após 48 horas da ingestão, não foram observadas alterações nos níveis de cortisol salivar e plasmático em relação aos níveis basais, efeito este também observado no grupo placebo. Galvão *et al.*, acreditam que essa semelhança na resposta dos dois grupos esteja relacionada à modulação fisiológica da ayahuasca sobre o despertar da resposta do cortisol salivar, que poderia estar relacionado com a melhora de diversos sistemas fisiológicos, cognitivos e emocionais que são regulados pelo cortisol (CAMPEAU *et al.*, 2011). Considerando que o cortisol atua na regulação desses sistemas, entende-se que esteja criticamente envolvido na etiologia da depressão e sua regulação assume importância no tratamento e na remissão da TDM. Apesar dos achados, os autores ressaltam que o uso da ayahuasca como antidepressivo deve ser mais investigado.

Palhano-Fontes *et al.* (2019) realizaram um estudo duplo-cego randomizado de braço paralelo controlado por placebo em pacientes com depressão resistente ao tratamento. Foram recrutados 29 pacientes com TDM de moderado a grave (HRSD ≥ 17) e que eram resistentes ao tratamento com pelo menos dois medicamentos antidepressivos de diferentes classes. Os critérios de exclusão adotados envolviam a experiência anterior com a ayahuasca, história atual ou pregressa de distúrbios neurológicos, gravidez, história pessoal ou familiar de esquizofrenia, mania, hipomania ou transtorno afetivo bipolar, uso de substâncias de abuso e risco de suicídio. As escalas utilizadas para a avaliação foi a MADRS (nos dias 1, 2 e 7) e a HRSD (nos dias 1 e 7). As escalas CADSS, BPRS e YMRS também foram aplicadas para avaliação da segurança e da tolerabilidade. A dose única administrada de ayahuasca continha (média \pm DP) $0,36 \pm 0,01$ mg/mL de DMT, $1,86 \pm 0,11$ mg/mL de harmina, $0,24 \pm 0,03$ mg/mL de harmalina e $1,20 \pm 0,05$ mg/mL de THH, a qual foi ajustada para conter $0,36$ mg/kg de DMT ou 1 mL/kg de placebo.

As taxas de remissão em função do tempo após a administração da ayahuasca estão mostradas na Figura 6. Observa-se que a gravidade do TDM mudou quando comparadas com as escalas psiquiátricas no grupo placebo em todos os momentos após a dosagem. Nos dias 1 e 2, os escores MADRS revelaram altas taxas de resposta indicativa de remissão, tanto para os grupos com a ayahuasca quanto para os com placebo, entretanto, a taxa em relação ao grupo placebo foi maior no dia 7, revelando, portanto, uma maior taxa de remissão. Para os autores, essa alta taxa de resposta ao placebo, poderia ser explicada pelo maior efeito placebo encontrado nos pacientes com

baixo nível socioeconômico (características dos voluntários com a maior taxa de resposta no efeito placebo), visto que os voluntários viviam sob condições estressantes diariamente e no estudo passaram a receber um ambiente mais confortável. Dessa forma, o aumento do efeito placebo estaria relacionado provavelmente a esse “efeito de cuidado”.

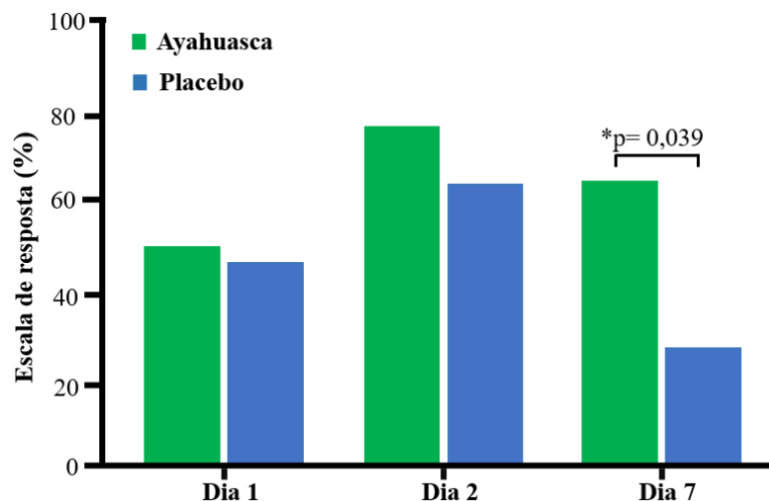


Figura 7. Taxas de remissão do TDM em função do tempo (Palhano-Fontes *et al.*, 2019).

O estudo também traz evidências que apoiam a segurança e o valor terapêutico da ayahuasca quando administrada em um ambiente apropriado. Palhano-Fontes *et al.* (2019) discutem a influência da experiência psicodélica no benefício terapêutico baseado em achados de estudos anteriores (BOGENSCHUTZ *et al.*, 2015; GARCIA-ROMEU *et al.*, 2015; MAJIC *et al.*, 2015; GRIFFITHS *et al.*, 2016; ROSS *et al.*, 2016), que poderiam ajudar a trazer clareza aos eventos introspectivos (FRECSKA *et al.*, 2016). Os autores ressaltam que a alteração na percepção (alterações nas sensações visuais, corporais e auditivas) observadas na escala HRSD, não são suficientes para predizer um desfecho clínico positivo, pois em alguns pacientes, os escores aumentados de percepção não tiveram relação significativa com uma resposta clínica (PALHANO-FONTES *et al.*, 2019). Apesar dos resultados promissores, são necessários ensaios randomizados em populações maiores envolvendo outras classes de depressão, além da depressão resistente ao tratamento.

4. CONCLUSÃO

A expansão do uso tradicional para o popular da ayahuasca vem se difundindo a nível mundial. Isso se deve, principalmente, pela resignificação das práticas tradicionais em um

movimento mundial. O estudo das propriedades farmacológicas e toxicológicas da ayahuasca tem se intensificado, não apenas por essa progressiva difusão, mas também devido às percepções positivas relatadas pelos usuários quanto à sua atividade terapêutica, principalmente na depressão, abordada nos estudos *in vivo*, *in vitro* e em humanos desta revisão.

O levantamento bibliográfico realizado no presente trabalho evidenciou o efeito promissor da ayahuasca não só na terapia da depressão, mas também na neuroproteção, neuromodulação e neurogênese, revelando quão promissora é a atividade da β -carbolina harmina sobre as doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson, por exemplo. Seu impacto antiprotozoário, sua influência preventiva na perda óssea, seu potencial proliferativo de células beta pancreáticas, sua atividade sobre o câncer gástrico, além da sua atividade na reabilitação química da dependência do etanol, da cocaína e da morfina, revelam uma diversidade de intervenções que precisam ser mais exploradas. Apesar das limitações dos estudos, o uso da ayahuasca e de seus componentes isolados, tem se mostrado promissor, direcionando positivamente o rumo de pesquisas futuras com a bebida.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADLER, L. E. *et al.* Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. **Schizophr Bull**, vol. 24, p. 189–202, 1998.
- ÁLCOOL. [S. l.], 2022. Disponível em : <https://www.paho.org/pt/topicos/alcool>. Acesso em: 6 ago. 2022.
- ALI, I. *et al.* Platinum compounds: a hope for future cancer chemotherapy. **Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry**, vol. 13, n. 2, p. 296–306, 2013.
- ALKALAY, A. L. *et al.* Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines. **Journal Perinatol**, vol. 18, p. 142–151, 1998.
- ALMEIDA, P. R. C. *et al.* Immunoexpression of cyclooxygenase-2 in primary gastric carcinomas and lymph node metastases. **World Journal of Gastroenterology**, vol. 18, n. 8, p. 778-784, 2012.
- ALOMAR, M. L. *et al.* *In vitro* Effect of harmine alkaloid and its *N*-Methyl derivatives against *Toxoplasma gondii*. **Frontiers in Microbiology**, vol. 12, p. 716534, 2021.
- ANDRADE, T. S. *et al.* Exposure to ayahuasca induces developmental and behavioral alterations on early life stages of zebrafish. **Chemico-biological Interactions**, vol. 293, p.133–140, 2018.
- ARANEDA, R.; ANDRADE, R. 5-Hydroxytryptamine₂ and 5-hydroxy-tryptamine 1A receptors mediate opposing responses on membrane excitability in rat association cortex. **Neuroscience**, vol. 40, p. 399–412, 1991.
- ARAUJO-SILVA, C. A. *et al.* HDAC inhibitors Tubastatin A and SAHA affect parasite cell division and are potential anti-*Toxoplasma gondii* chemotherapeutics. **International Journal for Parasitology. Drugs and Drug Resistance**, vol. 15, p. 25-35, 2021.
- ARICIOGLU-KARTAL, F. *et al.* Effects of harman and harmine on naloxone-precipitated withdrawal syndrome in morphine-dependent rats. **Life Sciences**, vol. 73, n. 18, p. 2363-71, 2003.
- ARICIOGLU-KARTAL, F., UZBAY, I. T. Inhibitory effect of agmatine on naloxone-precipitated abstinence syndrome in morphine dependent rats. **Life Sciences**, vol. 18, p. 1775–1781, 1997.
- ASTULLA, A. *et al.* Alkaloids from the seeds of *Peganum harmala* showing antiplasmodial and vasorelaxant activities. **Journal of Natural Medicines**, vol. 62, n. 4, p. 470-472, 2008.

- AXELROD, J. Enzymatic formation of psychotomimetic metabolites from normally occurring compounds. **Science**, vol. 134, p. 343, 1961.
- BANISTERIOPSIS caapi. [S. l.], [s.d.]. Disponível em: https://www.biodiversity4all.org/taxa/327802-Banisteriopsis-caapi/browse_photos. Acesso em: 21 ago. 2022.
- BANUMATHY, G. *et al.* Heat shock protein90 function is essential for *Plasmodium falciparum* growth in human erythrocytes. **Journal of Biological Chemistry**, vol. 278, p. 18336–18345, 2003.
- BARBANOJ, M. J. *et al.* Daytime Ayahuasca administration modulates REM and slow-wave sleep in healthy volunteers. **Psychopharmacology**, vol. 196, n. 2, p. 315-326, 2008.
- BECKER, W.; WOLFGANG, W. S. Activation, regulation, and inhibition of DYRK1A. **The FEBS Journal** vol. 278, n. 2, p. 246-256, 2011.
- BERROUGUI, H. *et al.* Protective effects of *Peganum harmala* L. extract, harmine and harmaline against human low-density lipoprotein oxidation. **The Journal of Pharmacy and Pharmacology**, vol. 58, n. 7, p. 967-974, 2006.
- BEYEA, S.C.; NICOLL, L.H. Writing an integrative review. **AORN Journal**, vol. 67, n. 4, p. 877-880, 1998.
- BOGENSCHUTZ, M. P. *et al.* Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. **Journal of Psychopharmacology**, vol. 29, p. 289–299, 2015.
- BRAVO, R. *et al.* Cyclin/PCNA is the auxiliary protein of DNA polymerase-delta. **Nature**, vol. 326, n. 6112, p. 515-517, 1987.
- BREMMER, J. D. *et al.* Measurement of dissociative states with the clinician-administered dissociative states scale (CADSS). **Journal Trauma Stress**, vol. 11, p. 125–136, 1998.
- BREMMER, M. A. *et al.* Major depression in late life is associated with both hypo- and hypercortisolemia. **Biological psychiatry**, vol. 62, n. 5, 479-486, 2007.
- BRIERLEY, D. I.; DAVIDSON, C. Harmine augments electrically evoked dopamine efflux in the nucleus accumbens shell. **Journal of Psychopharmacology**, vol. 27, n. 1, p. 98-108, 2013.
- BRUNTON, L. L. *et al.* Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 13. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

- BUDYGIN, E. A. *et al.* Lack of cocaine effect on dopamine clearance in the core and shell of the nucleus accumbens of dopamine transporter knock-out mice. **The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience**, vol. 22, n. 10, RC222, 2002.
- CADENAS, E.; SIES, H. The lag phase. **Free radical research**, vol. 28, n. 6, p. 601-609, 1998.
- CALIGIURI, M. A. Human natural killer cells. **Blood**, vol. 112, p. 461-469, 2008.
- CALLAWAY, J. C. *et al.* Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. **Journal Ethnopharmacol**, vol. 65, p. 243-256, 1999.
- CAMPEAU, S. *et al.* Stress modulation of cognitive and affective processes. **Stress**, vol. 14, p. 503-519, 2011.
- CANZONETTA, C. *et al.* DYRK1A-dosage imbalance perturbs NRSE/REST levels, deregulating pluripotency and embryonic stem cell fate in Down syndrome. **American Journal of Human Genetics**, vol. 83, n. 3, p. 388-400, 2008.
- CAO, R. *et al.* beta-Carboline alkaloids: biochemical and pharmacological functions. **Current Medicinal Chemistry**, vol. 14, n. 4, p. 479-500, 2007.
- CAPPENDIJK, S.L. *et al.* The inhibitory effect of norharman on morphine withdrawal syndrome in rats: comparison with ibogaine. **Behavioural Brain Research**, vol. 65, p. 117-119, 1994.
- CARLSSON, M.; CARLSSON, A. A regional study of sex differences in rat brain serotonin. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, vol. 12, n. 1, p. 53-61, 1998.
- CARNICELLA, S. *et al.* Intermittent ethanol access schedule in rats as a preclinical model of alcohol abuse. **Alcohol**, vol. 48, n. 3, p. 243-252, 2014.
- CARSON, M. J. *et al.* CNS immune privilege: hiding in plain sight. **Immunological Reviews**, vol. 213, p. 48-65, 2006.
- CASTRO-NETO, E. F. *et al.* Changes in aminoacidergic and monoaminergic neurotransmission in the hippocampus and amygdala of rats after ayahuasca ingestion. **World Journal of Biological Chemistry**, vol. 4, n. 4, p. 141-147, 2013.
- CHAGAS-PAULA, D.A. *et al.* A metabolomic approach to target compounds from the Asteraceae family for dual COX and LOX inhibition. **Metabolites**, vol. 5, n. 3, p. 404-430, 2015.
- CHAHOUD, I. *et al.* Correlation between maternal toxicity and embryo/fetal effects. **Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)**, vol. 13, n. 5, p. 375-381, 1999.

- CHAPLIN, D. D. Overview of the immune response. **Journal Allergy Clinical Immunology**, vol. 125, p. 3-23, 2010.
- CIZZA, G. *et al.* Clinical subtypes of depression are associated with specific metabolic parameters and circadian endocrine profiles in women: the power study. **PloS one**, vol. 7, n. 1, p. 28912, 2012.
- CLAPP, P. *et al.* How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence: a pharmacological perspective. **Alcohol Research & Health: the Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism**, vol. 31, n. 4, p. 310-339, 2008.
- COLAÇO, C. S. *et al.* Toxicity of ayahuasca after 28 days daily exposure and effects on monoamines and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain of Wistar rats. **Metabolic Brain Disease**, vol. 36, n. 8, p. 2603-2604, 2020.
- COVAS, M. I. *et al.* Virgin olive oil phenolic compounds: binding to human low-density lipoprotein (LDL) and effect on LDL oxidation. **International Journal of Clinical Pharmacology Research**, vol. 20, p. 49–54, 2000.
- CROFT, S. L.; YARDLEY, V., 2002. Chemotherapy of leishmaniasis. **Current Pharmaceutical Design**, vol. 8, n. 4, p. 319–342, 2002.
- CRUZ, F. C. *et al.* Using c-fos to study neuronal ensembles in corticostriatal circuitry of addiction. **Brain Research**, vol. 1628, pt. A, p. 157-173, 2015.
- DAKIC, V. *et al.* Harmine stimulates proliferation of human neural progenitors. **PeerJ**, vol. 4, p. 2727, 2016.
- DEAKIN, J. F. W.; GRAEFF, F.G. 5-HT and mechanisms of defense. **Journal of Psychopharmacology**, vol. 5, p. 305–315, 1991.
- DEAN, J.; MATCHERI, K. The neurobiology of depression: An integrated view. **Asian Journal of Psychiatry**, vol. 27, p. 101-111, 2017.
- DENENBERG, V. H. Open-field behavior in the rat: what does it mean? **Annals of the New York Academy of Sciences**, vol. 159, n. 3, p. 852–859, 1969.
- DETKE, M. J *et al.* Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. **Psychopharmacology**, vol, 121, n. 1, 66–72, 1995.

- DI GIORGIO, C. *et al.* In vitro activity of the beta-carboline alkaloids harmane, harmine, and harmaline toward parasites of the species *Leishmania infantum*. **Experimental parasitology**, vol. 106, p. 67-74, 2004.
- DOBKIN, R. M. Commentary on “Human pharmacology of Hoasca”: a medical anthropology perspective. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 184, p. 95–98, 1996.
- DOMÍNGUEZ-CLAVÉ, E. *et al.* Ayahuasca: pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. **Brain Research Bulletin**, vol. 126, pt. 1, p. 89-101, 2016.
- DONATO, F. *et al.* Involvement of the dopaminergic and serotonergic systems in the antidepressant-like effect caused by 4-phenyl-1-(phenylselanylmethyl)-1,2,3-triazole. **Life Sciences**, vol. 93, n.9-11, p. 393-400, 2013.
- DUMAN, R. S. *et al.* Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting depressants. **Nature Medicine**, vol. 22, n. 3, p. 238-249, 2016.
- DUMAN, R. S.; MONTEGGIA, L. M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. **Biological Psychiatry**, vol. 59, p. 1116–1127, 2006.
- EDENHARDER, R. *et al.* Protection by beverages, fruits, vegetables, herbs, and flavonoids against genotoxicity of 2-acetylaminofluorene and 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) in metabolically competent V79 cells. **Mutation Research**, vol. 521, n. 1-2, p. 57-72, 2002.
- EGUSA, H. *et al.* The small molecule harmine regulates NFATc1 and Id2 expression in osteoclast progenitor cells. **Bone**, vol. 49, n. 2, p. 264-274, 2011.
- ENNACEUR, A. Tests of unconditioned anxiety - pitfalls and disappointments. **Physiology & Behavior**, vol. 135, p. 55–71, 2014.
- ERDEMOGLU, E. *et al.* Immunohistochemical expression of MMP-2, MMP-9 and COX-2 in Stage IA malignant polyps of the endometrium. **European journal of Gynaecological Oncology**, vol. 29, n. 5, p. 444-449, 2008.
- ERNST, S.R; CAGLE, F.W. Mescaline hydrobromide. **Acta Crystallographica Section B**, vol. 29, p. 1543-1546, 1973.
- FERRARI, F.; VILLA, R. F. The neurobiology of depression: an integrated overview from biological theories to clinical evidence. **Molecular Neurobiology**, vol. 54, n. 7, p. 4847-4865, 2017.

- FERRER, I. *et al.* Constitutive Dyrk1A is abnormally expressed in Alzheimer disease, Down syndrome, Pick disease, and related transgenic models. **Neurobiology of Disease**, vol. 20, n. 2, p. 392–400, 2005.
- FLEGR, J. *et al.* Toxoplasmosis- a global threat. Correlation of latent toxoplasmosis with specific disease burden in a set of 88 countries. **PloS one**, vol. 9, n. 3, p. 90203, 2014.
- FONSECA, B. M. *et al.* Determination of catecholamines and endogenous related compounds in rat brain tissue exploring their native fluorescence and liquid chromatography. **Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, vol. 1049-1050, p. 51-59, 2017.
- FORTUNATO, J.J. *et al.* Acute harmine administration induces antidepressive-like effects and increases BDNF levels in the rat hippocampus. **Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry**, vol. 33, n. 8, p. 1425–1430, 2009.
- FORTUNATO, J.J. *et al.* Chronic administration of harmine elicits antidepressant-like effects and increases BDNF levels in rat hippocampus. **Journal of Neural Transmission**, vol. 117, n. 10, p. 1131–1137, 2010.
- FRACSKA, E. *et al.* The therapeutic potentials of ayahuasca: possible effects against various diseases of civilization. **Frontiers in Pharmacology**, vol. 7, p. 1–17, 2016.
- FREEDMAN, R. *et al.* Inhibitory gating of an evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects. **Archives of General Psychiatry**, vol. 53, p. 1114–1121, 1996.
- FRIEDMAN, E. M.; IRWIN, M. R. Modulation of immune cell function by the autonomic nervous system. **Pharmacology & Therapeutics**, vol. 74, n. 1, p. 27-38, 1997.
- FUNAYAMA, Y. *et al.* Effects of beta- and gamma-carboline derivatives of DNA topoisomerase activities. **Mutation research**, vol. 349, n. 2, p. 183–191, 1996.
- GALLOWAY, D. A. *et al.* Phagocytosis in the brain: homeostasis and disease. **Frontiers in Immunology**, vol. 10, p. 790, 2019.
- GALVÃO, A. C. M. *et al.* Cortisol modulation by Ayahuasca in patients with treatment resistant depression and healthy controls. **Frontiers in Psychiatry**, vol. 9, p. 185, 2018.
- GARCIA-ROMEU, A. *et al.* Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. **Current Drug Abuse Reviews**, vol. 7, p. 157–16, 2015.

- GEERSE, G. J. *et al.* Individual reactivity to the open-field predicts the expression of stress-induced behavioural and somatic pain sensitisation. **Behavioural Brain Research**, v. 174, n. 1, p. 112- 118, 2006.
- GÖCKLER, N. *et al.* Harmine specifically inhibits protein kinase DYRK1A and interferes with neurite formation. **The FEBS Journal**, vol. 276, n. 21, p. 6324–6337, 2009.
- GOLD, P. W. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. **Molecular Psychiatry**, vol. 20, n. 1, p. 32-47, 2015.
- GOTZ, M.; BARDE, Y.A. Radial glial cells defined and major intermediates between embryonic stem cells and CNS neurons. **Neuron**, vol. 46, n. 3, p. 369–372, 2005.
- GRAEF, F.G. *et al.* Role of 5-HT in stress, anxiety and depression. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, vol. 54, p. 129–141, 1996.
- GRAY, J. D. *et al.* Dynamic plasticity: the role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. **Neuroscience**, vol. 239, p. 214-27, 2013.
- GREGG, B. E. *et al.* Formation of a human β -cell population within pancreatic islets is set early in life. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, vol. 97, n. 9, p. 3197-3206, 2012.
- GRIFFITHS, R. R. *et al.* Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety inpatients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial. **Journal of Psychopharmacology**, vol. 30, p. 1181–1197, 2016.
- GROB, C. S. *et al.* Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, vol. 184, n. 2, p. 86-94, 1996.
- HALPERN, J. H. *et al.* Evidence of health and safety in American members of a religion who use a hallucinogenic sacrament. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, vol. 14, n. 8, p. 15-22, 2008.
- HARRIS, R.; GUREL, L. A study of ayahuasca use in North America. **Journal of Psychoactive Drugs**, vol. 44, n. 3, p. 209-215, 2012.
- HAYASHI, T; SU, T. P. Sigma-1 receptor ligands: potential in the treatment of neuropsychiatric disorders. **CNS Drugs**, vol. 18, n. 5, p. 269–284, 2004.

- HE, Y. *et al.* IL-4 Switches Microglia/macrophage M1/M2 polarization and alleviates neurological damage by modulating the JAK1/STAT6 pathway following ICH. **Neuroscience**, vol. 437, p. 161-171, 2020.
- HEDLUND, J. L.; VIEWIG, B. M. The Hamilton rating scale for depression: a comprehensive review". **Journal of Operational Psychiatry**, vol. 10, p.149–165, 1979.
- HEINZ, A. J. *et al.* Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression. **Nature Reviews Neuroscience**, vol. 12, p. 400-413, 2011.
- HILL, A. S. *et al.* Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to reduce anxiety and depression-like behaviors. **Neuropsychopharmacology**, vol. 40, n. 10, p. 2368–2378, 2015.
- HOEHN, K.; MARIEB, E.N. Human anatomy & physiology. 8. Ed. **Benjamin Cummings**, 2010.
- HOLSON, J. F. *et al.* Significance, reliability, and interpretation of developmental and reproductive toxicity study findings. In: Hood RD, editor. Developmental and reproductive toxicology: a practical approach. 3. ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2012.
- HUANG, J. *et al.* Harmine enhances type H vessel formation and prevents bone loss in ovariectomized mice. **Theranostics**, vol. 8, n. 9, p. 2435-2446, 2018.
- HUTCHINSON, K. E., SWIFT, R. Effect of d-amphetamine on prepulse inhibition of the startle reflex in humans. **Psychopharmacology**, vol. 143, p. 394–400, 1999.
- IYPE, T. *et al.* The transcriptional repressor Nkx6.1 also functions as a deoxyribonucleic acid context-dependent transcriptional activator during pancreatic beta-cell differentiation: evidence for feedback activation of the nkx6.1 gene by Nkx6.1. **Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)**, vol. 18, n. 6, p. 1363-1375, 2004.
- JONES, J. O. *et al.* Non-competitive androgen receptor inhibition *in vitro* and *in vivo*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, vol. 106, n 17, p. 7233–7238, 2009.
- KANDEL, Eric *et al.* Princípios de Neurociências-5. AMGH Editora, 2014.
- KAREGE, F. *et al.* Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. **Psychiatry Research**, vol. 109, n. 2, p. 143–148, 2002.
- KATCHBORIAN-NETO, A. *et al.* Neuroprotective potential of Ayahuasca and untargeted metabolomics analyses: applicability to Parkinson's disease. **Journal of Ethnopharmacology**, vol. 255, p. 112743, 2020.

- KIM, J. C. *et al.* 2004. Subacute toxicity evaluation of a new camptothecin anticancer agent CKD-602 administered by intravenous injection to rats. **Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP**, vol. 40, p. 356–369, 2004.
- KOZISEK, M.E. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies. **Pharmacology & Therapeutics**, vol. 117, p. 30–51, 2008.
- KRISHNAN, V; NESTLER, E. J. The molecular neurobiology of depression. **Nature**, vol. 455, p. 894-902, 2008.
- KUSUMBE, A. P. *et al.* Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone. **Nature**, vol. 507, p. 323-328, 2014.
- LEE, T. H. *et al.* Differential time-course profiles of dopamine release and uptake changes induced by three dopamine uptake inhibitors. **Synapse (New York, N.Y.)**, vol. 41, n. 4, p. 301-10, 2001.
- LEIDERMAN, D. B. *et al.* Cocaine Rapid Efficacy Screening Trial (CREST): a paradigm for the controlled evaluation of candidate medications for cocaine dependence. **Addiction (Abingdon, England)**, vol. 100, p. 1-11, 2005.
- LEITE, R. O. *et al.* Gene-targeting of Phd2 improves tumor response to chemotherapy and prevents side-toxicity. **Cancer Cell**, vol. 22, n. 2, p. 263-77, 2012.
- LEWIN, G. R.; BARDE, Y. A. Physiology of the neurotrophins. **Annual Review of Neuroscience**, vol. 19, p. 215–221, 1996.
- LI, G. *et al.* Beneficial effect of fluoxetine treatment against psychological stress is mediated by increasing BDNF expression in selected brain areas. **Oncotarget**, vol. 8, n. 41, p. 69527-69537, 2017.
- LI, J. *et al.* Region-specific induction of FosB/ Δ FosB by voluntary alcohol intake: Effects of naltrexone. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, vol. 34, p. 1742-1750, 2010.
- LIESTER, M. B.; PRICKETT, J. I. Hypotheses regarding the mechanisms of ayahuasca in the treatment of addictions. **Journal of Psychoactive Drugs**, vol. 44, p. 200-208, 2012.
- MAJIC, T. *et al.* Peak experiences and the after glow phenomenon: when and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? **Journal of Psychopharmacology**, vol. 29, p. 241–253, 2015.

- MANEV, H. *et al.* Antidepressants alter cell proliferation in the adult brain *in vivo* and in neural cultures *in vitro*. **European Journal of Pharmacology**, vol. 411, p. 67–70, 2001.
- MANJI, H. K. *et al.* The cellular neurobiology of depression. **Nature Medicine**, vol. 7, n. 5, p. 541-547, 2001.
- MARTIN, T. Stalking the wild Lophophora. **Cactus and Succulent Journal**, vol. 80, n. 5, p. 222-228, 2008.
- MARTYNOWICZ, J. *et al.* Efficacy of guanabenz combination therapy against chronic Toxoplasmosis across multiple mouse strains. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, vol. 64, n. 9, p. 539, 2020.
- MCKENNA, D. J. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. **Pharmacology & Therapeutics**, vol. 102, n. 1, p. 111-129, 2004.
- MCKENNA, D. J. *et al.* Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and beta-carboline constituents of ayahuasca. **Journal of Ethnopharmacology**, vol. 10, n. 2, p. 195-223, 1984.
- MCKENNA, D. J. *et al.* The scientific investigation of Ayahuasca: a review of past and current research. **The Heffter Review of Psychedelic Research**, vol. 1, p. 65-77, 1998.
- MCLOAD, R. *et al.* Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the national collaborative Chicago-Based, congenital toxoplasmosis study. **Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, vol. 42, n. 10, 1383-1394, 2006.
- MELO JUNIOR, W. *et al.* Genotoxic evaluations of the hallucinogenic plant extract ayahuasca in Wistar rats. **International Journal of Phytomedicine**, vol. 8, p. 249-256, 2016.
- MELLO, S. M. *et al.* Effect of ritualistic consumption of Ayahuasca on hepatic hunction in chronic users. **Journal of Psychoactive Drugs**, vol. 51, n. 1, p. 3-11, 2019.
- MENDES, K. D. S. *et al.* Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758–764, 2008.
- MESSEHAM, S. S. *et al.* The attenuating effects of plumbagin on pro-inflammatory cytokine expression in LPS-activated BV-2 microglial cells. **Journal of Neuroimmunology**, vol. 313, p. 129-137, 2017.
- MICALE, V. *et al.* Leading compounds for the validation of animal models of psychopathology. **Cell Tissue Research**, vol. 354, p. 309–330, 2013.

- MØLLER, R. S. *et al.* Truncation of the Down syndrome candidate gene DYRK1A in two unrelated patients with microcephaly. **American Journal of Human Genetics**, vol. 82, p. 1165–1170, 2008.
- MONTAZERI, M. *et al.* Drug Resistance in *Toxoplasma gondii*. **Frontiers in microbiology**, vol. 9, p. 2587, 2018.
- MONTGOMERY, S. A.; ASBERG M. A new depression scale designed to be sensitive to change". **British Journal of Psychiatry**, vol. 134, n. 4, p. 382–389, 1979.
- 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**, vol. 10, n. 1, p. 331, 2020
- MORALES-GARCIA, J. A. *et al.* The alkaloids of *Banisteriopsis caapi*, the plant source of the Amazonian hallucinogen Ayahuasca, stimulate adult neurogenesis *in vitro*. **Scientific reports**, vol. 7, n. 1, p. 5309, 2017.
- MORGAN, D. O. Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors. **Annual Review of Cell and Developmental Biology**, vol. 13, p. 261-291, 1997.
- MOTTA, L. G. *et al.* Maternal and developmental toxicity of the hallucinogenic plant-based beverage ayahuasca in rats. **Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)**, vol. 77, p. 143-153, 2018.
- MRENA, J. *et al.* MMP-2 but not MMP-9 associated with COX-2 and survival in gastric cancer. **Journal of Clinical Pathology**, vol. 59, n. 6, p. 618-23, 2006.
- MUI, E. J. *et al.* Triazine inhibits *Toxoplasma gondii* tachyzoites in vitro and in vivo. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, vol. 49, n. 8, 3463-3467, 2005.
- MULLER-TROMSEN, T. *et al.* Detecting depression in Alzheimer's disease: evaluation of four different scales. **Archives of Clinical Neuropsychology**, vol. 20, n. 2, p. 271–276, 2005.
- NAGAWAGA, Y. *et al.* Mitochondrial dysfunction and biotransformation of β -carboline alkaloids, harmine and harmaline, on isolated rat hepatocytes. **Chemico-biological Interactions**, vol. 188, n. 3, p. 393-403, 2010.
- NESSE, R. *et al.* Evolutionary Origins and Functions of the Stress Response System. In **Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior: Handbook of Stress**. Elsevier, p. 95-101, 2016.
- NESTLER, E. J. *et al.* Neurobiology of depression. **Neuron**, vol. 34, p. 13–25, 2002.

- NISHIMURA, W. *et al.* “MafA is critical for maintenance of the mature beta cell phenotype in mice.” **Diabetologia**, vol. 58, n. 3, p. 566-574, 2015.
- NOLLI, L. M. *et al.* Effects of the hallucinogenic beverage ayahuasca on voluntary ethanol intake by rats and on cFos expression in brain areas relevant to drug addiction. **Alcohol**, vol. 84, p. 67-75, 2020.
- OH, S. C. Update of adjuvant chemotherapy for resected gastric cancer. **Journal of Gastric cancer**, vol. 12, n. 1, p. 3–6, 2012.
- OLIVEIRA, C. D. *et al.* Maternal and developmental toxicity of ayahuasca in Wistar rats. **Birth Defects Research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology**, vol. 89, n. 3, p. 207–212, 2010.
- 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 & Behavior**, vol. 142, p. 28-36, 2015.
- OSÓRIO, F. L. *et al.* Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, vol. 37, n. 1, p. 13-20, 1999.
- OVERALL, J. E., GORHAM D. R. The brief psychiatric rating scale. **Psychological Reports**, vol. 10, p. 799-812, 1962.
- PALHANO-FONTES, F. *et al.* Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. **Psychological Medicine**, vol. 49, n., p. 655-663, 2019.
- PALPACUER, C. *et al.* Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. **Addiction** (Abingdon, England), vol. 113, n. 2, p. 220-237, 2018.
- PETIT-DEMOULIERE, B. *et al.* Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. **Psychopharmacology**, vol. 177, n. 3, p. 245-255, 2015.
- PFAU, W.; SKOG, K. Exposure to beta-carbolines norharman and harman. **Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, vol.802, n. 1, p. 115–126, 2004.

- PIC-TAYLOR, A. *et al.* Behavioural and neurotoxic effects of ayahuasca infusion (*Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis*) in female Wistar rat. **Behavioural Processes**, vol. 118, p. 102-110, 2015.
- PICTON, T. W. *et al.* Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, vol. 36, n. 2, p. 179-90, 1974.
- PSYCHOTRIA viridis. [S. l.], [s.d.]. Disponível em: <https://www.biodiversity4all.org/taxa/287466-Psychotria-viridis>. Acesso em: 21 ago. 2022.
- RAMASAMY, S. K. *et al.* Blood flow controls bone vascular function and osteogenesis. **Nature Communications**, vol. 7, p. 13601, 2016.
- RAU, Vet *et al.* Gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha 4 subunit knockout mice are resistant to the amnestic effect of isoflurane. **Anesthesia & Analgesia**, vol. 109, 1816-1822, 2009.
- RIBA, J. *et al.* Effects of ayahuasca on sensory and sensorimotor gating in humans as measured by P50 suppression and prepulse inhibition of the startle reflex, respectively. **Psychopharmacology**, vol. 165, n. 1, p. 18-28, 2002^b.
- RIBA, J. *et al.* Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. **Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics**, vol. 306, n. 1, p. 73–83, 2003.
- RIBA, J. *et al.* Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers. **Psychopharmacology**, vol. 154, n. 1, p. 85–95, 2001.
- RIBA, J. *et al.* Topographic pharmaco-EEG mapping of the effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca in healthy volunteers. **British Journal of Clinical Pharmacology**, vol. 53, n. 6, p. 613-628, 2002^a.
- RICH, S. M. *et al.* The origin of malignant malaria. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, vol. 106, n. 35, 14902-14907, 2009.
- ROSS, S. *et al.* Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. **Journal of Psychopharmacology**, vol. 30, p. 1165–1180, 2016.
- ROUSSEAU, C. G.; GREENE, S. F. Sigma receptors [σ Rs]: biology in normal and diseased states. **Journal of Receptor and Signal Transduction Research**, vol. 36, p. 327–388, 2016.

- RYOO, S. R. *et al.* DYRK1A-mediated hyperphosphorylation of Tau. A functional link between Down syn-drome and Alzheimer disease. **The Journal of Biological Chemistry**, vol. 282, n. 48, p. 34850–34857, 2007.
- SANCHES, R. F. *et al.* Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression: A SPECT Study. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, vol. 36, n. 1, p. 77-81, 2016.
- SANTARELLI, L. *et al.* Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. **Science (New York, N.Y.)**, vol. 301 (5634), p. 805-809, 2003.
- SANTOS, A.F.A. *et al.* Reproductive effects of the psychoactive beverage ayahuasca in male Wistar rats after chronic exposure. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, vol. 27, n. 3, p. 353–360, 2017.
- SANTOS, B. W. L. *et al.* “Biodiversity of β -Carboline Profile of *Banisteriopsis caapi* and Ayahuasca, a Plant and a Brew with Neuropharmacological Potential.” **Plants (Basel, Switzerland)**, vol. 9, n. 7, p. 870, 2020.
- 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 (Basel, Switzerland)**, vol. 27, n. 8, p. 2500, 2022.
- SANTOS, R. G. *et al.* Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca: a comparative study with d-amphetamine. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, vol. 31, n. 6, p. 717-726, 2011.
- SANTOS, R. G. *et al.* Effects of ayahuasca on psychometric measures of anxiety, panic-like and hopelessness in Santo Daime members. **Journal of Ethnopharmacology**, vol. 112, n. 3, p. 507-13, 2007.
- SAUCIER, C. *et al.* Endogenous serotonin-2A and -2C receptors in Balb/c-3T3 cells revealed in serotonin-free medium: desensitization and down-regulation by serotonin. **Biochemical Pharmacology**, vol. 56, n. 10, p. 1347-1357, 1998.
- SAWAOKA, H. *et al.* Cyclooxygenase inhibitors suppress angiogenesis and reduce tumor growth in vivo. **Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology**, vol. 79, n. 12, p. 1469-1477, 1999.

- SAYLOR, R. A. *et al.* Hippocampal serotonin dynamics in male and female mice: determining effects of acute escitalopram using fast scan cyclic voltammetry. **Frontiers in Neuroscience**, vol. 13, p. 362, 2019.
- SCHIMITT, K. C.; MAARTEN, E. A. R. Regulation of the dopamine transporter: aspects relevant to psychostimulant drugs of abuse. **Annals of the New York Academy of Sciences**, vol. 1187, p. 316-40, 2010.
- SCHMOLDT, A. *et al.* Digitoxin metabolism by rat liver microsomes. **Biochemical Pharmacology**, vol. 24, n. 17, p. 1639-1641, 1975.
- SCHULTES, R. E.; HOFMANN, A. Plantas de los dioses: Orígenes del uso de los alucinógenos **México: Fondo de Cultura Económica**, 1982.
- SCHWARZ, M. J. *et al.* Activities of extract and constituents of *Banisteriopsis caapi* relevant to parkinsonism. **Pharmacology Biochemistry Behavior**, vol. 75: p. 627-633, 2003.
- SEIFRITZ, E. *et al.* The 5-HT_{1A} agonist ipsapirone enhances EEG slow wave activity in human sleep and produces a power spectrum similar to 5-HT₂ blockade. **Neuroscience Letters**, vol. 209, n. 1, p. 41-44, 1999.
- SHAHINAS, D. *et al.* Harmine is a potent antimalarial targeting Hsp90 and synergizes with chloroquine and artemisinin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, vol. 56, n. 8, p. 4207-4213, 2012.
- SHAO, Y.; LE, W. Recent advances and perspectives of metabolomics-based investigations in Parkinson's disease. **Molecular neurodegeneration**, vol. 14, n. 1, p. 3., 2019.
- SHEN, H.W. *et al.* Psychedelic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine: metabolism, pharmacokinetics, drug interactions, and pharmacological actions. **Current Drug Metabolism**, vol. 11, p. 659–666, 2010.
- SHIRAYAMA, Y. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. **The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience**, vol. 22, n. 8, p. 3251–3261, 2002.
- SIUCIAK, J. A. *et al.* Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). **Pharmacology Biochemistry & Behavior**, vol. 56, p. 131–137, 1997.
- SMITH, R. L. *et al.* Agonist properties of N, N-dimethyltryptamine at 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} serotonin receptors. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, vol. 61, p.323–330, 1998.

- SPROUSE, J. S.; AGHAJANIAN, G.K. Electrophysiological responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT1A and 5-HT1B agonists. **Synapse** vol. 1, n. 1, 3-9, 1987.
- STOCKER, R. Dietary and pharmacological antioxidants in atherosclerosis. **Current Opinion in Lipidology**, vol.10, p. 589–597, 1999.
- STOCKER, R.; KAENEY, J. F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. **Physiological Reviews**, vol. 84, n. 4, p. 1381–1478, 2004.
- STOCKERT, J. C. *et al.* Tetrazolium salts and formazan products in Cell Biology: Viability assessment, fluorescence imaging, and labeling perspectives. **Acta Histochemical**, vol. 120, n. 3, p. 159-167, 2018.
- STOFFEL, M. *et al.* Localization of human homeodomain transcription factor insulin promoter factor 1 (IPF1) to chromosome band 13q12.1. **Genomics**, vol. 28, n. 1, 125-126, 1995.
- STRASSMAN, R. J.; QUALLS, C. R. Dose-response study of N, N-dimethyltryptamine in humans, I. Neuroendocrine, autonomic and cardiovascular effects. **Archives of General Psychiatry**, vol., 51, p. 85-97, 1994.
- SU, T. P. *et al.* When the endogenous hallucinogenic trace amine N, N-dimethyltryptamine meets the sigma-1 receptor. **Science Signaling**, vol. 2, p. 12, 2009.
- SUN, W. H. *et al.* Expression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in gastric carcinoma and its correlation with angiogenesis. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, vol. 35, n. 12, p. 707-713, 2005.
- SWERDLOW, N.R., GEYER, M. A. Neurophysiology and neuropharmacology of short lead interval startle modification. In: DAWSON, M. E., *et al.* Startle modification: implications for neuroscience, cognitive science and clinical science. **Cambridge University Press, Cambridge**, p. 114–133, 1999.
- SWERDLOW, N.R. *et al.* Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. **Psychopharmacology**, vol. 156, p. 194–215, 2001.
- TASCON, M. *et al.* Fast determination of harmala alkaloids in edible algae by capillary electrophoresis mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, 2015, vol. 407, p. 3637-3645, 2015.
- TAVES, M. D. *et al.* Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: evidence for local synthesis, regulation, and function. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, vol. 301, n. 1, E. 11-24, 2011.

- TICE, R. R. *et al.* Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, vol. 35, n. 3, p. 206-221, 2000.
- TOMLINSON, R. E.; SILVA, M. J. Skeletal Blood Flow in Bone Repair and Maintenance. **Bone Research**, vol. 1, n. 4, p. 311-322, 2013.
- TSUJIMOTO, Y. *et al.* Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t (14;18) chromosome translocation. **Science (New York, N.Y.)**, vol. 226, n. 4678, p. 1097-1099, 1984.
- TSURIMOTO, T. PCNA, a multifunctional ring on DNA.” **Biochimica et Biophysica Acta**, vol. 1443, n. 1-2, p. 23-39, 1998.
- UHLEMANN, A. C.; KRISHNA, S. Antimalarial multi-drug resistance in Asia: mechanisms and assessment. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, vol. 295, p. 39-53, 2005.
- USBAY, I.T., OGLESBY, M.W. Nitric oxide and substance dependence. **Neuroscience Biobehavioral Reviews**, vol. 25, p. 43–52, 2001.
- VANNIER-SANTOS, M.A., *et al.* Leishmanial protein kinase C modulates host cell infection via secreted acid phosphatase. **European Journal of Cell Biology**, vol. 67, n. 2, p. 112–119, 1995.
- VOLLENWEIDER, F. X. *et al.* Opposite effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on sensorimotor gating in rats versus healthy humans. **Psychopharmacology**, vol. 143, p. 365–372, 1999.
- WANG, L. *et al.* Human type H vessels are a sensitive biomarker of bone mass. **Cell death & disease**, vol. 8, n. 5, p. 2760, 2017.
- WANG, P. *et al.* A high-throughput chemical screen reveals that harmine-mediated inhibition of DYRK1A increases human pancreatic beta cell replication. **Nature Medicine**, vol. 21, n. 4, p. 383-388, 2015.
- WENG, T. Y. *et al.* Roles of sigma-1 receptors on mitochondrial functions relevant to neurodegenerative diseases. **Journal of Biomedical Science**, vol. 24, p. 74, 2017.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, Guidelines for the Treatment of Malaria. 2. ed. 2010.
- WORLD MALARIA REPORT 2021. [S. l.], 6 dez. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021>. Acesso em: 7 ago. 2022.
- XIE, H. *et al.* PDGF-BB secreted by preosteoclasts induces angiogenesis during coupling with osteogenesis. **Nature Medicine**, vol. 20, n. 11, p. 1270-1278, 2014.

- YANG, M. *et al.* MiR-497 approximately 195 cluster regulates angiogenesis during coupling with osteogenesis by maintaining endothelial Notch and HIF-1 alpha activity. **Nature Communications**, vol. 8, p. 16003, 2017.
- YONEZAWA, T. *et al.* Harmine, a β -carboline alkaloid, inhibits osteoclast differentiation and bone resorption in vitro and in vivo. **European Journal of Pharmacology**, vol. 650, n. 2-3, p. 511-518, 2011.
- YOUNG, R. C. *et al.* A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. **British Journal of Psychiatry**, vol.133, n.5, p. 429–35, 1978.
- YU, A. M. *et al.* Contribution of individual cytochrome P450 isozymes to the O-demethylation of the psychotropic beta-carboline alkaloids harmaline and harmine. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, vol. 305, n. 1, p. 315-322, 2003.
- ZHANG, H. *et al.* Harmine induces apoptosis and inhibits tumor cell proliferation, migration and invasion through down-regulation of cyclooxygenase-2 expression in gastric cancer. **Phytomedicine: International Journal Of Phytotherapy And Phytopharmacology**, vol. 21, n. 3, p. 348-355, 2014.

ANEXO

Resumo dos 36 estudos incluídos na revisão bibliográfica

Autores	Ano	Estudo	Título	Principais achados
Riba <i>et al.</i>	2002	Humanos	Effects of ayahuasca on sensory and sensorimotor gating in humans as measured by P50 suppression and prepulse inhibition of the startle reflex, respectively	A ayahuasca levou a um efeito decremental do <i>gating</i> sensorial e nenhum efeito distinto no <i>gating</i> sensório-motor.
Arıcıoglu-Kartal <i>et al.</i>	2003	<i>in vivo</i>	Effects of harman and harmine on naloxone-precipitated withdrawal syndrome in morphine-dependent rats	Harmana e harmina demonstraram efeitos benéficos sobre a síndrome de abstinência de morfina.
Riba <i>et al.</i>	2003	Humanos	Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics	Aumento significativo da pressão arterial diastólica pela ayahuasca.

Autores	Ano	Estudo	Título	Principais achados
Di Giorgio <i>et al.</i>	2004	<i>in vitro</i>	In vitro activity of the β -carboline alkaloids harmine, harmine, and harmaline toward parasites of the species <i>Leishmania infantum</i>	A harmalina exerceu forte atividade antileishmania contra a forma amastigota da <i>L. infantum</i> . A harmine e a harmina exibiram atividade antiproliferativa moderada em monócitos humanos e exerceram atividade antileishmania fraca.
Berrougui <i>et al.</i>	2006	<i>in vitro</i>	Protective effects of <i>Peganum harmala L.</i> extract, harmine and harmaline against human low-density lipoprotein oxidation	Harmalina apresentou capacidade antioxidante marcadamente maior que a harmina na capacidade de eliminar radicais livres e inibir a agregação da proteína LDL provocada pela oxidação.
Santos <i>et al.</i>	2007	Humanos	Effects of ayahuasca on psychometric measures of anxiety, panic-like and	Usuários da ayahuasca pontuaram mais baixo nas escalas para estados

Autores	Ano	Estudo	Título	Principais achados
			hopelessness in Santo Daime members	relacionadas ao pânico e desesperança.
Barbanoj <i>et al.</i>	2008	Humanos	Daytime Ayahuasca administration modulates REM and slow-wave sleep in healthy volunteers	A ayahuasca inibe o sono REM, diminuindo sua duração.
Fortunato <i>et al.</i>	2009	<i>in vivo</i>	Acute harmine administration induces antidepressive-like effects and increases BDNF levels in the rat hippocampus	A harmina aumentou de forma aguda os níveis de BDNF no hipocampo.
Göckler <i>et al.</i>	2009	<i>in vitro</i>	Harmine specifically inhibits protein kinase DYRK1A and interferes with neurite formation	A harmina inibiu a fosforilação do substrato DYRK1A, possuindo um possível papel na regulação da formação de neuritos.
Fortunato <i>et al.</i>	2010	<i>in vivo</i>	Chronic administration of harmine elicits antidepressant-like effects and increases BDNF levels in rat hippocampus	A harmina aumentou de forma crônica os níveis de BDNF no hipocampo.

Autores	Ano	Estudo	Título	Principais achados
Oliveira <i>et al.</i>	2010	<i>in vivo</i>	Maternal and developmental toxicity of ayahuasca in Wistar rats	Existe um risco de toxicidade dose-dependente materna e de desenvolvimento após a exposição à ayahuasca.
Dos Santos <i>et al.</i>	2011	Humanos	Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca	Efeito modulador dependente do tempo na imunidade mediada por células.
Das Shahinas <i>et al.</i>	2012	<i>in vitro</i>	Harmine is a potent antimalarial targeting Hsp90 and synergizes with chloroquine and artemisinin	A harmina inibiu o domínio de ligação de ATP da Hsp90 do <i>Plasmodium falciparum</i> , indicando um possível sinergismo com a cloroquina e a artemisinina.
Castro-Neto <i>et al.</i>	2013	<i>in vivo</i>	Changes in aminoacidergic and monoaminergic neurotransmission in the hippocampus and amygdala of rats after ayahuasca ingestion	A ayahuasca provocou um aumento da liberação de aminoácidos inibitórios pelo hipocampo e aumento da taxa de utilização de monoaminas pela amígdala.

Autores	Ano	Estudo	Título	Principais achados
Brierley; Davidson	2013	<i>in vivo</i>	Harmine augments electrically evoked dopamine efflux in the nucleus accumbens shell	A harmina aumenta o efluxo de DA através de um mecanismo dependente do receptor 5-HT(2A) pré-sináptico, específico da concha do núcleo accumbens.
Zhang <i>et al.</i>	2014	<i>in vitro</i> <i>in vivo</i>	Harmine induces apoptosis and inhibits tumor cell proliferation, migration and invasion through down-regulation of cyclooxygenase-2 expression in gastric cancer	A harmina inibiu significativamente a proliferação celular, migração e induziu a apoptose <i>in vivo</i> . <i>In vivo</i> , inibiu o crescimento tumoral. Também inibiu a expressão de COX-2, PCNA, Bcl-2 e MMP-2.
Pic-Taylor <i>et al.</i>	2015	<i>in vivo</i>	Behavioural and neurotoxic effects of ayahuasca infusion	A ayahuasca provocou ativação neuronal nos sistemas envolvidos com a intercepção e o processamento emocional.

Autores	Ano	Estudo	Título	Principais achados
Oliveira-Lima <i>et al.</i>	2015	<i>in vivo</i>	Effects of ayahuasca on the development of ethanol-induced behavioral sensitization	A ayahuasca mostrou alta sensibilidade em prevenir o desenvolvimento de sensibilização comportamental induzida por etanol.
Wang <i>et al.</i>	2015	<i>in vivo</i>	A high-throughput chemical screen reveals that harmine-mediated inhibition of DYRK1A increases human pancreatic beta cell replication	A harmina demonstrou um potencial efeito terapêutico na terapia da diabetes humana.
Dakic <i>et al.</i>	2016	<i>in vitro</i>	Harmine stimulates proliferation of human neural progenitors	A harmina aumenta a proliferação de progenitores neurais e inibe a DYRK1A
Sanches <i>et al.</i>	2016	Humanos	Antidepressant effects of a single dose of Ayahuasca in patients with recurrent depression	A ayahuasca aumentou a perfusão sanguínea no núcleo accumbens esquerdo, ínsula direita e região subgenual esquerda.

Autores	Ano	Estudo	Título	Principais achados
Melo Junior <i>et al.</i>	2016	<i>in vivo</i>	Genotoxic evaluations in Wistar rats of the hallucinogenic plant extract ayahuasca	A ayahuasca possui baixa genotoxicidade.
Santos <i>et al.</i>	2017	<i>in vivo</i>	Reproductive effects of the psychoactive beverage ayahuasca in male Wistar rats after chronic exposure	Doses maiores de ayahuasca provocaram diminuição de consumo de ração, aumento do peso do estômago e do cérebro, aumento de testosterona sérica total, diminuição do tempo de trânsito espermático e diminuição das reservas espermáticas na cauda do epidídimo.
Molares- Garcia <i>et al.</i>	2017	<i>in vitro</i>	The alkaloids of <i>Banisteriopsis caapi</i> , the plant source of the Amazonian hallucinogen ayahuasca, stimulate adult neurogenesis in vitro	A harmina, o THH, a harmalina e o harmol estimularam a neurogênese adulta <i>in vitro</i> .

Autores	Ano	Estudo	Título	Principais achados
Galvão <i>et al.</i>	2018	Humanos	Cortisol modulation by ayahuasca in patients with treatment resistant depression and healthy controls	A ayahuasca modulou os níveis de cortisol salivar em voluntários saudáveis e depressivos.
Andrade <i>et al.</i>	2018	<i>in vivo</i>	Exposure to ayahuasca induces developmental and behavioral alterations on early life stages of zebrafish	Doses altas de ayahuasca causaram anomalias de desenvolvimento nos embriões, atraso na eclosão, perda de equilíbrio, edema, acúmulo de glóbulos vermelhos.
Motta <i>et al.</i>	2018	<i>in vivo</i>	Maternal and developmental toxicity of the hallucinogenic plant-based beverage ayahuasca in rats	Altas doses de ayahuasca são tóxicas para o desenvolvimento fetal.
Huang <i>et al.</i>	2018	<i>in vitro</i>	Harmine enhances type H vessel formation and prevents bone loss in ovariectomized mice	A harmina suprime a formação de osteoclastos e promove a angiogênese induzida por pré-osteoclastos.

Autores	Ano	Estudo	Título	Principais achados
Palhano-Fontes <i>et al.</i>	2019	Humanos	Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial	A ayahuasca gerou efeitos antidepressivos significativos.
Mello <i>et al.</i>	2019	Humanos	Effect of ritualistic consumption of ayahuasca on hepatic function in chronic users	O consumo crônico da ayahuasca não afeta a função hepática.
Nolli <i>et al.</i>	2020	<i>in vivo</i>	Effects of the hallucinogenic beverage ayahuasca on voluntary ethanol intake by rats and on cFos expression in brain areas relevant to drug addiction	A ayahuasca diminuiu a expressão de cFos na região do córtex orbital medial e aumentou a expressão no núcleo accumbens.
Morales Garcia <i>et al.</i>	2020	<i>in vivo</i> <i>in vitro</i>	N, N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea ayahuasca, regulates adult	O DMT ativa o principal nicho neurogênico adulto da zona subgranular do hipocampo, regulando a proliferação de células-

Autores	Ano	Estudo	Título	Principais achados
			neurogenesis in vitro and in vivo	tronco neurais e a migração de neuroblastos.
Katchborian-Neto <i>et al.</i>	2020	<i>in vitro</i>	Neuroprotective potential of ayahuasca and untargeted metabolomics analyses: applicability to Parkinson's disease	Doses baixas de ayahuasca, extratos de <i>B. caapi</i> e <i>P. viridis</i> , frações hidroalcólicas e harmina exibiram um perfil de neuroproteção.
Colaço <i>et al.</i>	2020	<i>in vivo</i>	Correction to: Toxicity of ayahuasca after 28 days daily exposure and effects on monoamines and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain of Wistar rats	A ayahuasca aumentou os níveis de BDNF no hipocampo e os níveis de dopamina e serotonina no cérebro sem hipocampo.
Alomar <i>et al.</i>	2021	<i>in vitro</i>	<i>in vitro</i> effect of harmine alkaloid and its N-methyl derivatives against <i>Toxoplasma gondii</i>	A harmina, 2-metil-harmina e 9-metil-harmina exerceram efeitos diretos sobre a capacidade de invasão/replicação do <i>Toxoplasma gondii</i> , efeitos esses principalmente

Autores	Ano	Estudo	Título	Principais achados
				observados com a 9-metil-harmina.
Santos <i>et al.</i>	2022	<i>in vitro</i>	Components of <i>Banisteriopsis caapi</i> , a plant used in the preparation of the psychoactive ayahuasca, induce anti-Inflammatory effects in microglial cells	Os componentes da <i>B. caapi</i> reduziram a produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células microgliais, evidenciando o potencial anti-inflamatório desses componentes que podem ser explorados no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas.