

Eficácia terapêutica da ayahuasca em pacientes com transtornos mentais baseada em estudos clínicos: uma revisão integrativa

Therapeutic efficacy of ayahuasca in patients with mental disorders based on clinical studies: an integrative review

Eficacia terapéutica de la ayahuasca en pacientes con trastornos mentales basada en estudios clínicos: una revisión integradora

Recebido: 19/02/2022 | Revisado: 28/02/2022 | Aceito: 09/03/2022 | Publicado: 16/03/2022

Alexandre Machado de Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5848-2936>

Faculdade Santíssima Trindade, Brasil

E-mail: alexandremachadodemoura@gmail.com

Marcela Barboza de Melo Aragão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2546-849X>

Faculdade Santíssima Trindade, Brasil

E-mail: marcela-aragao@hotmail.com

Dário César de Oliveira Conceição

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0543-2764>

Faculdade Santíssima Trindade, Brasil

E-mail: dariodeoliveira89@gmail.com

Karoline Belém Seixas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2729-0653>

Faculdade Santíssima Trindade, Brasil

E-mail: karolinebelem@gmail.com

Resumo

Objetivo: Investigar evidências terapêuticas da Ayahuasca, que é uma bebida psicoativa obtida da decocção de duas plantas de origem amazônica: *Banisteriopsis caapi* (cipó Mariri) e *Psychotria viridis* (Chacrona), comprovadas em estudos clínicos controlados em pacientes com transtornos psiquiátricos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura focada em ensaios clínicos disponíveis nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (Pubmed-AdvancedSearch), Trip data base e Lilacs por meio dos descritores “Ayahuasca, tratamento”; “Ayahuasca, estudo clínico”; “Ayahuasca, tratamento psiquiátrico”. **Resultados:** Foram selecionados 8 artigos publicados entre 2015 e 2021. Seis estudos avaliaram o uso da Ayahuasca no tratamento do transtorno depressivo recorrente, e dois verificaram a relação entre a Ayahuasca e a redução do risco de suicídio em pacientes com depressão recorrente. A bebida apresentou efeitos antidepressivos rápidos e sustentados, melhorando sintomas de depressão, ligados ou não a pensamentos suicidas. **Considerações Finais:** Considerando os efeitos colaterais e o tempo necessário para a remissão dos sintomas dos tratamentos atuais, é preciso considerar o potencial de tratamentos alternativos e inovadores para pacientes que não se adaptam aos métodos convencionais. Os resultados demonstrados nesta pesquisa precisam ser replicados em estudos maiores, e com acompanhamento mais duradouro, para avaliar a eficácia e a segurança da substância a longo prazo.

Palavras-chave: Ayahuasca; Estudos clínicos; Transtornos psíquicos; Terapia.

Abstract

Objective: To investigate therapeutic evidence of Ayahuasca, which is a psychoactive drink obtained from the decoction of two plants of Amazonian origin: *Banisteriopsis caapi* (Miri vine) and *Psychotria viridis* (Chacrona), proven in controlled clinical studies in patients with psychiatric disorders. **Methodology:** This is an integrative literature review focused on clinical trials available in the electronic databases MEDLINE (Pubmed-AdvancedSearch), Trip data base and Lilacs using the descriptors “Ayahuasca, treatment”; “Ayahuasca, clinical study”; “Ayahuasca, psychiatric treatment”. **Results:** Eight articles published between 2015 and 2021 were selected. Six studies evaluated the use of Ayahuasca in the treatment of recurrent depressive disorder, and two investigated the relationship between Ayahuasca and reduced risk of suicide in patients with recurrent depression. The drink showed rapid and sustained antidepressant effects, improving symptoms of depression, linked or not to suicidal thoughts. **Final Considerations:** Considering the side effects and the time required for symptom remission of current treatments, it is necessary to consider the potential of alternative and innovative treatments for patients who do not adapt to

conventional methods. The results demonstrated in this research need to be replicated in larger studies, and with longer-term follow-up, to assess the long-term efficacy and safety of the substance.

Keywords: Ayahuasca; Clinical studies; Psychic disorders; Therapy.

Resumen

Objetivo: Investigar las evidencias terapéuticas de la Ayahuasca, que es una bebida psicoactiva obtenida de la decocción de dos plantas de origen amazónico: *Banisteriospis caapi* (Miri vine) y *Psychotria viridis* (Chacrona), comprobada en estudios clínicos controlados en pacientes con trastornos psiquiátricos. Metodología: Esta es una revisión integrativa de la literatura enfocada en los ensayos clínicos disponibles en las bases de datos electrónicas MEDLINE (Pubmed-AdvancedSearch), base de datos Trip y Lilacs utilizando los descriptores “Ayahuasca, tratamiento”; “Ayahuasca, estudio clínico”; “Ayahuasca, tratamiento psiquiátrico”. Resultados: Se seleccionaron ocho artículos publicados entre 2015 y 2021. Seis estudios evaluaron el uso de Ayahuasca en el tratamiento del trastorno depresivo recurrente, y dos investigaron la relación entre Ayahuasca y la reducción del riesgo de suicidio en pacientes con depresión recurrente. La bebida mostró efectos antidepresivos rápidos y sostenidos, mejorando los síntomas de depresión, ligados o no a pensamientos suicidas. Consideraciones Finales: Considerando los efectos secundarios y el tiempo requerido para la remisión de los síntomas de los tratamientos actuales, es necesario considerar el potencial de tratamientos alternativos e innovadores para pacientes que no se adaptan a los métodos convencionales. Los resultados demostrados en esta investigación deben replicarse en estudios más amplios y con un seguimiento a más largo plazo para evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo de la sustancia.

Palabras clave: Ayahuasca; Estudios clínicos; Trastornos psíquicos; Terapia.

1. Introdução

Plantas medicinais são usadas pelos seres humanos há séculos, no tratamento e prevenção das mais diversas patologias. O homem tem usado este recurso através da observação e experimentação, o que permitiu descobertas de atividades farmacológicas de plantas medicinais (Ioannides-Demos et al., 2010).

Fitoterápicos e plantas medicinais são aceitos mundialmente, sendo inclusive uma prática estimulada pela Organização Mundial de Saúde, principalmente na realidade de países em desenvolvimento. No Brasil, esta atividade é igualmente reconhecida, sendo inclusive regulamentada pela Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC). Publicada em 2006, ela oferece aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), a Fitoterapia. (Brasil, 2006). De acordo com Newman e Cragg (2016), 40% dos fármacos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) entre 1981 e 2014 foram desenvolvidos tendo como base, produtos naturais.

No Brasil, medicamentos fitoterápicos disponíveis, no geral, apresentam custo equivalente ou superior a medicamentos sintéticos, já que a produção dos fitoterápicos exige alto padrão de rigor técnico (Petrovick et al., 1997). Mesmo com todos os benefícios, é preciso observar que medicamentos a base de plantas são comumente conhecidos como produtos inofensivos, e essa informação precisa ser devidamente esclarecida para evitar riscos. Sobre o potencial para toxicidade, estes medicamentos, especialmente quando usados de forma indiscriminada, podem trazer riscos à saúde (Richardson & Henderson, 2007).

Levando em consideração que o uso popular, baseado apenas na tradição/experiência, não é garantia de segurança e eficácia, as atividades terapêuticas desses produtos precisam de estudos clínicos controlados e randomizados. Para os fitoterápicos, isso não ocorre com a mesma frequência que os medicamentos de origem sintética (Andreatini, 2000).

Tradicionalmente usada para fins religiosos e terapêuticos, a Ayahuasca é uma bebida psicoativa obtida através da decocção de duas plantas de origem amazônica: são utilizados o cipó da planta *Banisteriospis caapi* e as folhas do arbusto *Psychotria viridis*, conhecidas respectivamente como cipó Mariri e Chacrona. As principais moléculas relacionadas à sua atividade no sistema nervoso central são os alcalóides beta-carbolínicos harmina, harmalina e tetrahydroharmina e o derivado triptamínico N,N-dimetiltriptamina (DMT) (Santos et. al., 2016, 2013; Riba et. al., 2001, 2003).

Ayahuasca tem sido usada em rituais religiosos, de iniciação e curativos, especialmente no Brasil, Equador, Colômbia e Peru (Frecska et al., 2016). Nas últimas décadas cresceu o número de moradores de centros urbanos que procuram centros de

terapia que usam a bebida para a cura de problemas, como a depressão e a dependência química. O Brasil e o Peru são os países que contam com o maior número desses centros, que chegam a mais de 50 (Coutinho, 2013).

No desenvolvimento de novos medicamentos, a pesquisa de moléculas bioativas derivadas das plantas é necessária para desenvolver tratamentos alternativos aos que existem até o momento. Estudos clínicos na literatura com a Ayahuasca apresentam efeitos antidepressivos em pacientes com depressão recorrente. Essa resposta terapêutica tem sido atribuída à ação do DMT e as beta-carbolinas, que atuam de forma conjunta (Uthaug et. al., 2018). Investigações anteriores *in vitro* e *in vivo* já haviam relatado o potencial antidepressivo das beta-carbolinas isoladas (Fortunato et. al., 2010; Glennon et. al., 2000; Adell, Biggs & Myers, 1996).

Os rituais com a Ayahuasca provocaram um interesse público, o que colocou a bebida em foco de estudos na área acadêmica e científica, com o propósito de analisar os potenciais efeitos terapêuticos para a saúde mental. Estudos recentes com animais, estudos observacionais, e evidências clínicas preliminares indicam que a Ayahuasca e suas substâncias ativas têm efeito ansiolítico, antidepressivo, e propriedades que ajudam reduzir vícios (Santos et. al., 2007, 2016; Osório et. al., 2015; Sanches et. al., 2016)

Uma das psicopatologias mais comuns, a depressão tem sido um desafio para pacientes e profissionais de saúde. Entre 30 e 40% dos pacientes tratados com os antidepressivos disponíveis não apresentam remissão, o que leva ao agravamento da doença (Dubovsky, 2018; Machado-Vieira et. al., 2010). Sendo assim, tem ocorrido uma busca por novas alternativas de tratamento mais rápidos e potentes, como parece ser o caso de substâncias psicodélicas, como a Ayahuasca, o dietilamida do ácido lisérgico (LSD), a psilocibina e a mescalina (Witkin et.al., 2018; Pilkington, 2017).

Desta forma, levando em consideração a busca por tratamentos mais eficazes na área da psicofarmacologia e que a Ayahuasca vem apresentando efeitos terapêuticos positivos, o objetivo desta revisão de literatura é apresentar as evidências terapêuticas da Ayahuasca baseada em estudos clínicos em pacientes com transtornos psiquiátricos.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura relacionada aos ensaios clínicos (abertos, simples-cegos ou duplo-cegos) publicados em periódicos. Os manuscritos eram limitados ao inglês e/ou português. Estudos em animais, estudos experimentais em voluntários saudáveis, pôsteres, avaliações, cartas e casos relatórios foram excluídos. Apenas estudos clínicos relacionados à Ayahuasca e transtornos psiquiátricos ou estudos clínicos realizados em pacientes com diagnóstico de transtornos psiquiátricos foram incluídos.

A busca foi realizada em março de 2021, utilizando MEDLINE (Pubmed-AdvancedSearch), Trip data base e bases de dados Lilacs. Os termos de pesquisa utilizados em todos os bancos de dados foram: “Ayahuasca, tratamento”; “Ayahuasca, estudo clínico”; “Ayahuasca, tratamento psiquiátrico”.

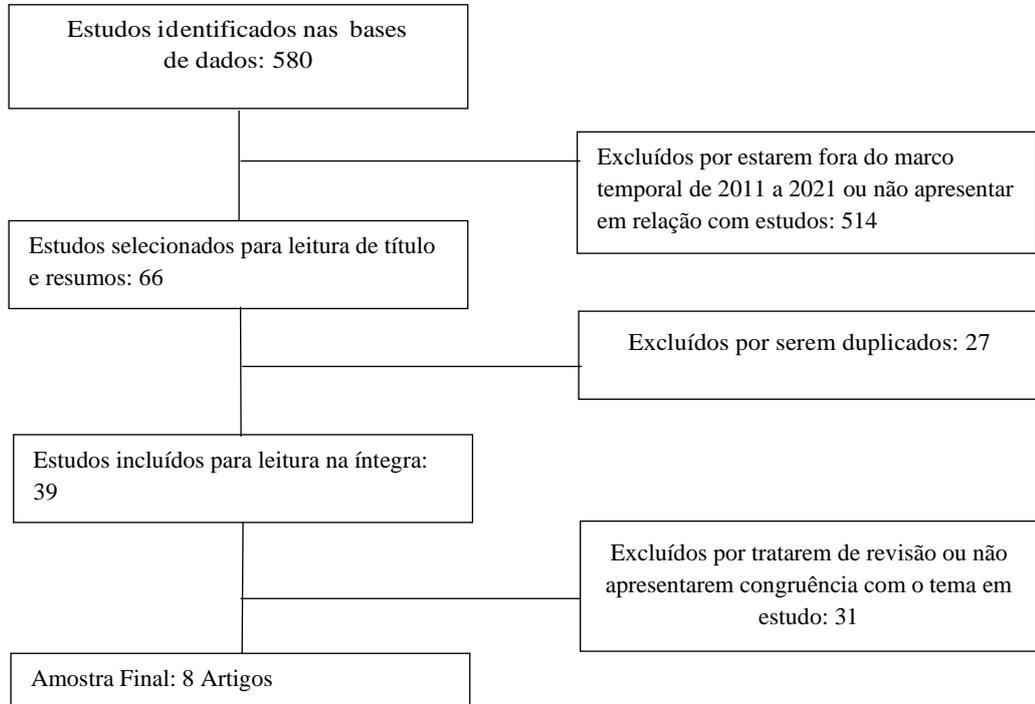
Restrição de data foi aplicada para artigos publicados nos últimos 10 anos. Na sequência, trabalhos duplicados foram removidos e selecionados por meio do título e resumo, os artigos de texto completo foram revisados de acordo com os critérios de elegibilidade conforme a metodologia proposta por Mendes (2008).

Detalhes do autor, data de publicação, tamanho da amostra, desenho do estudo, tipo de intervenção e protocolo de dosagem, formas de administração e os efeitos positivos observados foram detalhados.

A pesquisa bibliográfica resultou em 580 registros de banco de dados. A busca foi refinada para os artigos publicados nos últimos 10 anos, como total de 514 trabalhos excluídos. Após aplicação dos critérios de exclusão, 66 artigos foram selecionados para leitura de resumos e títulos. Destes 66 artigos, 27 foram eliminados por duplicação. 39 artigos de texto completo foram avaliados para elegibilidade. Na sequência, foi realizada uma análise para selecionar os estudos clínicos,

eliminando 31 artigos, de modo que 8 artigos foram incluídos nesta revisão de literatura. A sequência adotada na escolha dos artigos é mostrada na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção do estudo, Nazaré da Mata (PE) Brasil, 2022.



Fonte: Dados obtidos no estudo.

3. Resultados

Os estudos selecionados foram publicados entre 2015 e 2021. Em média, foram realizados com 39 voluntários, variando de 6 a 73 participantes, adultos, de ambos os gêneros. Nas pesquisas, a Ayahuasca foi utilizada em forma de chá (n=8). Os estudos com a Ayahuasca foram classificados de acordo com o tipo de estudo clínico e o transtorno psiquiátrico (Quadro 1).

Quadro 1: Síntese dos estudos avaliados quanto à eficácia terapêutica da Ayahuasca, Brasil, 2022.

Autores Ano	Design do estudo	Transtorno psiquiátrico	Número de participantes	Forma farmacêutica	Efeitos positivos
Palhano- Fontes et. al. 2018	Estudo randomizado controlado por placebo	Depressão resistente ao tratamento	29	Chá	Evidências de efeito antidepressivo rápido após uma única sessão de dosagem de Ayahuasca quando comparada com placebo. Melhorias nas escalas psiquiátricas no grupo Ayahuasca foram significativamente maiores do que aqueles do grupo placebo em todos os pontos de tempo (D1 a D7) após a dosagem.
Galvão et. al. 2018	Estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo	Depressão resistente ao tratamento	71	Chá	Foram observados aumentos agudos significativos no cortisol salivar nos grupos de Ayahuasca (C e MD), em comparação com os grupos de placebo (C e MD). Além disso, 48h após a sessão de dosagem (D2) com Ayahuasca, a resposta do cortisol salivar ao despertar dos pacientes é semelhante aos níveis detectados em controles saudáveis.
Zeifman et. al.2019	Ensaio clínico duplo- cego, de braço paralelo, randomizado controlado por placebo	Suicídio	29	Chá	Achados indicam que a Ayahuasca pode ter um impacto de ação rápida no suicídio (1 dia após a intervenção).
Galvão- Coelho et. Al 2020	Ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo	Depressão resistente ao tratamento	73	Chá	Pacientes e controles que receberam a Ayahuasca tiveram uma redução dos níveis de PCR e redução nos sintomas depressivos.
Almeida, et. al. 2019	Ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo usando um desenho de braço paralelo	Depressão resistente ao tratamento	73	Chá	Foram observados níveis mais elevados do Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em ambos os grupos (pacientes e controles) tratados com Ayahuasca, em comparação aos tratados com placebo. Além disso, pacientes tratados com Ayahuasca, e não com placebo, apresentaram correlação significativa negativa entre os níveis de BDNF e os escores de MADRS, o que indica melhora nos sintomas da depressão.
Osório et. al. 2015	Ensaio aberto realizado em uma unidade psiquiátrica de internação.	Depressão recorrente	6	Chá	Reduções estatisticamente significativas de até 82% nas pontuações depressivas foram observadas entre a linha de base e 1, 7 e 21 dias após a administração de Ayahuasca.
Sanches et. Al. 2016	Ensaio aberto realizado em uma unidade psiquiátrica de internação	Depressão recorrente	17	Chá	Efeitos antidepressivos rápidos e sustentados. Aumento da perfusão de sangue no núcleo accumbens, ínsula e área subgenual, regiões do cérebro envolvidas na regulação do humor e estados emocionais.
Zeifman et. al. 2020	Ensaio aberto realizado em uma unidade psiquiátrica de internação	Depressão resistente ao tratamento e risco de suicídio	17	Chá	Diminuição na tendência suicida aguda (40, 80,140 e 180 min após a administração) e pós-agudas sustentadas (1, 7, 14 e 21 dias após a administração).

Fonte: Dados obtidos no estudo.

Dos oito trabalhos selecionados, cinco são estudos clínicos randomizados, realizados entre 2018 e 2020, os quais abordam pesquisas que comparam a Ayahuasca com o placebo no tratamento de distúrbios psiquiátricos, além de demonstrar mudanças que a bebida causou em biomarcadores no organismo humano. Três são ensaios abertos que investigam os efeitos da Ayahuasca em doenças psiquiátricas.

A maioria dos estudos obtidos (n=6) avaliaram o uso da Ayahuasca no tratamento do transtorno depressivo recorrente. Trata-se de uma condição, complexa com padrões de persistência, remissão e recidiva, e tem uma alta probabilidade de recorrência (SKODOL et. al., 2011). Em todos os estudos, foi utilizada apenas uma dose da Ayahuasca. Os resultados encontrados foram positivos, sendo observado redução dos efeitos depressivos após o uso da Ayahuasca de forma rápida e sustentada (até 21 dias após o tratamento). Em alguns estudos houve, além de acompanhamento dos sintomas através da Escala de Avaliação de Depressão Montgomery – Åsberg (MADRS), avaliação de parâmetros fisiológicos que coincidem com a

melhoria dos parâmetros psíquicos (Almeida et. al., 2019; Galvão et. al., 2018; Galvão-coelho et. al., 2020; Osório et. al., 2015; Palhano-Fontes et. al., 2018; Sanches et. al., 2016).

Dois trabalhos tiveram como foco verificar a Ayahuasca e o indício de redução do risco de suicídio em pacientes com depressão recorrente. O suicídio atualmente se apresenta como um problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de morte prematura, causando quase um milhão de mortes anualmente (Who, 2014). Ambos os estudos encontraram resultados positivos para a melhora na tendência suicida. No estudo de Zeifman e colaboradores em 2019, a Ayahuasca levou à diminuição na tendência suicida, que são sustentadas de 1 a 7 dias após a administração. Na pesquisa publicada em 2020 por Zeifman e equipe, houve diminuição da tendência suicida na fase aguda (com efeito mais significativo 180 minutos após administração) e pós aguda (com diminuição na tendência suicida entre a linha de base e todos os pontos de tempo: 1, 7, 14 e 21 dias). Além disso, mudanças positivas na depressão não relacionada ao suicídio foram observadas (ítems 0 a 9 na escala MADRS).

4. Discussão

A Ayahuasca é uma bebida originária da região amazônica com propriedades psicodélicas. Utilizada há muitos anos para fins religiosos e terapêuticos, a planta auxilia no tratamento de pacientes com problemas relacionados à depressão e abuso de substâncias psicoativas. Por conta da atividade benéfica na saúde e bem-estar baseada na cultura popular, a Ayahuasca é alvo de estudos como um novo agente farmacológico, com potencial terapêutico para reduzir os sintomas de transtornos psíquicos (Labate & Jungaberle, 2011; Labate et. al., 2009). Estudos na literatura também apontam a Ayahuasca como possível alternativa para tratar sintomas de ansiedade, transtornos afetivos e de humor e consumo problemático de substâncias, como álcool, tabaco e cocaína (Thomas et. al., 2013; Vollenweider & Kometer 2010).

4.1 Evidência farmacológica da Ayahuasca baseada em estudos clínicos

Na América Latina, há uma grande variedade de plantas medicinais com efeitos psicotrópicos, usados em rituais em diferentes culturas (Mckenna et. al., 1998; Carlini, 2003). Entre as substâncias naturais que são originárias de plantas medicinais capazes de alterar o estado de consciência, está uma classe de moléculas: as indolaminas, como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), a psilocibina, psilocina, bufetamina ou dimetilserotonina, N-N-dimetiltriptamina (DMT), harmina, harmalina, entre outros alcaloides. O DMT, harmina e harmalina são encontradas na Ayahuasca (Mckenna et. al., 1998; Carlini 2003; Callaway 2005).

O conhecimento popular sobre plantas medicinais pode fornecer bases para novas descobertas científicas. No entanto, dados farmacológicos e toxicológicos sobre plantas medicinais, a exemplo da Ayahuasca, ainda são limitados. Deve-se entender que nem sempre o uso tradicional de uma planta por centenas de anos estabelece a sua segurança, pois formas sutis e crônicas de toxicidade podem ter passado despercebidas por gerações anteriores. Desta maneira, estudos clínicos se tornam necessários para originar novos conhecimentos sobre as propriedades terapêuticas e segurança (Newall et al., 2002).

4.2 Ayahuasca e seus efeitos terapêuticos baseado em estudos clínicos

Preparada com o arbusto de *Psychotria viridis* e o cipó *Banisteriopsis caapi*, a Ayahuasca contém N, N-dimetiltriptamina (DMT), um agonista do receptor serotoninérgico 2A, além de alcalóides β -carbolínicos, como harmina, harmalina e tetrahydroharmina. Estes funcionam como inibidores da monoaminoxidase (MAO) permitindo que o DMT alcance o sistema nervoso central por um período prolongado de tempo. Isto leva a alterações na percepção e integração sensorial e à indução de um estado de consciência altamente alterado (Mckenna 2004; Palhano-Fontes et. al. 2018; Riba et. al. 2001; Tupper, 2008).

Alguns estudos clínicos também avaliaram efeitos fisiológicos da Ayahuasca no corpo humano. Santos e colaboradores, (2011a), compararam os efeitos autonômicos, neuroendócrinos e imunológicos da Ayahuasca com a d-*amfetamina*. 10 voluntários participaram de 3 sessões experimentais com pelo menos uma semana de intervalo entre elas. Foram mensurados e avaliados os efeitos subjetivos, atividade elétrica cerebral (EEG), medidas autonômicas, medidas neuroendócrinas, subpopulações de linfócitos e níveis de DMT no plasma. Os resultados mostraram que a Ayahuasca induziu modificações autonômicas, neuroendócrinas e nos parâmetros imunológicos relevantes. Os efeitos subjetivos incluíram ativação do tipo estimulante, humor positivo e efeitos somáticos além de modificações perceptivas, mudanças nos processos de pensamento e conteúdo, comprometimento aumentado e labilidade emocional aumentada.

Estudos desenvolvidos por Santos e colaboradores, (2011b), avaliaram a farmacologia da Ayahuasca em duas doses repetidas. Desta vez, 9 participantes receberam cápsulas liofilizadas contendo Ayahuasca ou placebo. Duas doses foram administradas com um intervalo de 4 horas. e depois passaram por avaliação subjetiva, neurofisiológicas (EEG), cardiovasculares, autonômicas, neuroendócrinas, subpopulações de linfócitos e níveis plasmáticos de DMT. Houve aumento de efeitos psicotrópicos e modificações perceptivas. A atividade elétrica cerebral espontânea foi maior após a segunda dose. Variáveis cardiovasculares, no entanto, não apresentaram aumento após a segunda dose, apesar de ter aumentado as pressões sistólica e diastólica em relação ao placebo. Houve aumento da temperatura, e aumento do diâmetro pupilar. Efeitos auditivos foram maiores após a segunda dose, assim como os efeitos somáticos desagradáveis. Foram observados ainda aumentos na prolactina e cortisol, sendo mais significativos na segunda dose do que na primeira. Houve diminuição do Hormônio do Crescimento (GH) após a segunda dose. Quanto aos efeitos imunomoduladores, células CD4 foram diminuídas e células NK elevadas, em comparação com o placebo.

4.3 Ayahuasca e seus efeitos nos transtornos psiquiátricos

Sendo complexas e multifatoriais, as doenças psíquicas têm tratamentos igualmente complexos. O tratamento farmacológico é uma parte importante do processo, mas para ser bem-sucedido, há uma série de entraves que precisam ser superados. Efeitos colaterais, tempo prolongado de tratamento e tempo elevado de resposta das drogas usadas, podem levar ao abandono do tratamento prescrito (Balon 2002; Zajecka 2000; Linden et. al., 2000). Linden et al., (2000), em um estudo com mais de 15.000 pacientes tratados com fluoxetina, observou que 32,9% dos pacientes interromperam o tratamento no período de observação, sendo que 3% desses tinham como razão os efeitos colaterais percebidos nos primeiros 15 dias e 13,2%, os eventos adversos ocorridos nos primeiros 20 dias. Neste contexto, são importantes as pesquisas com alternativas farmacológicas para estes transtornos. A Ayahuasca aparece como uma destas alternativas, uma vez que vem apresentando resultados positivos e com efeito rápido. (Almeida et. al., 2019; Galvão et. al., 2018; Galvão-Coelho et. al., 2020; Osório et. al., 2015; Palhano-Fontes et. al., 2018; Sanches et. al., 2016; Zeifman et. al., 2019, 2020).

Estudos observacionais na literatura indicam que a Ayahuasca pode trazer benefícios à saúde mental. Em um estudo com 57 participantes realizado em 2018, Uthaug e colaboradores concluíram que as avaliações de depressão e estresse diminuíram significativamente após a cerimônia com Ayahuasca e essas mudanças persistiram por pelo menos 4 semanas. Houve ainda melhora no pensamento convergente, e satisfação com a vida. Em 2012, Bouso e colaboradores, por sua vez, avaliaram personalidade, atitudes de vida, saúde mental e o desempenho neuropsicológico em usuários de Ayahuasca, comparando-os a não usuários com idade e estilo de vida semelhantes (grupo controle). A conclusão obtida foi que, em relação aos grupos controle, os usuários de Ayahuasca apresentaram menor presença de sintomas psicopatológicos, melhor desempenho em testes neuropsicológicos, pontuaram mais alto em espiritualidade e mostraram melhor adaptação psicossocial.

A administração da Ayahuasca mostrou efeitos positivos em todos os estudos selecionados nesta revisão. Em todos os trabalhos, a bebida foi disponibilizada em apenas uma sessão, e depois os efeitos observados. Nos seis estudos em que os

pacientes eram portadores de depressão, ela apresentou efeitos antidepressivos rápidos e sustentados. Houve melhoria nas escalas psiquiátricas, ação estimulante, humor positivo, modificações perceptivas, mudança nos processos de pensamento. Além disso, houve também achados que mostram efeitos fisiológicos que corroboram os efeitos psíquicos: aumento do cortisol salivar, aumento nos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), redução nos níveis de proteína C reativa (PCR) e aumento da perfusão sanguínea em regiões do cérebro responsáveis pela regulação do humor. (Palhano Fontes et. al., 2018; Galvão et. al. 2018; Galvão-Coelho et. al., 2020; Almeida et. al., 2019; Osório et. al., 2015; Sanches et. al., 2016)

Nos estudos que avaliaram os participantes em relação à tendência suicida, os resultados foram semelhantes. Nos dois estudos houve diminuição da tendência suicida, embora em um deles a diferença entre os participantes que receberam a Ayahuasca e os que receberam placebo não tenha sido significativamente expressiva, o que pode indicar importância dos fatores não farmacológicos. (Zeifman et. al., 2019; 2020)

4.4 Ayahuasca e seus efeitos Antidepressivos

A depressão é uma condição extremamente comum, com uma prevalência anual de 3-11% na população, sendo 2 a 3 vezes mais frequente em mulheres. É uma doença complexa e multifatorial que está associada à deficiência e redução da qualidade de vida. O transtorno depressivo, nas suas diversas formas, acarreta em dificuldades econômicas e sociais significativas, tem um impacto negativo na saúde geral, e está relacionado com o surgimento de várias outras patologias (Hoge et. al., 2002; Van Gool et. al., 2003; Patten et. al., 2008; Fleck et. al., 2009).

Apesar de existirem outros tipos de abordagens, medicamentos ainda são a estratégia de tratamento mais comum para a depressão (Gartlehner et. al., 2011). Atualmente, as classes de fármacos disponíveis para o tratamento da depressão são: inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), tríciclicos (ADTs), inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina, Inibidores de recaptura de 5-HT e antagonistas ALFA-2 (IRSA), Inibidores seletivos de recaptação de norepinefrina (ISRN), Inibidores seletivos de recaptura de dopamina (ISRD), e Antidepressivo noradrenérgico e específico serotoninérgico (ANES). Na fase inicial, os mais usados são ISRS e tricíclicos. O plano de tratamento inclui uma fase inicial de 2 a 3 semanas, nas quais pode haver abandono de tratamento por conta do tempo necessário para adaptação do organismo e início da remissão dos sintomas. Sob esta perspectiva, fármacos com potencial para ação mais rápida, como parece ser o caso das substâncias presentes na Ayahuasca, seriam de grande importância em casos onde há necessidade de melhora imediata, seja pela gravidade da doença, ou para prevenção de consequências dela, como o suicídio (Karasu et. al., 2000; Sadock, 2007).

Os efeitos antidepressivos da Ayahuasca foram observados por Osório e colaboradores, em 2015. O estudo verificou efeitos antidepressivos de uma única dose de Ayahuasca em 6 pacientes com depressão recorrente. O estudo não foi controlado por placebo, mas os resultados encontrados foram positivos, pois houve redução de 82% nas pontuações depressivas nos dias 1, 7 e 21 após a sessão.

Em 2016, Sanches e colaboradores encontraram resultados semelhantes. Neste caso, 17 participantes com depressão recorrente receberam uma única dose de Ayahuasca. Além de avaliação psicológica, também foram avaliados exames laboratoriais e o fluxo sanguíneo cerebral, através de tomografia por emissão de fóton único (SPECT). Foram encontrados efeitos antidepressivos rápidos e sustentados (pacientes foram avaliados até 21 dias após a sessão), além de um aumento na perfusão de sangue no núcleo accumbens, ínsula e área subgenua, regiões do cérebro envolvidas na regulação do humor e estados emocionais.

Os resultados de Palhano-Fontes e colaboradores em 2018 corroboram os estudos já citados. 29 voluntários participaram deste ensaio clínico que foi controlado por placebo. Foram encontradas evidências de efeito antidepressivo rápido após uma única sessão de dosagem de Ayahuasca quando comparada com placebo. Melhorias nas escalas psiquiátricas

no grupo Ayahuasca foram significativamente maiores do que aqueles do grupo placebo em todos os pontos de tempo (D1 a D7) após a dosagem.

Estudos também avaliaram mudanças em variáveis fisiológicas após o uso da Ayahuasca. Em 2018, Galvão e colaboradores, pesquisaram a modulação do cortisol pela Ayahuasca em pacientes com depressão resistente ao tratamento. 1 hora e 40 minutos após a ingestão, foram observados aumentos agudos significativos no cortisol salivar nos grupos de Ayahuasca, em comparação com os grupos de placebo. Além disso, 48 horas após a sessão com Ayahuasca, a resposta do cortisol salivar ao despertar dos pacientes é semelhante aos níveis detectados em controles saudáveis.

Já em 2019, Almeida e colaboradores, por sua vez, avaliaram a modulação do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) por uma única dose de Ayahuasca. Quarenta e oito horas após o tratamento, foram observados níveis mais elevados do BDNF em ambos os grupos (pacientes e controles) tratados com Ayahuasca, em comparação aos tratados com placebo. Além disso, pacientes tratados com Ayahuasca apresentaram correlação significativa negativa entre os níveis de BDNF e os escores de MADRS (que indica melhora nos sintomas da depressão).

Em outro estudo mais recente, em 2020, Galvão-Coelho e colaboradores avaliaram a relação entre biomarcadores inflamatórios e efeitos antidepressivos da Ayahuasca. Na fase inicial, os níveis de PCR dos pacientes se apresentavam mais elevados do que os controles saudáveis. No entanto, em 48 horas após o tratamento foi observada uma redução desses níveis em pacientes e controles tratados com Ayahuasca, mas não em indivíduos tratados com placebo. Pacientes e controles que receberam a Ayahuasca tiveram uma redução dos níveis de PCR e redução nos sintomas depressivos. Fatos estes que podem demonstrar que a Ayahuasca pode ter efeitos antidepressivos e anti-inflamatórios.

4.5 Ayahuasca e seus efeitos no suicídio

O suicídio representa um sério problema de saúde pública. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, o suicídio está entre as principais causas de morte em todo o mundo. Mais de uma em cada 100 mortes (1,3%) em 2019 foram resultado de suicídio. Além disso, os índices de suicídio cresceram significativamente nas últimas cinco décadas, particularmente em população mais jovens. Outro fato que chama atenção é que 79% dos casos se concentram em países de baixa e média renda (Who, 2021). Até algum tempo, o suicídio não era considerado um problema de saúde pública no Brasil. Porém, de 1998 a 2008, houve um aumento de 33,5% no número total de mortes por suicídio, números que podem ser ainda maiores se for considerada a subnotificação e a qualidade das informações contidas nas declarações de óbito encontradas em algumas áreas do país (Waiselfisz et. al., 2011).

Mais de 90% das pessoas que cometem suicídio apresentam um transtorno psiquiátrico no momento da morte. Entre os mais comuns estariam os transtornos do humor, transtornos relacionados ao uso de substâncias, esquizofrenia e transtornos da personalidade. Portanto, diagnóstico e tratamento adequados são o objetivo principal quando se trata de pacientes com ideação/tentativas de suicídio (Del-Ben et. al., 2017).

Zeifman e colaboradores, em 2019 conduziram um ensaio clínico duplo-cego, onde estudaram o impacto da Ayahuasca no suicídio. A tendência ao suicídio foi avaliada em linha de base, 1 dia, 2 dias e 7 dias após a intervenção. Embora entre os grupos tenha havido uma diminuição significativa na tendência suicida ao longo do tempo, o efeito para o grupo de tratamento (ou seja, Ayahuasca vs. placebo) tendeu para, mas não atingiu significância. Já num ensaio aberto, em 2020, 17 participantes com depressão recorrente foram avaliados em relação a diminuição à tendência suicida. Após a administração da Ayahuasca, e sem qualquer outra intervenção farmacológica ou psicológica, os participantes foram avaliados. Como resultado, encontraram diminuição na tendência suicida aguda (40, 80, 140 e 180 minutos após a administração) e pós-agudas sustentadas (1, 7, 14 e 21 dias após a administração) (Zeifman et.al., 2020).

5. Considerações Finais

A presente revisão integrativa de literatura demonstrou estudos clínicos e apresentou evidências terapêuticas da Ayahuasca baseada em pacientes com transtornos psiquiátricos. Revelou que, em uma única sessão, a Ayahuasca mostrou ter efeitos antidepressivos significativos, de forma rápida e sustentada, melhorando sintomas de depressão, ligados ou não a pensamentos suicidas.

Levando em consideração as taxas de abandono dos tratamentos atuais por conta dos efeitos colaterais e do tempo necessário para a remissão dos sintomas, e sendo a depressão uma doença que reduz a qualidade de vida, e causa dificuldades econômicas e sociais, é preciso considerar o potencial de tratamentos alternativos e inovadores para pacientes que não se adaptam aos métodos convencionais.

Apesar de ser uma bebida feita com plantas usadas há muito tempo em algumas populações, variáveis farmacológicas da Ayahuasca ainda são desconhecidas. É preciso lembrar que a toxicidade nem sempre acontece de forma rápida e evidente, podendo ocorrer de forma crônica, e não ter sido percebida até o momento. O que demonstra uma maior necessidade de estudos clínicos para esclarecer dados farmacológicos e toxicológicos das substâncias. Portanto, os resultados demonstrados nesta pesquisa precisam ser replicados em estudos maiores, e com acompanhamento mais duradouro, para avaliar a eficácia e a segurança da substância a curto e longo prazo.

Referências

- Adell, A., Biggs, T. A., & Myers, R. D. (1996). Action of harman (1-methyl-beta-carboline) on the brain: body temperature and in vivo efflux of 5-HT from hippocampus of the rat. *Neuropharmacology*, 35(8), 1101–1107. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(96\)00043-3](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(96)00043-3)
- Almeida, R. N., Galvão, A., da Silva, F. S., Silva, E., Palhano-Fontes, F., Maia-de-Oliveira, J. P., de Araújo, L. B., Lobão-Soares, B., & Galvão-Coelho, N. L. (2019). Modulation of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor by a Single Dose of Ayahuasca: Observation From a Randomized Controlled Trial. *Frontiers in psychology*, 10, 1234. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01234>
- Andreatini, R. (2000). Uso de fitoterápicos em psiquiatria. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(3), 104–105.
- Balon, R. (2002) Managing compliance. *Psychiatric Times*, 19 (5), 1-2.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS) (2006). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS*. 92.
- Bouso, J. C., González, D., Fondevila, S., Cutchet, M., Fernández, X., Ribeiro Barbosa, P. C., Alcázar-Córcoles, M. Á., Araújo, W. S., Barbanj, M. J., Fábregas, J. M., & Riba, J. (2012). Personality, psychopathology, life attitudes and neuropsychological performance among ritual users of Ayahuasca: a longitudinal study. *PloS one*, 7(8), e42421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042421>
- Callaway, J. C. (2005). Various alkaloid profiles in decoctions of *Banisteriopsis caapi*. *Journal of psychoactive drugs*, 37(2), 151–155. <https://doi.org/10.1080/02791072.2005.10399796>
- Carlini, E. A. (2003). Plants and the central nervous system. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 75(3), 501–512. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(03\)00112-6](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(03)00112-6)
- Coutinho, T. (2013). Curando através de imagens. *Ponto Urbe*, (13). <https://doi.org/10.4000/pontourbe.652>
- Del-Ben, C. M., Sponholz-Junior, A., Mantovani, C., Faleiros, M. C. D. M., Oliveira, G. E. C. d., Guapo, V. G., & Marques, J. M. D. A. (2017). Psychiatric emergencies: psychomotor agitation management and suicide risk assessment. *Medicina (Ribeirao Preto. Online)*, 50(suppl.), 98. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v50isupl1.p98-112>
- Dubovsky, S. L. (2018). What Is New about New Antidepressants? *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(3), 129–139. <https://doi.org/10.1159/000488945>
- Fleck, M. P., Berlim, M. T., Lafer, B., Sougey, E. B., Porto, J. A. D., Brasil, M. A., Juruena, M. F., & Hetem, L. A. (2009). Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 31(suppl 1), S7—S17. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462009000500003>
- Fortunato, J. J., Réus, G. Z., Kirsch, T. R., Stringari, R. B., Fries, G. R., Kapczynski, F., Hallak, J. E., Zuardi, A. W., Crippa, J. A., & Quevedo, J. (2010). Effects of β -carboline harmine on behavioral and physiological parameters observed in the chronic mild stress model: Further evidence of antidepressant properties. *Brain Research Bulletin*, 81(4-5), 491–496. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.09.008>

- Frecska, E., Bokor, P., & Winkelman, M. (2016). The Therapeutic Potentials of Ayahuasca: Possible Effects against Various Diseases of Civilization. *Frontiers in Pharmacology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00035>
- Galvão, A. C. d. M., de Almeida, R. N., Silva, E. A. d. S., Freire, F. A. M., Palhano-Fontes, F., Onias, H., Arcoverde, E., Maia-de-Oliveira, J. P., de Araújo, D. B., Lobão-Soares, B., & Galvão-Coelho, N. L. (2018). Cortisol Modulation by Ayahuasca in Patients With Treatment Resistant Depression and Healthy Controls. *Frontiers in Psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00185>
- Galvão-Coelho, N. L., de Menezes Galvão, A. C., de Almeida, R. N., Palhano-Fontes, F., Campos Braga, I., Lobão Soares, B., Maia-de-Oliveira, J. P., Perkins, D., Sarris, J., & de Araujo, D. B. (2020). Changes in inflammatory biomarkers are related to the antidepressant effects of Ayahuasca. *Journal of Psychopharmacology*, 34(10), 1125–1133. <https://doi.org/10.1177/0269881120936486>
- Gartlehner, G., Hansen, R. A., Morgan, L. C., Thaler, K., Lux, L., Van Noord, M., Mager, U., Thieda, P., Gaynes, B. N., Wilkins, T., Strobelberger, M., Lloyd, S., Reichenpfefer, U., & Lohr, K. N. (2011). Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 155(11), 772–785. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00009>
- Glennon, R. A., Dukat, M., Grella, B., Hong, S.-S., Costantino, L., Teitler, M., Smith, C., Egan, C., Davis, K., & Mattson, M. V. (2000). Binding of β -carbolines and related agents at serotonin (5-HT₂ and 5-HT_{1A}), dopamine (D₂) and benzodiazepine receptors. *Drug and Alcohol Dependence*, 60(2), 121–132. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(99\)00148-9](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(99)00148-9)
- Hoge, C. W., Lesikar, S. E., Guevara, R., Lange, J., Brundage, J. F., Engel, C. C., Jr, Messer, S. C., & Orman, D. T. (2002). Mental disorders among U.S. military personnel in the 1990s: association with high levels of health care utilization and early military attrition. *The American journal of psychiatry*, 159(9), 1576–1583. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.9.1576>
- Ioannides-Demos, L. L., Piccenna, L., & McNeil, J. J. (2011). Pharmacotherapies for Obesity: Past, Current, and Future Therapies. *Journal of Obesity*, 2011, 1–18. <https://doi.org/10.1155/2011/179674>
- Karasu, T. B. et al. (2000). Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. (2a ed.), *American Psychiatric Association*
- Labate, B., & Jungaberle, H. (orgs). (2011). The internationalization of Ayahuasca. Zurich: Lit Verlag. 446 p.
- Labate, B., Dos Santos, R., Anderson, B., Mercante, M. & Barbosa, P. C. R. (2009). Considerações sobre o tratamento da dependência por meio da ayahuasca. *Núcleo de Estudos Interdisciplinares sobre psicoativos – NEIP*.
- Linden, M., Gothe, H., Dittmann, R. W., & Schaaf, B. (2000). Early Termination of Antidepressant Drug Treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20(5), 523–530. <https://doi.org/10.1097/00004714-200010000-00005>
- Machado-Vieira, R., Baumann, J., Wheeler-Castillo, C., Latov, D., Henter, I. D., Salvadore, G., & Zarate, C. A. (2010). The Timing of Antidepressant Effects: A Comparison of Diverse Pharmacological and Somatic Treatments. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 3(1), 19–41. <https://doi.org/10.3390/ph3010019>
- McKenna, D. J. (2004). Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacology & therapeutics*, 102(2), 111–129. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.03.002>
- McKenna, D.J., Callaway, J. C., & Grob, C. S. (1998). The scientific investigation of ayahuasca: a review of past and current research. *The Heffter Review of Psychodelic Research*, 1, 65-76.
- Mendes, K.D.S., Silveira, R.C.C.P, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*. 2008 out-dez; 17(4):758-64.
- Newall, C.A et. al (2002). Plantas Medicinas: Guia para profissional de saúde. Premier. 308 p.
- Newall, C. A., Phillipson, J. D. & Anderson, L. A. (2002). Plantas medicinais: guia para profissional de Saúde. Premier. 308 p
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2016). Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *Journal of natural products*, 79(3), 629–661. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b01055>
- Osório, F., Sanches, R. F., Macedo, L. R., Santos, R. G., Maia-de-Oliveira, J. P., Wichert-Ana, L., Araujo, D. B., Riba, J., Crippa, J. A., & Hallak, J. E. (2015). Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 37(1), 13–20. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1496>
- Palhano-Fontes, F. et al. (2019). Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychological medicine*, 49(4), 655–663. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001356>
- Patten, S. B., Williams, J. V., Lavorato, D. H., Modgill, G., Jetté, N., & Eliasziw, M. (2008). Major depression as a risk factor for chronic disease incidence: longitudinal analyses in a general population cohort. *General hospital psychiatry*, 30(5), 407–413. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2008.05.001>
- Petrovick, P. R.; González, O. G.; & Bassani, V.L. (1997). From a medicinal plant to a pharmaceutical dosage form. A (still) long way for the Brazilian medicinal plants. *Ciencia e Cultura. Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science*. 49 (5/6), 364-369.
- Pilkington, K. (2018). Current research on complementary and alternative medicine (CAM) in the treatment of depression: evidence-based review. In Y-K. Kim (Ed.), *Understanding Depression: Volume 2. Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment* (Vol. 2, pp. 311-322). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-6577-4_23

- Riba, J., Valle, M., Urbano, G., Yritia, M., Morte, A., & Barbanoj, M. J. (2003). Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 306(1), 73–83. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.049882>.
- Riba, J., Rodríguez-Fornells, A., Urbano, G., Morte, A., Antonijoan, R., Montero, M., Callaway, J. C., & Barbanoj, M. J. (2001). Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 154(1), 85–95. <https://doi.org/10.1007/s002130000606>.
- Richardson, W. N., & Henderson, L. (2007). The safety of kava: a regulatory perspective. *British journal of clinical pharmacology*, 64(4), 418–420. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02933.x>
- Sadock, B. J. (2007) *Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica*. (9a ed.), Artmed.
- Sanches, R. F., de Lima Osório, F., Dos Santos, R. G., Macedo, L. R., Maia-de-Oliveira, J. P., Wichert-Ana, L., de Araujo, D. B., Riba, J., Crippa, J. A., & Hallak, J. E. (2016). Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression: A SPECT Study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 36(1), 77–81. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000436>
- Santos, R. G., Osório, F. L., Crippa, J. A., & Hallak, J. E. (2016). Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: a systematic literature review of animal and human studies. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 38(1), 65–72. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2015-1701>
- Santos R. G. (2013). Safety and side effects of ayahuasca in humans--an overview focusing on developmental toxicology. *Journal of psychoactive drugs*, 45(1), 68–78. <https://doi.org/10.1080/02791072.2013.763564>
- Dos Santos, R. G., Valle, M., Bouso, J. C., Nomdedéu, J. F., Rodríguez-Espinosa, J., McIlhenny, E. H., Barker, S. A., Barbanoj, M. J., & Riba, J. (2011). Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca: a comparative study with d-amphetamine. *Journal of clinical psychopharmacology*, 31(6), 717–726. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31823607f6>
- Dos Santos, R. G., Grasa, E., Valle, M., Ballester, M. R., Bouso, J. C., Nomdedéu, J. F., Homs, R., Barbanoj, M. J., & Riba, J. (2012). Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses. *Psychopharmacology*, 219(4), 1039–1053. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2434-x>
- Santos, R. G., Landeira-Fernandez, J., Strassman, R. J., Motta, V., & Cruz, A. P. (2007). Effects of ayahuasca on psychometric measures of anxiety, panic-like and hopelessness in Santo Daime members. *Journal of ethnopharmacology*, 112(3), 507–513. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.04.012>
- Skodol, A. E., Grilo, C. M., Keyes, K. M., Geier, T., Grant, B. F., & Hasin, D. S. (2011). Relationship of personality disorders to the course of major depressive disorder in a nationally representative sample. *The American journal of psychiatry*, 168(3), 257–264. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10050695>
- Thomas, G., Lucas, P., Capler, N. R., Tupper, K. W., & Martin, G. (2013). Ayahuasca-assisted therapy for addiction: results from a preliminary observational study in Canada. *Current drug abuse reviews*, 6(1), 30–42. <https://doi.org/10.2174/1573399811309999000>
- Tupper K. W. (2008). The globalization of ayahuasca: harm reduction or benefit maximization? *The International journal on drug policy*, 19(4), 297–303. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2006.11.001>
- Uthaug, M. V., van Oorsouw, K., Kuypers, K., van Boxtel, M., Broers, N. J., Mason, N. L., Toennes, S. W., Riba, J., & Ramaekers, J. G. (2018). Sub-acute and long-term effects of ayahuasca on affect and cognitive thinking style and their association with ego dissolution. *Psychopharmacology*, 235(10), 2979–2989. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4988-3>
- VAN GOOL, C. H. *et al.* (2003). Relationship between changes in depressive symptoms and unhealthy lifestyles in late middle aged and older persons: results from the longitudinal aging study amsterdam. *Age And Ageing*, 32 (1), 81-87.
- Vollenweider, F. X., & Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(9), 642–651. <https://doi.org/10.1038/nrn2884>.
- WASELFISZ, Julio Jacobo *et al.* (2011). *Mapa da Violência 2011: os jovens do brasil. São Paulo/Brasília: Instituto Sangari/Ministério da Justiça*. 163 p. Mapa da violência 2011 : os jovens no Brasil/Julio Jacobo Waiselfisz. Instituto Sangari ; Brasília, DF : Ministério da Justiça.
- Witkin, J. M., Knutson, D. E., Rodriguez, G. J., & Shi, S. (2018). Rapid-Acting Antidepressants. *Current pharmaceutical design*, 24(22), 2556–2563. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180730104707>
- World Health Organization. Preventing Suicide:A Global Imperative. 2014. 89 p.
- World Health Organization. Suicide worldwide in 2019: global health estimates. 2021. 35p.
- Zajacka J. M. (2000). Clinical issues in long-term treatment with antidepressants. *The Journal of clinical psychiatry*, 61 Suppl 2, 20–25.
- Zeifman, R. J., Singhal, N., Dos Santos, R. G., Sanches, R. F., de Lima Osório, F., Hallak, J., & Weissman, C. R. (2021). Rapid and sustained decreases in suicidality following a single dose of ayahuasca among individuals with recurrent major depressive disorder: results from an open-label trial. *Psychopharmacology*, 238(2), 453–459. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05692-9>
- Zeifman, R. J., Palhano-Fontes, F., Hallak, J., Arcoverde, E., Maia-Oliveira, J. P., & Araujo, D. B. (2019). The Impact of Ayahuasca on Suicidality: Results From a Randomized Controlled Trial. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1325. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01325>