

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

BRUNO ITHALO DE HOLANDA MELO

**USO DA AYAHUASCA PARA TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO
DE LITERATURA**

MACEIÓ – ALAGOAS

2022

BRUNO ITHALO DE HOLANDA MELO

**USO DA AYAHUASCA PARA TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO
DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao corpo docente do curso de Farmácia da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutico.

Orientadora: Prof^a Dr^a Êurica Adélia Nogueira Ribeiro.

MACEIÓ-ALAGOAS

2022

**Catálogo na Fonte Universidade
Federal de Alagoas Biblioteca
Central
Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

M528u Melo, Bruno Íthalo de Holanda.

Uso da ayahuasca para tratamento da depressão : uma revisão de literatura /
Bruno Íthalo de Holanda Melo. – 2022.

34 f. : il.

Orientadora: Êurica Adélia Nogueira.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade
Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2022.

Bibliografia: f. 30-34.

1. Alucinógenos. 2. Banisteriopsis. 3. Depressão. 4. Terapêutica. I. Título.

CDU: 615.32:616.895.4

Dedico essa jornada de cinco anos de muita luta e conquistas e ao almejado título de farmacêutico, ao meu queridíssimo irmão que foi luz por ter me mostrado esse caminho, as minhas avós e a minha mãe.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao criador por me dar forças, saúde e coragem para enfrentar os diversos obstáculos que a me foram postos, de ter conseguido chegar até aqui e ser um vencedor.

À minha mãe Fátima, por todos os dias me encorajar, ajudar e rezar por mim todos os dias para que eu tivesse essa jornada com muita paz.

Às minhas avós Maura e Terezinha que ajudaram na minha formação enquanto pessoa na sociedade e foram o alicerce do meu desenvolvimento.

À Êurica, uma das melhores professoras que conheci na UFAL, e por toda paciência que ela teve comigo.

Ao meu irmão Luan que sempre esteve presente, me ajudou e abriu caminhos para que eu pudesse seguir trilhando uma vida de conquista.

A todos meus familiares que contribuíram de alguma forma na minha vida.

Aos meus amigos Márcia e Marcelo que mesmo distantes, sempre estiveram presentes me apoiando.

Ao meu outro irmão Lucas que apesar de não ser de sangue, foi um achado na minha vida durante essa jornada e que teve que aguentar meus momentos de tristeza, mas também compartilhar momentos felizes.

À minha amiga, irmã e às vezes mãe Steffi que me ajudou muitíssimo, devo inclusive algumas conquistas a ela.

Aos meus amigos Carlos, Gabriel, Thalyta que foram amigos que Deus me presenteou e que compõem o grupo Fanfics.

Aos meus amigos de turma Layla, Matheus Vinicius, Carla, Karine, Matheus Carvalho e muitos outros amigos que conheci durante a graduação e que fui muito feliz em diversos momentos na presença de cada um.

A todos os profissionais da UFAL, principalmente aos meus professores, por tanto carinho e conhecimento compartilhado.

“O que me apaixona profundamente?”, “O que aproveita melhor o meu talento?” e “O que atende a uma necessidade importante do mundo?”. Naturalmente, não haverá tantas páginas como resultado, mas esta é a razão do exercício. Não procuramos uma série de coisas boas para fazer. Estamos atrás daquela através da qual podemos dar nossa maior contribuição.

(Greg McKeown)

RESUMO

A depressão se trata de uma condição clínica prevalente na população mundial, sendo ela uma doença incapacitante manifestando no paciente um quadro de tristeza, tirando a vontade de desenvolver atividades que antes eram prazerosas. Alternativas de tratamentos precisam ser pesquisadas e elaboradas, pois muitos pacientes não respondem aos tratamentos convencionais ou experimentam os efeitos adversos, interferindo também no sucesso terapêutico. A ayahuasca é um bebida indígena proveniente da região amazônica e parece ter propriedades antidepressivas, devido aos alcalóides presentes como a dimetiltriptamina (DMT), harmina e harmalina. Este trabalho foi elaborado a partir de pesquisas na plataforma PubMed. Foram utilizadas como palavras chaves: Ayahuasca, ações da ayahuasca, efeitos adversos do uso da ayahuasca, ayahuasca na depressão. Esta busca foi realizada entre os meses de abril e outubro do ano de 2022. No total foram pesquisados 57 artigos para este trabalho, desses apenas 10 artigos foram eleitos para sua demonstração no estudo. Todos foram elaborados com humanos com idade superior a 18 anos com quantidades variadas de pacientes, as metodologias dos trabalhos incluídos foram randomizados com placebo, estudos abertos, piloto e metanálise. Foi observado que o uso da ayahuasca em todos os estudos teve propriedades benéficas para melhoria do quadro depressivo, podendo futuramente ser uma alternativa para tratamento da depressão.

Palavras chaves: drogas psicodélicas, ayahuasca, depressão, tratamento.

ABSTRACT

Depression is a clinical condition prevalent in the world population, being a disabling disease manifesting in the patient a picture of sadness, taking away the desire to develop activities that were previously pleasurable. Treatment alternatives need to be researched and developed, as many patients do not respond to conventional treatments or experience adverse effects, also interfering with therapeutic success. Ayahuasca is an indigenous drink from the Amazon region and seems to have antidepressant properties, due to the alkaloids present such as dimethyltryptamine (DMT), harmine and harmaline. This work was prepared from research on the PubMed platform. Keywords were used: Ayahuasca, ayahuasca actions, adverse effects of ayahuasca use, ayahuasca in depression. This search was carried out between the months of April and October of the year 2022. In total, 57 articles were searched for this work, of these only 10 articles were chosen for their demonstration in the study. All were developed with humans aged over 18 years with varying numbers of patients, the methodologies of the included studies were randomized with placebo, open-label, pilot and meta-analysis studies. It was observed that the use of ayahuasca in all studies had beneficial properties for the improvement of depression, and may in the future be an alternative for the treatment of depression.

Keywords: psychedelic drugs, ayahuasca, depression, treatment.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Fármacos agrupados por classe usados para tratamento da depressão.....	19
Tabela 2: Estudos em humanos na utilização da ayahuasca com potencial terapêutico para tratamento de pacientes deprimidos.....	23

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Humor mostradas como barras verticais. Eutímia é o normal no intervalo de humor; as outras faixas de humor incluem eutímia juntamente com estados de humor patológicos, caixa azul é a depressão unipolar, depressão bipolar é a caixa vermelha.....	16
Figura 2 - <i>Psychotria viridis</i> e <i>Banisteriopsis Caapi</i> e as estruturas químicas dos alcalóides presentes nessas plantas.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS - Organização Mundial de Saúde
DMT - dimetiltryptamina
MAO - Monoaminoxidase
HAM-D - Avaliação de Depressão de Hamilton
MADRS - Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg
IMAO - Inibidores da Monoaminoxidase
TRIG - Avaliação pelo Inventário Revisado de Luto do Texas
BDI - Inventário de Depressão de Beck

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo Geral	12
2.2 Objetivos Específicos	12
3 METODOLOGIA	13
4 REVISÃO DA LITERATURA	14
4.1 Transtorno depressivo	14
4.2 Tipos de depressão	15
4.2.1 Depressão unipolar	15
4.2.2 Depressão bipolar	16
4.3 Epidemiologia	17
4.4 Diagnóstico e tratamento	18
4.5 AYAHUASCA	20
4.5.1 Propriedades farmacológicas	21
4.5.2 Farmacocinética	22
4.5.3 Efeitos adversos na gestação	22
4.5.4 Interação da Ayahuasca com antidepressivos	23
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, os transtornos psiquiátricos afetam mais de 350 milhões de pessoas em todo o mundo, contribuindo para problemas sociais e econômicos (DE GREGORIO et al., 2021). No campo da psiquiatria há diversas doenças que podem acometer a população como depressão, esquizofrenia e ansiedade. A depressão pode estar relacionada a fatores genéticos ou fatores externos. A característica marcante dessa doença são sentimentos de tristeza desproporcional com a realidade e que não cessam. Existe um esforço grande por parte dos pesquisadores para tentar entender os processos fisiopatológicos que levam à depressão, mas é acreditado que a depressão esteja pautada na deficiência da serotonina (BELMAKER; AGAM, 2008).

O avanço da farmacologia voltado ao sistema nervoso central nos últimos anos houve um desenvolvimento notável, porém o uso de fármacos clássicos para tratar depressão permanece em alguns pacientes sem efeito ou experimentam efeitos de abstinência ou efeitos adversos, sendo necessário a busca por novas abordagens para tratamento da depressão (GOLDBERG et al., 2020). A ayahuasca, por exemplo, vem sendo estudada para essa finalidade cujos mecanismos de ações e melhoria do quadro da depressão podem estar relacionados com a capacidade de inibir a enzima monoaminoxidase, o que eleva os níveis de serotonina, além de servir como agonista dos receptores de serotonina, devido os principais alcalóides encontrados na ayahuasca como a dimetiltriptamina, harmina e harmalina que são responsáveis pelos efeitos benéficos na depressão (NUTT, 2005).

Ayahuasca, *Banisteriopsis caapi*, pertencente à família Malpighiaceae, tornou-se um alvo de estudos devido suas propriedades alucinógenas, sabidamente tem sido investigada a possibilidade de seu uso em doenças psiquiátricas, exemplo a depressão. Trata-se de um chá feito por processo de infusão de água com *B. caapi*, que pode estar associada a outras plantas. Preparações desta planta eram comuns por indígenas das Américas capazes de induzir estados visionários de consciência, bastante utilizado em rituais culturais por esses povos (DOMÍNGUEZ-CLAVÉ et al., 2016).

Diante disso, há uma grande importância de buscar informações a partir de publicações científicas sobre os efeitos antidepressivos da ayahuasca, através de abordagem de experimento em modelo humano para avaliação da melhoria do quadro clínico e avaliação de possíveis efeitos colaterais durante o uso da ayahuasca, para melhor entendimento acerca do assunto.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Verificar na literatura as evidências que demonstram a relação do uso da ayahuasca no tratamento da depressão.

2.2 Específicos

Demonstrar os benefícios da ayahuasca para depressão a partir de estudos em humanos;

Compreender os mecanismos pelos quais a ayahuasca atua para melhorar a depressão;

Demonstrar as doses administradas de ayahuasca nos pacientes;

Verificar os principais alcalóides presentes na ayahuasca.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho de conclusão de curso (TCC) foi elaborado com base em artigos científicos publicados na plataforma PubMed com início em abril de 2022 e finalização em outubro de 2022. As palavras chaves utilizadas foram (em inglês): *mental health, pathophysiology of mental disorder, selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, tricyclic antidepressant pharmacology, definition of major depression, psychedelic drugs, ayahuasca depression treatment, Ayahuasca, ayahuasca actions, Adverse effects of using ayahuasca*

Os critérios de inclusão dos artigos foram:

- Estudos mais recentes na área estudada.;
- Estudos que evidenciam os mecanismos da ayahuasca;
- Estudos mostram-se importantes no uso clínico da ayahuasca.

Na pesquisa foram aceitos artigos em todos os idiomas, com predileção por ano de publicação os mais recentes, foram selecionados após uma análise dos estudos e escolhidos os que incluíam em seu título e/ou resumo a abordagem do assunto.

Os critérios de exclusão utilizados neste estudo foram:

- Repetição de artigos;
- Discrepâncias e divergências ao objetivo do trabalho;
- .Artigos que não possuíam em seu título e/ou resumo a palavra ayahuasca;
- Artigos que não se relacionavam com a patologia abordada.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Transtorno depressivo

A depressão pode ser entendida como sentimentos negativos exagerados que podem ser desencadeados por alguma situação de luto ou tristeza mas que não é necessariamente proporcional a tristeza do indivíduo e que não dissipa após tal situação ter sido resolvida, ou apenas o indivíduo sofre com a depressão sem um gatilho inicial aparente. Na depressão maior o indivíduo passa por alguns sintomas como: distúrbios do sono, prisão de ventre, falta de vontade de fazer atividades que antes eram prazerosas, diminuição do desejo sexual e isso tudo ocorrerá em pelo menos duas semanas o que interfere na rotina, sendo um problema bastante incapacitante (BELMAKER; AGAM, 2008).

O mecanismo pelo qual a depressão ocorre pode, entre as várias hipóteses, ser explicada pela hipótese da deficiência das monoaminas, isso tem relação aos primeiros fármacos que tinham a capacidade de inibir a recaptção de serotonina e norepinefrina que são neurotransmissores, a inibição acarreta no aumento da concentração dessas monoaminas, essas, por sua vez, estão amplamente distribuído pelo cérebro o que desempenham diversas funções e uma delas são os sentimentos (BELMAKER; AGAM, 2008). Baseado nessa teoria, muitos tratamentos convencionais para depressão têm tido como objetivo aumentar os níveis desses neurotransmissores e melhorar o quadro clínico e a qualidade de vida do paciente, sejam eles por meio do mecanismo de inibição da recaptção das monoaminas ou através do bloqueio das enzimas que degradam essas monoaminas.

A depressão possui graus de severidade diferentes em cada paciente além de alta frequência de comorbidades. A severidade dessa doença psíquica pode se apresentar de forma branda ou extremamente grave com possibilidade suicida, psicose e comprometimento funcional grave. Os tratamentos convencionais, consiste no aumento da oferta de serotonina e norepinefrina, embora tenha funcionado, há dúvidas a respeito do assunto sobre o tempo de tratamento, dosagem e adesão terapêutica (GOODMAN; GILMAN, 2012).

4.2 Tipos de depressão

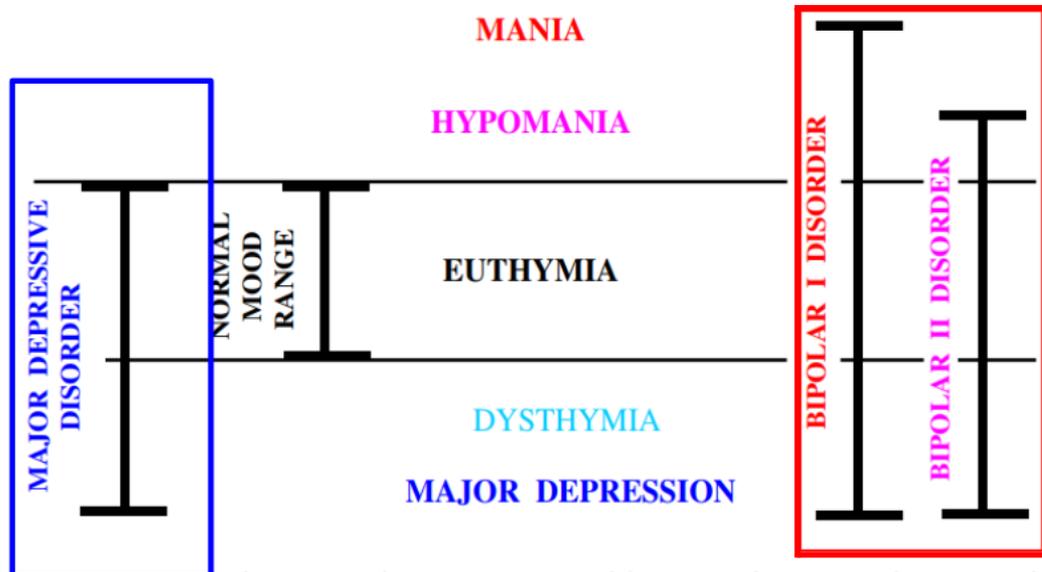
4.2.1 Depressão unipolar

A depressão unipolar ou também chamada de depressão maior, é caracterizada por um sentimento geral de tristeza, anedonia, avolição, inutilidade, desesperança. Sintomas neurovegetativos e cognitivos podem estar presentes, como dificuldade de concentração, alterações de memória, anorexia e distúrbios do sono. Nesse tipo de depressão não estão presentes sintomas de mania ou hipomania. Vários fatores de risco conhecidos para a depressão têm sido registrados na literatura: sexo feminino, idade mais avançada, habilidades de enfrentamento, morbidade física, nível de funcionamento prejudicado, cognição reduzida e luto. A depressão tem sido associada a um risco aumentado de mortalidade e piores resultados de tratamento em distúrbios físicos (RIBEIRO; RIBEIRO; VON DOELLINGER, 2017).

Em alguns casos, a queixa principal dos pacientes envolve dor somática ou outros sintomas físicos e pode representar um desafio de diagnóstico para médicos de atenção primária. Os sintomas depressivos também podem ocorrer secundários a outras doenças, como hipotireoidismo, doença de Parkinson e doenças inflamatórias (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Como mostra na figura abaixo a depressão unipolar possui variação entre eutemia e distímia sem que o indivíduo chegue a desenvolver mania ou hipomania, essa caracterização é dada quando se utiliza o termo humor, que em outras palavras “humor” engloba mais do que o sentimento predominante do indivíduo; também inclui visão geral, percepções, senso de energia e bem estar geral. Quando um indivíduo sofre com depressão maior, alterações do estado de humor são patológicas, fora do intervalo normal e geralmente acontecem "do nada", é o que ocorre na depressão unipolar havendo uma diminuição anormal do humor (RAMSLEY, 2007).

Figura 1: Humor mostradas como barras verticais. Eutímia é o normal no intervalo de humor; as outras faixas de humor incluem eutímia juntamente com estados de humor patológicos, a caixa azul é a depressão unipolar, depressão bipolar é a caixa vermelha.



Fonte: Ramsley, 2007

4.2.2 Depressão bipolar

No século XIX, com base em suas observações clínicas, Jules Baillarger (1809-1890) apresentou pela primeira vez seu conceito de Insanidade de Forma Dupla, consistindo em períodos alternados de excitação e depressão, em uma palestra na Académie de Médecine em 1854. Baillarger descreveu casos envolvendo ataques ou episódios de mania e melancolia (figura 1) que variaram de dois dias a um ano de duração, mas em média de aproximadamente seis meses. Ele também observou que as transições entre períodos relativamente curtos estados de humor podem ocorrer de repente, mesmo durante uma única noite de sono, mas que as transições eram tipicamente mais graduais com ataques mais duradouros (TONDO; VÁZQUEZ; BALDESSARINI, 2017).

Foi observado em um estudo que períodos de excitação maníaca são frequentemente seguidos por um período de exaustão, por vezes considerada uma consequência de uma doença grave, que “obviamente é apenas um caso da transição para a depressão peculiar à doença”, os pacientes apresentam ciclos da doença entre estágios de excitação e estágios de depressão (MONDIMORE, 2005).

É um tipo debilitante de depressão que afeta seriamente a qualidade de vida em pacientes, causa prejuízo no funcionamento social e aumento da mortalidade por suicídio, é caracterizado por depressão recorrente e episódios maníacos/hipomaníacos; episódios depressivos são os estados de humor mais comuns na duração da doença. Esse tipo de depressão tem dificuldade de diagnóstico pois muitas vezes por apresentar estados depressivos são semelhantes ao estado unipolar, o diagnóstico não chega a um resultado assertivo. Aproximadamente 69% dos pacientes com depressão bipolar são inicialmente diagnosticados erroneamente com depressão unipolar (HAN et al., 2019).

4.3 Epidemiologia

Globalmente a depressão é responsável por causar incapacitação de pacientes fazendo com que perca anos de vida, cerca de 350 milhões, de acordo com a Organização Mundial da Saúde é acometido com depressão. Não é amplamente diagnosticada e tratada por causa do estigma, falta de terapias eficazes e recursos inadequados de saúde mental (SMITH, 2014).

A epidemiologia da doença tem fatores importantes a serem considerados, como equidade de gênero em nível nacional. As diferenças dos gêneros é uma das descobertas mais robustas na área da psicopatologia. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta que a depressão é responsável por 10% da carga total de doenças não fatais em todo o mundo e que a incidência de casos de depressão são desproporcional entre os gêneros, sendo meninas e mulheres maiores acometidas, podendo chegar até o dobro de casos em relação aos homens (SALK; HYDE; ABRAMSON, 2017).

Muitos estudos epidemiológicos sobre depressão têm demonstrado que a taxa de ocorrência em mulheres é de 2:1 em relação aos homens (ANDRADE et al., 2003). Esses achados não podem ser considerados universais pois a taxa de ocorrência 2:1 não se aplica a todas as nações. Estudos em 18 países e 89.039 participantes houve uma variação de 1,2 a 2,7 a taxa de ocorrência de depressão em mulheres (BROMET et al., 2011). Devido às variações existentes entre as nações é necessário estudar e entender as variáveis existentes que podem explicar tais variações, como supracitado, equidade de gênero e nível econômico do país.

Essa perspectiva de que mulheres têm tendências de estarem mais propensas a desenvolver depressão gera um estereótipo de depressão feminina e que pode ser ruim para os dois gêneros, levando a um sobrediagnóstico para mulheres e negligência no diagnóstico para

os homens. Esses preconceitos de gêneros foram documentados em estudo (HARTUNG; WIDIGER, 1998).

4.4 Diagnóstico e tratamentos clássicos

Na prática clínica, os profissionais da saúde precisam estar atentos aos sinais e sintomas dos pacientes que sofrem com transtorno depressivo para que seja feito um diagnóstico e o tratamento apropriado, pois alguns autores argumentam que esse transtorno é subdiagnosticado e subtratada, situações essas que são preocupantes devido ao risco inerente de suicídio desses pacientes (SALK; HYDE; ABRAMSON, 2017).

O diagnóstico consiste basicamente de uma entrevista clínica. Para que se tenha o diagnóstico o médico precisará avaliar algumas condições como, humor deprimido na maior parte do dia por pelo menos duas semanas seguidas, prazer diminuído para atividades que antes eram prazerosas, distúrbio do sono, mudança no apetite, perda de energia, déficit de cognição e pensamento de culpa. A depressão também agrava doenças crônicas ou interfere negativamente no prognóstico de doenças comórbidas (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Os primeiros antidepressivos foram criados por acaso, mas fortaleceu a ideia de que aumentar os níveis de serotonina possui efeitos antidepressivos. Buscando por seletividade do fármaco a fim de diminuir os efeitos adversos provocados por classes anteriores como os Antidepressivos Tricíclicos (ATC) e os Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO), a fluoxetina foi a pioneira na classes dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) introduzida no mercado em 1987 em seguida se tornaram os antidepressivos mais prescrito em diversos países (SALK; HYDE; ABRAMSON, 2017).

Os ISRS têm como mecanismo de ação a inibição da recaptação de serotonina, esse bloqueio impede que a serotonina volte para o neurônio e permanece mais tempo na fenda sináptica que terá uma maior atividade agonista sobre os receptores em que atuam, clinicamente isso pode ser visto com a melhora do quadro de depressão e também ansiedade, pois muitos pacientes que têm o transtorno depressivo também sofrem com ansiedade (SALK; HYDE; ABRAMSON, 2017).

Os fármacos venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprano e levomilnaciprano possuem mecanismo de ação semelhante a classe anterior os ISRS, no entanto eles possuem a capacidade de inibir o transportador de norepinefrina, logo tanto os

níveis de serotonina quanto de norepinefrina aumentam em razão do bloqueio desses transportadores (SHELTON, 2018).

Os ATCs são fármacos capazes de aumentar os níveis de serotonina e norepinefrina no cérebro, entretanto esses não possuem seletividade para os receptores de serotonina e norepinefrina provocando efeitos diversos devido a sua interação com outros receptores como os histamérgicos, colinérgicos e adrenérgicos (epinefrina), causando efeitos como boca seca, tontura, visão turva, sedação, prisão de ventre, hipotensão ortostática, efeitos cardiovasculares, em doses elevadas podem causar retardo na condução intraventricular, convulsões e até mesmo morte do paciente (FEIGHNER, 1999).

Os IMAOs são fármacos que consegue inibir a enzima monoaminoxidase que tem função de degradar neurotransmissores como a serotonina e a norepinefrina cessando suas atividades, logo esse bloqueio enzimático promoverá uma maior concentração desses neurotransmissores no seus locais de ação. A utilização desses fármacos na depressão somente são usados quando o paciente não responde a outros antidepressivos, em virtude da sua alta toxicidade (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Tabela 1: Fármacos agrupados por classe usados para tratamento da depressão.

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRSs)				
<ul style="list-style-type: none"> Fluoxetina Citalopram Escitalopram Paroxetina Sertralina 	Bloqueio altamente seletivo do transportador de serotonina (SERT) • pouco efeito sobre o transportador de norepinefrina (NET)	Aumento agudo da atividade sináptica serotoninérgica • alterações mais lentas em várias vias de sinalização e atividade neurotrófica	Depressão maior, transtornos de ansiedade • transtorno de pânico • transtorno obsessivo-compulsivo • transtorno de estresse pós-traumático • sintomas vasomotores perimenopausa • transtorno de alimentação (bulimia)	Meia-vida de 15 a 75 horas • atividade oral • <i>Toxicidade:</i> Bem tolerados, porém causam disfunção sexual • risco de síndrome serotoninérgica com IMAOs • <i>Interações:</i> Alguma inibição das CYP (fluoxetina, 2D6, 3A4; fluvoxamina, 1A2; paroxetina, 2D6)
• <i>Fluvoxamina: Semelhante aos anteriores, porém aprovada apenas para o comportamento obsessivo-compulsivo</i>				
INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA-NOREPINEFRINA (IRSNs)				
<ul style="list-style-type: none"> Duloxetina Venlafaxina 	Bloqueio moderadamente seletivo do NET e do SERT	Aumento agudo da atividade simpática serotoninérgica e adrenérgica	Depressão maior, distúrbios com dor crônica • fibromialgia, sintomas perimenopausa	<i>Toxicidade:</i> Anticolinérgicos, sedação, hipertensão (venlafaxina) • <i>Interações:</i> Alguma inibição da CYP2D6 (duloxetina, desvenlafaxina)
• <i>Desvenlafaxina: O metabólito desmetil da venlafaxina, cujo metabolismo ocorre pela fase II, em lugar da fase I CYP</i>				
• <i>Milnaciprana: Significativamente mais seletiva para o NET do que para o SERT; pouco efeito sobre o DAT</i>				
ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ATCs)				
<ul style="list-style-type: none"> Imipramina Muitos outros 	Bloqueio misto e variável do NET e do SERT	Semelhantes aos IRSNs, mais bloqueio significativo do sistema nervoso autônomo e dos receptores de histamina	Depressão maior que não responde a outros fármacos • transtorno de dor crônica • incontinência • transtorno obsessivo-compulsivo (clomipramina)	Meia-vida longa • substratos da CYP • metabólitos ativos • <i>Toxicidade:</i> Anticolinérgicos, efeitos α -bloqueadores, sedação, ganho de peso, arritmias e crises convulsivas em superdosagem • <i>Interações:</i> Indutores e inibidores da CYP

Continua...

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES 5-HT ₂				
<ul style="list-style-type: none"> Nefazodona Trazodona 	Inibição do receptor 5-HT _{2A} • na nefazodona também bloqueia fracamente o SERT	A trazodona forma um metabólito (m-cpp) que bloqueia os receptores 5-HT _{2A/2C}	Depressão maior • sedação e hipnose (trazodona)	Meia-vida relativamente curta • metabólitos ativos • Toxicidades: Bloqueio modesto dos receptores α e H ₁ (trazodona) Interações: A nefazodona inibe a CYP3A4
TETRACÍCLICOS, UNICÍCLICOS				
<ul style="list-style-type: none"> Bupropiona Amoxapina Maprotilina Mirtazapina 	Aumento da atividade da norepinefrina e dopamina (bupropiona) • Inibição do NET > SERT (amoxapina, maprotilina) • liberação aumentada de norepinefrina, 5-HT (mirtazapina)	Liberação pré-sináptica de catecolaminas, porém sem efeito sobre a 5-HT (bupropiona) • a amoxapina e a maprotilina assemelham-se aos ATCs	Depressão maior • abandono do tabagismo (bupropiona) • sedação (mirtazapina) • a amoxapina e a maprotilina são usadas raramente	Metabolismo extenso no fígado • Toxicidade: Baixa o limiar convulsivo (amoxapina, bupropiona); sedação e ganho de peso (mirtazapina) • Interações: Inibidor da CYP2D6 (bupropiona)
INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE (IMAOs)				
<ul style="list-style-type: none"> Fenelzina Tranilcipromina Selegilina 	Bloqueio da MAO-A e da MAO-B (fenelzina, não seletiva) • inibição seletiva e irreversível da MAO-B (selegilina em baixa dose)	A absorção transdérmica da selegilina alcança níveis que inibem a MAO-A	Depressão maior que não responde a outros fármacos	Eliminação muito lenta • Toxicidade: Hipotensão, insônia • Interações: Crise hipertensiva com tiramina, outros simpatomiméticos indiretos • síndrome serotoninérgica com outros agentes serotoninérgicos, meperidina

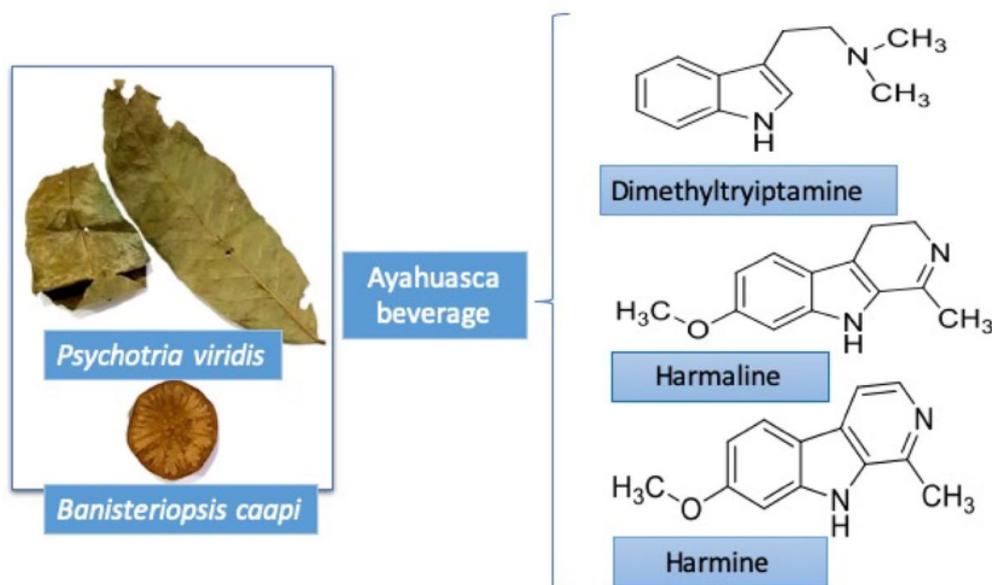
Fonte: Katzung, Farmacologia básica e clínica, 12^o edição.

4.5 Ayahuasca

Ayahuasca é um termo quéchua que se refere a uma preparação psicoativa da região da Bacia Amazônica da América do Sul. A bebida ayahuasca é preparada basicamente a partir da casca da liana *Banisteriopsis caapi* (*Malpighiaceae*) ou *B. inebrians* com aditivos de algumas outras espécies, principalmente *Psychotria viridis* (*Rubiaceae*) (figura 2), popularmente chamado chacrona, que tem sido usado para muitos propósitos pelos nativos (ESTRELLA-PARRA; ALMANZA-PÉREZ; ALARCÓN-AGUILAR, 2019).

A preparação da ayahuasca tradicionalmente é feita utilizando casca de *B. caapi* previamente lavado e batida com martelo, em seguida adicionado folhas de *P. viridis* coloca-se água na mistura e é levado para decocção. Na maioria dos estudos experimentais e clínicos realizados é utilizado um processo semelhante ao preparo da ayahuasca, obtendo-se uma decocção para administração oral de 120 a 125 mL/paciente (ESTRELLA-PARRA; ALMANZA-PÉREZ; ALARCÓN-AGUILAR, 2019).

Figura 2: *Psychotria viridis* e *Banisteriopsis Caapi* e as estruturas químicas dos alcalóides presentes nessas plantas.



Fonte: Estrella-parra; Almanza-pérez; Alarcón-Aguilar, 2019.

Vários relatos indicam que o estudo científico da ayahuasca começou com o botânico inglês Richard Spruce, que de 1849 a 1864 viajou extensivamente pela Amazônia brasileira, venezuelana e equatoriana para compilar um inventário das variedades de plantas encontradas nessas regiões. Em geral, a ayahuasca é usada por curandeiros para tratar distúrbios psicológicos e fisiológicos nos pacientes, e após sua ingestão eles sofrem primeiro náuseas, vômitos ou diarreia (GROB et al., 1996).

4.5.1 Propriedades farmacológicas

A inflamação é uma resposta fisiológica que acontece quando por exemplo há alguma lesão ou infecção, no entanto a inflamação em situações inadequadas, por períodos longos e/ou forte intensidade pode comprometer sistemas alvos causando algum problema ao paciente. Quando isso ocorre no sistema nervoso central, há chances de desenvolver problemas neuropsiquiátricos, como depressão, ansiedade, distúrbios cognitivos, e doenças neurodegenerativas, entre muitas outras possibilidades (GLASS et al., 2010). A pesquisa vem apresentando nos últimos anos alternativas para tratamento de doenças psíquicas, existe uma bebida vegetal psicoativa de origem amazônica chamada ayahuasca, que tem sido

demonstrado haver ações anti-neuroinflamatórias bastante promissoras para o tratamento de vários distúrbios neuropsiquiátricos (DOS SANTOS et al., 2016).

Alguns principais alcalóides presentes na ayahuasca são a dimetiltriptamina (DMT), harmina e harmalina. Os efeitos antidepressivo e ansiolítico para a harmalina poderiam ser explicados pela sua capacidade de inibir a enzima monoaminoxidase (MAO) o que aumentaria neurotransmissores como a serotonina (NUTT, 2005).

O efeito antidepressivo da harmina parece mediado pela regulação da homeostase energética celular, funções mitocondriais e estresse oxidativo e modulação do BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro), uma proteína endógena envolvida na neuroplasticidade e sintomas depressivos. Os alcalóides harmina e a harmalina têm capacidade de ligação aos receptores serotoninérgicos funcionando como agonistas (DOS SANTOS et al., 2016).

O mecanismo pelo qual o efeito do DMT não é totalmente claro, mas os estudos se concentram nessa substância como sendo capaz de ser agonista parcial dos receptores de serotonina (5-HT_{1P}) especificamente 5-HT_{2C} e 5-HT₁. Dois outros receptores foram investigados como possíveis alvos para DMT, o receptor associado à amina traço (TAAR) e receptores sigma-1 (S1R) (NICHOLS, 2018).

4.5.2 Farmacocinética

Os alcalóides DMT, harmina e harmalina tem um sistema farmacocinético interessante e necessário para que o DMT possa exercer seu efeito. Quando administrado por via oral, algum produto da ayahuasca, as enzimas monoaminoxidase (MAO) metaboliza o DMT fazendo que perca seu efeito antes mesmo de atingir o plasma, mas os demais alcalóides presentes harmina e harmalina conseguem inibir a enzima possibilitando que o DMT consiga chegar até a corrente sistêmica e atinja seus receptores e desempenhe os efeitos antidepressivos. Os alcalóides que inibem a MAO são rapidamente metabolizados no plasma ficando indetectáveis em poucos minutos. Essa inibição da MAO é responsável por que cerca de 15 % do DMT consiga atingir o sistema circulatório (DOMÍNGUEZ-CLAVÉ et al., 2016).

4.5.3 Efeitos adversos na gestação

Uma revisão de dos Santos aborda sobre o uso da ayahuasca em gravidez, e conclui que enquanto alguns estudos em animais mostraram toxicidade da exposição in utero à ayahuasca, em humanos as informações existentes que há sobre o tema, indicam que não há efeitos adversos graves da exposição à ayahuasca em mulheres gestantes, mas que são necessárias mais informações antes de considerar segura na gravidez (DOS SANTOS, 2010). Ratas grávidas consumindo altas doses de ayahuasca (10 vezes a dose humana normal) apresentou diminuição do consumo alimentar, entretanto apesar da diminuição do ganho de peso houve aumento do peso relativo do fígado, o que pode indicar hepatotoxicidade (OLIVEIRA et al., 2010).

4.5.4 Interação da Ayahuasca com antidepressivos

O uso concomitante da ayahuasca e antidepressivos não parecem estar associados com maior ocorrência de efeitos adversos, embora possa influenciar a persistência de efeitos psicológicos adversos. Essa ideia é sustentada de que o IMAOs na ayahuasca têm um efeito leve e de curta duração e são improváveis de causar interações graves quando usados com responsabilidade. Considerando que as interações medicamentosas e reações que muitas vezes dependem de características individuais, a tarefa de estabelecer segurança ao combinar ayahuasca com medicamentos específicos continua sendo um desafio (DURANTE et al., 2020).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Utilizando a base de dados do PUBMED foram selecionados 57 artigos, destes apenas 10 foram eleitos para demonstração dos resultados, pois mais se adequaram às palavras chaves utilizadas na busca. Os 47 artigos foram excluídos por discrepâncias e divergências referentes às informações das doenças tratadas pela droga, além de repetições de artigos.

Em relação aos achados, todos os trabalhos foram realizados em humanos com variações de quantidades de pessoas e faixas etárias. Algumas informações acerca dos estudos podem ser observadas na tabela 2.

Tabela 2: Estudos em humanos na utilização da ayahuasca com potencial terapêutico para tratamento de pacientes deprimidos.

Autor	Faixa etária	Nº de pacientes	Efeitos gerais
(PALHANO-FON TES et al., 2019)	18 a 60 anos	29	Pacientes tratados com ayahuasca apresentaram gravidade significativamente reduzida quando comparados aos pacientes tratados com placebo.
(SANCHES et al., 2016)	42 anos (média)	17	A administração de ayahuasca foi associada a reduções significativas na pontuação da depressão (HAM-D); Ação agonista do DMT sobre os receptores 5-HT1A/2A/2C, uma vez que os agonistas desses receptores produzem efeitos antidepressivos
(GIOVANNETTI et al., 2020)	32 anos (média)	31	Melhorias no quadro de depressão avaliados pela escala BDI.
(GONZÁLEZ et al., 2020)	>18 anos	50	Potencial terapêutico de longo prazo da ayahuasca para o luto.
(MAIA; DALDEGAN-BUENO; TÓFOLI, 2021)	24 a 61 anos	14	Estudo sugere que a experiência induzida pelo ritual da ayahuasca pode facilitar a aceitação da doença primária à depressão (câncer), por meio de processos psicológicos, o que melhora o quadro da depressão.
(RUFFELL et al., 2021)	37 anos (média)	60	Melhorias significativas na sintomas de depressão foram mostrados nas classificações médias de BDI-II.
(BOUSO et al., 2013)	>18 anos	24	O aumento do BNDF pode estar ligado à melhoria do paciente com uso de ayahuasca.

(KIRAGA et al., 2021)	39 anos (média)	64	Apesar de um estudo naturalista e suas limitações, houve diminuição nos quadros de depressão na população estudada
(CHI; GOLD, 2020)	>18	29	Melhoria no quadro de depressão avaliados pela Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS).

Fonte: AUTOR, 2022

O uso da ayahuasca já era utilizado culturalmente por alguns povos, a partir disso com a observação do uso e dos efeitos psicodélicos, foi se pensado para o uso em doenças psiquiátricas e hoje há muito interesse nas pesquisas para entender o perfil e a aplicabilidade nessas doenças (DOS SANTOS et al., 2016). Na tabela foi mostrado um resumo de alguns trabalhos que buscaram compreender o perfil e a eficácia do uso da ayahuasca na depressão, possuindo similaridade entre os trabalhos ao que se refere a regressão da doença.

No trabalho de Palhano et al., encontraram evidências de efeito antidepressivo rápido após uma única sessão de dosagem com ayahuasca, quando comparado com placebo. Nesse estudo foram selecionados 29 pacientes com depressão resistentes aos tratamentos convencionais sendo 73% do sexo feminino, todos brasileiros com idades entre 18 e 60 anos e vulnerabilidade socioeconômico. Foram separados em dois grupos, 15 pacientes receberam placebo e 14 receberam a ayahuasca, todos os pacientes faziam uso de benzodiazepínicos, os achados foram promissores, as melhorias nas escalas psiquiátricas no grupo da ayahuasca foram significativamente maiores do que as do grupo placebo em todos os momentos após administração. Em média, a ayahuasca utilizada continha 0,36 mg/mL de dimetilriptamina, 1,86 mg/mL de harmina, 0,24 mg/mL de harmalina e 1,20 mg/ mL de tetrahydroharmina. A dose administrada era de 1 mL/kg de ayahuasca ou placebo, podendo ser ajustado para que a dose tivesse 0,36 mg/ml de DMT (PALHANO-FONTES et al., 2019).

Sanches et al. relataram em seu trabalho melhora no quadro de depressão pela escala HAM-D (Avaliação de Depressão de Hamilton) que consiste em questionários para avaliação do grau de depressão dos pacientes, quanto menor a pontuação dos pacientes nessa escala, menor o grau de depressão. A média da pontuação na escala HAM-D era de 19,24, após os experimentos com ayahuasca essa pontuação foi de 7,56 sugerindo que o paciente apresentou melhora de depressão moderada para depressão leve. Foi mostrado nesse trabalho também que administração de ayahuasca foi associada ao aumento da perfusão no núcleo accumbens, ínsula e área subgenual, regiões do cérebro envolvidas na regulação do humor e estados emocionais, o que poderia explicar a melhora no quadro clínico do paciente.

Nesse estudo foram analisados 17 participantes, desses 14 eram do sexo feminino, a dose administrada era de 120 a 200 mL da preparação de ayahuasca contendo 0,8 mg/mL de DMT, 0,21 mg/mL de harmina e nenhuma harmalina foi medida por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas. A faixa de alcalóides encontrados era de 96 a 160 mg para o DMT e 25 a 42 mg para a harmina (SANCHES et al., 2016).

Giovannetti et al. selecionaram 31 pacientes do sexo masculino com idade média de 32 anos, para estudo observacional com a ayahuasca na melhoria da depressão. Os resultados foram promissores. Nesse estudo foram acompanhados em média por 6,5 meses e passaram em média por 14 sessões de ayahuasca e 19 psicoterapias individuais. Os pacientes foram avaliados usando o Inventário de Depressão de Beck (BDI) no início do estudo e ao término, a pontuação nessa escala foi de 18,7 quando foi iniciado o estudo, no final do estudo os pacientes apresentaram pontuações de 7,5, ou seja, nessa escala quanto menor for a pontuação melhores são os resultados. As doses administradas não foram relatadas pelos autores (GIOVANNETTI et al., 2020).

No estudo de González et al., avaliaram que pessoas enlutadas podem desenvolver quadros depressivos e o uso da ayahuasca pode ter melhorias no humor dessas pessoas, essa informação foi levantada utilizando TRIG (Avaliação pelo Inventário Revisado de Luto do Texas) que consiste na avaliação dos pacientes a partir de questionários, esses apresentaram melhores pontuações após o uso da ayahuasca. Nesse estudo também fizeram o doseamento dos principais compostos da ayahuasca, utilizaram cromatografia para dosar o teor de substâncias 2 mg/ml de DMT, 2 mg/ml de harmina, 0,37 mg/ml de harmalina e 1 mg/ml de tetrahydroharmina. Substâncias essas que podem estar relacionadas com melhoria de quadros depressivos, uma vez que DMT pode servir como agonista serotoninérgico e a harmalina e harmina como IMAOs (GONZÁLEZ et al., 2020).

O uso da ayahuasca, segundo o trabalho de Maia et al., houve melhora na depressão em pacientes que possuem câncer devido a aceitação dessa morbidade por meio de processos psicológicos desencadeados pela ayahuasca, sendo portanto um catalisador para melhoria da depressão. O estudo foi conduzido com 14 pacientes, sendo 7 homens e 7 mulheres, com idades entre 24 e 61 anos, além da depressão também possuíam alguma doença como o câncer, infecção por HIV, doenças reumatológicas, dermatológicas e gastrointestinais eram todos brasileiros. A dose administrada não foi relatada no estudo (MAIA; DALDEGAN-BUENO; TÓFOLI, 2021).

No trabalho de Ruffell et al. os pacientes foram avaliados por um questionário padronizado pela escala BDI um dia antes da primeira sessão com ayahuasca, um dia após a última sessão com ayahuasca e seis meses após a última sessão, os resultados mostraram-se promissores. Nesse estudo foram avaliados 60 pacientes, sendo 35 homens e 25 mulheres, com idade média de 37 anos, maioria brancos e grupos heterogêneos entre trabalhadores, estudantes e desempregados. Os pacientes receberam em média 150 mL da preparação (RUFFELL et al., 2021).

Bouso et al. elaboraram um estudo naturalista, onde foram avaliados 24 participantes sendo metade mulheres com idade média de 46 anos. Neste trabalho os pacientes receberam doses de 100 mL de chá de ayahuasca, o DMT e outros alcalóides foram posteriormente detectados usando cromatografia. Acredita-se que os alcalóides presentes sejam responsáveis por uma melhoria no quadro da depressão avaliados através de questionários padronizados (BOUSO et al., 2013).

Kiriga et al. trabalharam com 64 voluntários que foram incluídos no estudo, aproximadamente 55% eram do sexo masculino com idade média de 39 anos todo o grupo. Após a cromatografia da preparação de ayahuasca administrada nos indivíduos, observaram 57,4 mg de DMT, 127,08 mg de harmina e 59,84 mg de harmalina. Os resultados são enviesados uma vez que os participantes já foram para os testes com sentimento positivo e não foi um ambiente controlado, não teve grupo placebo. Mas ainda sim, os pesquisadores relatam que parece ser animador os resultados obtidos para tratamento com ayahuasca (KIRAGA et al., 2021).

Segundo o estudo Chi et al., eles analisaram estudos que demonstraram a eficácia da ayahuasca devido a propriedade terapêuticas do alcalóide presente na bebida, o DMT presente na ayahuasca possui propriedades agonista serotoninérgica, neste estudo foram analisados 29 pacientes com depressão resistente. Foi administrado 0,36 mg/kg de DMT, percebeu-se que após 8 horas após administração houve melhora no quadro de depressão avaliados pela Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) (CHI; GOLD, 2020).

Além dos achados na tabela 1. Em uma revisão sistemática onde foram incluídos 21 estudos, autores dessa revisão discutem que, apesar de alguns vieses, os resultados para melhoria no quadro de depressão é consistente, dados foram levantados com usuários de ayahuasca nos últimos 20 anos, eles não apresentam sintomas de transtornos psiquiátricos ou problemas neurocognitivos, no entanto foi visto que apresentam função cognitiva normal ou

melhor, aumento do bem-estar e espiritualidade e redução da psicopatologia, incluindo ansiedade e sintomas de depressão (DOS SANTOS et al., 2016).

6 CONCLUSÃO

Nos estudos pesquisados na plataforma PUBMED, todos os achados dos autores convergem para a mesma opinião sobre o uso da ayahuasca utilizada na depressão, o que dá mais credibilidade à teoria de que a ayahuasca pode provar ser uma terapia rápida, duradoura e inovadora para tratamento da depressão, tendo portanto efeitos positivos, podendo futuramente ser considerado uma opção de tratamento para depressão. Todavia, precisa-se de mais estudos sobre sua segurança, dose, toxicidade, interações medicamentosas. Salientando que se trata de uma droga restritiva de difícil acesso o que limita bastante o avanço na pesquisa.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, L. et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) surveys. **International Journal of Methods in Psychiatric Research**, v. 12, n. 1, p. 3–21, fev. 2003.
- BELMAKER, R. H.; AGAM, G. Major Depressive Disorder. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 1, p. 55–68, 3 jan. 2008.
- BERMAN, R. M. et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. **Biological Psychiatry**, v. 47, n. 4, p. 351–354, 15 fev. 2000.
- BISHOP, S. J. Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 11, n. 7, p. 307–316, jul. 2007.
- BOSCH, O. G.; HALM, S.; SEIFRITZ, E. Psychedelics in the treatment of unipolar and bipolar depression. **International Journal of Bipolar Disorders**, v. 10, n. 1, p. 18, 5 jul. 2022.
- BOUSO, J. C. et al. Acute effects of ayahuasca on neuropsychological performance: differences in executive function between experienced and occasional users. **Psychopharmacology**, v. 230, n. 3, p. 415–424, dez. 2013.
- BROMET, E. et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. **BMC Medicine**, v. 9, n. 1, p. 90, dez. 2011.
- CAMERON, L. P.; OLSON, D. E. Dark Classics in Chemical Neuroscience: N, N-Dimethyltryptamine (DMT). **ACS chemical neuroscience**, v. 9, n. 10, p. 2344–2357, 17 out. 2018.
- CHI, T.; GOLD, J. A. A review of emerging therapeutic potential of psychedelic drugs in the treatment of psychiatric illnesses. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 411, p. 116715, abr. 2020.
- DAVIS, A. K. et al. The epidemiology of 5-methoxy- N, N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) use: Benefits, consequences, patterns of use, subjective effects, and reasons for consumption. **Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 32, n. 7, p. 779–792, jul. 2018.

DE FLORA, S.; BALANSKY, R.; LA MAESTRA, S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. **The FASEB Journal**, v. 34, n. 10, p. 13185–13193, out. 2020.

DE GREGORIO, D. et al. Hallucinogens in Mental Health: Preclinical and Clinical Studies on LSD, Psilocybin, MDMA, and Ketamine. **The Journal of Neuroscience**, v. 41, n. 5, p. 891–900, 3 fev. 2021.

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

DOS SANTOS, R. G. Toxicity of chronic ayahuasca administration to the pregnant rat: how relevant it is regarding the human, ritual use of ayahuasca? **Birth Defects Research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology**, v. 89, n. 6, p. 533–535; author reply 531- 532., dez. 2010.

DOS SANTOS, R. G. et al. Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: a systematic literature review of animal and human studies. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 38, p. 65–72, mar. 2016.

DURANTE, LÁCARO et al. Risk assessment of ayahuasca use in a religious context: self-reported risk factors and adverse effects. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 43, n. 4, p. 362–369, 30 out. 2020.

ESTRELLA-PARRA, E. A.; ALMANZA-PÉREZ, J. C.; ALARCÓN-AGUILAR, F. J. Ayahuasca: Uses, Phytochemical and Biological Activities. **Natural Products and Bioprospecting**, v. 9, n. 4, p. 251–265, 27 maio 2019.

FEIGHNER, J. P. Mechanism of Action of Antidepressant Medications. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 60, n. suppl 4, p. 11411, 1 abr. 1999.

GIOVANNETTI, C. et al. Pilot Evaluation of a Residential Drug Addiction Treatment Combining Traditional Amazonian Medicine, Ayahuasca and Psychotherapy on Depression and Anxiety. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 52, n. 5, p. 472–481, 19 out. 2020.

GLASS, C. K. et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 918–934, 19 mar. 2010.

GOODMAN, GILMAN. **Pharmacological basis of therapeutics**, 12th Edition. 2012.

GOLDBERG, S. B. et al. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. **Psychiatry Research**, v. 284, p. 112749, fev. 2020.

GONZÁLEZ, D. et al. Therapeutic potential of ayahuasca in grief: a prospective, observational study. **Psychopharmacology**, v. 237, n. 4, p. 1171–1182, 2020.

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**, v. 184, n. 2, p. 86–94, fev. 1996.

HAN, K.-M. et al. Differentiating between bipolar and unipolar depression in functional and structural MRI studies. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 91, p. 20–27, abr. 2019.

HARTUNG, C. M.; WIDIGER, T. A. Gender differences in the diagnosis of mental disorders: Conclusions and controversies of the DSM–IV. **Psychological Bulletin**, v. 123, n. 3, p. 260–278, 1998.

KIRAGA, M. K. et al. Persisting Effects of Ayahuasca on Empathy, Creative Thinking, Decentering, Personality, and Well-Being. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 721537, 1 out. 2021.

KATZUNG; MASTERS; TREVOR. **Basic and clinical pharmacology**, 12th edition 2014

KOKKOSIS, A. G.; TSIRKA, S. E. Neuroimmune Mechanisms and Sex/Gender-Dependent Effects in the Pathophysiology of Mental Disorders. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 375, n. 1, p. 175–192, out. 2020.

MAIA, L. O.; DALDEGAN-BUENO, D.; TÓFOLI, L. F. The ritual use of ayahuasca during treatment of severe physical illnesses: a qualitative study. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 53, n. 3, p. 272–282, 27 maio 2021.

MONDIMORE, F. M. Kraepelin and manic-depressive insanity: an historical perspective. **International Review of Psychiatry (Abingdon, England)**, v. 17, n. 1, p. 49–52, fev. 2005.

NICHOLS, D. E. *N,N*-dimethyltryptamine and the pineal gland: Separating fact from myth. **Journal of Psychopharmacology**, v. 32, n. 1, p. 30–36, jan. 2018.

NUTT, D. J. Overview of Diagnosis and Drug Treatments of Anxiety Disorders. **CNS Spectrums**, v. 10, n. 1, p. 49–56, jan. 2005.

OLIVEIRA, C. D. R. et al. Maternal and developmental toxicity of ayahuasca in Wistar rats. **Birth Defects Research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology**, v. 89, n. 3, p. 207–212, jun. 2010.

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

RAMSLEY, S. E. Unipolar or bipolar depression? Improving diagnostic confidence with the adult patient. **Journal of the American Academy of Nurse Practitioners**, v. 19, n. 4, p. 172–178, abr. 2007.

RIBEIRO, Â.; RIBEIRO, J. P.; VON DOELLINGER, O. Depression and psychodynamic psychotherapy. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 40, n. 1, p. 105–109, 12 jun. 2017.

RUFFELL, S. G. D. et al. Ceremonial Ayahuasca in Amazonian Retreats—Mental Health and Epigenetic Outcomes From a Six-Month Naturalistic Study. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, p. 687615, 9 jun. 2021.

SALK, R. H.; HYDE, J. S.; ABRAMSON, L. Y. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. **Psychological Bulletin**, v. 143, n. 8, p. 783–822, ago. 2017.

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**, v. 36, n. 1, p. 77–81, fev. 2016.

SANDIEGO, C. M. et al. Imaging robust microglial activation after lipopolysaccharide administration in humans with PET. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 40, p. 12468–12473, 6 out. 2015.

SHELTON, R. C. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. Em: MACALUSO, M.; PRESKORN, S. H. (Eds.). **Antidepressants**. Handbook of Experimental Pharmacology. Cham: Springer International Publishing, 2018. v. 250p. 145–180.

SMITH, K. Mental health: A world of depression. **Nature**, v. 515, n. 7526, p. 180–181, nov. 2014.

TONDO, L.; VÁZQUEZ, G. H.; BALDESSARINI, R. J. Depression and Mania in Bipolar Disorder. **Current Neuropharmacology**, v. 15, n. 3, p. 353–358, abr. 2017.

What is good mental health? A scoping review | Elsevier Enhanced Reader. Disponível em: <<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0924977X19318693?token=960EB4CD2C643B6C0501E01CABB9E968657A49A183CB408B6291DE1E7ADDE75E21752128A35BA14551BC641E33976788&originRegion=us-east-1&originCreation=20220305131157>>. Acesso em: 5 mar. 2022.

YOUDIM, M. B. H.; EDMONDSON, D.; TIPTON, K. F. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 4, p. 295–309, abr. 2006.