



# O USO DA AYAHUASCA COMO TERAPIA ALTERNATIVA NA DEPRESSÃO: EFEITOS FARMACOLÓGICOS E ADVERSOS

Beatriz Souza Silva<sup>1</sup>, Giovanna Pereira Lima<sup>1</sup>, Isabela Rodrigues Alencar dos Santos<sup>1</sup>,  
Julia Cunha da Silva<sup>1</sup>, Daniel Moreno Garcia<sup>2</sup>, Alyne Alexandrino Antunes<sup>2,A</sup>

<sup>1</sup>Discente do curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi - São Paulo, SP – Brasil

<sup>2</sup>Docente da Escola de Ciências da Saúde e Bem-Estar – Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo, SP – Brasil

## RESUMO

Doença comum atualmente, a depressão, quando diagnosticada, é tratada com fármacos antidepressivos, sendo os inibidores seletivos da reuptake de serotonina (ISRSs) considerados os de primeira escolha. Tanto esta quanto as demais classes de antidepressivos costumam apresentar efeitos adversos, que muitas vezes levam ao abandono do tratamento pelo paciente. Um outro desafio no tratamento da depressão ocorre quando o paciente não responde mais aos fármacos disponíveis. Uma alternativa para o tratamento consiste na utilização de plantas medicinais, sendo o chá de *Ayahuasca* alvo de muitos estudos neste contexto. Preparada a partir da decocção do cipó *Banisteriopsis caapi* com as folhas de *Psychotria viridis*, a *Ayahuasca*, considerada como uma bebida enteógena, apresenta atividade psicoativa, mediada pela ação da *N,N-dimetiltriptamina*, conhecida como DMT (proveniente das folhas) em interação com derivados de  $\beta$ -carbolinas (harmina, harmalina e tetrahydroharmina, provenientes do cipó), que atuam como inibidores da monoamina oxidase (MAO). O presente trabalho, por meio de uma breve revisão bibliográfica, buscou elucidar o uso da *Ayahuasca* no tratamento da depressão, bem como sua ação farmacológica e efeitos adversos, em comparação com o tratamento farmacológico convencional, possibilitando verificar que, a partir de estudos mais aprofundados, a substância poderá ser considerada uma alternativa viável para o tratamento da depressão, desde que utilizada com cautela.

**Palavras-chave:** Ayahuasca, depressão, DMT

## ABSTRACT

A common disease today, depression, when diagnosed, is treated with antidepressant drugs, with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) considered the first choice. Both this and the other classes of antidepressants tend to have adverse effects, which often lead to the patient's abandonment of treatment. Another challenge in treating depression occurs when the patient no longer responds to available drugs. An alternative for treatment is the use of medicinal plants, and *Ayahuasca* tea is the subject of many studies in this context. Prepared from the decoction of *Banisteriopsis caapi* vine with *Psychotria viridis* leaves, *Ayahuasca*, considered as an entheogenic drink, presents psychoactive activity, mediated by the action of *N,N-dimethyltryptamine*, known as DMT (from leaves) in interaction with  $\beta$ -carboline derivatives (harmine, harmaline and tetrahydroharmine, from the vine),

<sup>A</sup>Autor correspondente: Alyne Alexandrino Antunes, E-mail: alyne.antunes@anhembi.br – ORCID: 0000-0002-8808-9024

which act as monoamine oxidase (MAO) inhibitors. The present work, through a brief literature review, sought to elucidate the use of Ayahuasca in the treatment of depression, as well as its pharmacological action and adverse effects, in comparison with conventional pharmacological treatment, making it possible to verify that, from more in-depth studies, the substance may be considered a viable alternative for the treatment of depression, provided it is used with caution.

**Keywords:** Ayahuasca, depression, DMT

## INTRODUÇÃO

A depressão se tornou uma doença comum que, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), atinge cerca de 350 milhões de pessoas ao redor do mundo, aumentando significativamente a cada dia. No Brasil, 5,8% da população apresenta o diagnóstico de depressão, sendo uma taxa acima da média global de 4,4%, ocupando o segundo lugar no *ranking* das Américas, atrás apenas dos Estados Unidos com 5,9%, e em primeiro lugar na América Latina (1).

Ainda difícil de ser diagnosticada, a causa exata da depressão é desconhecida. Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) da *American Psychiatric Association*, vários fatores podem contribuir para o desenvolvimento da depressão. Estresses emocionais, como perdas pessoais, frustrações ou luto, podem aumentar o risco para a manifestação da doença, tanto como o difícil convívio com doenças crônicas e o consumo de álcool e drogas, que costumam ser utilizados como “válvula de escape”, mas podem agravar os sintomas depressivos. Até mesmo após o nascimento de um filho, algumas mulheres são vulneráveis a depressão pós-parto, relacionadas a variações hormonais e novas responsabilidades. Ou seja, esta doença pode acontecer por uma combinação de fatores genéticos, biológicos, ambientais e psicológicos (2).

Tristeza constante, perda de interesse pela vida e baixa autoestima são sintomas emocionais e caracterizam os principais indícios da depressão, no entanto se vai muito além disso, os sintomas podem ser divididos em quatro conjuntos: emocionais (tristeza, sentimento de culpa, desinteresse), cognitivos (falta de concentração, falha na memória, pensamentos negativos e desesperança), motivacionais (omissão, falta de iniciativa e persistência), e físicos (sono, fadiga, falta de apetite, mal estar, dores pelo corpo, entre outros) (3, 4).

A administração de fármacos antidepressivos certamente no contexto atual é a forma mais utilizada para tratar a depressão. Dentre as classes destes medicamentos encontram-se os antidepressivos tricíclicos, que foram os pioneiros no tratamento da depressão; os inibidores da monoaminooxidase – iMAO; os inibidores seletivos da recaptção da serotonina – ISRS (considerados fármacos de primeira escolha); os inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina – IRSN, entre outros fármacos existentes. A prática de atividades físicas e o processo de ocupar a mente com conteúdo e afazeres também podem auxiliar no tratamento da doença (5).

Uma forma alternativa na busca do tratamento da depressão é o uso de plantas medicinais, que nos últimos anos vem sendo muito estudadas e, neste contexto, a *Ayahuasca* tem mostrado alguns benefícios. Conhecida como uma bebida psicoativa, a *Ayahuasca* costuma ser utilizada de acordo com o contexto cultural. Não é encontrada *in natura* no meio ambiente, mas sim preparada a partir da decocção de duas plantas nativas da floresta amazônica, o cipó *Banisteriopsis caapi* e a folha de *Psychotria viridis*. O efeito psicoativo ocorre por ação da dimetiltriptamina (DMT) encontrada nas folhas de *Psychotria viridis*, com a associação dos alcaloides harmalina, harmalina e tetrahydroharmalina presentes no *Banisteriopsis caapi* (6).

O presente trabalho tem o objetivo de, por meio de uma revisão de literatura, elucidar o uso e o mecanismo de ação da *Ayahuasca*, como alternativa para o controle da depressão, propondo um melhor entendimento das propriedades farmacológicas e possíveis efeitos adversos.

## MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada a partir da pesquisa de artigos científicos, disponíveis nas bases de dados *PubMed*, *Google Acadêmico* e *SciELO*, publicados no período de 2015 a 2021, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os seguintes descritores foram pesquisados no período de março a setembro de 2021: “*Ayahuasca* no tratamento de depressão”, “Depressão”, “*Ayahuasca*”.

## DISCUSSÃO

### História da *Ayahuasca*

A palavra *Ayahuasca* tem origem Quéchuá, uma importante família de línguas indígenas, onde “aya” significa morto, espírito, alma; e “waska” com significado de corda, teia, trepadeira, sendo interpretada como “cipó de morto” ou “trepadeira das almas”. Essa denominação é relacionada ao cipó *Banisteriopsis caapi*, utilizado na preparação da bebida, que juntamente com as folhas do arbusto *Psychotria viridis*, são responsáveis pelo efeito psicoativo da bebida, utilizada em diferentes contextos sociais e culturais (7).

O indício do surgimento da *Ayahuasca* foi notado desde a pré-história, porém não é possível definir quando, como ou por quem ela foi originada. Os estudos científicos ganharam notoriedade apenas no começo dos anos 1990, quando as tribos indígenas

localizadas na Amazônia já faziam o uso tradicional há muito tempo. Os indígenas tinham essa prática como uma medicina religiosa, para ter acesso ao mundo das culturas ancestrais, estando no novo mundo, realizavam cerimônias e rituais de passagem para a comunicação. Esse procedimento foi se expandindo cada vez mais, unindo crenças e se tornando parte de organizações religiosas, como o Santo Daime, Barquinha, União do Vegetal, entre outras, onde a bebida é também conhecida como “Daime” e “Vegetal” (8).

O chá de *Ayahuasca* é produzido pela decoção do cipó *Banisteriopsis caapi* com as folhas de *Psychotria viridis*. Juntos, são fervidos por algumas horas em água, e neste processo ocorre a extração das moléculas de N,N-dimetiltriptamina (DMT), bem como dos alcaloides derivados de  $\beta$ -carbolinas: harmina, harmalina e tetrahydroharmina (9).

O efeito psicoativo da *Ayahuasca* só acontece na presença de ambas as plantas, pois a DMT, quando usada isoladamente por via oral, não apresenta atividade, uma vez que é degradada pela enzima monoamina oxidase (MAO) hepática e intestinal. Contudo, as  $\beta$ -carbolinas presentes no cipó são inibidoras naturais de MAO, e garantem a ativação da DMT por via oral (10).

O uso da *Ayahuasca* sempre foi bastante questionado, por conta da presença de DMT e suas propriedades psicotrópicas. A utilização cultural já fundamentada em organizações religiosas, originou uma série de estudos científicos, sendo o uso em contexto religioso regulamentado, e a bebida considerada uma substância enteógena, comprovadamente inofensiva à saúde quando usada de forma adequada. Ainda assim, é importante ressaltar que o uso inadequado da *Ayahuasca* pode acarretar efeitos adversos. Desta forma, o Conselho Nacional de Políticas de Drogas (CONAD) regularizou o controle da *Ayahuasca*, restringindo o uso apenas para rituais religiosos, proibindo a intenção de obter lucro por meio da bebida e a associação da mesma com outras substâncias psicoativas, trazendo maior segurança durante o uso religioso, podendo ser oferecida até mesmo à crianças e gestantes, além de garantir mais confiança para as pesquisas científicas eventuais sobre o seu potencial terapêutico, o que nos últimos anos vem refletindo no aumento do número de estudos e eventos científicos específicos, relacionados a compreensão, divulgação e elucidação das propriedades terapêuticas e toxicológicas da *Ayahuasca* (11).

#### Ação farmacológica da *Ayahuasca* comparada aos antidepressivos tradicionais

Quanto aos efeitos farmacológicos, foi observado através de alguns estudos, que há um tempo médio de uma hora e meia para que se iniciem (12).

As duas plantas utilizadas no preparo da bebida possuem importantes alcaloides. Como já citado, o cipó *Banisteriopsis caapi* contém  $\beta$ -carbolinas: tetrahydroharmina (THH), harmalina e harmina; já a *Psychotria viridis* possui como principal alcaloide, a N,N-dimetiltriptamina (DMT) (7), classificada como um alcaloide indólico com potente ação alucinógena (em altas concentrações plasmáticas), amplamente encontrado em plantas, animais

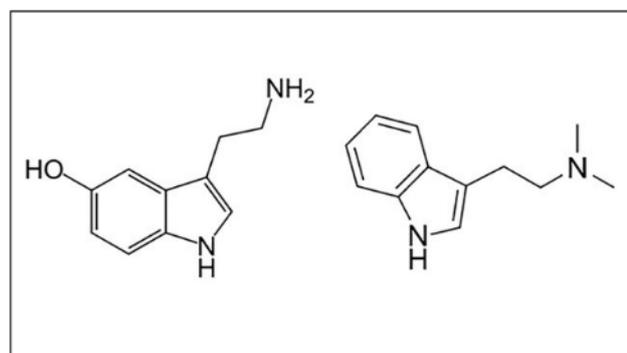
marinhos e anfíbios, muito conhecido por produzir efeitos psicoativos rápidos e intensos. Evidências sugerem que o DMT endógeno nestes animais pode atuar como um neurotransmissor e desempenhar papéis importantes no sistema nervoso central (SNC) (13).

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) e os inibidores de monoaminoxidase (IMAOs), apesar de muito eficazes, são medicamentos que causam diversos efeitos colaterais, devido a inespecificidade de sua ação farmacológica, uma vez que estão envolvidos na neurotransmissão de importantes neurotransmissores excitatórios, como serotonina, norepinefrina e dopamina, podendo ser letais em casos de superdosagem (14). Já os ISRSs, inibem de forma seletiva a recaptção de serotonina, regulando a neurotransmissão serotoninérgica. Esta maior seletividade na ação tende a atenuar os efeitos colaterais, sendo considerados fármacos de primeira escolha no tratamento da depressão, como exemplo: fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram (15).

Muitas vezes, a escolha terapêutica por diferentes classes de antidepressivos tem o objetivo de minimizar os efeitos colaterais, que costumam ser o principal motivo para o abandono do tratamento entre os pacientes. Em um estudo realizado por Lin e colaboradores, foi observado que 70% dos pacientes não se adaptaram ao tratamento antidepressivo, e entre 7-24% dos pacientes abandonaram o tratamento devido aos efeitos colaterais causados, que variam entre náuseas, fadiga, perda de peso, a distúrbios psicológicos (ansiedade, insônia, nervosismo) e disfunções sexuais (16).

ADMT presente nas folhas de *Psychotria viridis* é metabolizada pelas isoenzimas MAO hepáticas e intestinais, em decorrência da semelhança estrutural da DMT ao neurotransmissor serotonina (5-HT) (Figura 1), ambos sintetizados a partir do aminoácido essencial triptofano. A capacidade dos alcaloides presentes no *Banisteriopsis caapi* de inibir a MAO faz com que ocorra maior disponibilidade da DMT no Sistema Nervoso Central (SNC) (17), que age como agonista parcial de receptores serotoninérgicos (5-HT) pós-sinápticos (18).

**Figura 1:** Similaridade estrutural entre serotonina (5-HT) e dimetiltriptamina (DMT), respectivamente.



Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

### Uso da *Ayahuasca* na terapia antidepressiva

O uso da *Ayahuasca* para o tratamento de pacientes com depressão foi inicialmente estudado a fim de explorar seu potencial antidepressivo, ansiolítico e no tratamento da adicção (19). De acordo com Almeida e colaboradores (2019) é sugestivo que o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) seja modulado pela *Ayahuasca*. Através de um ensaio randomizado, foi observado que pacientes que utilizaram a bebida apresentaram nível elevado de BDNF, e por meio dos escores de MADRS (escala de depressão de Montgomery-Åsberg), foi observada a redução dos sintomas depressivos após a sessão de *Ayahuasca* (20). Preconiza-se que o cortisol salivar está diretamente ligado a forma de modulação de BDNF mediante a *Ayahuasca*, pois algumas horas após a sessão, o nível de cortisol salivar havia aumentado em 100% nos pacientes.

O cortisol é um importante biomarcador, e em pacientes com depressão, costuma apresentar-se desregulado. Inicialmente é normal o aparecimento da hipercortisolemia, e após um extenso contato a estressores, a redução de cortisol se torna evidente a níveis patológicos (21, 22).

Galvão e colaboradores (2018) analisaram o nível de cortisol salivar e plasmático, de 43 pessoas saudáveis e 28 pacientes com depressão resistente a medicação, frente ao uso de *Ayahuasca*. Antes do procedimento, os pacientes apresentaram nível de cortisol mais baixo do que os saudáveis (características da depressão). Após 1h40min da ingestão da *Ayahuasca* o nível de cortisol foi aumentado em ambos os grupos, e 48h depois do uso, o nível de cortisol dos pacientes com depressão estava semelhante aos dos pacientes saudáveis, mantendo-se constante, o que pode estar relacionado ao efeito antidepressivo da *Ayahuasca* (22).

Estudos em animais apresentaram resultados positivos em relação ao uso do decocto. Em um estudo utilizando modelo de depressão em saguis jovens, após protocolo de indução de depressão por isolamento seguido por tratamento com *Ayahuasca* frente a um grupo controle (placebo) (23) foi observada a redução dos sintomas depressivos associada a um rápido efeito da *Ayahuasca* sobre os níveis de cortisol, principalmente em machos, após administração de dose única via gavagem. Nos animais que, após isolamento, apresentavam hipocortisolemia, foi observado o aumento significativo de cortisol, reestabelecendo os níveis basais, após 24 horas do tratamento com a dose única de *Ayahuasca*. Ao comparar estes resultados, com os resultados apresentados em outro estudo (24), utilizando o mesmo modelo, porém frente ao tratamento com o antidepressivo tricíclico *nortriptilina*, administrado via intraperitoneal por 7 dias, observa-se que somente após os sete dias de tratamento com o ADT, os níveis de cortisol aumentam, porém excedem o valor basal, demonstrando que a regulação do cortisol induzida pela *Ayahuasca* é mais rápida e mais fina quando em comparação à *nortriptilina*, o que pode ser observado por meio da análise do cortisol fecal. Na análise comportamental, comportamentos como o de coçar e se arranhar, considerados como comportamentos depressivos, foram reduzidos, bem como a taxa de alimentação aumentou, restaurando o peso corporal dos animais, em consequência da administração da *Ayahuasca* (23).

Além das análises comportamentais e hormonais frente ao uso de *Ayahuasca*, também são muito utilizadas as escalas de avaliação de depressão - MADRS e HAM-D (Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton) - em que são monitorados os sintomas de depressão e avaliados em escala de 0 a 10, durante a utilização de antidepressivos (25). Em uma clínica psiquiátrica foi realizado um estudo com pacientes apresentando tendências suicidas, avaliados pela classificação MADRS. Após a ingestão de dose única de *Ayahuasca*, a mesma escala foi empregada em 40, 80, 140, e 180 minutos, e a longo prazo com 1, 7, 14 e 21 dias. Significativamente após 40 minutos os valores da escala empregada aos pacientes foi diminuída, mantida durante os 21 dias, demonstrando a diminuição do comportamento suicida também a longo prazo, sugerindo que os efeitos a curto e longo prazo são modulados pelas  $\beta$ -carbolinas e pela DMT (26).

Palhano-Fontes e colaboradores (27) em um ensaio clínico controlado duplo-cego, testaram 29 pacientes entre 18 a 60 anos, em episódios atuais de depressão moderada a grave, e resistência a dois ou mais medicamentos antidepressivos de classes diferentes. Os valores baseados nas escalas de MADRS e HAM-D diminuíram significativamente após o tratamento com *Ayahuasca*, sugerindo a eficácia do tratamento com o decocto, em paciente não responsivos a outros tratamentos convencionais.

Os estudos realizados até então demonstram uma perspectiva favorável em relação às potenciais atividades terapêuticas que a administração da *Ayahuasca* pode proporcionar ao indivíduo com depressão, sendo ainda necessários estudos mais aprofundados que garantam um embasamento científico para a incorporação desta substância no sistema de saúde, ainda levando em conta a tradicionalidade do uso (28).

### Efeitos adversos da *Ayahuasca* e de antidepressivos tradicionais

Os antidepressivos podem apresentar potencial devastador para algumas pessoas, pois ao atuarem no organismo, também afetam processos biológicos normais, culminando em efeitos adversos (29).

Sintomas gastrointestinais, disfunção sexual, toxicidade hepática, anormalidades metabólicas, distúrbios do sono e do apetite, alterações na pressão arterial, ansiedade, tremores, xerostomia, entre outros, são alguns dos principais efeitos adversos resultantes do uso de antidepressivos, incluindo os mais utilizados atualmente - ISRSs e IRSNs - durante as primeiras semanas de uso, com alguns efeitos se estendendo para alguns meses após início do tratamento (30).

Os efeitos adversos são efeitos indesejados, desconfortáveis e até mesmo perigosos a saúde, e a *Ayahuasca* também não é isenta de ocasionar efeitos adversos. Uma grande parte dos usuários relatam sentir náuseas, vômitos, diarreia, mal-estar, suor excessivo, desidratação, taquicardia, tremores, aumento da pressão sanguínea, dor no peito, desequilíbrio eletrolítico, convulsões, tontura (31). Estes efeitos foram vivenciados por indivíduos após fazerem a administração da *Ayahuasca*, podendo

durar cerca de quatro a cinco horas ou a depender do organismo, indicando a necessidade de que seja feita uma utilização consciente da substância (27).

Os distúrbios gastrointestinais são os efeitos adversos mais relatados após o uso de *Ayahuasca*, principalmente náusea, vômito e diarreia, estes últimos, resultantes do nível elevado de serotonina no trato gastrointestinal, induzido pela ingestão do decocto, que culmina na estimulação direta do nervo vago no sistema nervoso entérico (32, 33).

O aumento excessivo do nível de serotonina pode proceder a síndrome serotoninérgica que, em relação ao uso dos antidepressivos tradicionais, normalmente acontece quando o paciente está em uso de medicamentos distintos, ocasionando potencialização da modulação da transmissão serotoninérgica. As manifestações podem se apresentar em agitações, alucinações, tontura, diarreia, náusea, tremores, coma e até a morte. IMAOs, ISRSs, e ADTs são as classes mais associadas a essa síndrome (34). Não diferente dos antidepressivos, a *Ayahuasca* também pode ocasionar síndrome serotoninérgica em caso de doses elevadas (35).

Neste contexto, é interessante observar o que acreditam os iniciantes da prática da *Ayahuasca*, os indígenas, a respeito da “limpeza espiritual”. Acredita-se que o corpo deve estar em pleno equilíbrio, para garantir o bem-estar e qualidade de vida. Entretanto, quando é manifestada alguma instabilidade, como sentimentos ruins, energias negativas e doenças, é necessário o uso de purgativo, no caso o chá de *Ayahuasca*, que, por meio de lágrimas, suor, diarreia e vômito, resulta na eliminação daquilo que leva o corpo ao desequilíbrio (33).

Ao comparar os efeitos adversos observados em decorrência do uso de *Ayahuasca* e de ISRSs (antidepressivos de primeira escolha), verifica-se que alguns eventos são compartilhados (**Figura 2**), e relacionados, principalmente, ao aumento dos níveis de serotonina, como descrito anteriormente.

**Figura 2:** Comparação entre efeitos adversos mais comuns observados após o uso de *Ayahuasca* e de ISRSs.



**Fonte:** Elaborado pelos autores (2021).

## CONCLUSÃO

Com base nos achados durante a revisão de literatura, é possível dizer que o chá de *Ayahuasca* apresenta efeitos promissores no tratamento antidepressivo, podendo reduzir significativamente os sintomas de depressão, o que foi observado em estudos com animais e humanos, onde a modulação do cortisol é descrita como uma via importante na ação terapêutica antidepressiva.

Assim como ocorre com qualquer outra substância farmacológica, apesar dos benefícios, a administração da *Ayahuasca* pode também causar efeitos adversos, sendo os distúrbios gastrointestinais os mais observados, quando em doses adequadas da substância. Doses excessivas podem levar a efeitos mais prejudiciais e perigosos à saúde. Entretanto, vale ressaltar que, quando utilizada conscientemente, o decocto é comprovadamente seguro, tendo o seu uso religioso bem estabelecido na sociedade.

Estudos que avaliem de forma mais profunda a relação risco-benefício ainda são necessários, a fim de garantir maior segurança na administração da *Ayahuasca* a pacientes com depressão. Contudo, é inegável que o chá pode ser um grande aliado na terapia antidepressiva, principalmente tratando-se de casos que não respondem aos tratamentos farmacológicos convencionais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. **Depression and Other Common Mental Disorders**. WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland. 2017.
2. American Psychiatric Association. **DSM-5. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. Artmed Ed. 2014.
3. Sueli Rufino, Leite RS, Freschi L, Venturelli VK, Oliveira ES de, Filho DAMM. **Aspectos Gerais, Sintomas e Diagnóstico da Depressão**. *Rev Saúde em Foco*. 2018;10:837–43.
4. Grubits S, Guimarães MAL. **Especificidades e diálogo interdisciplinar. Psicol. da Saúde**. 2007;(8):145–6.
5. Souza FG de M e. Tratamento da depressão. *Rev Bras Psiquiatr*. 1999;21(1):18–23.
6. Assis, G. L. D., & Rodrigues JA. **De quem é a ayahuasca? Notas sobre a patrimonialização de uma “bebida sagrada” amazônica**. *Reli Soc*. 2017;37(3):46–70.
7. SANTOS RG dos. AYAHUASCA: neuroquímica e farmacologia. *SMAD, Rev Eletrônica Saúde Ment Álcool Drog*. 2007;3(1).
8. Domínguez-Clavé, E., Soler, J., Elices, M., Pascual, J. C., Álvarez, E., de la Fuente Revenga, M., ... Riba J. *Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential*. *Brain Res Bull*. 2016; 126:89–101.
9. LABATE, Beatriz Caiuby; ARAÚJO WS. O uso ritual da ayahuasca. *Campinas Merc das Let*. 2002;686.
10. McKenna, D. J., Towers, G. H. N., & Abbott F. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants:

- Tryptamine and  $\beta$ -carboline constituents of Ayahuasca. *J Ethnopharmacol.* 1984;10(2):195–223.
11. Labate BC, Feeney K. Ayahuasca and the process of regulation in Brazil and internationally: Implications and challenges. *Int J Drug Policy* [Internet]. 2012;23(2):154–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2011.06.006>
  12. Riba J, Valle M, Urbano G, Yritia M, Morte A BM. Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306(1):73–83.
  13. Carbonaro, T. M., & Gatch MB. Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Brain Res Bull.* 2016; 126:74–88.
  14. SCHATZBERG AF, COLE JO D c. *Manual of Clinical Psychopharmacology.* Am Psychiatr. 2007;6.
  15. Furukawa TA, Salanti G, Atkinson LZ, Leucht S, Ruhe HG, , Turner EH, et al. Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: protocol for a network meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(7): e010919.
  16. Lin EH, Von Korff M, Katon W, Bush T, Simon GE, Walker E RP. The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care.* 1995;33(1):67–74.
  17. De Souza PA. Alcaloides e o chá de ayahuasca: uma correlação dos "estados alterados da consciência" induzido por alucinógenos. *Rev Bras Plantas Med.* 2011;13(3):349–58.
  18. ALMEIDA, Darliane Freire; ASSIS, Thais Josy Castro Freire; SILVA ALP. Dimethyltryptamine: hallucinogenic alkaloid on the Central Nervous System. *Acta Bras.* 2018;2(1):28–33.
  19. Dos Santos, R. G., Balthazar, F. M., Bouso, J. C., & Hallak JE. The current state of research on ayahuasca: A systematic review of human studies assessing psychiatric symptoms, neuropsychological functioning, and neuroimaging. *J Psychopharmacol.* 2016;30(12):1230–47.
  20. de Almeida RN, Galvão AC de M, da Silva FS, Silva EA dos S, Palhano-Fontes F, Maia-de-Oliveira JP, et al. Modulation of serum brain-derived neurotrophic factor by a single dose of ayahuasca: Observation from a randomized controlled trial. *Front Psychol.* 2019;10(JUN):1–13.
  21. Dedovic K, Ngiam J. The cortisol awakening response and major depression: examining the evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;14(11):1181–9.
  22. Galvão A. C de M, , de Almeida, R. N., Silva EA dos S, Freire, F. A. M., Palhano-Fontes F, Onias, H. ..., Galvão-Coelho NL. Cortisol Modulation by Ayahuasca in Patients with Treatment Resistant Depression and Healthy Controls. *Front Psychiatry.* 2018;9.
  23. Da Silva FS, Silva EAS, De Sousa GM, Maia-De-oliveira JP, De Soares-Rachetti VP, De Araujo DB, et al. Acute effects of ayahuasca in a juvenile non-human primate model of depression. *Brazilian J Psychiatry.* 2019;41(4):280–8.
  24. Galvão-Coelho NL, Galvão AC de M, Silva, F. S. da &, Sousa MBC de. Common Marmosets: A Potential Translational Animal Model of Juvenile Depression. *Front Psychiatry.* 2017;8.
  25. Leucht S, Fennema H, Engel RR, Kaspers-Janssen M, Szegedi A. Translating the HAM-D into the MADRS and vice versa with equipercentile linking. *J Affect Disord* [Internet]. 2018; 226:326–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.042>
  26. Zeifman RJ, Singhal N, dos Santos RG, Sanches RF, de Lima Osório F, Hallak JEC, et al. 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 (Berl).* 2021;238(2):453–9.
  27. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: A randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med.* 2019;49(4):655–63.
  28. Dos Santos R.G, J.C. B. Translational evidence for ayahuasca as an antidepressant: what's next? *Braz J Psychiatry.* 2019;41(4):275–6.
  29. Moncrieff J. Persistent adverse effects of antidepressants. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;1(2).
  30. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom.* 2016;85(5):270–88.
  31. Costa, M. C. M., Figueiredo, M. C., & Cazenave S de OS. Ayahuasca: uma abordagem toxicológica do uso ritualístico. *Arch Clin Psychiatry.* 2005;32(6):310–8.
  32. Fotiou E, Gearin AK. Purging and the body in the therapeutic use of ayahuasca. *Soc Sci Med* [Internet]. 2019;239(February):112532. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2019.112532>
  33. Bonaz, B., Sinniger V, Pellissier S. The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract. *Front Immunol.* 2017;8.
  34. Fernandez A, Bang SE, Srivathsan K, Vieweg WVR. Cardiovascular side effects of newer antidepressants. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007;7(3):305–9.
  35. Cameron LP, Benson CJ, Dunlap LE, Olson DE. Effects of N, N-Dimethyltryptamine on Rat Behaviors Relevant to Anxiety and Depression. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(7):1582–90