UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MENTAL

GIORDANO NOVAK ROSSI

**Avaliação das possíveis interações entre o canabidiol e a ayahuasca em
voluntários saudáveis: um estudo randomizado, duplo-cego e controlado
com placebo**

Ribeirão Preto

2020

GIORDANO NOVAK ROSSI

Avaliação das possíveis interações entre o canabidiol e a ayahuasca em voluntários saudáveis: um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Mental da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Saúde Mental

Orientador: Prof. Dr. Rafael G. dos Santos

Coorientador: Prof. Dr. José Carlos Bouso

Ribeirão Preto

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Rossi, Giordano Novak

Avaliação das possíveis interações entre o canabidiol e a ayahuasca em voluntários saudáveis: um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. Ribeirão Preto, 2020.

180 p.: il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde Mental.

Orientador: dos Santos, Rafael Guimarães.

Coorientador: Bouso, José Carlos.

1. Ayahuasca. 2. Canabidiol. 3. Cognição social.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Rossi, Giordano Novak

Avaliação das possíveis interações entre o canabidiol e a ayahuasca em voluntários saudáveis: um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Mental da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Orientador Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ **Assinatura:** _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ **Assinatura:** _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ **Assinatura:** _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ **Assinatura:** _____

Julgamento: _____

Agradecimentos

Após dois anos e meio, 17 sessões experimentais e 180 páginas nós chegamos ao final de um ciclo, para que outro possa começar. Digo “nós” porque nada disso teria se concretizado sem a ajuda de inúmeras pessoas que me acompanharam antes e durante essa jornada. Já faz 28 anos que nasci! Pensando nisso, passei mais ou menos 9% da minha vida no mestrado. É bastante. Entre momentos com as mais variadas dificuldades, emoções, sensações e aprendizados, posso dizer com certeza que esse mestrado foi uma viagem, tanto para as pessoas em volta de mim, quanto para meus voluntários e para mim. Uma viagem com consequências positivas para todos, eu arriscaria dizer. Acredito que o que faço tem potencial genuíno para ajudar outras pessoas e tenho muita sorte de poder fazer o que gosto. Sendo assim, gostaria de deixar aqui a gratidão a todos que contribuíram para esse trabalho.

Acima de tudo, agradeço os meus pais, Caio e Mônica, incansáveis na busca por tornar eu e meu irmão pessoas melhores. Eu não imagino a dificuldade da tarefa que é para vocês, mas tenho certeza que é grande. Obrigado por tudo! Deixo aqui também minha gratidão para minha família, em especial meu irmão Leonardo e meus avós, Maria, Ricardo, Zilda e José.

Agradeço ao Prof. (como colocou bem a Juliana, mestre e amigo) Dr. Rafael Guimarães dos Santos, por toda experiência transmitida, paciência e dedicação. Você é um orientador nota 10. Gostaria de agradecer também ao Prof. Dr. Jaime Hallak pela supervisão do projeto e pelo acolhimento ao laboratório no fim da minha graduação.

Agradeço à Profa. Dra. Flávia de Lima Osório, por toda a ajuda com os testes de personalidade, triagem dos voluntários, análises e randomização da amostra.

Agradeço ao Dr. José Carlos Bouso pela coorientação, grande ajuda na análise dos dados e concretização do manuscrito.

Agradeço ao Dr. Eduardo José Crevelin por me acompanhar (ou melhor, por me deixar acompanhá-lo) nas análises químicas de amostras diversas desde o meu TCC, e à Profa. Dra. Maria Eugênia, por ceder seu laboratório para nosso uso durante todo esse tempo.

Agradeço à Gabriela de Oliveira Silveira e ao Prof. Dr. Maurício Yonamine, pela valiosa ajuda nas análises de amostras de ayahuasca e plasma.

Agradeço à minha colega de trabalho Juliana, por toda ajuda no laboratório desde o início desse trabalho, pela parceria, pela viagem à Espanha e pelas coletas de sangue (rsrs). Também agradeço ao meu colega de trabalho Lucas, pela ajuda durante as sessões experimentais e os acompanhamentos.

Agradeço ao Prof. Dr. José Alexandre Crippa, por viabilizar as análises das enzimas hepáticas.

Agradeço a todas as companheiras de laboratório Caroline, Ana, Brisa, Solange, Sandra, Mariana, Luana e Larissa, por ajudar a conseguir voluntários para o experimento e pelos bons tempos juntos.

Agradeço aos meus amigos queridos: Danyel pela parceria desde o início da faculdade, pelos pontos de vista diferentes e pelas conversas mais diversas. Morar com você é um prazer. Agradeço ao Bruno pelas viagens ao mato e pelas risadas. Agradeço ao Ricardo, Vinicius, Amanda, Naila, Donald, Lucas, Gustavo, Matheus e Felipe, por todas as viagens e aventuras. Agradeço também a todos os demais amigos que tive o prazer de conhecer, mas estão distantes no tempo e/ou espaço.

Agradeço à igreja Rainha do Céu, pela doação da ayahuasca utilizada nesse experimento e pela visita durante o feitiço de ayahuasca, quando diversas fotos desse trabalho foram tiradas.

Agradeço às agências de fomento CAPES, FAPESP e principalmente ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio financeiro que possibilitou a concretização desse trabalho.

As várias faces da persistência:

A persistência na busca do acerto é *perseverança*;

A persistência na recusa da evidência é *teimosia*;

A persistência na ausência da ação é *preguiça*;

A persistência na repetição do erro é *burrice*;

A persistência na negação do acerto é *ignorância* ou *despeito*.

José Rossi Junior, 13/08/1981

Resumo

Avaliação das possíveis interações entre o canabidiol e a ayahuasca em voluntários saudáveis: um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo.

A ayahuasca é uma bebida psicoativa tradicionalmente utilizada por grupos indígenas da Amazônia com fins rituais e terapêuticos. Estudos em animais e humanos sugerem que a ayahuasca possui efeitos ansiolíticos e antidepressivos. O canabidiol (CBD) por sua vez é um fitocanabinoide produzido pela planta da maconha, e tem demonstrado diversas aplicações terapêuticas nos últimos anos, incluindo (mas não limitado a) efeito antipsicótico, ansiolítico e antiepilético. Tanto a ayahuasca quanto o CBD apresentam boa tolerabilidade. Os efeitos terapêuticos de ansiolíticos e antidepressivos tradicionais envolvem a modulação de processos da cognição social, como o reconhecimento de expressões faciais de emoções (REFE). Portanto, os efeitos terapêuticos da ayahuasca e do CBD poderiam estar relacionados com a modulação da cognição social. Dessa forma, o objetivo principal desse estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo foi avaliar se a administração de ayahuasca combinada ou não ao CBD modula o REFE. Dezesete voluntários saudáveis participaram desse estudo. Durante os efeitos agudos da ayahuasca e do CBD (0 a 390 minutos) foram aplicadas tarefas de REFE (variável primária) e empatia (*Teste de Empatia Multifacetada*, TEM), bem como aferidas variáveis subjetivas (*Escala Analógica Visual de Humor* (VAMS), relatos dos voluntários e observações dos pesquisadores) e de segurança e tolerabilidade (enzimas hepáticas, pressão arterial e frequência cardíaca). Também medimos os níveis dos alcaloides da ayahuasca administrada e no plasma dos voluntários 5 horas após a administração de ayahuasca. Além disso, os voluntários retornaram ao laboratório para um acompanhamento no dia seguinte (D1), sete (D7) e 21 (D21) dias após administração das substâncias para verificar efeitos subagudos e prolongados. Um teste de personalidade (NEO-FFI) foi aplicado na linha de base e no D21. Os 17 voluntários participaram das sessões experimentais (100% de aderências), não havendo qualquer desistência ou retirada de voluntários devido a efeitos adversos graves. A administração de ayahuasca com ou sem CBD não produziu resultados significativos na acurácia geral e de cada emoção no teste de REFE. Também não foram encontrados resultados significativos na acurácia e intensidade da empatia emotiva e cognitiva, respectivamente, no TEM. Os resultados significativos se deram apenas nos tempos de reação (reduções) das duas tarefas de cognição social nos dois grupos, sugerindo aprendizagem. Em relação à personalidade, os resultados indicaram um

aumento significativo nos escores do traço de Abertura à Experiência no grupo placebo combinado com ayahuasca. A ayahuasca produziu efeitos subjetivos típicos nos dois grupos, incluindo alterações visuais, bem-estar e tranquilidade. Efeitos significativos no fator Tempo foram observados nos quatro fatores avaliados pela VAMS (ansiedade, sedação, deterioração cognitiva e desconforto) nos dois grupos, mas não houve diferença entre grupos. Esses resultados sugerem que o CBD não modificou os efeitos subjetivos da ayahuasca, mas pode ter influenciado os efeitos da ayahuasca na personalidade. As variáveis de segurança demonstraram boa tolerabilidade para ayahuasca com ou sem CBD, sendo que o mal estar gastrointestinal, aumentos leves/moderados da frequência cardíaca e pressão arterial, e casos esparsos de sonolência e agitação foram os efeitos colaterais mais comuns, efeitos típicos da ayahuasca. Em suma, não foi encontrada evidência de modulação da cognição social pela ayahuasca com ou sem CBD nem de redução dos efeitos subjetivos da ayahuasca pelo CBD. A ayahuasca com ou sem o CBD foi bem tolerada e reduziu significativamente a ansiedade, além de produzir tranquilidade e bem-estar. Esses resultados sugerem que o protocolo é seguro e pode ser aplicado a populações clínicas com sintomas de ansiedade.

Palavras-Chave: ayahuasca, canabidiol, cognição social.

Abstract

Evaluation of possible interactions between cannabidiol and ayahuasca in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.

Ayahuasca is a psychoactive drink traditionally used by indigenous groups in the Amazon Basin for ritual and therapeutic purposes. Animal and human studies suggest that ayahuasca has anxiolytic and antidepressant effects. Cannabidiol (CBD) is a phytocannabinoid produced by the cannabis plant, and has demonstrated several therapeutic applications in recent years, including (but not limited to) as an antipsychotic, anxiolytic and antiepileptic substance. Both ayahuasca and CBD have good tolerability. The therapeutic effects of traditional anxiolytics and antidepressants involve the modulation of social cognition processes, such as the recognition of emotions in facial expressions (REFE). Therefore, the therapeutic effects of ayahuasca and CBD could be related to the modulation of social cognition. Thus, the main objective of this randomized, double-blind, placebo-controlled study was to assess whether the administration of ayahuasca or ayahuasca combined with CBD modulates the REFE. Seventeen healthy volunteers participated in this study. During the acute effects of ayahuasca and CBD (0 to 390 minutes), REFE (primary variable) and empathy (*Multifaceted Empathy Test*, MET) tasks were applied. We also assessed subjective variables (*Visual Analog Mood Scale* (VAMS), volunteer's reports and researcher's observations) and safety and tolerability (liver enzymes, blood pressure and heart rate). Furthermore, we measured the alkaloid levels of the administered ayahuasca and in the volunteer's plasma 5 hours after the administration of ayahuasca. In addition, the volunteers returned to the laboratory for follow-up on the next day (D1), seven (D7) and 21 (D21) days after administration of the substances to verify subacute and prolonged effects. A personality test (NEO-FFI) was applied at baseline and D21. The 17 volunteers completed the experimental sessions (100% adherence), with no withdrawal of volunteers due to serious adverse effects. The administration of ayahuasca with or without CBD did not produce significant results in the general accuracy and for each emotion in the REFE task. There were also no significant results in the accuracy and intensity of emotional and cognitive empathy, respectively, as measured by the MET. The significant results occurred only in the reaction times (reductions) of the two tasks of social cognition in both groups, suggesting a learning effect. Regarding personality, the results indicated a significant increase in the scores of the trait of Openness to Experience in the placebo plus ayahuasca

group. Ayahuasca produced typical subjective effects in both groups, including visual perception changes, well-being and tranquility. Significant effects on the Time factor were observed in the four factors assessed by VAMS (anxiety, sedation, cognitive deterioration, and discomfort) in the two groups, but there was no difference between groups. These results suggest that CBD did not modify the subjective effects of ayahuasca but may have influenced ayahuasca's effect on personality. The safety variables demonstrated good tolerability for ayahuasca with or without CBD, being gastrointestinal malaise, mild/moderate increases in heart rate and blood pressure and sparse cases of drowsiness and agitation the most common side effects, which are typical of ayahuasca ingestion. In short, there was no evidence of modulation of social cognition by ayahuasca with or without CBD or of a reduction in the subjective effects of ayahuasca by CBD. Ayahuasca with or without CBD was well tolerated and significantly reduced anxiety (VAMS), in addition to producing tranquility and well-being. These results suggest that the protocol is safe and can be applied to clinical populations with symptoms of anxiety.

Keywords: ayahuasca, canabidiol, social cognition.

Sumário

<u>INTRODUÇÃO</u>	16
<u>1. Um breve apanhado sobre os alucinógenos psicodélicos</u>	17
<u>2. <i>N,N</i>-Dimetiltriptamina (DMT)</u>	21
<u>2.1. Histórico, fontes e usos</u>	21
<u>2.2. Farmacologia</u>	22
<u>2.2.1. Neuroquímica</u>	22
<u>2.2.2. Biossíntese e metabolismo</u>	23
<u>2.2.3. Efeitos subjetivos</u>	24
<u>2.2.4. Segurança e tolerabilidade</u>	26
<u>2.2.5. Propriedades terapêuticas</u>	27
<u>3. β-Carbolinas</u>	27
<u>3.1. Histórico, fontes e usos</u>	27
<u>3.2. Farmacologia</u>	30
<u>3.2.1. Neuroquímica</u>	30
<u>3.2.2. Biossíntese e metabolismo</u>	31
<u>3.2.3. Efeitos subjetivos</u>	32
<u>3.2.4. Segurança e tolerabilidade</u>	33
<u>3.2.5. Propriedades terapêuticas</u>	34
<u>4. Ayahuasca</u>	36
<u>4.1. Histórico, fontes e usos</u>	36
<u>4.2. Farmacologia</u>	41
<u>4.2.1. Metabolismo</u>	41
<u>4.2.2. Efeitos subjetivos</u>	42
<u>4.2.3. Segurança e tolerabilidade</u>	45
<u>4.2.4. Propriedades terapêuticas</u>	47
<u>5. Um breve apanhado sobre a maconha e os canabinoides</u>	52
<u>6. CBD</u>	56
<u>6.1. Histórico, fontes e usos</u>	56
<u>6.2. Farmacologia</u>	57
<u>6.2.1. Neuroquímica</u>	57
<u>6.2.2. Metabolismo</u>	58
<u>6.2.3. Efeitos subjetivos</u>	59
<u>6.2.4. Segurança e tolerabilidade</u>	60
<u>6.2.5. Propriedades terapêuticas</u>	62
<u>7. Possíveis interações entre a ayahuasca e o CBD</u>	68
<u>OBJETIVOS E HIPÓTESES</u>	73
<u>8. Objetivos</u>	75
<u>9. Hipóteses</u>	75
<u>MATERIAIS E MÉTODOS</u>	77
<u>10. Amostra</u>	78
<u>11. Administração de CBD e ayahuasca</u>	79
<u>11.1. CBD</u>	79
<u>11.2. Ayahuasca</u>	80
<u>12. Determinação dos alcaloides da ayahuasca</u>	81
<u>12.1. Determinação dos alcaloides da ayahuasca em amostras de chá</u>	81
<u>12.2. Determinação dos alcaloides da ayahuasca em amostras de plasma</u>	82
<u>12.3. LC-MS/MS</u>	82
<u>12.4. Material utilizado nas análises</u>	83

<u>13. Instrumentos de avaliação</u>	83
<u>13.1. Cognição social</u>	83
<u>13.2. Instrumentos de avaliação subjetiva</u>	86
<u>13.3. Personalidade</u>	87
<u>14. Segurança e tolerabilidade</u>	87
<u>14.1. Enzimas hepáticas</u>	87
<u>14.2. Variáveis cardiovasculares</u>	87
<u>15. Procedimentos</u>	88
<u>15.1. Descrição das sessões experimentais</u>	88
<u>16. Análise dos Dados</u>	91
<u>RESULTADOS</u>	93
<u>17. Características sociodemográficas</u>	94
<u>18. Instrumentos de avaliação</u>	95
<u>18.1. Cognição social</u>	95
<u>18.1.1 Tarefa de reconhecimento de expressões faciais de emoções (REFE)</u>	95
<u>18.1.2. Teste de empatia multifacetada (TEM)</u>	97
<u>18.2. Efeitos subjetivos</u>	98
<u>18.2.1. Escala visual analógica do humor (VAMS)</u>	98
<u>18.2.2. Relatos dos voluntários e observações dos pesquisadores</u>	99
<u>18.3. Personalidade (NEO-FFI)</u>	103
<u>19. Níveis dos alcaloides no plasma</u>	103
<u>20. Determinação dos alcaloides da ayahuasca</u>	104
<u>21. Segurança e tolerabilidade</u>	105
<u>21.1. Relatos dos voluntários e observações dos pesquisadores</u>	105
<u>21.2. Enzimas hepáticas</u>	109
<u>21.3. Variáveis cardiovasculares</u>	109
<u>DISCUSSÃO</u>	112
<u>22. Cognição social</u>	114
<u>23. Avaliações subjetivas</u>	116
<u>24. Níveis dos alcaloides</u>	119
<u>25. Segurança e tolerabilidade</u>	120
<u>26. Limitações</u>	122
<u>CONCLUSÃO</u>	125
<u>REFERÊNCIAS</u>	128
<u>ANEXOS</u>	163
<u>ANEXO A</u>	164
<u>ANEXO B</u>	169
<u>ANEXO C</u>	170
<u>ANEXO E</u>	174
<u>ANEXO F</u>	175
<u>ANEXO G</u>	176
<u>ANEXO H</u>	177
<u>ANEXO I</u>	178
<u>ANEXO J</u>	179

Lista de Figuras

Figura 1 – Estrutura molecular do indol e alguns de seus derivados.....	19
Figura 2 – Arbusto de <i>P. viridis</i> , espécie conhecida pelo conteúdo de DMT nas folhas.....	22
Figura 3 – Estrutura das principais β -carbolinas encontradas na ayahuasca.....	28
Figura 4 – Caule do cipó <i>B. caapi</i> , espécie utilizada com fonte de β -carbolinas na ayahuasca.....	29
Figura 5 – Sementes de <i>P. harmala</i> , espécie a partir da qual a harmina foi descoberta.....	29
Figura 6 – Feitio de ayahuasca.....	38
Figura 7 – Estrutura molecular dos fitocanabinoides mais estudados da cannabis.....	53
Figura 8 – CBD vendido nas farmácias do Brasil.....	63
Figura 9 – Fluxograma do recrutamento e acompanhamento dos voluntários.....	79
Figura 10 – CBD diluído em óleo de girassol e capsulas utilizadas para administração de CBD ou placebo.....	80
Figura 11 – Ayahuasca utilizada no experimento.....	81
Figura 12 – Voluntário e pesquisadora durante a tarefa de REFE.....	85
Figura 13 – Voluntário preenchendo a VAMS durante o experimento.....	86
Figura 14 – Laboratório onde ocorreram as sessões experimentais.....	90
Figura 15 – Resultados da acurácia e do tempo de reação gerais da tarefa de REFE.....	96
Figura 16 – Resultados da acurácia geral para empatia cognitiva, intensidade geral para afetiva, e dos respectivos tempos de reação do TEM.....	98
Figura 17 – Resultados dos quatro fatores da VAMS.....	99
Figura 18 – Resultados para os cinco traços de personalidade avaliados pelo NEO.....	105
Figura 19 – Resultados das variáveis cardiovasculares.....	111

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Níveis dos alcaloides contidos em amostras de ayahuasca.....	38
Tabela 2 – Doses dos alcaloides da ayahuasca em estudos controlados.....	40
Tabela 3 – Estudos clínicos com administração de ayahuasca em pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT).....	49
Tabela 4 – Alvos moleculares e mecanismo de ação do CBD nesses alvos.....	57
Tabela 5 – Fluxograma da sessão experimental e dos testes de acompanhamento.....	91
Tabela 6 – Características sociodemográficas em função dos grupos experimentais.....	94
Tabela 7 – Efeitos subjetivos positivos relatados pelos voluntários e observados pelos pesquisadores.....	101
Tabela 8 – Valores médios e variação das concentrações dos quatro alcaloides da ayahuasca no sangue dos voluntários, em ng/mL.....	104
Tabela 9 – Resultados da análise dos alcaloides da ayahuasca (em mg/mL) ao longo de 12 meses.....	105
Tabela 10 – Efeitos subjetivos negativos relatados pelos voluntários e observados pelos pesquisadores.....	108

INTRODUÇÃO

1. Um breve apanhado sobre os alucinógenos psicodélicos

Estados alterados de consciência podem ser atingidos de diversas formas, como por exemplo, de forma espontânea (sonhos, experiências de quase morte), por estimulação física ou fisiológica (sexo, jejum prolongado), por estimulação psicológica (música, meditação, hipnose), na ocorrência de patologias (esquizofrenia, dano cerebral) e também pela administração de substâncias psicoativas (drogas de abuso, medicamentos) (Vaitl et al., 2005). O uso de substâncias psicoativas que alteram o estado natural da consciência humana tem suas origens na pré-história, possivelmente há dezenas de milhares de anos e para as mais diversas finalidades como rituais, contato com seres divinos, sensação de bem estar, propriedades terapêuticas, entre outros (dos Santos, 2011; Garcia-Romeu, 2013). Desde a descoberta dessas substâncias na pré-história e no início da história, elas fizeram parte importante da cultura humana, como por exemplo, o uso de cerveja (notavelmente pelos egípcios), vinho, papoula (*Papaver somniferum*), ephedra (*Ephedra spp.*) e cannabis (*Cannabis spp.*) na Eurásia central (Rosso, 2012; Ren et al., 2019).

Os alucinógenos também integram o grupo de substâncias utilizadas desde a antiguidade. Há registros do uso de cogumelos psicoativos pelos astecas nas Américas (Nichols, 2016). Essa civilização denominou esses cogumelos *teonanacatl*, termo que significa “carne dos deuses” (Nichols, 2016). Diversos outros grupos endêmicos desse continente também integraram o uso frequente de outras substâncias alucinógenas na sua cultura, como por exemplo, o cacto peiote (que contém mescalina como seu princípio ativo) no México e os rapés (contendo triptaminas psicodélicas) na Amazônia (Nichols, 2016).

O passar do tempo trouxe grandes mudanças na organização social, mas a utilização de substâncias psicoativas continuou a fazer parte da cultura humana em diversas regiões do mundo. O advento do método científico trouxe consigo a possibilidade de analisar e quantificar de modo mais consistente os efeitos dessas substâncias, seus mecanismos de ação e possíveis usos terapêuticos. Na primeira metade do século XX a descoberta e descrição científica de substâncias alucinógenas como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), psilocibina e a *N,N*-dimetiltriptamina (DMT) desencadearam novas teorias para explicar o surgimento de psicopatologias e tratamento de transtornos mentais (Osmond and Smythies, 1952). Consequentemente, as décadas de 1950 e 1960 marcaram o início da pesquisa sobre os efeitos terapêuticos dos alucinógenos psicodélicos (particularmente do LSD) para o tratamento de dependência química e transtornos do humor (Carhart-Harris & Goodwin, 2017). Essas pesquisas mostram resultados promissores, embora boa parte dos estudos da

época tivessem limitações metodológicas importantes, como a falta de grupos de controle e uso de placebo. Além disso, a partir do fim da década de 1960 essas substâncias começaram a ser controladas e banidas devido ao seu uso em movimentos populares e contraculturais, que causaram grande impacto social (Carhart-Harris & Goodwin, 2017). A pesquisa com alucinógenos psicodélicos em humanos cessou por 25 anos, até que cientistas na Alemanha (Hermle et al, 1992), Estados Unidos (Strassman e Qualls, 1994) e Suíça (Vollenweider et al, 1997) iniciassem seu renascimento.

Os alucinógenos psicodélicos são de forma geral de interesse especial para esse trabalho devido ao aumento das pesquisas sobre esses compostos nos últimos anos e pelo semelhante mecanismo de ação que eles possuem sobre a via serotoninérgica, em especial sobre o receptor 5-HT_{2A} (Nichols, 2016; López-Giménez & González-Maeso, 2018). Essas substâncias podem ter origem natural, como no caso da DMT, mescalina e da psilocibina, semissintética como no caso do LSD ou sintética, como no caso das drogas da família 2C, derivadas da mescalina (2C-B ou 4-Bromo-2,5-dimetoxifenetilamina; 2C-I ou 4-iodo-2,5-dimetoxifenetilamina, etc.) (dos Santos, 2011). Essas substâncias também podem ser classificadas por semelhanças em sua estrutura química. Três dos quatro psicodélicos clássicos (DMT, LSD e psilocibina) são triptaminas derivadas do indol, um composto orgânico aromático heterocíclico (dos Santos, 2011). Dessa forma, por possuírem o anel indólico em sua estrutura, essas substâncias são classificadas no grupo dos alcaloides indólicos. Devido a sua afinidade pelos receptores serotoninérgicos, não é de surpreender que elas apresentem estrutura semelhante à da serotonina. O aminoácido triptofano, a partir do qual a serotonina é sintetizada no corpo humano, também é um derivado do indol (Nelson & Cox, 2005). A seguir na Figura 1 estão apresentadas as estruturas químicas dessas substâncias:

Figura 1 – Estrutura molecular do indol e alguns de seus derivados. Fonte: <https://www.chemspider.com/StructureSearch.aspx>

Especialmente na última década, a pesquisa clínica envolvendo a administração desses compostos tem acumulado evidências de que eles possuem efeitos benéficos que ainda foram pouco explorados para o tratamento de psicopatologias (Fuentes et al., 2020; Reiff et al., 2020). Alguns grupos de pesquisa ao redor do mundo (inclusive no Brasil) fizeram e continuam fazendo estudos investigando os possíveis efeitos terapêuticos dos alucinógenos psicodélicos, particularmente da ayahuasca e da psilocibina, para o tratamento de depressão e ansiedade (Grob et al., 2011; Osório et al., 2015; Griffiths et al., 2016; Carhart-Harris et al., 2016; Ross et al., 2016; Sanches et al., 2016; Palhano-Fontes et al., 2019) e dependência química de etanol e tabaco (Moreno et al., 2006; Johnson et al., 2014; Bogenschutz et al., 2015). Os resultados desses estudos até o momento têm sido promissores, apesar de ainda faltarem estudos clínicos controlados com placebo em amostras grandes para confirmar esses achados preliminares. Não obstante, o uso da psilocibina para tratamento da depressão maior e da depressão maior resistente ao tratamento recebeu em 2019 a designação de *breakthrough therapy* pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos, demonstrando o

reconhecimento do meio científico para a utilidade dessa classe de substâncias no tratamento de transtornos mentais (Reiff et al., 2020).

2. *N,N*-Dimetiltryptamina (DMT)

2.1. Histórico, fontes e usos

A DMT foi primeiramente sintetizada em laboratório pelo canadense Richard Manske em 1931 e posteriormente isolada a partir da planta *Mimosa hostilis* pelo brasileiro Oswaldo Gonçalves de Lima em 1946 (Manske, 1931; de Lima, 1946). Somente em 1956 que suas propriedades psicodélicas foram descobertas, durante um trabalho feito pelo húngaro Stephen Szára (Szára, 1956). Pouco antes da descoberta dos seus efeitos na alteração do estado de consciência em humanos e com a descoberta de outras substâncias alucinógenas como o LSD, foi proposta a teoria da transmetilação, onde desequilíbrios metabólicos relacionados a neurotransmissores como a serotonina e a dopamina poderiam gerar substâncias alucinógenas endógenas cujo acúmulo se manifestaria na forma de psicopatologias como a esquizofrenia (Osmond & Smythies, 1952; Barker, 2018). Esses trabalhos serviram então de base para uma busca por substâncias alucinógenas endógenas que poderiam ser a causa de algumas doenças mentais. Apesar da hipótese plausível e de diversas tentativas, a comunidade científica não encontrou outros alucinógenos endógenos além da DMT, 5-hidroxi-tryptamina (5-OH-DMT) e 5-metoxi-tryptamina (5-MeO-DMT) (Barker et al., 2012; Barker, 2018). Após a realização de mais de 60 estudos tentando correlacionar os níveis endógenos de DMT com psicopatologias durante as últimas décadas, também não foram encontrados resultados definitivos que corroborassem essa teoria (Barker et al., 2012). Apesar disso, as descobertas que foram feitas ao longo de anos de investigação em torno do mecanismo de ação dos alucinógenos endógenos e sua função em psicopatologias estimularam pesquisas sobre os mecanismos para sua biossíntese, metabolismo e modo de ação, bem como para seus efeitos de alteração no estado de consciência (Barker, 2018). Hoje, mais do que nunca, sabemos sobre o funcionamento da DMT, mas ainda não desvendamos seu real papel como uma substância endógena no corpo humano.

De forma exógena com origem botânica a DMT é encontrada em algumas preparações psicoativas tradicionais da América Latina, em especial em alguns rapés, na jurema e na ayahuasca (dos Santos, 2011). Diversas espécies de plantas produzem esse composto, com concentrações variadas em diferentes partes de cada espécie (dos Santos et al., 2011). Cada tipo de preparação para o seu consumo faz uso de uma parte específica de uma determinada espécie (Ott, 1994; dos Santos, 2011). Alguns gêneros conhecidos pelo conteúdo de DMT são *Phalaris*, *Delosperma*, *Acacia*, *Desmodium*, *Mimosa*, *Virola*, e *Psychotria* (Carbonaro &

Gatch, 2016). No caso de rapés, normalmente os gêneros *Anadenanthera*, *Virola* e *Justicia* são utilizados, e o chamado “vinho de jurema”, utilizado por indígenas no Nordeste brasileiro, é feito a partir da espécie *Mimosa hostilis* ou “jurema preta” (dos Santos, 2011; Gaujac et al., 2012). No Brasil e Peru, a ayahuasca tem como fonte de DMT o arbusto *P. viridis* (Figura 2 abaixo), enquanto na Colômbia e Equador as folhas do cipó *Diplopterys cabrerana* são utilizadas (Winter, 2019). Além do uso ritualístico e religioso de preparações que contêm DMT e seus derivados, como no caso do rapé *yopo*, da jurema e ayahuasca, nas últimas décadas a DMT vem sendo utilizada de forma recreativa, especialmente fumada (Cakic et al., 2010; dos Santos, 2011).

Figura 2 – Arbusto de *P. viridis*, espécie conhecida pelo conteúdo de DMT nas folhas. Foto do autor.

2.2. Farmacologia

2.2.1. Neuroquímica

A DMT atua como agonista dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A/2A/2C}, e acredita-se que seus efeitos psicoativos estão especialmente relacionados com seu efeito nos receptores 5-

HT_{2A}, da mesma forma que outros alucinógenos psicodélicos (Smith et al., 1998; Nichols, 2016; López-Giménez & González-Maeso, 2018). Já se foi demonstrado que a afinidade pelos receptores 5-HT_{2A} é proporcional à potência do efeito psicodélico dos alucinógenos serotoninérgicos (Glennon et al., 2000). Os receptores glutamatérgicos metabotrópicos 2/3 (mGluR2/3) apresentam modulação na presença de agonistas 5-HT_{2A}, e há evidências de que o receptor heterodímero 5-HT_{2A}-mGluR2 está relacionado aos efeitos de alucinógenos serotoninérgicos, implicando em mais uma via de ação para a DMT no Sistema Nervoso Central (SNC) (Moreno et al., 2012). Também há evidências de interações entre o sistema serotoninérgico e endocanabinóide, e da existência de heterodímeros entre o receptor canabinóide 1 (CB₁) e os receptores 5-HT_{2A} (Viñals et al., 2015; dos Santos et al., 2018).

Estudos pré-clínicos demonstraram que a DMT também se liga aos receptores sigma-1, e há evidências de que talvez ela seja um ligante endógeno desses receptores (Fontanilla et al., 2009; Su et al., 2009; Frecska et al., 2013). Outros possíveis mecanismos de ação da DMT incluem a inibição da enzima monoamina oxidase (MAO) e a modulação dos transportadores de serotonina (SERT), do transportador de monoamina vesicular (VMAT), e do receptor associado a amina-traço 1 (TAAR1) (Mckenna et al., 1984b; Cozzi et al., 2009; Bunzow et al., 2001). Entretanto, apesar de diversas investigações, não há confirmações até o presente momento de que exista um receptor endógeno específico para a DMT e nem o papel exato de outros receptores além dos de serotonina nos seus efeitos psicodélicos (Szára, 2007).

2.2.2. Biossíntese e metabolismo

De forma endógena, a DMT é sintetizada a partir do triptofano através das enzimas descarboxilase de aminoácidos aromáticos (AADC) e a indol-N-metil-transferase (INMT) na presença de S-adenosil-L-metionina (SAM) como doador do grupamento metila (Barker, 2018). O mRNA que codifica a produção de INMT já foi identificado no córtex cerebral, glândula pineal e plexo coróide de seres humanos e ratos (Dean et al., 2019). Há um estudo que encontrou altos níveis de INMT na glândula pineal de primatas, e outro que observou níveis consideráveis de DMT na glândula pineal de ratos (Cozzi et al., 2011; Barker et al., 2013). Dean et al. (2019) demonstraram a presença e produção de DMT no cérebro de ratos de forma independente da glândula pineal e em concentrações comparáveis à de outras triptaminas endógenas (como a serotonina), propondo que esse mecanismo também pode acontecer em seres humanos. Investigações no papel da glândula pineal precisam ser feitas a fim de esclarecer seu papel de forma mais detalhada no corpo humano e sua relação com a

DMT (Barker, 2018). Seu metabolismo se dá através da enzima MAO tipo A (MAO-A), onde a DMT é convertida em ácido indol-3-acético (AIA), mas também pode ocorrer por oxidação gerando N-óxido de DMT (DMT-NO) (Barker, 2018). Outros metabólitos incluem duas 1-2-3-4-tetrahydro- β -carbolinas (THBC): 2-Metil-THBC e THBC (Barker, 2018).

Quando administrada pela via oral a DMT não possui efeitos psicoativos em doses de até 1000 mg (13 mg/kg) devido a sua extensa metabolização no sistema gastrointestinal pela MAO-A (Shulgin, 1982; Riba et al., 2014). Riba et al. (2014) avaliou as diferenças no metabolismo da DMT pura quando ingerida pela via oral e fumada. Os metabólitos da administração oral de DMT encontrados na urina foram apenas o AIA e o DMT-NO, representando 97% e 3% da fração recuperada, respectivamente (Riba et al., 2014). A DMT oral (30 mg) não apresentou efeitos psicoativos. Quando fumada (30 mg), a DMT apresentou efeitos psicoativos característicos, e os níveis de AIA caíram para 63% da fração recuperada, enquanto os níveis de DMT-NO subiram para 28% e os de DMT não metabolizada para 10% (Riba et al., 2014). Esses achados indicam que a administração parenteral de DMT leva o corpo a utilizar a via menos eficiente de metabolização da DMT, que se dá através das enzimas do citocromo P450 resultando em maiores concentrações de DMT-NO (Riba et al., 2014). Outras vias de administração incluem a intramuscular e intravenosa (Strassman et al., 1994; Cakic et al., 2010; Carbonaro & Gatch, 2016; Barker, 2018). Quando administrada pela via intramuscular, o principal metabólito da DMT na urina é o AIA, detectável em doses que variam de 8,3% a 24,9% da dose administrada (Szara, 1956). Com a administração de 0,7 mg/kg pela mesma via foram encontrados níveis de DMT não metabolizada com pico em aproximadamente 100 ng/mL de 10 a 15 minutos a partir da administração, sendo encontrados níveis menores de DMT até 120 minutos depois da administração (Gillin et al., 1976). A administração intravenosa de 0,4 mg/kg gerou um pico de aproximadamente 90 ng/mL dois minutos após a injeção e esses níveis se apresentaram abaixo do limite de quantificação em 30 minutos (Strassman & Qualls, 1994).

2.2.3. Efeitos subjetivos

A via recreativa mais comum para administração de DMT pura é a via fumada (Cakic et al., 2010). Quando administrada pela via intravenosa ou fumada os efeitos da DMT são intensos e de curta duração (menos de 30 minutos), em contraste com a administração oral de ayahuasca que promove efeitos durante aproximadamente quatro horas (Strassman et al., 1994; Riba et al. 2001, 2003; Rocha, 2020). Através da via intravenosa ou fumada a DMT

evita o efeito de primeira passagem, com concentrações plasmáticas que atingem o pico rapidamente e chegando ao SNC, onde exerce seus efeitos. Em um estudo observacional onde foram averiguados os efeitos da administração de DMT pela via fumada, foi pedido aos voluntários que classificassem os efeitos subjetivos sentidos em cinco mais positivos e cinco mais negativos (Cakic et al., 2010). Os cinco efeitos positivos mais relatados foram: importante ou significativo, experiência espiritual, euforia, curta duração e alterações perceptivas visuais. Os cinco efeitos negativos mais relatados foram: gosto ruim ou tossir, angústia psicoespiritual, ansiedade ou estresse, curta duração e ilegalidade (do uso de DMT) (Cakic et al., 2010).

Riba et al. (2014) demonstrou que a DMT fumada produziu efeitos psicodélicos de forma moderada a intensa em doses de 25,4 mg. Os efeitos subjetivos indexados pelas subescalas de "percepção" e "intensidade" da *Hallucinogen Rating Scale* (HRS) demonstraram aumento significativo de magnitude maior do que a medida após administração oral de ayahuasca com altas doses de DMT (1 mg/kg corporal) (Riba et al., 2014). Além disso, todas as subescalas da HRS demonstraram aumento significativo em comparação com a administração de DMT pela via oral (Riba et al., 2014). Também foram observados aumentos significativos em todas as subescalas do *States of Consciousness Questionary* em relação aos níveis indexados pela administração oral de DMT (Riba et al., 2014). Quando administrada pela via intravenosa, os efeitos da DMT e sua duração se assemelham aos da via vaporizada/fumada, como relatado por Strassman et al. (1994). Nesse estudo foram administradas doses de 0,05, 0,1, 0,2 e 0,4 mg/kg de fulmarato de DMT pela via intravenosa a 11 voluntários saudáveis. A pontuação de todas as subescalas da HRS foi significativamente maior que a do placebo em todas as doses administradas, com aumento diretamente proporcional à dose (Strassman et al., 1994). Foi relatado que doses de 0,2 e 0,4 mg/kg apresentaram efeitos psicodélicos marcantes e de forma instantânea, com alucinações visuais, dissociação do corpo, e mudanças extremas no humor dos participantes (Strassman et al., 1994). Alucinações auditivas foram menos comuns, sendo relatadas em metade da amostra com a dose mais alta (0,4 mg/kg) (Strassman et al., 1994). A dose mais alta (0,4 mg/kg) causou efeitos tão acentuados que alguns dos voluntários se esqueceram de estar no hospital participando de um experimento nos primeiros momentos, enquanto nas doses mais baixas (0,05 e 0,1 mg/kg) foram relatados efeitos subjetivos menos intensos (Strassman et al., 1994).

Timmermann et al. (2018) avaliaram os efeitos subjetivos da DMT intravenosa em 13 voluntários saudáveis administrando doses de 7, 14, 18 e 20 mg de fulmarato de DMT (cada participante recebeu apenas uma das quatro doses) ou placebo. A maioria (15 de 16) dos itens

da *Near-Death Experience Scale* (NDE) apresentou níveis maiores que o placebo, com 10 itens atingindo aumento significativo, e em todos os participantes a pontuação foi maior que o limiar classificatório para uma experiência de quase morte (NDE) (Timmermann et al., 2018). Em comparação com um grupo pareado que realmente passou por experiências de quase morte e respondeu o NDE, a pontuação dos voluntários que receberam DMT foi semelhante (Timmermann et al., 2018). Também foram verificados aumentos significativos em comparação com o placebo na pontuação das escalas *Ego-Dissolution Inventory* (EDI) e *Mystical Experience Questionnaire* (MEQ). De modo geral, todos esses achados demonstram a capacidade da DMT em alterar profundamente o estado psicológico em seres humanos de forma rápida e pouco duradoura, quando administrada pela via intravenosa e fumada.

2.2.4. Segurança e tolerabilidade

A DMT administrada pela via intravenosa e intramuscular promove aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, midríase, e aumento da temperatura corporal, possivelmente através do seu agonismo nos receptores 5-HT_{2A} (Szára, 1956; Gillin et al., 1976; Strassman & Qualls, 1994; Strassman et al., 1996; Ramage & Villalón, 2008; Rocha, 2020). Outros alucinógenos serotoninérgicos como o LSD e a psilocibina causam efeitos fisiológicos semelhantes. No caso do LSD, já foram relatados midríase, aumento na frequência cardíaca, pressão arterial e temperatura corporal (revisados em Passie et al., 2008). Com a psilocibina, foram observados os mesmos efeitos (Moreno et al., 2006; Griffiths et al., 2011; Grob et al., 2011). Além dos efeitos fisiológicos, a administração de DMT pode levar a alterações subjetivas profundas, como discutido anteriormente. Embora sejam raros, três relatos de caso foram publicados até 2017 envolvendo o desenvolvimento de quadros psicóticos após o consumo de DMT fumada pura ou com outras substâncias (dos Santos et al., 2017). Apesar da provável influência da DMT, os usuários também apresentavam histórico de transtornos mentais e uso de outras drogas ilícitas com frequência, tornando difícil determinar se a DMT sozinha teria sido a única causa nesses episódios (dos Santos et al., 2017). Tratando-se de estudos clínicos, não foram encontrados casos de reações psicóticas prolongadas, o que sugere que uma seleção cuidadosa dos voluntários (com entrevistas psicológicas para garantir a ausência de transtornos mentais), bem como a ausência do consumo de outras drogas, parecem ser formas eficazes de reduzir a ocorrência desses eventos (dos Santos et al., 2017).

2.2.5. Propriedades terapêuticas

Recentemente os efeitos ansiolíticos e antidepressivos da DMT foram avaliados em dois estudos em roedores. No primeiro estudo, a DMT (10 mg/kg) causou uma resposta aguda ansiogênica com duração de uma hora, enquanto seus efeitos prolongados (de 2 a 4 dias após administração) apresentaram características ansiolíticas e antidepressivas (redução da imobilidade no teste de nado forçado) (Cameron et al., 2018). No segundo estudo, a administração crônica de microdoses (1 mg/kg) de DMT também produziu efeito antidepressivo e ansiolítico, aumentando a extinção de memórias associadas ao medo sem afetar memória de trabalho e interações sociais (Cameron et al., 2019).

A ligação da DMT com o receptor sigma-1 parece estar relacionada com a resposta inflamatória e especula-se que a DMT endógena possa estar envolvida na modulação do sistema imune e ter papel neuroprotetor contra hipóxia através da sua ligação com esse receptor (Szabo et al., 2014; Szabo & Frecska, 2016). Esses receptores também estão associados à sobrevivência e proliferação de células (Collina et al., 2013). A ativação da DMT no receptor sigma-1 também poderia exercer efeitos terapêuticos para o tratamento do Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) ao auxiliar na extinção de memórias traumáticas (Inserra, 2018). Sua ligação com os receptores de serotonina também promove papel imunomodulatório, que pode prevenir dano ao tecido nervoso (Szabo & Frecska, 2016). De fato, a combinação dos efeitos da DMT nos receptores serotoninérgicos e sigma-1 parece imbuir nessa substância um perfil farmacológico único até o momento, resultando em capacidades singulares de neuroproteção e modulação imunológica (Szabo & Frecska, 2016). Também foi avaliado em um estudo observacional que a 5-MeO-DMT parece possuir efeitos antidepressivos e ansiolíticos, embora essas conclusões necessitem confirmação em estudos clínicos controlados (Davis et al., 2019).

3. β -Carbolinas

3.1. Histórico, fontes e usos

As β -carbolinas compreendem uma classe de substâncias psicoativas que assim como os alucinógenos serotoninérgicos são derivadas do indol e possuem o anel indólico em sua estrutura química. Existem dezenas de substâncias dentro dessa classe, sendo sintetizadas na natureza por uma série de plantas, fungos e animais (dos Santos, 2011). A fonte das β -carbolinas na ayahuasca é o caule do cipó *B. caapi*, rico em harmina e tetrahydroharmina

(THH), apresentando pequenas concentrações de outras β -carbolinas como harmalina, harmol e harmalol (dos Santos et al., 2016a). Essa classe de substâncias também pode ser encontrada em plantas conhecidas como o tabaco (plantas do gênero *Nicotiana*), maracujá (gênero *Passiflora*), acácia (gênero *Acacia*), café (gênero *Coffea*), cacau (gênero *Theobroma*) e *Tribulus terrestris* (dos Santos, 2011; Piechowska et al., 2019). A Figura 3 a seguir apresenta a estrutura molecular das principais β -carbolinas encontradas na ayahuasca.

Figura 3 – Estrutura das principais β -carbolinas encontradas na ayahuasca. Fonte: Wikipedia.

A harmalina foi isolada em 1841 e a harmina em 1847 a partir das sementes de uma planta endêmica do oriente médio, a espécie *Peganum harmala*, enquanto a THH foi isolada das espécies *Leptactinia densiflora* e *B. caapi* na década de 1950 (também sendo posteriormente encontrada na *P. harmala*) (dos Santos, 2011). Em meados da década de 1930, a harmina demonstrou potencial para o tratamento da doença de Parkinson, aliviando uma série de sintomas associados com essa patologia (dos Santos, 2011). Entretanto, esse uso foi sendo gradativamente reduzido e a pesquisa envolvendo os potenciais terapêuticos dessas substâncias ficou durante anos em recesso. Recentemente publicações têm demonstrado diversos mecanismos de ação possivelmente benéficos das β -carbolinas exógenas para diversas condições, como será discutido em tópicos seguintes. As Figuras 4 e 5 abaixo apresentam fotos do cipó *B. caapi* e *P. harmala* respectivamente.

Figura 4 – Caule do cipó *B. caapi*, espécie utilizada com fonte de β -carbolicinas na ayahuasca. Foto do autor.

Figura 5 – Sementes de *P. harmala*, espécie a partir da qual a harmina foi descoberta. Foto do autor.

3.2. Farmacologia

3.2.1. Neuroquímica

Harmina, THH e harmalina são inibidores reversíveis da enzima MAO-A, sendo que a THH também possui atividade de inibição seletiva da recaptação de serotonina (dos Santos et al., 2016a, 2016b). Esses dois mecanismos de ação são capazes de aumentar os níveis de serotonina no cérebro (dos Santos, 2011). A harmina, β -carbolina mais abundante da ayahuasca, demonstra alta afinidade para a proteína quinase regulada por tirosina-fosforilação de dupla especificidade 1A (DYRK1A), afinidade moderada para os receptores 5-HT_{2A} e imidazolinícos I₂ e baixa afinidade para os receptores 5-HT_{2C} e transportadores de dopamina (Brierley & Davidson, 2012). Um estudo feito por Brierley & Davidson (2013) demonstrou que a harmina aumenta os níveis de dopamina na superfície do núcleo accumbens (NA). Nesse estudo uma comparação com a moclobemida (outro inibidor seletivo da MAO-A) não causou o mesmo efeito, propondo-se que o aumento nas concentrações de dopamina no NA estaria relacionado com sua modulação pelos receptores 5-HT_{2A}, um mecanismo de ação dessa substância ainda pouco explorado (Brierley & Davidson, 2012). Em um estudo recente observou-se a capacidade da harmina de inibir a agregação proteica intracelular juntamente com seu potencial antioxidante, demonstrando possível efeito terapêutico no tratamento da doença de Huntington (Jain et al., 2020). Já foi demonstrada a influência da harmina na amígdala basal e nos neurônios de projeção através da sua modulação de neurônios gabaérgicos e o seu potencial agonismo de intensidade baixa para receptores GABA-A em ratos (Weiss et al., 1995; Liu et al., 2019). Além disso, a harmina parece ter capacidade de aumentar a expressão genética dos receptores glutamatérgicos em células da glia (Li et al., 2011).

A harmina, harmol e harmane demonstraram inibição não competitiva na atividade da CYP3A4A (Zhao et al., 2011). Esse mesmo estudo demonstrou a capacidade da harmalina, harmina e harmol em inibir de forma competitiva a CYP2D6 (Zhao et al., 2011). A harmalina e o harmalol também possuem potencial inibitório da CYP1A1, através do qual essas substâncias podem apresentar efeito anticarcinogênico (El Gendy et al., 2012). A harmalina e a harmina apresentam efeito antagônico nos receptores adrenérgicos alfa-1 de forma não competitiva, mecanismo que parece estar associado a efeito vasodilatador (Berrougui et al., 2006). Um estudo recente demonstrou a capacidade da harmalina e da harmina em modular a transmissão colinérgica em ratos, melhorando a perda de memória induzida por escopolamina

através de inibição da enzima acetilcolinesterase (Li et al., 2018). Esse e outro estudo também apontaram a capacidade dessas substâncias de modular diversos sistemas de neurotransmissores incluindo colinérgico, serotoninérgico, gabaérgico e glutamatérgico (Li et al., 2018; Jiang et al., 2019). Um estudo duplo-cego controlado com placebo com extrato total de *B. caapi* em pacientes com Parkinson demonstrou que os efeitos terapêuticos para redução dos sintomas motores da doença (de acordo com os escores da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS)) causados pelo extrato nessa patologia estão possivelmente associados com seu antagonismo na via glutamatérgica (Serrano-Dueñas et al. 2001).

De forma geral, a harmina e as β -carbolinas parecem possuir, assim como a DMT, diversos mecanismos de ação simultâneos (muitos dos quais ainda foram pouco explorados) com potencial terapêutico para diversas patologias.

3.2.2. Biossíntese e metabolismo

Algumas β -carbolinas são produzidas de forma endógena, como a harmina, harmone, norhamane, THBC e 6-MeO-THBC são (Zheng et al., 2000; Robinson et al., 2003). Especula-se que essas substâncias sejam ligantes de receptores imidazolínicos (Robinson et al., 2003). Um estudo in vitro mostrou que as β -carbolinas são formadas espontaneamente através da ciclização Pictet-Spengler de indolaminas com compostos contendo grupamento carbonil, como por exemplo, o formaldeído (Robinson et al., 2003). Outras possíveis vias incluem a presença de ácido glioxílico, que resulta na rápida formação de β -carbolinas a partir da triptamina e a combinação de [3H] triptamina e ácido pirúvico na presença de inibidores da MAO (Robinson et al., 2003). Um estudo demonstrou que o metabolismo de β -carbolinas endógenas se dá primariamente por enzimas do citocromo P450 (CYPS 1A1, 1A2, 2D6, 2C19 e 2E1) (Herraiz et al., 2008).

Os níveis dos metabolitos da harmina foram avaliados em ratos após administração intravenosa, onde os principais compostos relatados foram sulfato de harmol (77%), glicuronídeo de harmol (21%) e harmina e harmol (1%) (Slotkin & DiStefano, 1970). Em humanos, os níveis de harmina e seus metabolitos foram quantificados no sangue e na urina após administração intravenosa (Slotkin et al., 1970). Após dois minutos da administração, menos de 10% da dose permaneceu no sangue e após quatro horas menos de 1% da dose permaneceu no sangue. Em humanos, o principal metabólito encontrado foi o glicuronídeo de harmol, com quantidades insignificantes de harmina e harmol registradas (Slotkin et al., 1970). Em um estudo realizado por Ginovart et al. (2006) os níveis de harmina decresceram

rapidamente após administração intravenosa de 90% após cinco minutos para 11% após 90 minutos da administração. Há evidências de que a harmina seja convertida em harmol por metabolização via CYP2D6, não estando claro até o momento quais os níveis de harmina não metabolizada chegariam ao SNC após o seu consumo pela via oral (Brierley & Davidson, 2012). De fato, assim como com as β -carbolinas endógenas, as CYPs estão envolvidas no metabolismo da harmalina e da harmina. Um estudo demonstrou que as principais vias metabólicas da harmalina e da harmina foram a desmetilação mediada pelas CYP2D6, CYP1A2 e CYP2C9 e a hidroxilação mediada pelas CYP1A2 e CYP1A1 (Yu et al., 2003). A harmina também parece agir como inibidor não competitivo da CYP3A4 (Zhao et al., 2011). Outro trabalho demonstrou que a harmalina se distribui amplamente pelo pulmão, fígado, rins e intestino delgado, mas permanece em baixas concentrações no sangue após administração subcutânea (Ho el al., 1971). Esses autores também relataram que a maior parte da excreção é feita pelos rins, com pequena participação do intestino (Ho el al., 1971). O principal metabólito encontrado foi o harmalol, que foi predominantemente excretado como conjugado glucuronídeo (Ho el al., 1971).

3.2.3. Efeitos subjetivos

Os efeitos das β -carbolinas da ayahuasca em voluntários saudáveis foram avaliados por poucos estudos. Um deles comparou os efeitos da harmina, LSD e mescalina, feito por Naranjo (1959). Nesse estudo ele relatou que a administração oral de harmina (20 a 50 mg) levou a efeitos que se iniciaram dentro de 30 minutos, com pico ao redor de uma hora e duração total de seis a oito horas. Com a administração intramuscular de harmina (10 a 20 mg) o início dos efeitos se deu em cinco minutos, com pico após 30 minutos e duração de três a seis horas. Os efeitos subjetivos relatados para a harmina foram similares aos do LSD e da mescalina de forma qualitativa, mas diferentes de forma quantitativa de acordo com o autor. A harmina produziu mais efeitos colaterais negativos que as outras duas substâncias, incluindo paranoia, midríase, salivação, lacrimação, hipertermia, hiperglicemia, hipotensão e outras manifestações.

O mesmo autor fez uma avaliação dos efeitos da harmalina, relatando seus efeitos psicodélicos em doses de 1 mg/kg para administração intravenosa e 4 mg/kg para administração oral (Naranjo, 1967). Nesse estudo foi administrada uma dose de 300 mg de THH a um voluntário, que relatou efeitos comparáveis a 100 mg de harmalina oral (Naranjo, 1967). Em anos que se seguiram, esse autor publicou mais artigos sobre os efeitos da

harmalina, chegando à conclusão de que os efeitos eram distintos dos promovidos pelo LSD e a mescalina (em doses psicodélicas), relatando efeitos parecidos com os da ayahuasca como náusea, vômito, serenidade, visões da morte e alucinações visuais de animais (dos Santos, 2011).

Shulgin & Shulgin (1997) reportaram diversos efeitos subjetivos da harmina oral com diferentes doses através de autoadministração: animação (40 mg), sedação (140 mg), sintomas psicóticos (300-400 mg) e possivelmente alucinações visuais (900 mg). Para a harmalina oral, esses autores descreveram ausência de efeitos a 100 mg, dormência a 150 mg, mudanças perceptivas a 175 mg, imagens de olhos fechados de 200 a 500 mg e náusea e perda do controle motor a 500 mg. O último autor a investigar os efeitos das β -carbolinas da ayahuasca foi Ott, que descreveu seus efeitos como sedativos e comparáveis aos do Valium (dos Santos, 2011). Uma revisão sobre o uso tradicional de β -carbolinas também relatou aumento dos níveis de empatia em sociedades indígenas da América do Sul com a utilização de *B. caapi* (Rodd, 2008). No entanto, há limitações consideráveis nesses estudos (auto relatos, falta de um grupo controle ou uso de placebo), e os resultados devem ser interpretados com cautela (dos Santos, 2011).

3.2.4. Segurança e tolerabilidade

Em estudos pré-clínicos o harmane demonstrou potencial vasorelaxante (Shi et al., 2000). O mesmo autor demonstrou posteriormente que a harmina, harmalina e harmalol também apresentaram o mesmo efeito em vasos isolados de ratos, com a potência decrescente dos efeitos relatados na ordem em que as substâncias estão apresentadas (Shi et al., 2001). Esses compostos apresentaram os mesmos efeitos em cachorros (Aarons et al., 1977). Em humanos, a administração de harmina levou a uma redução na pressão e dos batimentos cardíacos (Pennes & Hoch, 1957; Slotkin et al., 1970). Ademais, a harmina parece causar náusea, vômito, tremor e dormência após administração intravenosa em humanos (Pennes & Hoch, 1957). Também já foi relatado hipertermia e piloereção como efeitos adversos da harmina (Naranjo, 1959). Slotkin et al. (1970) relatou extremidades frias, problema em focar imagens com os olhos e formigamento. Outro estudo reportou que a harmalina causa efeitos parecidos, como desconforto físico, dormência, náusea, vômito e tontura (Naranjo, 1967). Uma revisão feita por Khan et al. (2017) demonstrou que o harmane em animais causa problemas de aprendizado e memória juntamente com tremores. Apesar disso, foram notados diversos efeitos terapêuticos pelos autores, entre eles efeito ansiolítico, antidepressivo,

antiplaquetário, antidiabético, de inibição da acetilcolinesterase e mieloperoxidase, antioxidante, antiparasitário, hipotensor, de alívio da síndrome de abstinência da morfina e antinociceptivo.

No estudo previamente citado envolvendo o uso do extrato de *B. caapi* em pacientes com a doença de Parkinson, embora tenham sido relatados efeitos benéficos do extrato medidos pela queda no escore da subescala de sintomas motores da UPDRS, foi demonstrado que os tremores causados por essa patologia não melhoraram e inclusive se tornaram mais acentuados em alguns dos pacientes (Serrano-Dueñas et al. 2001). Esse estudo também relatou a ocorrência de náusea e vômito em todos os voluntários do grupo ao qual foi administrado o extrato de *B. caapi*, com diarreia e agitação sendo os dois outros efeitos colaterais mais comuns (ocorrendo em 53,3% e 23,7% desse grupo, respectivamente) (Serrano-Dueñas et al. 2001). De acordo com as evidências que possuímos até o momento, as β -carbolinas possuem efeitos colaterais significativos, mas não parecem gerar efeitos adversos graves.

3.2.5. Propriedades terapêuticas

Os primeiros estudos feitos com as propriedades terapêuticas das β -carbolinas foram para o tratamento de malária e subsequentemente Parkinson (dos Santos, 2011). Um estudo de 1929 (citado em Holmstedt, 1967) relatou os efeitos positivos da harmina no tratamento de Parkinson com doses de 20 a 40 mg (Lewin & Schuster, 1929). Costa & Faria (1936) observaram melhorias nos sintomas de pacientes com Parkinson, em particular na rigidez muscular, epilepsia, depressão, apatia, perda de memória, fadiga, fobias e problemas de atenção. Desde os anos 2000 o interesse nas propriedades terapêuticas da harmina e β -carbolinas em humanos têm crescido novamente após um longo hiato. No início do século foi publicado um artigo onde o extrato de *B. caapi* providenciou melhora no escore do componente motor avaliado pela UPDRS na doença de Parkinson, mas sem melhoria no tremor em repouso e posturais e com piora desses sintomas em alguns pacientes (Serrano-Dueñas et al., 2001). Em 2003, pesquisadores observaram aumento da transmissão dopaminérgica com inibição da MAO em modelos animais que poderia ser benéfica para pacientes com Parkinson (Schwarz et al., 2003). Extratos de *B. caapi* foram analisados por Wang et al. (2010) e Samoylenko et al. (2010), onde foram encontrados compostos antioxidantes que possivelmente contribuem para os efeitos terapêuticos desses extratos no tratamento de Parkinson. Djamshidian et al. (2016) publicaram uma revisão nos efeitos

benéficos da harmina para o tratamento dessa doença, apontando a necessidade de mais ensaios controlados no uso dessa substância e de extratos de *B. caapi* para o tratamento de Parkinson. Recentemente mais um trabalho foi publicado avaliando os efeitos neuroprotetores *in vitro* da harmina e dos alcaloides do *B. caapi* que corroboraram os achados anteriores, uma vez que essas substâncias apresentaram efeito protetor significativo na linhagem de células testadas, indicando mais uma vez o potencial terapêutico dessas substâncias para o tratamento de Parkinson (Katchborian-Neto et al., 2020).

O primeiro estudo pré-clínico a avaliar os efeitos antidepressivos de β -carbolinas foi feito com harmane, norharmane e harmina, utilizando o teste do nado forçado em ratos (Farzin & Mansouri, 2006). Os autores relataram que as β -carbolinas reduziram de modo dose-dependente o tempo de imobilidade dos animais nesse teste, fornecendo evidências de efeito antidepressivo (Farzin & Mansouri, 2006). Estudos posteriores demonstraram que a administração de harmina aguda e crônica promoveu efeitos relacionados ao seu potencial antidepressivo como diminuição da anedonia, maior atividade e níveis mais elevados de fator neurotrófico do cérebro (BDNF) no hipocampo em relação ao tratamento placebo (Fortunato et al., 2009, 2010a, 2010b). Outro estudo demonstrou que a harmina é capaz de melhorar a memória de curto prazo, mas doses altas (5 mg) levaram a perda de coordenação motora em testes comportamentais e de natação em labirinto (Mennenga et al., 2015). Já foi relatado também o possível papel da harmina como controlador do metabolismo em ratos submetidos a condições estressantes (Abelaira et al., 2013). Esse mesmo estudo demonstrou que os ratos tratados com harmina não aumentaram seu consumo de açúcar em relação aos ratos que receberam placebo (sob estresse), sem efeitos deletérios na memória (Abelaira et al., 2013). Em outros estudos pré-clínicos a harmina também já apresentou potencial antidepressivo, como revisado em dos Santos et al. (2016a). De forma geral as conclusões apontam para a presença do efeito antidepressivo da harmina (dos Santos et al., 2016a). Os efeitos ansiolíticos da harmalina foram averiguados em um estudo com teste de cruz elevada em ratos, onde foi encontrado que doses de 5 a 10 mg/kg apresentaram efeito ansiogênico ao passo que doses de 20 mg/kg apresentaram efeitos ansiolíticos (Hilber & Chapillon, 2005). Outro estudo demonstrou que o tratamento com 5-7,5 mg/kg de harmalina demonstrou resultados que sugerem efeito ansiolítico em um modelo do transtorno obsessivo compulsivo (Wu et al., 2009).

Também existem diversos outros potenciais terapêuticos que ainda foram pouco explorados para a harmina, incluindo efeitos antimicrobianos, antifúngicos, antitumorais, antiplasmodiais, antioxidantes, antimutagênicos, antigenotóxicos e para o tratamento de

dependência de substâncias (Patel et al., 2012; Brierley & Davidson, 2012). Efeitos similares foram revisados por Moloudizargari et al. (2013) em extratos de *P. harmala*. Mais pesquisas de alta qualidade são necessárias para desvendar todos os possíveis efeitos benéficos das β -carbolinas em humanos.

4. Ayahuasca

4.1. Histórico, fontes e usos

A ayahuasca é uma preparação psicoativa classificada farmacologicamente como uma substância alucinógena ou psicodélica. No Brasil, é preparada por meio da decocção prolongada das partes maceradas do caule do cipó *B. caapi* juntamente com as folhas do arbusto *P. viridis* (dos Santos et al., 2016a). As folhas de *P. viridis* são ricas em DMT, a triptamina alucinógena considerada a principal substância psicoativa da ayahuasca (dos Santos et al., 2016a). O cipó *B. caapi* contém as β -carbolinas, que também possuem efeito psicoativo além de impedirem a degradação da DMT no corpo humano como explicado anteriormente. Dezenas de grupos indígenas distribuídos no Brasil, Colômbia, Peru e Equador utilizam a ayahuasca para fins rituais e terapêuticos há centenas de anos, e não se sabe ao certo quando o uso dessa bebida começou (Luna, 2011; Rocha, 2020). Desde meados da década de 1930, como consequência da miscigenação entre diferentes etnias indígenas e seringueiros ocorrida durante o ciclo da borracha no Estado do Acre, originaram-se no Brasil manifestações religiosas sincréticas que utilizam a ayahuasca como sacramento (Luna, 2011). Os grupos mais conhecidos são o Santo Daime, a Barquinha (fundados entre as décadas de 1930-45 no Estado do Acre) e a União do Vegetal (fundada na década de 1960 no Estado de Rondônia). Atualmente, o Santo Daime e a União do Vegetal se expandiram para as grandes capitais do Brasil, América do Norte, Europa, Ásia e África (Labate et al., 2009).

Há outras preparações que contêm as mesmas substâncias da ayahuasca, mas são feitas com plantas diferentes. Nessa condição, a bebida é chamada de *anahuasca* por fazer uso de plantas análogas às da ayahuasca (dos Santos, 2011). Por outro lado, é possível extrair alcaloides tanto das plantas da ayahuasca como de plantas análogas. Posteriormente, esses alcaloides puros são administrados em conjunto para obter-se um efeito parecido com o da ayahuasca. Pode-se fazer o uso de medicamentos farmacêuticos inibidores da MAO-A no lugar de se utilizar as β -carbolinas, como por exemplo, a moclobemida (dos Santos, 2011). Nesse caso, a preparação é denominada *pharmahuasca* (dos Santos, 2011).

As concentrações de alcaloides psicoativos na ayahuasca sofrem grande variação devido à falta de padronização na quantidade e qualidade das plantas utilizadas no seu feitiço, região onde é produzida, aspectos culturais relacionados com o seu feitiço e uso e concentração final desejada da bebida (McKenna, 2004). Amostras que obtiveram a quantidade de alcaloides mensuradas nesse estudo variaram de 30 mg de harmina, 10 mg de THH, e 25 mg de DMT em uma dose de 200 mL, até 67 mg de harmina, 160 mg de THH, 41 mg de harmalina, e 60 mg de DMT em uma dose de 100 mL (McKenna et al., 1984). Callaway (2005) mensurou os níveis de alcaloides em 29 amostras de ayahuasca de diversas religiões que fazem uso dessa bebida. Novamente foi demonstrado uma grande variação nos níveis dos alcaloides nas diferentes amostras, com a DMT variando de 0 a 14,15 mg/mL, a harmina de 0,45 a 22,85 mg/mL, a THH de 0,48 a 23,8 mg/mL e a harmalina de <0,01 a 0,9 mg/mL (Callaway, 2005). Santos et al. (2017) validaram uma técnica de extração em fase sólida para quantificar os alcaloides de 20 amostras de ayahuasca, onde foram avaliados os níveis de DMT, harmina, harmalina, THH, triptamina e harmalol, em concentrações que variaram de 0,3 a 36,7 mg/mL. Souza et al. (2019) quantificaram DMT, harmina, THH e harmalina em 38 amostras de ayahuasca. Para a DMT foi demonstrado uma variação na concentração de 0,62 a 3,4 mg/mL, para harmina de 4,14 a 18,16 mg/mL, para a THH de 4,02 a 30,88 mg/mL e para harmalina de 0,4 a 3,92 mg/mL. A Tabela 1 a seguir resume os dados para os estudos que avaliaram os níveis de alcaloides em amostras de ayahuasca. A Figura 6 abaixo apresenta uma imagem do feitiço de ayahuasca.

Figura 6 – Feitio de ayahuasca. No topo é possível observar diversos caules de *B. caapi* macerados para aumentar a superfície de contato. As folhas de *P. viridis* foram colocadas por baixo e não estão visíveis. Foto do autor.

Tabela 1 – Níveis dos alcaloides contidos em amostras de ayahuasca.

Referência	Concentrações encontradas (mg/mL)				Nº de amostras analisadas
	DMT	Harmina	Harmalina	THH	
McKenna et al., 1984	0,13 - 0,30	0,15 - 0,34	0 - 0,20	0,05 - 0,80	8
Callaway, 2005	0 - 14,15	0,45 - 22,85	0 - 0,90	0,48 - 23,8	29
Santos et al., 2017	0,30 - 36,70 ¹				20
Souza et al., 2019	0,62 - 3,40	4,14 - 18,16	0,40 - 3,92	4,02 - 30,88	38
Santos et al., 2020	0,10 - 3,12	0,11 - 7,11	0,01 - 0,94	0,09 - 3,05	33
Kaasik et al., 2020	0 - 2,68	0,06 - 4,44	0 - 0,33	0,01 - 3,87	102

DMT: dimetiltriptamina; THH: tetrahydroharmina

¹Valores individuais para cada análise não especificados pelos autores. Os valores apresentados representam o mínimo e máximo de todas as análises.

Além das quantidades de alcaloides variarem consideravelmente entre diferentes amostras, o método de armazenamento pode influenciar nas concentrações dos alcaloides da ayahuasca também, como demonstrado em um trabalho recente que contou com a colaboração

de nosso grupo (Silveira et al., 2020). Nesse estudo foram avaliados três métodos diferentes de armazenamento da ayahuasca: (I) um ano armazenada na geladeira em recipientes de plástico ou de vidro; (II) sete dias armazenada a 37° C para reproduzir o transporte durante envio por correspondência; e (III) após três ciclos de congelamento / degelo (Silveira et al., 2020). Foi verificado que apesar das concentrações de DMT permanecerem dentro da variação esperada pela análise nas três condições, as concentrações das β -carbolinas variaram significativamente, demonstrando a influência do armazenamento na manutenção da qualidade inicial da ayahuasca após o feitio (Silveira et al., 2020).

Além de mudanças significativas nas concentrações iniciais de alcaloides e método/tempo de armazenamento, o volume de ayahuasca ingerido em cada contexto também é variável, o que também contribui para mudanças significativas na potência de seus efeitos. Em nosso laboratório normalmente administramos ayahuasca a uma dose de 1 mL/kg corporal, baseados em estudos anteriores do nosso grupo (Sanches et al., 2016). A dose dos alcaloides quantificados no primeiro estudo aberto feito no nosso laboratório com a administração de ayahuasca a pacientes com depressão maior resistente ao tratamento (descrito abaixo) foi de 96 a 160 mg de DMT e 25 a 42 mg de harmina, dependendo do peso dos voluntários (Sanches et al., 2016). Os outros alcaloides não foram mensurados pela falta de padrões analíticos. No seguinte estudo com pacientes com depressão (controlado com placebo), a ayahuasca utilizada continha uma dose média de $0,36 \pm 0,01$ mg/mL de DMT, $1,86 \pm 0,11$ mg/mL de harmina, $0,24 \pm 0,03$ mg/mL de harmalina e $1,20 \pm 0,05$ mg/mL de THH (Palhano-Fontes et al., 2019). A dose média dos alcaloides da ayahuasca utilizada no nosso último experimento (considerando o peso médio dos voluntários do estudo: 69 kg) foi de 109,36 (31,05-209,55) mg de DMT, 79,92 (20,7-108,4) mg de harmina, 50,71 (40,71-55,82) mg de THH e 7,38 (2,07-11,8) mg de harmalina (Rocha, 2020). A Tabela 2 a seguir resume os dados dos alcaloides da ayahuasca em estudos clínicos.

Tabela 2 – Doses dos alcaloides da ayahuasca em estudos controlados.

Referência	Dose padronizada de DMT (mg/kg)	Concentração da ayahuasca utilizada (mg/mL)				Dose média por peso médio (mg)			
		DMT	Harmina	Harmalina	THH	DMT	Harmina	Harmalina	THH
Riba et al., 2001 ¹	0,50	0,53	0,90	0,06	0,72	35,75	60,65	4,12	48,75
	0,75					53,63	90,97	6,14	74,42
	1,00					71,50	121,28	8,24	97,50
Riba et al., 2003 ²	0,60					39,80	67,40	4,60	54,20
	0,85					57,40	95,80	6,50	77,00
Riba et al., 2006	1,00					66,80	113,31	7,69	91,09
dos Santos et al., 2011	1,00					67,00	113,65	7,72	91,37
dos Santos et al., 2012 ³	0,75					52,26	88,64	6,02	71,26
Sanches et al., 2016	-	0,80	0,21	ND	NA	128,00	33,50	-	-
Palhano-Fontes et al., 2019	-	0,36	1,86	0,24	1,20	25,77	133,15	19,32	85,00
Rocha, 2020	-	0,67	0,87	0,27	0,38	109,36	79,92	7,38	50,71
Média	0,80	0,59	0,96	0,19	0,76	64,30	90,75	7,77	74,13

DMT: dimetiltriptamina; NA: não analisado; ND: não detectado; THH: tetrahydroharmina.

¹Administração de três doses diferentes; ²Administração de duas doses diferentes; ³Administração de duas doses iguais seguidas.

4.2. Farmacologia

4.2.1. Metabolismo

A farmacocinética humana da ayahuasca foi avaliada pela primeira vez após a administração de 2 mL/kg de ayahuasca (com as concentrações de alcaloides: harmina 1,70 mg/mL, harmalina 0,20 mg/mL, THH 1,07 mg/mL e DMT 0,24 mg/mL) em um estudo feito por Callaway et al. (1999). Nesse estudo, os seguintes valores de concentração máxima (C_{MAX}) e tempo para atingir a C_{MAX} (T_{MAX}) foram encontrados: DMT - C_{MAX} $15,8 \pm 4,4$ ng/mL, T_{MAX} $107,5 \pm 32,5$ min; harmina - C_{MAX} $114,8 \pm 61,7$ ng/mL, T_{MAX} $102,0 \pm 58,3$ min; THH - C_{MAX} $91,0 \pm 22,0$ ng/mL, T_{MAX} $174,0 \pm 39,6$ min; harmalina - C_{MAX} $6,3 \pm 3,1$ ng/mL, T_{MAX} $145,0 \pm 66,9$ min. Outro estudo que verificou os níveis em plasma de alcaloides após administração de uma dose baixa (padronizada a 0,6 mg/kg de DMT) e um alta (padronizada a 0,85 mg/kg de DMT) de ayahuasca liofilizada foi feito por Riba et al. (2003). Nesse estudo foram encontrados valores de C_{MAX} para a DMT de 12,14 ng/mL e 17,44 ng/mL para as doses baixa e alta respectivamente, com T_{MAX} de 1,5 horas após administração para as duas doses. Dos Santos et al. (2011) mediram os níveis de DMT no plasma após administração de placebo, uma dose de ayahuasca e duas doses consecutivas de ayahuasca com quatro horas de intervalo, numa dose padronizada de 0,75 mg/kg de DMT. A média $\pm$ DP dos valores máximos de concentração (C_{MAX}) foi de $13,97 \pm 9,35$ ng/mL para ayahuasca precedida de placebo e $32,57 \pm 20,96$ ng/mL para ayahuasca precedida de ayahuasca, sugerindo um aumento não linear nos níveis de DMT após administração de duas doses consecutivas de ayahuasca provavelmente devido à inibição prolongada da MAO-A periférica (dos Santos et al., 2011a). Outro estudo feito por esse grupo de pesquisa demonstrou uma comparação com uma dose de ayahuasca (padronizada a 1 mg/kg de DMT) e 20 mg de dextroanfetamina (dos Santos et al., 2012). A média $\pm$ DP dos valores máximos de concentração de DMT no plasma (C_{MAX}) foi de $11,8 \pm 6,4$ ng/mL. O tempo médio no qual a C_{MAX} foi atingida foi de 1,8 horas (intervalo de 1 a 4,5 horas) após a administração (dos Santos et al., 2011b). Oliveira et al. (2012) quantificaram os níveis dos alcaloides da ayahuasca após uma dose de 100 mL contendo 0,32 mg/mL de DMT, 0,46 mg/mL de harmina 0,20 mg/mL de harmalina e 0,49 mg/mL de THH. Os níveis plasmáticos foram quantificados após 2 horas da administração da ayahuasca. As concentrações relatadas foram de 1,2 a 19,8 ng/mL para DMT, 1,0 a 15,6 ng/mL para harmina, 2,7 a 15,7 ng/mL para harmalina e 27,1 a 71,5 ng/mL para THH (Oliveira et al., 2012).

McIlhenny et al. (2011) mediu os níveis dos alcaloides após o consumo de ayahuasca na urina. Esse estudo encontrou o N-óxido de DMT como principal metabólito da DMT excretado na urina, com concentrações baixas de DMT não metabolizada apesar da inibição da MAO-A na presença das β -carbolinas (McIlhenny et al., 2011). Também foi demonstrado que a β -carbolina mais abundante na urina dos voluntários foi a THH, sendo encontrados também níveis significativos de 5-OH-DMT, harmina, harmalina, harmol, harmalol e 2-Metil-THBC até 8 horas após administração de ayahuasca. No ano seguinte, outro estudo foi publicado avaliando os níveis dos metabólitos da ayahuasca na urina (Riba et al., 2012). Novamente, uma quantidade muito pequena de DMT não metabolizada foi encontrada (< 1%), com 50% da fração recuperada sendo composta de AIA, 10% de N-óxido de DMT e outros metabólitos independentes da via principal (MAO) (Riba et al., 2012). O harmol, harmalol e conjugados de THH foram encontrados de forma abundante (Riba et al., 2012).

Como citato anteriormente, a harmalina e da harmina sofrem desmetilação mediada pelas CYP2D6, CYP1A2 e CYP2C9 e hidroxilação mediada pelas CYP1A2 e CYP1A1 (Yu et al., 2003). A DMT quando administrada juntamente com as β -carbolinas deixa de ser metabolizada com grande eficiência pela MAO (Riba et al., 2012). A inibição da MAO após a administração de ayahuasca parece ser incompleta ou de baixa duração, uma vez que grandes quantidades de AIA foram encontradas no primeiro intervalo de coleta de 4 horas nesse estudo (Riba et al., 2012). Outro estudo desse grupo mostrou que o DMT fumada causou uma mudança da rota dependente da MAO para a rota menos ativa dependente das enzimas do citocromo p450 para o metabolismo da DMT (Riba et al., 2014). Essa via parece ser mais utilizada pelo corpo quando a MAO é inibida pelas β -carbolinas, favorecendo a formação de maiores níveis de N-óxido de DMT e N-metil-triptamina (NMT) (Riba et al., 2003; McIlhenny et al., 2011; Riba et al., 2012). A NMT também é substrato da MAO, formando como produto AIA (Barker, 2018).

4.2.2. Efeitos subjetivos

As visões e outros efeitos subjetivos produzidos pela ayahuasca foram primeiramente descritos por jesuítas e exploradores nos séculos XVIII-XIV no contexto indígena do Noroeste Amazônico (Naranjo, 1987; Luna, 2011). Esses efeitos foram posteriormente descritos em vários trabalhos de antropologia sobre os indígenas da região e também sobre as religiões ayahuasqueiras (Luna, 2011). Nesses contextos, os efeitos visionários da ayahuasca costumam incluir visões de formas da natureza, entidades espirituais e animais selvagens que

fazem parte da cultura tradicional desses grupos, onde a ayahuasca é utilizada para tratar doenças físicas, problemas mentais e frequentemente lidar com problemas sociais e crises espirituais (Luna, 2011; Frecska et al., 2016). No contexto do Santo Daime, por exemplo, as visões causadas pela ayahuasca são chamadas de *mirações*, e acredita-se que é através delas que se faz contato com o mundo espiritual (Luna, 2011).

O primeiro estudo a avaliar os efeitos subjetivos da ayahuasca de forma sistematizada foi conduzido por Callaway et al. (1999). Nesse estudo aberto, uma dose de ayahuasca (0,48 mg de DMT/kg) foi administrada a 15 membros da UDV. Os voluntários descreveram alterações perceptivas (visões de padrões de imagens intrincados e coloridos de olhos fechados), cognitivas (pensamento complexos) e afetivas (bem-estar) que coincidiram com o pico dos níveis plasmáticos de DMT (Callaway et al., 1999). Uma medida quantitativa da intensidade dos efeitos subjetivos também foi obtida por meio da *Hallucinogen Rating Scale* (HRS). Em termos gerais, as pontuações foram consideradas baixas quando comparadas com a administração intravenosa de DMT. Especificamente, a dose de 0,48 mg de DMT/kg produziu aumentos nas pontuações nas subescalas “intensidade”, “afeto”, “cognição” e “volição” comparáveis às obtidas após a administração de 0,1–0,2 mg DMT/kg i.v. As pontuações na escala “percepção” foram similares à dose de 0,1 mg DMT/kg, e as pontuações na escala “somaesthesia” (efeitos somáticos) foram ainda mais baixas do que as da dose de 0,05 mg DMT/kg (Grob et al., 1996).

Riba et al. (2001) concretizou o primeiro ensaio clínico piloto controlado com placebo envolvendo administração de ayahuasca com doses padronizadas a 0,5, 0,75, e 1,0 mg/kg de DMT a seis voluntários saudáveis, e publicou dois anos depois os resultados do ensaio clínico definitivo com as doses padronizadas de DMT de 0,6 e 0,85 mg/kg em 18 voluntários saudáveis (Riba et al., 2003). Os efeitos psicoativos da administração oral de ayahuasca começaram por volta de 30 a 40 minutos após sua ingestão, e atingiram o pico entre 60 e 80 minutos depois, coincidindo com o pico plasmático de DMT (Riba et al., 2001, 2003). Após a intensidade máxima, os efeitos gradualmente diminuíram, até desaparecerem no período de 4 a 6 horas após a ingestão (Riba et al., 2001, 2003). Esses resultados foram corroborados por outros estudos controlados mais recentes (dos Santos et al., 2011, 2012; Rocha, 2020). Efeitos subjetivos reportados nesses estudos clínicos incluem aumento dependente da dose na pontuação de todas as subescalas da HRS, exceto na subescala de “volição” (Riba et al., 2001, 2003). Esses achados foram comparáveis aos da administração de DMT pura pela via intravenosa feita por Strassman et al. (1994), embora com menor intensidade. Também houve aumento na pontuação dos fatores “gostando” (*liking*), “efeitos bons” (*good effects*) e

“chapado” (*high*) da escala visual analógica (VAS), e nas escalas LSD, MBG e A do inventário ARCI (*Addiction Research Center Inventory*) que medem sintomas somáticos, euforia e sintomas estimulantes respectivamente (Riba et al., 2001, 2003).

Em um estudo posterior com a mesma ayahuasca e dose padronizada de 1 mg/kg, houve aumento significativo de todas as subescalas da HRS e nas mesmas subescalas da ARCI em comparação com o placebo (Riba et al., 2006). Esses resultados novamente foram reproduzidos de forma quase idêntica em estudos posteriores com dose única de 1 mg/kg e dose dupla de 0,75 mg/kg que utilizaram as mesmas escalas (dos Santos et al., 2011, 2012). De modo geral, a administração de ayahuasca promove mudanças perceptivas, afetivas, cognitivas e somáticas (Riba et al., 2001, 2003, 2006; dos Santos et al., 2011, 2012; Sanches et al., 2016; Palhano-Fontes et al., 2019; Rocha, 2020).

Dois estudos avaliaram o fluxo sanguíneo cerebral regional através da técnica de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) após administração de dose única de ayahuasca no contexto clínico. O primeiro foi feito por Riba et al. (2006) onde participaram 15 voluntários saudáveis com experiência prévia com ayahuasca em um desenho duplo-cego e controlado com placebo. Os resultados demonstraram maior perfusão sanguínea na insula anterior bilateralmente, na amígdala esquerda/giro parahipocampal e no córtex cingulado/frontomedial anterior direito em comparação com placebo (Riba et al., 2006). Essas regiões estão implicadas no estado subjetivo emocional, na regulação do humor e consciência somática (Riba et al., 2006). O segundo trabalho foi publicado uma década depois, feito por Sanches et al. (2016). Esse foi um estudo clínico aberto com 17 pacientes depressivos. Novamente regiões implicadas na regulação do humor se mostraram mais ativas após administração da ayahuasca, incluindo o núcleo accumbens esquerdo, ínsula direita e área subgenua esquerda (Sanches et al., 2016). Tendo em vista que o núcleo accumbens é uma área primariamente envolvida na neurotransmissão dopaminérgica, é interessante notar que houve aumento significativo da perfusão sanguínea nessa área em pacientes depressivos, mas não em voluntários saudáveis.

As bases neurológicas das visões causadas pela ayahuasca foram investigadas em um estudo feito por de Araújo et al. (2012). Nesse trabalho, a utilização de imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) foi utilizada como instrumento para investigar o funcionamento de áreas occipitais do cérebro relacionadas com o processamento de imagens. Foi verificado que o efeito de ayahuasca durante uma tarefa de imaginação com os olhos fechados promoveu padrões de ativação cerebrais nessas áreas parecidos com os de se observar um objeto de olhos abertos, estando ou não sob os efeitos da ayahuasca (de Araújo et

al., 2012). Os autores concluíram a partir desses dados que o efeito da ayahuasca prove à imaginação um status próximo ao de interagir com a realidade que não é atingido normalmente, promovendo uma possível explicação para a grande importância dessas alucinações nos contextos tradicionais indígenas e religiosos (de Araújo et al., 2012).

Em um estudo controlado recente de nosso grupo envolvendo a administração de dose única de ayahuasca (1 mL/kg) para voluntários saudáveis, os voluntários relataram efeitos visuais, aumento da percepção das cores, sensação de tranquilidade, relaxamento, bem-estar, aumento no fluxo de pensamentos e dificuldade em descrever os sentimentos durante a experiência (Rocha, 2020). Alguns voluntários relataram efeito ansiogênico durante as sessões experimentais, sendo esse feito de forma geral transitório, leve e de fácil manejo (Rocha, 2020). Não obstante, durante o acompanhamento que foi realizado até três meses após a administração de ayahuasca, os voluntários relataram aumento da criatividade, aumento da disposição, bem-estar, clareza mental, aumento do fluxo de ideias, e sensação de “estar mais observador” (Rocha, 2020).

4.2.3. Segurança e tolerabilidade

Os dados sobre administração de ayahuasca apresentam consistência com a administração de DMT pura, onde há aumento moderado na frequência cardíaca e na pressão sanguínea, embora os efeitos da DMT intravenosa sejam mais curtos e intensos (Callaway et al., 1999; Riba 2001; Riba et al., 2003; dos Santos et al., 2011, 2012; Rocha, 2020). Esses efeitos são relatados apenas durante os efeitos agudos da ayahuasca, com os valores retornando para a linha de base após o término da experiência (Callaway et al., 1999; Riba 2001; Riba et al., 2003; dos Santos et al., 2011, 2012; Rocha, 2020). Além disso, há relatos de uma pequena parcela dos voluntários que apresentam ansiedade transitória, desorientação e reações disfóricas (Riba et al., 2001; Rocha, 2020). Outros psicodélicos como LSD e a psilocibina também podem desencadear tais reações em uma parcela dos voluntários (Müller & Borgwardt, 2019; Bienemann et al., 2020). Apesar disso, esses efeitos normalmente se limitam aos efeitos agudos dessas substâncias e uma seleção cuidadosa dos voluntários parece reduzir a ocorrência desses casos.

Estudos clínicos também demonstram boa tolerabilidade da administração de ayahuasca em pacientes com depressão maior, apesar de alguns voluntários relatarem que a experiência pode ser desconfortável, normalmente incluindo vômito e náusea, efeitos adversos comuns da ingestão de ayahuasca (Sanches et al., 2016; Palhano-Fontes et al., 2019). Nesses

estudos foram aplicadas escalas para avaliar os efeitos dissociativos, psicóticos e maníacos nos voluntários. No estudo feito por Sanches et al. (2016) foram observados aumentos significativos de sintomas dissociativos na Escala de Avaliação de Estados Dissociativos Administrada pelo Clínico (CADSS) durante os efeitos agudos da ayahuasca. Por outro lado, não foram observados sintomas maníacos avaliados pela Escala de Mania de Young (YMRS) (Sanches et al., 2016). Já no estudo feito pela Palhano-Fontes et al. (2019), houve aumento não significativo transitório dos efeitos dissociativos avaliados pela CADSS e nos sintomas psicóticos avaliados pela Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS+). Os níveis de DMT contidos nas duas ayahuascas utilizadas nesses estudos diferiram muito, o que pode explicar a discrepância entre os resultados significativos no estudo anterior em relação aos do estudo posterior (vide Tabela 2).

Do ponto de vista cognitivo, embora a administração aguda de ayahuasca esteja associada a efeitos negativos transitórios na memória de trabalho, também está relacionada a efeitos positivos como diminuição de interferência estímulo-resposta (Bouso et al., 2013). Ademais, os efeitos negativos foram mais significativos em consumidores menos experientes, não sendo encontrados em consumidores de longo prazo, o que sugere tolerância e/ou adaptação a eles (Bouso et al., 2013). Além disso, os efeitos negativos na cognição parecem ser transitórios e cessar juntamente com a queda dos níveis plasmáticos das substâncias contidas na ayahuasca (Rocha, 2020). Estudos observacionais relataram ausência de déficits cognitivos e até melhoras cognitivas em usuários de ayahuasca (Grob et al., 1996; Bouso et al., 2012, 2015; Kuypers et al., 2016; Barbosa et al., 2018; Uthaug et al., 2018).

Com relação aos efeitos da ayahuasca no humor, estudos observacionais em consumidores de ayahuasca de curto e longo prazo não encontraram evidências de aumento de incidência de transtornos do humor nestas pessoas. Na maior parte dos casos houve melhora em sintomas de depressão e ansiedade e na qualidade de vida, com redução da ingestão de medicamentos prescritos em alguns voluntários (Grob et al., 1996; Bouso et al., 2012, 2015; Ona et al., 2019; Jiménez-Garrido et al., 2020).

O último estudo feito pelo nosso grupo verificou que os efeitos adversos mais comuns da administração aguda de ayahuasca são as alterações perceptivas visuais (verificadas em 40% dos voluntários que tomaram ayahuasca), e vômito, mal-estar gastrointestinal e náusea, verificados em 30% dos voluntários que tomaram ayahuasca (Rocha, 2020). Outros efeitos adversos menos comuns incluem cefaleia, dificuldade de concentração e sonolência, observados em 10% da amostra que recebeu ayahuasca (Rocha, 2020). O vômito e a náusea, efeitos colaterais comuns da ayahuasca, são aparentemente desencadeados pela estimulação

da via serotoninérgica em nervos do sistema gastrointestinal pelas β -carbolinas, mas ocorrem apenas durante a fase aguda dos efeitos da ayahuasca (Callaway et al., 1999; Rocha, 2020).

4.2.4. Propriedades terapêuticas

A ayahuasca é considerada em muitas culturas indígenas como um remédio poderoso para o corpo e a mente, promovendo maior harmonia nas relações interpessoais (Banard, 2014). Nesse contexto, essa bebida é tradicionalmente conhecida como uma “planta professora”, que tem a capacidade de curar desequilíbrios psicológicos, emocionais e físicos, além de trazer maior autoconhecimento para quem faz o seu consumo (Frecska, 2008). De forma similar, a ayahuasca no contexto religioso também é utilizada como uma ferramenta de cura, de desenvolvimento espiritual e como um veículo para acessar o divino (dos Santos, 2011). Tendo esses relatos em vista, a comunidade científica começou a partir da década de 1990 a investigar esses efeitos em estudos observacionais e posteriormente em ensaios clínicos, citados a seguir.

Grob et al (1996) fez o primeiro estudo observacional em usuários de ayahuasca para verificar a saúde mental dos voluntários. Foi encontrado que os participantes desse estudo apresentaram diminuição de sintomas depressivos, de ansiedade e no abuso de outras substâncias, sem detrimento cognitivo (Grob et al., 1996). Outros estudos observacionais também relataram redução nos níveis de depressão e ansiedade (da Silveira et al., 2005; Bouso et al., 2012; Uthaug et al., 2018; Ona et al., 2019; Jiménez-Garrido et al., 2020). Dos Santos (2007), em um estudo controlado com placebo, observou efeitos positivos do consumo de ayahuasca no contexto ritualístico, com reduções nas pontuações de escalas que medem níveis de pânico e desesperança.

A partir desses resultados observacionais e experimentais, foi formulada a hipótese do potencial antidepressivo da ayahuasca. Foi então feito o primeiro estudo aberto com 17 voluntários com depressão que mostrou o possível potencial de uma única dose de ayahuasca em reduzir os sintomas depressivos, com aumento de perfusão sanguínea em áreas envolvidas no processamento emocional (Osório et al., 2015). A ayahuasca foi bem tolerada, sendo o vômito o efeito colateral mais prevalente. Em um estudo retrospectivo onde foi feito um seguimento após uma média de cinco anos dos pacientes que participaram no estudo aberto de administração de ayahuasca para depressão (Sanches et al., 2016), alguns dos participantes declararam que a experiência com a ayahuasca estava entre as 10 mais importantes de suas vidas (dos Santos et al., 2018). Também há indícios de que a ayahuasca tem potencial para

reduzir os níveis de ideação suicida, fator comportamental com alta prevalência em pacientes depressivos (Zeifman et al., 2019).

O último trabalho publicado averiguando os efeitos antidepressivos da ayahuasca em humanos foi um ensaio clínico duplo-cego controlado com placebo com 29 voluntários, onde novamente observou-se uma redução significativa da depressão em relação ao grupo placebo (Palhano-Fontes et al., 2019). Também já foi verificada a modulação dos níveis de cortisol salivar após administração de uma dose única de ayahuasca em voluntários saudáveis e depressivos (Galvão et al., 2018) e alterações dos níveis de BDNF em pacientes com depressão resistente do tratamento (Almeida et al., 2019). Acredita-se que essa modulação nos níveis de BDNF possa estar conectada com os efeitos antidepressivos observados (Almeida et al., 2019). A liberação de BDNF causada pela DMT e pelas β -carbolinas possivelmente favorece o crescimento de dendritos e estimula a formação de sinapses, promovendo neuroplasticidade (Fortunato et al., 2009, 2010a, 2010b; Almeida et al., 2019; Colaço et al., 2020). As alterações na plasticidade neural induzidas pelos alucinógenos serotoninérgicos parecem resultar da estimulação das vias de sinalização TrkB, mTOR e 5-HT_{2A} e podem explicar a eficácia clínica desses compostos, especialmente no tratamento de depressão (Duman et al., 2012; Almeida et al., 2019). De fato, há evidências que apontam a capacidade de diversos alucinógenos e das β -carbolinas para aumentar a neuroplasticidade, incluindo a DMT, DOI, LSD, psilocibina, noribogaína (principal metabolito da ibogaína *in vivo*), cetamina, harmina, harmalina, THH e harmol (Duman et al., 2016; Morales-García et al., 2017; Ly et al., 2018). A Tabela 3 a seguir resume os achados para os efeitos da ayahuasca na depressão.

Tabela 3 – Estudos clínicos com administração de ayahuasca em pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT).

Referência	Desenho	Amostra	Aferições	Principais resultados
Osório et al., 2015 ¹	Aberto	6 voluntários com DRT	HAM-D, MADRS, BPRS e YMRS	Redução de até 82% dos sintomas depressivos até 21 dias após administração
Sanches et al., 2016 ²	Aberto	17 voluntários com DRT	HAM-D, MADRS, BPRS, CADSS e YMRS	Redução dos sintomas depressivos até 21 dias após administração, aumento do fluxo sanguíneo no núcleo accumbens esquerdo, ínsula direita e área subgenua esquerda
Galvão et al., 2018	Duplo-cego, randomizado e controlado com placebo	71 voluntários: 28 com DRT e 43 saudáveis	HAM-D, MADRS e cortisol	Normalização dos níveis de cortisol na saliva 48 horas após administração sem correlação com queda dos sintomas depressivos
Palhano-Fontes et al., 2019 ³		29 voluntários com DRT	HAM-D, MADRS, BPRS, CADSS, HRS, MEQ30 e YMRS	Redução dos sintomas depressivos até 7 dias após administração
Zeifman et al., 2019		73 voluntários: 28 com DRT e 45 saudáveis	MADRS e MADRS-SI	Redução não significativa da intenção de se suicidar
Almeida et al., 2019			HAM-D, MADRS e BDNF	Maiores concentrações de BDNF no plasma do grupo ayahuasca 48 horas após administração em relação grupo ao placebo. Aumento do BDNF correlacionado com redução dos sintomas depressivos
Galvão-Coelho et al., 2020			HAM-D, MADRS, proteína c-reativa e interleucina-6	Redução dos níveis de proteína c-reativa correlacionada à queda dos sintomas depressivos

BDNF: Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro; BPRS: Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica; CADSS: Escala de Avaliação de Estados Dissociativos Administrada pelo Clínico; DRT: Depressão Resistente ao Tratamento; HAM-D: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton; HRS: *Hallucinogen Rating Scale*; MADRS: Escala de Depressão de Montgomery-Asberg; MADRS-SI: Escala de Depressão de Montgomery-Asberg subescala de intenção suicida; MEQ30: Questionário de Experiências Místicas; YMRS: Escala de Avaliação de Estados Dissociativos Administrada pelo Clínico.

¹Estudo preliminar; ²Estudo definitivo incluindo os pacientes do estudo preliminar; ³Estudo original. Todos os outros estudos que compartilham o mesmo desenho foram derivados desse experimento.

Estudos em animais e estudos observacionais em consumidores de ayahuasca sugerem que esta substância também poderia reduzir os sintomas da dependência ao álcool e outras drogas, como a cocaína (Grob et al., 1996; Barbosa et al., 2012, Nunes et al., 2016). Estudos pré-clínicos mais recentes corroboram esses potenciais terapêuticos da ayahuasca. Favaro et al. (2015) demonstrou que a administração de ayahuasca durante 30 dias modulou a associação contextual em situações emocionais em ratos, sem trazer prejuízo na performance em provas de natação em labirinto e cruz elevada. Também em ratos foi observada a extinção da preferência por local condicionada por etanol após a administração de ayahuasca (Cata-Preta et al., 2018). Esses achados sugerem que a ayahuasca teria potencial para tratar dependência de etanol. Outro estudo recente demonstrou aumento nos níveis de BDNF, serotonina e metabolitos da dopamina em ratos após exposição de 28 dias consecutivos à ayahuasca (Colaço et al., 2020). Esse estudo também verificou que as fêmeas sofreram essas alterações em maior magnitude do que os machos. Apesar disso, a administração de ayahuasca não reduziu o consumo voluntário de etanol durante oito semanas, mas foi capaz de reverter o aumento de c-Fos (uma proteína relacionada com o surgimento de câncer) em diversas regiões cerebrais relacionado com o consumo crônico de etanol (Nolli et al., 2020).

Assim como com a ayahuasca, há indícios recentes de que outros alucinógenos serotoninérgicos como a psilocibina e o LSD possuem efeitos terapêuticos que ainda foram pouco explorados para o tratamento de depressão, ansiedade e dependência (Fuentes et al., 2020; Reiff et al., 2020). Estudos com a psilocibina e o LSD sugerem que estas substâncias produzem mudanças positivas na personalidade e cognição social. Em relação à personalidade, há evidências de que elas aumentam as pontuações no traço de *abertura à experiência* (Bouso et al., 2012; Erritzoe et al., 2019; Madsen et al., 2020). Estudos anteriores avaliaram a associação entre a distribuição de receptores 5-HT_{2A} e transportadores de serotonina após administração de psilocibina com esse traço da personalidade (Stenbæk et al., 2018; Erritzoe et al., 2019). Apesar de não ter sido encontrada uma correlação entre a intensidade da ligação de receptores 5-HT_{2A} com o traço de *abertura à experiência*, a intensidade de ligação com transportadores de serotonina frontais se mostrou positivamente associada a esse traço da personalidade (Erritzoe et al., 2019). Não obstante, outro estudo demonstrou associação negativa entre mudanças na ligação com receptores 5-HT_{2A} após administração de psilocibina e *mindfulness*, sugerindo que a mudança individual nos níveis de ligação desses receptores após a psilocibina é variável e representa um potencial mecanismo que influencia os efeitos em longo prazo da psilocibina no *mindfulness* (Madsen et al., 2020). Considerando o consumo de ayahuasca, um estudo recente demonstrou aumento significativo

do traço de *amabilidade* e redução no traço de *neuroticismo* da personalidade após o consumo dessa substância, quando os resultados foram comparados a um grupo controle que não consumiu ayahuasca (Netzband et al., 2020). Essas mudanças se mantiveram até 6 meses após administração da ayahuasca, sendo que uma maior percepção mística (medida usando o MEQ-30) foi associada positivamente a reduções no traço de *neuroticismo* (Netzband et al., 2020).

Em relação à cognição social, o LSD e a psilocibina parecem reduzir o reconhecimento de expressões faciais negativas e aumentar a empatia (Rocha et al., 2019), além de possivelmente apresentarem potencial terapêutico em processos de exclusão social com diminuição da percepção negativa que esses processos causam (Preller et al., 2016). No entanto, um trabalho recente do nosso grupo não encontrou efeitos da ayahuasca nem na personalidade nem no reconhecimento de expressões faciais de emoções em voluntários saudáveis (Rocha, 2020).

Mudanças no funcionamento cerebral também poderiam explicar os efeitos terapêuticos de alucinógenos serotoninérgicos. Um estudo medindo a conectividade funcional cerebral no estado de repouso por ressonância magnética usando a psilocibina mostrou que este composto aumentou a conectividade entre as diferentes regiões cerebrais, diminuindo a diferenciação entre elas (Roseman et al., 2014). Outro estudo com ayahuasca verificou em uma análise da entropia de transferência que as regiões cerebrais frontais diminuíram sua influência nas regiões central, parietal e occipital do cérebro (Alonso et al., 2015). Os autores concluíram que a ayahuasca induz uma interrupção temporária das hierarquias neurais, reduzindo o controle *top-down* e aumentando a transferência de informações *bottom-up* no cérebro humano (Alonso et al., 2015). A administração de ayahuasca em humanos também demonstrou supressão do ritmo alfa inibitório no córtex occipital e parietal, incluindo o córtex cingulado posterior (PCC), região associada à rede de modo padrão (DMN), que tem papel importante em processos de autojulgamento e percepção de si, e que parece operar de forma anormal em pacientes depressivos (Valle et al., 2016; Wise et al., 2017). Além disso, outro estudo demonstrou que a administração de ayahuasca foi capaz de reduzir consideravelmente a atividade da DMN e a conectividade do PCC com o precuneus, e que essa redução provavelmente está relacionada com os efeitos psicoativos da ayahuasca (Palhano-Fontes et al., 2015).

Em resumo, de acordo com revisões recentes, os resultados dos estudos com a utilização de alucinógenos serotoninérgicos até o momento (incluindo a ayahuasca) indicam aumento na introspecção e no humor positivo, diminuições subagudas e de longo prazo nos

sintomas psiquiátricos, aumento em traços de personalidade como da *abertura a experiências*, melhorias no processamento emocional, aumento da empatia, potencial antidepressivo, ansiolítico e para o tratamento de dependência (Nichols et al., 2017; dos Santos et al., 2018; dos Santos & Hallak, 2020). Ademais, esses compostos apresentam boa tolerabilidade e segurança nas doses administradas.

5. Um breve apanhado sobre a maconha e os canabinoides

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO), a maconha é hoje a droga ilícita mais consumida no mundo, com uma prevalência estimada de 2,5% na população mundial (WHO, 2020). Evidências sugerem que a utilização dessa planta por seres humanos data de mais de 5000 anos atrás na região onde hoje se encontra a Romênia, para diversos fins como uso recreativo e também no tratamento de doenças e condições patológicas (Bridgeman & Abazia, 2017; Leal-Galicia et al., 2018). Outras evidências arqueológicas indicam o cultivo de maconha para utilização das fibras e como alimento até 10000 anos atrás (Klumpers & Thacker, 2019). Não obstante, há referências do uso de maconha na medicina chinesa tradicional que datam de aproximadamente 2700 AC, fornecendo mais evidências do uso dessa planta na antiguidade (Zuardi, 2006; Leal-Galicia et al., 2018). Durante o século XIX e início do século XX a maconha foi amplamente utilizada como medicamento nos Estados Unidos, sendo descrita pela primeira vez na farmacopeia desse país em 1850 (Bridgeman & Abazia, 2017). Entre as décadas de 1930 e 1950 diversas leis foram aprovadas que restringiram o uso de maconha, sendo que em 1970 o Ato de Substâncias Controladas levou à criminalização por lei federal nos EUA da utilização de maconha, contribuindo para limitar investigações científicas sobre os potenciais terapêuticos dessa planta e suas substâncias (Bridgeman & Abazia, 2017).

No Brasil, a maconha foi importada de Portugal no século XVI (Carlini, 2006). O cultivo dessa planta se disseminou rapidamente entre índios e escravos no país (sendo denominada, por exemplo, de fumo-de-Angola ou diamba), sendo inclusive considerada medicamento com indicações para diversas patologias (Carlini, 2006). Da mesma forma que nos EUA, durante a primeira metade do século XX sua utilização passou a ser criticada, especialmente após a II Conferência Internacional do Ópio (Carlini, 2006). Desde então a utilização, cultivo e distribuição dessa planta se tornou crime no Brasil, mas mesmo assim o primeiro levantamento sobre o uso de psicotrópicos no país feito em 2001 demonstrou que 6,7% da população já havia feito uso de maconha pelo menos uma vez na vida (Carlini, 2006).

A palavra maconha faz referência a plantas do gênero *Cannabis*. As diferentes espécies de *Cannabis* vêm sendo utilizadas há séculos como fonte de fibras, em contextos rituais e religiosos, como medicação e também de forma recreativa por seus efeitos euforizantes (Zhornitsky & Potvin, 2012; Robson, 2014). Botanicamente, 3 espécies de

Cannabis foram classificadas com base em suas características genótípicas e fenotípicas: *C. sativa*, *C. indica*, e *C. ruderalis* (Sawler et al., 2015).

Em 2016, Aizpurua-Olaizola et al. identificaram 554 compostos em plantas de maconha, incluindo 113 canabinoides e 120 terpenos. Os terpenos são compostos que promovem aroma e gosto para as plantas, sendo encontrados em diversas plantas além da maconha. Os canabinoides por outro lado são compostos graxos típicos da maconha, apesar de serem encontrados em algumas outras espécies (Klumpers & Thacker, 2019). Canabinoides produzidos por plantas são denominados fitocanabinoides, enquanto canabinoides produzidos por animais (incluindo os seres humanos) são denominados endocanabinoides. Esses compostos também podem ser sintetizados em laboratório, como no caso da nabilona e do dronabinol (Wissel et al., 2006). Notavelmente nas últimas décadas, com o afrouxamento de leis que criminalizam e proíbem o uso de maconha ao redor do mundo, a comunidade científica tem direcionado seus esforços para averiguar o potencial medicinal da maconha, e em especial seus dois principais fitocanabinoides, o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). Apesar de sua estrutura molecular ser muito parecida, como demonstrado a seguir na Figura 7, essas substâncias possuem efeitos distintos ao serem consumidas por seres humanos (Zuardi et al., 1982; Martin-Santos et al., 2012; Hudson et al., 2019).

& Ali, 2019; White, 2019). O Marinol®, nome do medicamento que contém dronabinol (um isômero do THC) como princípio ativo, é indicado para anorexia associada à perda de peso em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e náuseas e vômitos associados à quimioterapia para câncer em pacientes que falharam em responder adequadamente aos tratamentos antieméticos convencionais. O Cesamet®, medicamento que utiliza a nabilona como princípio ativo, também é indicado para tratamento de náusea e vômito em pacientes que fazem uso de quimioterapia. Não obstante, há evidências e pesquisas envolvendo o efeito anti-inflamatório, analgésico, antiemético, anticonvulsivante e neuroprotetor da maconha *in natura*, do THC e do CBD (Amin & Ali, 2019; Pisanti & Bifulco, 2019).

Hoje se sabe que os canabinoides atuam primariamente no sistema endocanabinoide. Os primeiros passos na descoberta desse sistema se deram na década de 1980, quando novas técnicas de radioimagem promoveram avanços consideráveis no entendimento do funcionamento de receptores acoplados à proteína G. Com esses avanços ocorreu a descoberta de que os canabinoides psicotrópicos têm em comum a capacidade de inibir a adenilato ciclase, agindo através de receptores desse tipo (Pertwee, 2006). Além disso, outro grande avanço na descoberta desse sistema foi possível pela disponibilidade de uma nova técnica que permitia detectar a presença dos locais de reconhecimento dos receptores usando um ligante radiomarcado, rotulando o canabinoide CP55940 com trítio e verificando os seus sítios de ligação (Pertwee, 2006). A confirmação decisiva foi publicada em 1990 com a clonagem de receptores CB₁ e em 1993 de receptores CB₂ (Pertwee, 2006). Uma vez descoberto o sistema, a busca se voltou para os seus ligantes endógenos. A anandamida foi o primeiro, isolada do cérebro de porcos em 1992 por Bill Devane no mesmo laboratório em que Mechoulam trabalhava (Pertwee, 2006).

A partir desses avanços outras moléculas com características físico-químicas semelhantes foram encontradas e suas vias de metabolização elucidadas. Além da anandamida, uma das mais estudadas é o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Essas substâncias são secretadas na fenda sináptica pelo neurônio pós-sináptico agindo em receptores do neurônio pré-sináptico na chamada neurotransmissão retrograda (Kreitzer, & Regehr, 2002; Vaughan & Christie, 2005). De forma resumida, esses endocanabinoides se ligam nos receptores CB₁ dos neurônios pré-sinápticos, que liberam GABA e inibem a liberação de glutamato (Vaughan & Christie, 2005). Isso justifica o papel dos endocanabinóides como uma maneira de os neurônios serem capazes de regular a intensidade da neurotransmissão local (Vaughan & Christie, 2005). Sua atividade biológica termina quando são novamente

integrados no meio intracelular (Vaughan & Christie, 2005). Uma vez dentro da célula, a degradação de anandamida e do 2-AG parece ser catalisada por pelo menos duas enzimas distintas, a hidrolase da amida dos ácidos graxos (FAAH) e a lipase de monoacilglicerol (MAGL) respectivamente (Vaughan & Christie, 2005).

6. CBD

6.1. Histórico, fontes e usos

O CBD é o segundo fitocanabinóide mais importante presente na planta da maconha, juntamente com o principal composto produzido por essa planta, o THC (Zuardi, 2008; Crippa et al., 2010; Zhornitsky & Potvin, 2012). O CBD foi o primeiro fitocanabinoide a ser isolado a partir da maconha, e sua síntese química foi realizada pela primeira vez em 1940 nos laboratórios de R. Adams nos EUA e Lord Todd no Reino Unido (Pertwee, 2006). As estruturas desses fitocanabinoides foram elucidadas por Raphael Mechoulam em 1963 para CBD e em 1964 para THC, quando o último foi isolado pela primeira vez da maconha (Pertwee, 2006).

Apesar da sua descoberta na primeira metade do século XX, estudos científicos envolvendo a farmacologia dos princípios ativos da maconha eram raros até o final da década de 1960, quando a utilização recreativa de maconha aumentou significativamente no Reino Unido e em outros países ocidentais (Pertwee, 2006). Devido a esse fato, as pesquisas dessa época foram voltadas especialmente para avaliar os efeitos psicoativos da maconha e elucidar o papel do THC nesses efeitos (Pertwee, 2006). Apesar disso, outros estudos dessa época também avaliaram a interação entre o THC e o CBD e as propriedades anticonvulsivantes e sedativas do último (Zuardi, 2008). As próximas duas décadas foram marcadas por um menor interesse da comunidade científica em relação aos efeitos terapêuticos do CBD. Apesar disso, foi durante as décadas de 1980 e 1990 que diversos estudos pioneiros foram publicados pelo Dr. Antonio Zuardi e outros colaboradores brasileiros focando especialmente nos efeitos ansiolíticos e antipsicóticos do CBD, bem como sobre a interação do CBD com o THC (Zuardi, 2008). Foi a partir desses e de outros estudos que se descobriu que ao contrário do THC, que está associado a déficits cognitivos e problemas psiquiátricos (podendo gerar dependência e psicose), o CBD não produz os efeitos subjetivos notáveis e euforizantes associados ao THC, podendo inclusive reduzir seus efeitos ansiogênicos e pró-psicóticos (Zuardi, 2008; Crippa et al., 2010; Bergamaschi et al., 2011; Zhornitsky & Potvin, 2012; Niesink & van Laar, 2013; Hindocha et al., 2015).

Desde o início do século XXI, o número de publicações envolvendo as propriedades medicinais da maconha e de suas substâncias tem crescido consistentemente. Nos últimos anos, com mais evidências dos possíveis efeitos terapêuticos dessas substâncias sendo

publicadas, o uso medicinal de maconha e derivados, e especialmente o CBD, tem ganhado grande atenção em diversas sociedades ao redor do mundo, tendo inclusive se tornado uma espécie de moda e/ou panaceia (com seus riscos associados).

6.2. Farmacologia

6.2.1. Neuroquímica

Além da modulação dos receptores canabinoides, o CBD possui diversos alvos moleculares e é possível que mais de um mecanismo de ação ocorra simultaneamente após sua administração em seres humanos (Zuardi, 2008; Crippa et al., 2011; Zhornitsky & Potvin, 2012; Niesink & van Laar, 2013; Devinsky et al., 2014; Zendulka et al., 2016). Os principais mecanismos neuroquímicos do CBD estão resumidos na Tabela 4 a seguir.

Tabela 4 – Alvos moleculares e mecanismo de ação do CBD nesses alvos. Adaptado de Martínez et al., 2020.

Alvos moleculares	Tipo de ação	Referência
Receptores canabinoides	Agonista inverso e modulador alostérico negativo CB1	Laprairie et al., 2015
	Agonista parcial e modulador alostérico negativo CB2	Martínez-Pinilla et al., 2017
Receptores acoplados à proteína G	Antagonista GPR55	Ryberg et al., 2007
	Agonista inverso GPR3	Laun et al., 2017
	Agonista inverso GPR6	
	Agonista inverso GPR12	Brown et al., 2017
Receptores serotoninérgicos	Agonista 5HT _{1A}	Russo et al., 2005
	Agonista parcial 5HT _{2A}	
	Antagonista 5HT _{3A}	Yang et al., 2010
Proliferadores de peroxissoma tipo gama	Agonista PPAR γ	O'Sullivan et al., 2009
Receptores vaniloides	Agonista TRPV1	Bisogno et al., 2001
	Agonista TRPV2	Qin et al., 2008
	Agonista TRPV3	de Petrocellis et al., 2012
Hidrolase amida de ácidos graxos	Inibição FAAH	Watanabe et al., 1996
Recaptação de neurotransmissores	Inibição da recaptação de adenosina	Carrier et al., 2006
	Inibição da recaptação de anandamida	Bisogno et al., 2001
Receptores opioides	Modulador alostérico μ e δ	Kathmann et al., 2006

6.2.2. Metabolismo

Quando ingerido pela via oral o CBD sofre intenso metabolismo de primeira passagem e possui baixa biodisponibilidade (podendo chegar a apenas 6%), com absorção variável que é afetada intensamente pela ingestão concomitante de alimentos com alto nível lipídico (Zgair et al., 2016; Nakano et al., 2019). Ao ser fumado, o CBD parece apresentar biodisponibilidade de 31% (Ohlsson et al., 1986). Apesar de apresentar melhor biodisponibilidade, a via vaporizada requer equipamento adequando, o que dificulta seu acesso. A via sublingual, como no medicamento Sativex®, é outra alternativa viável (Devinsky et al., 2014). Devido a sua alta afinidade para lipídeos, a administração crônica pode levar ao seu acúmulo no corpo (Devinsky et al., 2014). O CBD é metabolizado principalmente por enzimas do citocromo P450, em especial CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 (Zendulka et al., 2016).

Nadulski et al. (2005a) demonstrou que a administração de CBD pela via oral (5,4 mg uma vez por semana durante três semanas, em um extrato que também contém 10 mg de THC) levou a uma C_{MAX} média de 0,93 (0,2 a 2,6) ng/mL com T_{MAX} de 0,99 (0,5 a 2) horas para o CBD encontrado no plasma. Outro estudo demonstrou que a administração de 800 mg de CBD puro pela via oral levou a uma C_{MAX} média de 77,9 (1,6 a 217,9) ng/mL com T_{MAX} média de 3 (2 a 6) horas (Haney et al., 2016). Esses resultados indicam grande variação das concentrações plasmáticas de CBD após administração oral, que parece depender das características interpessoais dos voluntários e da formulação administrada.

Diversos estudos avaliaram as concentrações plasmáticas de CBD após sua administração isolada oral e fumada/vaporizada e concomitante com THC com administração pela via oromucosa/sublingual (Guy and Robson, 2004a, 2004b; Karschner et al., 2011; Sellers et al., 2013; Stott et al., 2013a, 2013b). Os resultados desses e de outros estudos foram revisados recentemente, onde foram relatadas que as diversas formulações e vias de administração utilizadas para o CBD promovem metabolismo de formas variadas (Millar et al., 2018). Nessa revisão, a meia-vida do CBD após a pulverização oromucosa foi relatada entre 1,4 e 10,9 horas (Millar et al., 2018). Foi verificada uma meia vida de 2 a 5 dias após a administração oral crônica, 24 horas após a administração intravenosa e 31 horas após ser fumado (Millar et al., 2018). Também foi constatado que a C_{MAX} aumenta de maneira dose-dependente e é alcançada mais rapidamente após fumar ou vaporizar CBD em comparação com as vias oral e oromucosa, com T_{MAX} entre 0 e 4 horas (Millar et al., 2018).

Durante algum tempo foi proposto que a exposição do CBD aos ácidos estomacais seria capaz de gerar análogos de THC, promovendo efeitos colaterais indesejados após sua

administração pela via oral (Merrick et al., 2016). Apesar disso, um estudo recente demonstrou que o CBD administrado pela via oral (300 mg) não resultou em níveis de Delta-8- e Delta-9-THC detectáveis no plasma de 120 voluntários após análise de espectrometria de massas, o que indica que mesmo que esse processo ocorra, os níveis dos metabolitos indesejados são tão baixos que não promovem efeitos colaterais apesar de sua presença (Crippa et al., 2020).

6.2.3. Efeitos subjetivos

O THC é o principal responsável pelos efeitos psicoativos da maconha, enquanto o CBD apresenta baixa psicoatividade e parece atenuar os efeitos subjetivos e cognitivos produzidos pelo THC (Karniol et al., 1974; Zuardi et al., 1981; Zuardi et al., 1982; Bhattacharyya et al., 2010; Hindocha et al., 2015; Manseau & Goff, 2015; Hudson et al., 2019). A maior parte dos estudos feitos com CBD encontra efeitos subjetivos pequenos ou indetectáveis. Zuardi et al. (1982) demonstrou que o THC (0,5 mg/kg) causa dificuldade em se concentrar, tontura, despersonalização, inquietação, mudanças da imagem corporal, ansiedade, resistência em se comunicar, ideias paranoicas, pensamentos desconexos, mudanças na percepção do tempo, secamento da boca, sensação de frio e hiperacusia. O mesmo estudo demonstrou que o CBD (1 mg/kg) causou apenas sonolência, efeito subjetivo comparável ao do diazepam (10 mg) (Zuardi et al., 1982). Arndt & Wit (2017) não encontraram efeitos subjetivos detectáveis após três doses (300, 600 e 900 mg) de CBD administrado pela via oral em voluntários saudáveis. Martin-Santos et al. (2012) também não encontrou diferenças significativas em relação ao placebo após administração de 600 mg de CBD pela via oral. Bhattacharyya et al. (2010) encontrou os mesmos resultados com a mesma dose pela mesma via. Um estudo recente cego e controlado com placebo avaliou a administração de 100 mg de CBD pela via oral, vaporizada, e em combinação com uma baixa concentração de THC (3,7 mg) numa linhagem de maconha que contém altos níveis de CBD (Spindle et al., 2020). Foi verificado que através da via oral os efeitos subjetivos dessa dose de CBD foram estatisticamente iguais aos do placebo (deve-se levar em consideração que a dose de 100 mg pela via oral é baixa). Por outro lado, o CBD vaporizado e na maconha com altos níveis dessa substância causaram mudanças subjetivas perceptíveis, de forma mais acentuada para o caso da maconha (que também possui pequenas quantidades de THC (3,7 mg)) (Spindle et al., 2020). Esse mesmo estudo também encontrou evidências de que mulheres são mais suscetíveis aos efeitos subjetivos do CBD que os homens.

Schoedel et al. (2018) verificaram o potencial de abuso do CBD em usuários de drogas recreativas em um estudo controlado e duplo-cego. Foram administradas 3 doses (750, 1500 e 4500 mg) de CBD (Epidiolex) e os efeitos foram comparados aos da administração de alprazolam (2 mg) e dronabinol (10 e 30 mg) como controles positivos. Voluntários que receberam alprazolam e dronabinol demonstraram efeitos subjetivos de “gostar da droga” (*Drug-Liking*) maiores que os do placebo, medidos através de uma escala visual analógica (VAS) (Schoedel et al., 2018). O CBD na dose de 750 mg não apresentou efeitos significativos nessa escala (Schoedel et al., 2018). Por outro lado, as doses de 1500 e 4500 mg apresentaram diferenças significativas em relação ao placebo, mas a magnitude do efeito foi menor do que a causada pelos controles positivos nessa variável (Schoedel et al., 2018). Também foi demonstrado que outras variáveis da VAS (“preferência geral”, *Overall-Liking*, e “usar a droga novamente”, *Take Drug Again*) foram significativamente maiores para os controles positivos do que para o CBD em todas as doses. Esses resultados indicam que mesmo em doses supra terapêuticas (onde foram observados efeitos significativos em relação ao placebo) o CBD ainda possui pouca psicoatividade.

6.2.4. Segurança e tolerabilidade

Estudos em animais e em humanos, inclusive populações clínicas, sugerem que o CBD apresenta boa segurança e tolerabilidade (Zuardi, 2008; Crippa et al., 2010; Bergamaschi et al., 2011; Zhornitsky & Potvin, 2012; Robson, 2014; dos Santos et al., 2020). Estudos clínicos com voluntários saudáveis e com populações clínicas (por exemplo, pacientes com esquizofrenia ou epilepsia) relatam que a maioria dos efeitos adversos da administração de CBD é leve ou moderada, sendo os efeitos mais comuns diarreia, sonolência, pirexia, redução do apetite, vômito e alterações de enzimas hepáticas (Zuardi, 2008; Crippa et al., 2010; Bergamaschi et al., 2011; Zhornitsky & Potvin, 2012; Robson, 2014; McGuire et al., 2018; Thiele et al., 2018; dos Santos et al., 2020). A bula do Epidiolex® (100 mg/mL de CBD) cita como efeitos adversos comuns sonolência, diminuição do apetite, diarreia, aumento das transaminases, fadiga, mal estar, erupção cutânea, insônia, distúrbios do sono e ocorrência de infecções. Efeitos adversos graves raramente são relatados em voluntários saudáveis, mas podem ocorrer com maior frequência em pacientes com epilepsia e/ou quando há administração concomitante de outros medicamentos, em especial o valproato de sódio e o clobazam (dos Santos et al., 2020). Esses efeitos incluem transaminases elevadas, convulsão, sedação, letargia e infecções do trato respiratório superior (dos Santos et al., 2020). Em

pacientes com esquizofrenia foram relatados náusea, diarreia, dor abdominal e vômito quando 1000 mg de CBD oral por dia foram administradas concomitantemente com antipsicóticos (McGuire et al., 2018). Boggs et al. (2018) relatou sedação nessa mesma população clínica com a adição de 600 mg por dia de CBD concomitantemente a diversos outros medicamentos como antipsicóticos, antidepressivos, anticolinérgicos, anticonvulsivantes e benzodiazepinas.

O CBD também é capaz de inibir as enzimas do citocromo P450, o que pode levar a interações medicamentosas indesejadas. Iffland & Grotenhermen (2017) demonstraram que o CBD é um inibidor potente da CYP2A6 (dose diária oral de 1,28 mg), com capacidade para inibir a função da CYPs 1A1 e 3A4 em doses orais diárias de 4900 mg. Yamaori et al. (2011) demonstrou inibição considerável das CYPs 3A4 e 3A5 pelo CBD em microsomas de fígados humanos. Outras enzimas desse complexo também podem ser inibidas na presença do CBD, como as CYPs 2D6, 2C9 e 2C19 (Iffland & Grotenhermen, 2017). Tendo em vista que o CBD também é metabolizado pela CYP3A4, interações com drogas como cetoconazol, itraconazol, ritonavir e claritromicina podem levar a um aumento indesejado dos níveis dessas substâncias, uma vez que elas também inibem essa enzima (Iffland & Grotenhermen, 2017). Também há evidências de que as concentrações plasmáticas de varfarina e diclofenaco aumentam quando há administração concomitante com CBD, através da sua modulação na atividade da CYP2C9 que metaboliza essas substâncias (Iffland & Grotenhermen, 2017). Essas interações precisam ser investigadas com maior profundidade a fim de determinar sua relevância clínica com exatidão e possíveis ajustes em doses de substâncias quando administradas concomitantemente com o CBD.

Estudos clínicos demonstram que o CBD é seguro em termos cardiovasculares. Consroe et al. (1991) administrou 10 mg/kg por dia durante 42 dias de CBD pela via oral a voluntários com doença de Huntington e não encontrou resultados significativos em variáveis cardiovasculares. Zuardi et al. (1993) administrou 300 mg pela via oral de CBD a voluntários saudáveis e também não encontrou mudanças circulatórias. Corroborando esses achados, não foram encontrados efeitos significativos na frequência cardíaca e pressão sanguínea no estudo de Hallak et al. (2011), onde foi administrado 600 mg de CBD pela via oral a voluntários saudáveis após administração de cetamina. Martin-Santos et al. (2012) administraram 600 mg pela via oral de CBD a voluntários saudáveis e novamente não foram encontrados efeitos significativos nas variáveis cardiovasculares. Por outro lado, outro estudo mais recente observou que o CBD (600 mg oral) parece ser capaz de reduzir a pressão arterial e aumentar a frequência cardíaca de voluntários saudáveis em repouso e após exposição a estresse (exposição ao frio) quando comparado aos efeitos do placebo (Jardoon et al., 2017). Apesar

de ser bem tolerado, há alguns aspectos fisiológicos provenientes da administração de CBD que ainda foram pouco explorados e necessitam de mais pesquisas, como por exemplo, a sua influência no sistema endócrino (Iffland & Grotenhermen, 2017).

6.2.5. Propriedades terapêuticas

Atualmente, diversos países possuem legislações aprovando o uso de variedades de maconha ricas em CBD ou do próprio CBD para o tratamento de alguns transtornos. No Brasil, o uso terapêutico do CBD é autorizado para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsias de difícil controle (Anvisa, 2020). De fato, essa propriedade terapêutica do CBD foi uma das primeiras a serem investigadas cientificamente, com o estudo pré-clínico pioneiro feito por Carlini et al. (1973). Nesse trabalho 200 mg/kg de CBD foram capazes de proteger os ratos das convulsões e morte causadas pela administração de 60 a 80 mg/kg de leptazol (Carlini et al., 1973). Cunha et al. (1980) investigaram a administração de CBD em voluntários saudáveis e pacientes com epilepsia concomitantemente ao tratamento padrão. Sete dos oito voluntários com epilepsia apresentaram melhora nos sintomas da doença, sendo que quatro deles permaneceram quase sem convulsões durante o decorrer do estudo (Cunha et al., 1980). Essas evidências foram fortalecidas posteriormente por outro estudo em modelo animal onde o CBD reduziu as convulsões causadas por eletrochoque e diversos agentes convulsionantes (Consroe et al., 1982). Posteriormente, diversos estudos investigaram os efeitos anticonvulsionantes do CBD, especialmente em crianças e adolescentes, onde os resultados se demonstraram promissores (Hussain et al., 2015; Mudigoudar et al., 2016). A Figura 8 abaixo representa o CBD vendido nas farmácias do Brasil.

Figura 8 – CBD vendido nas farmácias do Brasil. Foto do autor.

Devinsky et al. (2016) publicaram um estudo clínico aberto investigando os efeitos antiepiléticos do CBD para epilepsias de difícil controle. Apesar de moderados, os resultados demonstraram novamente o potencial do CBD para o tratamento dessa doença (Devinsky et al., 2016). Nos anos que seguiram esse e outros grupos de pesquisa investigaram extensivamente os efeitos do CBD para o tratamento de Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut em estudos abertos e controlados, corroborando os achados anteriores sobre o potencial terapêutico do CBD para tratamento de epilepsias (Devinsky et al., 2017, 2018a, 2018b; Thiele et al., 2018; Miller et al., 2020; para uma revisão recente veja Silvestro et al., 2019). Recentemente um relato de caso demonstrou o uso de CBD para encefalopatia epilética infantil em um bebê de seis meses refratário a diversos tratamentos (Masataka et al., 2020). Nesse relato o CBD (18 mg/kg/dia) foi capaz de manter o paciente sem convulsões mesmo após descontinuar outros medicamentos. Todas essas evidências apontam para o CBD como uma nova arma no arsenal clínico para o tratamento de epilepsias de difícil controle. Ademais, essas evidências sugerem no CBD diversos mecanismos de ação que podem ser investigados a fim de sintetizar novos medicamentos antiepiléticos.

Embora ainda faltem estudos, um dos principais mecanismos envolvidos no controle de epilepsias parece ser a modulação do CBD nos receptores TRPV1, responsáveis em parte

pela regulação do fluxo de íons de cálcio do meio extracelular para o meio intracelular (Nazıroğlu, 2015; Gray et al., 2020). Além disso, os canais de cálcio tipo T, os receptores de serotonina e opióides também tem possível função na regulação de convulsões, mas o papel desses receptores no efeito terapêutico do CBD para epilepsias ainda precisa ser mais investigado (Silvestro et al., 2019). A inibição das CYPs causada pelo CBD também pode promover aumento das concentrações plasmáticas de outras drogas utilizadas para o tratamento de epilepsia quando o CBD é administrado como coadjuvante, como no caso do clobazam, o que pode explicar em parte a melhoria dos sintomas nesses casos (Geffrey et al., 2015).

Outra possível aplicação terapêutica do CBD parece ser no controle dos sintomas de Parkinson. Zuardi et al. (2009) administraram CBD a seis pacientes com essa doença em um estudo aberto, a fim de verificar redução nos sintomas psicóticos associados ao Parkinson. Nesse estudo foram utilizadas a *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) e o *Parkinson Psychosis Questionnaire* para avaliar os resultados. A administração coadjuvante de CBD demonstrou redução significativa no score dessas duas escalas durante as quatro semanas de tratamento, que começou com dose diária de 150 mg e foi ajustada a cada paciente dependendo da resposta até 400 mg diários (Zuardi et al., 2009). Os scores da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) e da *Clinical Global Impression Improvement scale* (CGI) também demonstraram melhoria significativa, e não houve piora nas funções motoras (Zuardi et al., 2009). Posteriormente, Chagas et al (2014a) avaliaram os efeitos do CBD no transtorno do sono REM de quatro voluntários com Parkinson do estudo original em uma série de casos. Nesse estudo foi constatado que houve melhorias nesse transtorno do sono para os quatro voluntários, com doses de CBD diárias de 75 a 300 mg por até 6 semanas (Chagas et al., 2014a). Nesse mesmo ano outro trabalho controlado com placebo desse grupo avaliou doses diárias de 75 e 300 mg de CBD em pacientes com Parkinson que não apresentavam demência ou comorbidades psiquiátricas (Chagas et al., 2014b). Apesar de não terem sido encontrados efeitos significativos na UPDRS e em variáveis biológicas de neuroproteção (BDNF e espectroscopia de ressonância magnética de prótons), houve melhora significativa na qualidade de vida dos voluntários recebendo a dose mais alta (300 mg) de CBD e placebo (Chagas et al., 2014b).

Posteriormente um estudo com modelo animal de Parkinson utilizando reserpina demonstrou melhoria dos sintomas motores e cognitivos induzidos por essa dose após administração de CBD (Peres et al., 2016). Apesar desses resultados promissores, estudos com amostras maiores são necessários para verificar a real eficácia do CBD na doença de

Parkinson (Rieder, 2020). Um dos possíveis mecanismos de ação do CBD para o tratamento dessa doença parece estar relacionado com sua modulação no sistema endocanabinoide, que promove ativação da neurotransmissão dopaminérgica (Zuardi et al., 2009). Recentemente uma revisão avaliou outras vias que provavelmente tornam o CBD eficaz no tratamento de Parkinson, ressaltando estudos que correlacionam os efeitos neuroprotetores e antidiscinéticos do CBD com melhorias nos sintomas da doença em modelos animais (Ferreira-Junior et al., 2019).

De especial importância para esse trabalho estão suas propriedades ansiolíticas e antipsicóticas, como será esclarecido na próxima sessão. Para tratamento de psicose a evidência pré-clínica inicial apresentou resultados conflitantes, mas de forma geral o funcionamento do CBD nos modelos estudados apontou para efeito similar ao dos antipsicóticos atípicos (Zuardi et al., 2012). Em contrapartida, não foram notados efeitos tóxicos nas diversas doses testadas (Zuardi et al., 2012). A partir dessas evidências, foi feito o primeiro estudo com voluntários saudáveis em relação aos seus efeitos antipsicóticos, onde o CBD foi capaz de reduzir a incidência dos efeitos psicotomiméticos do THC quando as duas substâncias foram administradas concomitantemente (Zuardi et al., 1982). O primeiro estudo feito com CBD para psicose em humanos foi publicado pelo nosso grupo de trabalho por Zuardi et al. (1995). Nesse estudo aberto foram administradas doses de até 1500 mg de CBD pela via oral a uma voluntária com esquizofrenia. Os resultados demonstraram redução na pontuação da BPRS, o que indica melhoria dos sintomas psicóticos. Zuardi et al. (2006) novamente avaliou os efeitos antipsicóticos do CBD em outro estudo aberto com três voluntários, onde foi encontrada melhoria nos sintomas psicóticos de um voluntário, enquanto o segundo respondeu parcialmente e o terceiro não apresentou melhora nos sintomas. As doses utilizadas foram de até 1280 mg pela via oral durante 30 dias (Zuardi et al., 2006).

Cinco anos depois, uma comparação entre o CBD e placebo em um estudo cego foi feita para avaliar seus efeitos terapêuticos após primeiro episódio esquizofrênico em 29 voluntários (Leweke et al., 2011). Após 28 dias, o grupo que recebeu CBD demonstrou melhoras significativas em relação ao grupo placebo, com doses de 600 mg de CBD (Leweke et al., 2011). No ano seguinte, Leweke et al. (2012) fez uma comparação dos efeitos antipsicóticos da amisulprida e do CBD em 42 voluntários, onde foi encontrada melhoria nos sintomas psicóticos medidos pela BPRS e na *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), sem diferença estatística entre os dois tratamentos. O CBD foi administrado em doses de 800 mg por dia pela via oral e apresentou menos efeitos adversos que a amisulprida (Leweke et al., 2012). Boggs et al. (2018) e McGuire et al. (2018) fizeram estudos duplo-

cegos controlados com placebo em 36 e 88 pacientes esquizofrênicos, respectivamente. Nos dois estudos foram demonstrados efeitos terapêuticos do CBD em relação ao grupo placebo para tratamento de esquizofrenia (Boggs et al., 2018; McGuire et al., 2018). Tendo em vista esses resultados há evidências que corroboram para o efeito antipsicótico do CBD em seres humanos, mas da mesma forma que com a doença de Parkinson, estudos com amostras maiores são necessários para confirmar esses achados (Batalla et al., 2019). Os efeitos antipsicóticos do CBD possivelmente estão relacionados com sua modulação no sistema endocanabinoide, nos níveis de anandamida e com seu agonismo nos receptores TRPV1 (Noreen et al., 2018).

Estudos pré-clínicos apontam para o efeito ansiolítico do CBD, que parece ser produzido pela modulação dos receptores 5-HT_{1A}, TRPV1 e CB₁ (Campos & Guimarães, 2008; Zanelati et al., 2010; Blessing et al., 2015). Os efeitos CBD parecem apresentar uma curva dose-resposta em forma de “U” invertido, com efeitos ansiolíticos observados em doses moderadas, mas não em doses mais altas, o que possivelmente está associado à sua interação com os receptores TRPV1 (Blessing et al., 2015). Em estudos clínicos, o CBD demonstrou a capacidade de diminuir os efeitos negativos e ansiogênicos causados pelo THC (Karniol et al., 1974; Zuardi et al., 1982; Bhattacharyya et al., 2010; Hindocha et al., 2015).

Um estudo feito por Zuardi et al. (1993) verificou redução da ansiedade causada após um teste de simulação de fala em público com a administração de uma única dose de 300 mg de CBD, apresentando redução na pontuação do fator “ansiedade” da Escala Visual Analógica de Humor (VAMS) e da pontuação da Escada de Ansiedade Estado-Traço (STAI) 120 minutos após administração do CBD ao final do teste. Crippa et al. (2004) verificaram redução no fator de “ansiedade” da VAMS 90 minutos após administração de uma dose de 400 mg pela via oral de CBD em um estudo cruzado, cego e controlado com placebo. Esse estudo relatou que as regiões cerebrais do complexo amígdala-hipocampo e hipotálamo-giro cingulado posterior esquerdo estiveram relacionadas com os resultados encontrados (Crippa et al., 2004). O primeiro estudo feito com Transtorno de Ansiedade Social Generalizada (TAS) e CBD foi publicado em 2011, com desenho cruzado, duplo-cego controlado com placebo (Crippa et al., 2011). A dose de CBD utilizada foi de 400 mg pela via oral. Novamente o CBD apresentou redução nos níveis de ansiedade indexados pela VAMS em relação ao placebo de 60 a 140 minutos após sua administração, e houve correlação desses resultados com modulação na ativação do giro parahipocampal esquerdo, hipocampo, giro temporal inferior e giro cingulado posterior direito (Crippa et al., 2011). Em outro estudo feito com simulação de fala em público em voluntários com TAS (Bergamaschi et al. 2011), a administração de 600

mg de CBD pela via oral reduziu a pontuação de ansiedade indexada pela VAMS e da *Negative Self-Statement Scale* (SSPS-N) entre 90 e 130 minutos após sua administração. Por outro lado, Martin-Santos et al (2012) não encontrou redução na ansiedade em voluntários saudáveis após administração de uma dose de 600 mg de CBD pela via oral em comparação com o placebo nas pontuações da VAMS, STAI e PANSS, mas esses achados devem ser interpretados em vista de que os voluntários desse estudo eram saudáveis. Um trabalho mais recente feito no Japão por Masataka (2019) corroborou esses dados onde adolescentes diagnosticados com TAS receberam placebo ou CBD (300 mg) durante quatro semanas. Os scores nas escalas *Fear of Negative Evaluation Questionnaire* e the *Liebowitz Social Anxiety Scale* utilizadas para medir os sintomas do TAS foram significativamente menores para o grupo que recebeu CBD em comparação com o grupo que recebeu placebo (Masataka, 2019).

Os efeitos terapêuticos do CBD no nível das redes neurais, especialmente no caso da ansiedade, podem estar relacionados com a modulação de áreas cerebrais envolvidas no processamento emocional e na cognição social (Rossi et al., 2020). Essa revisão sobre os efeitos do CBD e do THC no reconhecimento de expressões faciais de emoções (REFE) analisou dez ensaios clínicos publicados até o momento. Dos três ensaios clínicos onde o CBD foi administrado sozinho, em apenas um encontrou-se efeitos significativos para uma melhoria no REFE (Rossi et al., 2020). Em contrapartida, o THC prejudicou o REFE em três experimentos e não houve resultados significativos em outros três. Notavelmente, o CBD foi capaz de atenuar os efeitos negativos do THC no REFE quando as duas substâncias foram administradas concomitantemente (Rossi et al., 2020). Esses achados apontam uma possível modulação no processamento emocional por essas substâncias, mas estudos maiores ainda são necessários para que haja conclusões concretas.

Quanto à dependência de maconha, dois relatos de caso publicados há alguns anos indicam que o CBD pode ajudar nos sintomas de abstinência do uso dessa planta (Crippa et al., 2013; Shannon & Opila-Lehman, 2015). Nos dois casos a administração diária de CBD (variando de 300 a 600 mg no primeiro estudo e de 24 a 18 mg no segundo estudo, adicionado a outros medicamentos) facilitou os sintomas de abstinência da maconha, reduzindo a ansiedade dos voluntários (Crippa et al., 2013; Shannon & Opila-Lehman, 2015). Um terceiro relato de caso recente corroborou esses dados em um poliusuário de drogas, demonstrando ausência de sintomas abstinência de THC, melhora nos sintomas de ansiedade, depressão, paranoia e dissociação (Lackovics et al., 2020).

Um estudo preliminar aberto também verificou efeito benéfico da administração de 200 mg/dia de CBD em usuários regulares de maconha, com melhoras em sintomas

depressivos, psicóticos, na memória, atenção e aprendizado verbal (Solowij et al., 2018). Os achados tiveram magnitude maior nos usuários considerados dependentes de maconha do que nos não dependentes (Solowij et al., 2018). Além da dependência de maconha, a administração de CBD também parece ter potencial para auxiliar na dependência de outras substâncias (Prud'homme et al., 2015), como de tabaco (Morgan et al., 2013), heroína (Hurd et al., 2015, 2019) e álcool (Turna et al., 2019).

A literatura científica também aponta para um efeito terapêutico do CBD no transtorno do espectro autista (Barchel et al., 2018; Aran et al., 2019; Fleury-Teixeira et al., 2019). Apesar disso, a falta de ensaios clínicos controlados com placebo em amostras grandes ainda gera dúvidas sobre o potencial terapêutico do CBD nesse transtorno (Salgado & Castellanos, 2018). Além dos resultados apresentados, o CBD pode possuir outras propriedades terapêuticas que ainda não foram devidamente investigadas em seres humanos, como por exemplo, no tratamento de Alzheimer (Esposito et al., 2011; Cheng et al., 2014; Watt & Karl, 2017) e depressão (Schier et al., 2014; Silote et al., 2019; Laczkovics et al., 2020). Dada a grande gama de mecanismos de ação do CBD, é sensato imaginar que ainda faltem muitos anos de pesquisa científica para desvendar todos os seus potenciais terapêuticos.

7. Possíveis interações entre a ayahuasca e o CBD

Do ponto de vista farmacológico, a ayahuasca e o CBD podem interagir por meios farmacodinâmicos ou farmacocinéticos:

1) Interações farmacodinâmicas

Estudos bioquímicos e comportamentais demonstram a existência de interações entre o receptor 5-HT_{2A} (onde a DMT atua como agonista) e o sistema endocanabinoide (Gorzalka et al., 2005; Parrish and Nichols, 2006; Best & Regehr, 2008; Viñals et al., 2015). Especificamente, alguns estudos demonstram que a ativação do receptor 5-HT_{2A} por alucinógenos como o LSD e a psilocina aumentam a produção e liberação de endocanabinóides como o 2-AG (Parrish & Nichols, 2006; Best & Regehr, 2008). Estudos em roedores demonstraram a existência de heterodímeros de receptores CB₁+5-HT_{2A} (Viñals et al., 2015), e um trabalho mostrou que consumidores de maconha possuíam maiores quantidades destes heterômeros comparados ao grupo de não usuários (Galindo et al., 2018). Evidências pré-clínicas também demonstraram que agonistas dos receptores canabinoides CB₂ causam aumento no número de receptores 5-HT_{2A} integrados na membrana de neurônios

através do mecanismo de quinase extracelular (ERK1/2), aos quais os receptores CB₂ estão associados (Franklin & Carrasco, 2013). Mesmo não produzindo efeitos psicodélicos/alucinógenos, o CBD é um agonista dos receptores 5-HT_{1A} e agonista parcial dos receptores 5HT_{2A} (Russo et al., 2005), que também são modulados pela DMT (Nichols, 2016).

De acordo com a teoria publicada por Carhart-Harris & Nutt (2017), os receptores da família 5-HT_{1A} são responsáveis pela resposta adaptativa passiva (tolerabilidade a uma fonte de estresse) e os da família 5-HT_{2A} são responsáveis pela resposta adaptativa ativa (lidar com a fonte do estresse ativamente). Portanto, tendo em vista que o CBD é um agonista 5-HT_{1A} e que a DMT agonista 5-HT_{2A}, do ponto de vista psicofarmacológico o aumento na adaptabilidade passiva e ativa ao mesmo tempo pode fornecer resultados melhores para tratamento de ansiedade e depressão do que a modulação separada dessas famílias de receptores (Carhart-Harris & Nutt, 2017). Também há indícios de que a influência dos receptores do sistema endocanabinoide na depressão e na ansiedade esteja correlacionada com a sua modulação no sistema serotoninérgico (Campos & Guimarães, 2008; Zanelati et al., 2010; Haj-Dahmane & Shen, 2011).

Em conjunto, essas evidências sugerem que o CBD e a DMT podem modular o simultaneamente os sistemas endocanabinoide e serotoninérgico. Nesse caso, esta ativação simultânea poderia desencadear uma resposta intracelular diferente daquela evocada pela presença de apenas de uma das substâncias, como acontece com outras classes de receptores heterodímeros (Barnes, 2006). Uma possibilidade seria a de que a administração conjunta de CBD e ayahuasca poderia intensificar os efeitos ansiolíticos e antidepressivos das duas substâncias. Outra possibilidade seria a de que o CBD reduzisse os efeitos psicodélicos/alucinógenos da ayahuasca, ou os efeitos ansiogênicos transitórios relatados por alguns voluntários.

As interações entre a ayahuasca e o sistema endocanabinoide foram verificadas em um estudo aberto preliminar com um voluntário saudável feito pelo nosso grupo, envolvendo a administração de uma dose oral de ayahuasca (1 mL/kg contendo 0,702 de DMT, 1,748 de harmina, 0,780 de THH, e 0,039 de harmalina em mg/mL) (dos Santos et al., 2018). Os resultados demonstram que a administração aguda de ayahuasca reduziu o escore de ansiedade subjetiva da VAMS 40 min após sua administração. Ademais, a administração de ayahuasca foi associada a uma redução os níveis de anandamida 240 min após sua administração, e resultados menos consistentes foram observados com o 2-AG (redução aos 90 min com posterior aumento aos 240 min) (dos Santos et al., 2018). Esse estudo replicou parcialmente os achados de estudos pré-clínicos onde houve um aumento no nível dos dois

endocanabinóides (dos Santos et al., 2018). Apesar disso, por se tratar de um estudo aberto com apenas um voluntário, uma investigação com amostra maior e em um estudo controlado com placebo é necessária para se confirmar essa interação.

Outras funções que poderiam ser alteradas pela interação farmacodinâmica entre o CBD e a ayahuasca incluem diferentes aspectos da cognição social, como o REFE. Sabe-se que pacientes com transtornos mentais como depressão e ansiedade apresentam déficits e/ou viés em algumas variáveis da cognição social, em especial no REFE, onde faces negativas são reconhecidas com mais facilidade e há dificuldade no reconhecimento de faces positivas (Mikhailova et al., 1996; Douglas & Porter, 2010; Wu et al., 2012; Bomfim et al., 2019; Rocha et al., 2019). Acredita-se que isso contribua para o quadro clínico que se desenvolve nessas populações (Arrais et al., 2010; Plana et al., 2014). Medicamentos antidepressivos vendidos no mercado atual possuem a capacidade de modular o REFE de forma positiva para os pacientes, e acredita-se que essa modulação está relacionada com os efeitos terapêuticos dessas substâncias (Jiang et al., 2012; Rocha et al., 2019).

Rocha et al. (2019) apontou que o LSD e a psilocibina foram capazes de diminuir o reconhecimento de expressões faciais negativas juntamente com modulação na atividade da amígdala, e que esse efeito foi correlacionado com os efeitos antidepressivos no caso da psilocibina (Roseman et al., 2017). O último ensaio clínico controlado feito por nosso grupo de pesquisa em voluntários saudáveis avaliou os efeitos de uma dose de ayahuasca (1 mL/kg; dose de alcaloides em mg/mL) ou placebo em voluntários saudáveis sobre o REFE durante os efeitos agudos da ayahuasca e 1, 7, 14, 21 dias e três meses após sua administração (Rocha, 2020). Nesse estudo não foram encontrados resultados significativos em relação ao grupo placebo para o REFE. A ausência de efeitos significativos pode indicar falta de efeitos da ayahuasca (pelo menos nesta dose), ou poderia ser causada por efeitos de aprendizagem (ao longo do estudo) e pelo alto nível educacional da amostra (melhorando o desempenho da tarefa e tornando difícil encontrar diferenças) (Rocha, 2020).

Há pesquisas que indicam que a administração de medicamentos antidepressivos disponíveis no mercado produz efeito positivo no reconhecimento de emoções, que precede a melhoria dos sintomas subjetivos negativos da depressão e da ansiedade (Pringle & Harmer, 2015; Sabino et al., 2016). Acredita-se que o efeito terapêutico dessas substâncias esteja correlacionado com a melhoria no REFE (Harmer et al., 2003; Stein et al., 2012; Pringle & Harmer, 2015; Sabino et al., 2016). Dessa forma, é possível que os efeitos terapêuticos da ayahuasca e do CBD, especialmente para o tratamento de depressão e ansiedade, estejam correlacionados com melhorias no REFE.

Como comentado anteriormente, os resultados para o CBD no REFE são inconsistentes até o momento, e são baseados em uma quantidade limitada de estudos. Apesar de ter apresentado efeito de aumento no desempenho para tarefa de REFE em um estudo, outros dois estudos não encontraram resultados significativos em relação ao placebo para alterações no REFE (Rossi et al., 2020). No artigo onde houve efeito de aumento de desempenho no REFE, o CBD também foi capaz de abolir os efeitos de redução no desempenho que o THC produziu quando essas substâncias foram administradas concomitantemente (Hindocha et al., 2015). Ademais, a via de administração, dose e tipo de tarefa que avalia o REFE possivelmente contribuíram para os resultados conflitantes encontrados (Rossi et al., 2020).

Finalmente, estudos observacionais sugerem que a ayahuasca e a utilização de *B. caapi* parecem aumentar os níveis de empatia nos usuários, o que também sugere modulação da cognição social (Rodd, 2008; Kjellgren et al., 2009). Apesar disso, esses dois estudos são observacionais em tribos indígenas da Amazônia e não mediram a empatia de forma sistemática. Mais recentemente, estudos controlados com psilocibina e LSD relataram aumento da empatia afetiva durante os efeitos agudos dessas substâncias (Dolder et al., 2016; Pokorny et al., 2017; Mason et al., 2019).

II) Interações farmacocinéticas

Tanto o CBD como as substâncias da ayahuasca (especialmente as β -carbolinas) interagem com enzimas hepáticas. Especificamente, o CBD é o fitocanabinoide com maior potencial inibitório de diversas enzimas do citocromo P450, notavelmente CYP1A1, 2A6, 3A4, 2D6, 2C9 e 2C19, além de ser substrato de algumas dessas enzimas (CYPs 2C9, 2C19 e 3A4) (Yamaori et al., 2011; Zendulka et al., 2016; Iffland & Grotenhermen, 2017). A inibição dessas enzimas pelo CBD já demonstrou ser capaz de afetar os níveis plasmáticos de outras drogas em seres humanos, como o clobazam, varfarina e tacrolimo por exemplo (Geffrey et al., 2015; Grayson et al., 2018; Leino et al., 2018).

No caso da ayahuasca, as β -carbolinas além de inibirem a MAO-A também possuem capacidade inibitória de algumas enzimas do citocromo P450, em especial CYP3A4 e CYP2D6 (Zhao et al., 2011). Essas substâncias também são substrato de enzimas desse complexo (CYPS 1A1, 1A2, 2D6, 2C19 e 2E1) (Herraiz et al., 2008; Brierley & Davidson, 2012; Zendulka et al., 2016). Portanto, existe o potencial para interações enzimáticas entre o CBD e a ayahuasca, o que poderia modificar tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica dessas substâncias. A inibição ou indução simultânea de algumas dessas enzimas poderia

aumentar ou reduzir os níveis de CBD e dos compostos da ayahuasca e, portanto, alterar efeitos fisiológicos (p. ex., efeitos cardiovasculares) e subjetivos (p. ex., ansiedade e efeitos psicodélicos).

Do ponto de vista dos efeitos subjetivos, a ayahuasca já demonstrou efeito antidepressivo e ansiolítico e o CBD já demonstrou efeito antipsicótico, ansiolítico e antidepressivo, como explicado em sessões anteriores. A literatura também sugere que a ayahuasca e o CBD podem interagir de forma farmacodinâmica e farmacocinética, sendo possível que os efeitos psicodélicos ou alucinógenos da ayahuasca sejam reduzidos com a administração de CBD, e por outro lado haja uma potencialização dos efeitos ansiolíticos e/ou antidepressivos dessas duas substâncias. Finalmente, esses efeitos parecem estar correlacionados ao processamento emocional e à cognição social, como discutido anteriormente.

OBJETIVOS E HIPÓTESES

Considerando que:

- i) Uma parcela significativa dos pacientes com transtornos de ansiedade e do humor não respondem aos tratamentos farmacológicos convencionais com ansiolíticos e antidepressivos;
- ii) Pacientes com transtornos de ansiedade e do humor apresentam alterações na cognição social (reconhecimento de expressões faciais de emoções, empatia) que parecem ser revertidas por ansiolíticos e antidepressivos;
- iii) A ayahuasca já demonstrou efeitos ansiolíticos e antidepressivos em modelos animais, em voluntários saudáveis e em estudos controlados com placebo;
- iv) O CBD já demonstrou efeitos ansiolíticos e antipsicóticos em modelos animais, em voluntários saudáveis e em estudos controlados com placebo, e efeitos antidepressivos em modelos animais;
- v) Os efeitos ansiolíticos e antidepressivos da ayahuasca e do CBD poderiam envolver modulação da cognição social (reconhecimento de expressões faciais de emoções, empatia);
- vi) Existem evidências neuroquímicas e comportamentais de interações entre o receptor 5-HT_{2A} e o sistema endocanabinoide, alvos clássicos da ação farmacológica e terapêutica da ayahuasca e do CBD, respectivamente;
- vii) Não há estudos controlados comparando a farmacologia da ayahuasca e do CBD em seres humanos;
- viii) Pesquisas anteriores demonstraram que a administração de dose única de ayahuasca ou CBD é segura.

Torna-se necessário pesquisar:

- i) Novas ferramentas farmacológicas para o tratamento de transtornos de ansiedade e do humor, mais eficazes e com menos efeitos adversos;
- ii) O possível efeito da ayahuasca e do CBD na cognição social (reconhecimento de expressões faciais de emoções, empatia);
- iii) A combinação da administração simultânea de ayahuasca e CBD, pois poderia aumentar os efeitos benéficos das duas substâncias (efeitos ansiolíticos e antidepressivos) e reduzir os efeitos psicoativos indesejáveis da ayahuasca (alterações da percepção e pensamento, ansiedade), além de aumentar nosso conhecimento sobre as possíveis interações entre o receptor 5-HT_{2A} e o sistema endocanabinoide em humanos.

8. Objetivos

i - Avaliar, por meio de testes, os efeitos do placebo ou CBD (600 mg) sobre os efeitos agudos (0-7 h) e subagudos (após 1-7 dias) de uma dose única de ayahuasca (1 mL/kg) na cognição social: reconhecimento de expressões faciais de emoções (variável primária) e empatia (variável secundária);

ii - Avaliar, por meio de escalas, relatos dos voluntários e observações dos pesquisadores, os efeitos do placebo ou CBD (600 mg) sobre os efeitos subjetivos agudos (0-7 h) de uma dose única de ayahuasca (1 mL/kg) (variável secundária);

iii - Avaliar, por meio de medidas de pressão arterial e frequência cardíaca, aferição de enzimas hepáticas, relatos dos voluntários e observações dos pesquisadores, a tolerabilidade do CBD administrado juntamente com a ayahuasca (variável secundária);

iv - Avaliar, por meio de questionários, os efeitos de uma dose única de ayahuasca na personalidade (variável secundária).

9. Hipóteses

- A ingestão de ayahuasca com ou sem CBD:

i) Reduzirá o reconhecimento de emoções de medo durante e até 7 dias após a sessão experimental;

ii) Aumentará a empatia durante e até 1 dia após a sessão experimental;

iii) Aumentará as pontuações subjetivas relacionadas a efeitos alucinógenos/psicodélicos durante a sessão experimental;

iv) Aumentará as pontuações subjetivas médias relacionadas à ansiedade no pico dos efeitos subjetivos (1,5-2 h após a administração);

v) Reduzirá as pontuações subjetivas relacionadas à ansiedade após o pico dos efeitos subjetivos (2-7 h após a administração);

vi) Aumentará a pontuação relacionada ao traço de personalidade *abertura à experiência* 21 dias após a sessão experimental;

vii) Será bem tolerada do ponto de vista cardiovascular e hepático.

- A ingestão de ayahuasca com CBD:

i) Reduzirá o reconhecimento de emoções de medo com maior intensidade comparado com a ayahuasca durante e até 7 dias após a sessão experimental;

- ii) Aumentará a empatia com maior intensidade comparado com a ayahuasca durante e até 1 dia após a sessão experimental;
- iii) Reduzirá as pontuações subjetivas relacionadas a efeitos alucinógenos/psicodélicos durante a sessão experimental;
- iv) Reduzirá com maior intensidade as pontuações subjetivas relacionadas à ansiedade no pico dos efeitos subjetivos (1,5-2 h após a administração);
- v) Reduzirá com maior intensidade as pontuações subjetivas relacionadas à ansiedade após o pico dos efeitos subjetivos da ayahuasca e do CBD (2-7 h após a administração);
- v) Aumentará a pontuação relacionada ao traço de personalidade *abertura à experiência* 21 dias após a sessão experimental;
- vi) Será bem tolerada do ponto de vista cardiovascular e hepático.

MATERIAIS E MÉTODOS

10. Amostra

Um total de 35 participantes foram triados para realização de avaliação por meio da Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos Mentais do DSM-5 (SCID-5-CV) (APA, 2014) via telefone com uma psicóloga experiente para verificação de aptidão para participação no estudo. Essas pessoas foram convidadas a partir de contato dos pesquisadores ou de outros participantes do estudo. Após a entrevista clínica, 17 participantes foram incluídos no estudo e na amostra final. Destes, 9 foram aleatoriamente (randomização simples) incluídos no grupo CBD e 8 no grupo placebo.

Os critérios de inclusão foram:

- a) Idade entre 18-65 anos;
- b) Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A);
- c) Ausência de doenças cardiovasculares, hepáticas ou neurológicas (avaliado por meio de entrevista) e qualquer diagnóstico psiquiátrico (avaliado por meio da SCID-5-CV; APA, 2014);
- d) Ausência de experiência prévia (menos de 2 usos na vida) com a ayahuasca e outros psicodélicos/alucinógenos (LSD, psilocibina, DMT, etc.);
- e) Ausência de uso de medicamentos psicoativos (antidepressivos, estabilizadores de humor, ansiolíticos e antipsicóticos; fitoterápicos).

Os critérios de exclusão utilizados foram:

- a) Mais de vinte usos na vida de drogas de abuso (maconha, cocaína, MDMA/*ecstasy*, etc.).
- b) Mulheres grávidas ou lactantes (confirmado por testes de urina)

Todos os 17 voluntários completaram as sessões experimentais (100% de aderência) e sem efeitos adversos graves (boa segurança e tolerabilidade). Dois voluntários do grupo placebo (um do sexo masculino e outra do sexo feminino) tomaram uma dose de ayahuasca por conta própria em casa (ayahuasca comprada na Internet) 1-2 semanas após terem participado de suas sessões experimentais. Devido a esse fato, o acompanhamento deles foi interrompido e os dados não foram coletados após a ingestão dessa dose de ayahuasca. Os procedimentos de triagem, inclusão e exclusão dos participantes estão descritos na Figura 9.

Figura 9 – Fluxograma do recrutamento e acompanhamento dos voluntários.

11. Administração de CBD e ayahuasca

11.1. CBD

O CBD utilizado nesse projeto foi doado pela BioSynthesis Pharma Group Ltd localizada no Reino Unido (Anexo B), com pureza de 99%. Durante as sessões experimentais foram administradas aos voluntários duas cápsulas tamanho 00 contendo placebo (óleo de girassol) ou 600 mg de CBD diluído em óleo de girassol (300 mg por cápsula). A administração de CBD seguiu desenho randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. As cápsulas eram todas idênticas a fim de garantir o cegamento e foram preparadas e

randomizadas (randomização simples) por uma pesquisadora que não participou das sessões experimentais. A Figura 10 abaixo apresenta o CBD administrado em cápsulas.

Figura 10 – CBD diluído em óleo de girassol e capsulas utilizadas para administração de CBD ou placebo. Foto do autor.

11.2. Ayahuasca

A ayahuasca utilizada foi doada pela igreja do Santo Daime Rainha do Céu, localizada em Ribeirão Preto. Durante as sessões experimentais administramos uma dose única oral de 1 mL/kg de ayahuasca, kg conforme estudos prévios do nosso grupo (Sanches et al., 2016; Rocha et al., 2020). A Figura 11 abaixo apresenta a ayahuasca utilizada no estudo.

Figura 11 – Ayahuasca utilizada no experimento. Foto do autor.

12. Determinação dos alcaloides da ayahuasca

12.1. Determinação dos alcaloides da ayahuasca em amostras de chá

O preparo das amostras de chá consistiu no processo de diluição em solução de fase móvel A constituída de tampão formiato de amônio 2 mM em ácido fórmico 0,1% para uma razão final 1:5000 ou 1:7500, em três estágios (1:10 x 1:10 x 1:50/1:75). Inicialmente, uma alíquota de 100 μL da amostra de chá foi adicionada em 900 μL da solução de diluição. Em seguida, 100 μL da amostra diluída na primeira etapa foram adicionados a 900 μL de solução A. No terceiro estágio da diluição, uma nova alíquota de 100 μL da solução anterior foi diluída em 4900 ou 7400 μL da solução A. Finalmente, 10 μL do padrão interno (DMT-d6 1 $\mu\text{g/mL}$) foram adicionados a 100 μL da solução de chá previamente diluída. Após este procedimento, injetou-se 5 μL no sistema LC-MS/MS. Feita a quantificação, o valor obtido a partir da regressão linear foi multiplicado por 5000 com o intuito de corrigir a diluição.

12.2. Determinação dos alcaloides da ayahuasca em amostras de plasma

Em um fino tubo de vidro com capacidade para 1 mL introduziu-se uma alíquota de 200 µL de plasma. A seguir, adicionou-se 60 mg (± 10 mg) de NaCl e 50 µL do padrão interno (concentração final 100 ng/mL). A esta mistura introduziu-se 100 µL de tampão borato 0,5 M pH 9,8, seguido da adição de 100 µL do óleo essencial *Eucalyptus globulus*. Em sequência, o sistema foi agitado em vórtex por 30 segundos e centrifugado a 10,000 rpm por 5 minutos. Feito isso, a fase sobrenadante composta do óleo essencial foi coletada com auxílio de uma ponteira de eletroforese e transferida para um vial, o qual foi submetido a secagem sob fluxo de nitrogênio e temperatura de 50 °C. Finalmente, o resíduo seco foi ressuspensionado em 50 µL de fase móvel aquosa antes da injeção no sistema LC-MS/MS (3 µL).

12.3. LC-MS/MS

As análises foram conduzidas em um sistema UPLC Acquity integrado a um espectrômetro de massas triplo quadrupolo modelo Quattro Premier com ionização por eletrospray (ESI) e operado no modo positivo (Waters Corporation, Milford, MA). A separação cromatográfica foi alcançada com o auxílio de uma coluna Acquity UPLC BEH C18 nas dimensões 2,1 mm x 100 mm, ID 1,7 µm. A solução de fase móvel aquosa (A) foi constituída por tampão formiato de amônio 2 mM em ácido fórmico 0,1% e a solução de fase móvel B foi composta de metanol em ácido fórmico 0,1%. O seguinte gradiente de eluição foi empregado a fluxo constante de 300 µL/min: 10% B (0 a 0,5 min.); 10 - 50% B (0,5 a 7,0 min.); 50 - 10% B (7,0 a 7,1 min.) e 10% B até 8 minutos. As amostras foram introduzidas no sistema utilizando 5 µL de volume de injeção.

O espectrômetro de massas foi operado em modo de monitoramento de reação múltipla (MRM), com determinação de três transições para cada analito. As principais configurações do espectrômetro de massas foram: fluxo do gás de dessolvatação de 1100 L/h; fluxo do gás do cone de 200 L/h; temperatura de dessolvatação 350 °C; temperatura da fonte 100 °C; voltagem do capilar 1000 V. As informações relativas à quantificação de cada um dos analitos estão detalhadas no Anexo C.

12.4. Material utilizado nas análises

A solução padrão de DMT foi adquirida da empresa Cerilliant Corporation (Round Rock, Texas, EUA). Os padrões de referência de harmina (HRM) e harmalina (HRL) foram obtidos da Sigma-Aldrich (Saint Louis, EUA). O padrão de DMT deuterada (DMT-d6), empregado como padrão interno (PI), foi sintetizado como descrito por Oliveira et al. (2012). Já a tetrahydroharmina (THH) foi sintetizada a partir da harmalina (HRL) de acordo com o método descrito por Callaway et al. (1996). Formiato de amônio, ácido fórmico, borato de sódio, cloreto de sódio e metanol grau HPLC foram obtidos da Merck KG1aA (Darmstadt, Alemanha). Óleo essencial de *Eucalyptus globulos* foi adquirido da Via Aroma Indústria de Aromatizadores de Ambientes LTDA. Um sistema Milli Q (Millipore, Billerica, Massachusetts) foi utilizado na produção de água ultrapura.

A solução metanólica de DMT foi adquirida na concentração de 1,0 mg/mL. DMT-d6, THH, HRL e HRM estavam disponíveis na forma de pó e, portanto, foram pesados e solubilizados em metanol de modo a resultar em soluções estoque de 1,0 mg/mL. Quando necessário, estas soluções foram sequencialmente diluídas, com fatores de 1:1000 ou superior, com o auxílio de vidraria volumétrica, para a obtenção de soluções de trabalho nas concentrações de 1,0, 0,1 ou 0,01 µg/mL. Todas as soluções foram armazenadas em temperatura de -20°C antes do uso. Ponteiras de eletroforese Corning® gel-loading (200 µL, 0,5 mm) foram adquiridas da Merck KG1aA (Darmstadt, Alemanha).

13. Instrumentos de avaliação

13.1. Cognição social

a) *Tarefa de Reconhecimento das Expressões Faciais de Emoções (REFE)*: Essa tarefa utiliza como estímulos fotografias selecionadas da série de Ekman e Friesen (1976), que são preto e branco e referem-se a quatro atores de ambos os sexos de etnia branca, com representações típicas das seis emoções básicas: alegria, tristeza, medo, nojo, raiva e surpresa. As fotografias foram manipuladas de forma a representar em um pequeno filme diferentes intensidades de cada uma das emoções, partindo de faces neutras (0% de intensidade) até chegar à representação típica de uma expressão emocional acentuada (100% de intensidade), em acréscimos sucessivos de 10% (cada filme é composto por 10 fotografias) (Arrais et al., 2010). São apresentados 2 filmes como treino antes do programa começar a contar pontos na tarefa, para que os voluntários possam se adaptar. Posteriormente, são exibidos 24 filmes de

que fazem parte da pontuação da tarefa. Dessa forma, para a conclusão da tarefa o voluntário deve emitir 26 respostas.

Para a realização da tarefa foi utilizado um monitor de 15 polegadas *touch screen*. Quando os voluntários percebiam ser capaz de identificar a emoção apresentada, tocavam com o dedo na tela do monitor. Este ato fazia com que o filme parasse de ser apresentado e então apareceria uma nova tela com as seis possíveis respostas (alegria, tristeza, medo, nojo, raiva e surpresa). Os voluntários então tocavam com o dedo na tela do monitor sobre a emoção que reconheceu. Após tocar sobre a emoção correspondente, o próximo filme se iniciava automaticamente. Os voluntários repetiam este procedimento até aparecer uma tela final agradecendo sua participação.

Cada filme tem duração de 10 segundos e não é necessário que o voluntário espere o avanço total do filme, pois a intenção do teste é que o voluntário diga qual emoção reconheceu no momento exato em que a reconheceu. No entanto, passado o tempo de duração do filme, uma tela solicitando que o voluntário responda qual emoção foi apresentada se tornava visível. Nesses casos, uma resposta foi necessariamente fornecida. Caso contrário, o voluntário não conseguiria avançar na tarefa. Nesta tarefa foram avaliadas as variáveis acurácia da emoção no momento do reconhecimento e o tempo de reação para este reconhecimento. A Figura 12 abaixo apresenta a uma das pesquisadoras do grupo aplicando a tarefa de REFE.

Figura 12 – Voluntário e pesquisadora durante a tarefa de REFE. Foto do autor.

b) *Teste de Empatia Multifacetada (TEM) (Multifaceted Empathy Test, MET)*: O teste desenvolvido por Dziobek., et al. (2007) e foi traduzido para o Português pelo nosso grupo. O teste mede a empatia emocional e cognitiva simultaneamente através de estímulos, que consistem em uma série de pares de fotografias de pessoas em contextos diferentes passando por situações emocionais distintas. Os estímulos do TEM são caracterizados em fotografias de atores em situações diversas que demonstram suas expressões faciais. O teste é composto por 40 estímulos distintos. Cada estímulo é apresentado duas vezes de forma pseudoaleatória, a fim de avaliar a empatia cognitiva e emocional do participante. Na primeira vez que o estímulo é apresentado, avalia-se a empatia cognitiva dos voluntários, que devem selecionar uma de quatro palavras que melhor caracteriza a emoção expressa. Na segunda vez que o estímulo é apresentado, avalia-se a empatia emocional dos voluntários, que respondem através de uma escala de “0” (nenhuma empatia) a “9” (empatia extrema) o quanto sentem empatia com a pessoa do estímulo apresentado. Ademais, o tempo de reação para realização do teste tanto para a empatia emocional e cognitiva também é calculado (Dziobek et al., 2007; Kuypers et al., 2014).

13.2. Instrumentos de avaliação subjetiva

a) *Escala Analógica Visual de Humor (VAMS)*: Traduzida e adaptada para o português do Brasil por Zuardi & Karniol (1981). Essa escala é composta por 16 pares de adjetivos com sentidos opostos, separados por uma linha de 10 cm sobre a qual o sujeito deve assinalar como se sente com relação aos adjetivos no momento específico do preenchimento. Os 16 itens da escala foram agrupados em quatro fatores (Zuardi et al., 1993) e posteriormente renomeados (Parente et al., 2005): a) *Ansiedade* – composto pelos itens “calmo-agitado”, “relaxado-tenso” e “tranquilo-preocupado”; b) *Sedação* (antigo “sedação mental”) – constituído por “alerta-sonolento” e “atento-distraído”; c) *Deterioração cognitiva* (antigo “sedação física”) – composto por “perspicaz-raciocínio difícil”, “capaz-incapaz”, “ágil-desajeitado”, “confuso-com ideias claras”, “forte-fraco”, “apático-dinâmico” e “retraído-sociável”; e d) *Desconforto* (antigo “outros sentimentos e atitudes”) – itens “interessado-desinteressado”, “feliz-triste”, “satisfeito-insatisfeito” e “amistoso-hostil”. A pontuação de cada fator é calculada somando-se a distância

A Figura 13 abaixo apresenta um voluntário preenchendo a VAMS.

Figura 13 – Voluntário preenchendo a VAMS durante o experimento. Foto do autor.

b) *Relatos dos voluntários e observações feitas pelos pesquisadores*: Durante o decorrer do estudo, os pesquisadores que participaram das sessões experimentais registraram os efeitos subjetivos descritos espontaneamente pelos voluntários e os efeitos mais notáveis observados. Também conversamos com os voluntários no fim da sessão experimental para entender melhor como cada voluntário se sentiu e se havia algo que gostariam de comunicar que poderia estar além dos instrumentos de avaliação. Esses resultados foram compilados em uma tabela e os relatos mais notáveis foram transcritos e/ou resumidos.

13.3. Personalidade

a) *NEO-FFI*: Essa escala foi desenhada para medir os cinco principais traços (dimensões) da personalidade: *Conscienciosidade*, *Neuroticismo*, *Extroversão*, *Amabilidade* e *Abertura à Experiência*. Construída a partir da versão Portuguesa do NEO-PI-R (Lima & Simões, 1997, 2006), essa versão reduzida é constituída por 60 itens (12 por dimensão), respondidos numa escala likert com 5 pontos de “0” (discordo fortemente) a “4” (concordo fortemente). A presente versão apresenta valores de consistência internos adequados (Magalhães et al., 2014). Este teste é auto aplicado e foi supervisionado por uma psicóloga experiente do nosso grupo de pesquisa (FLO), coletado apenas no ponto basal e 21 dias após a sessão experimental.

14. Segurança e tolerabilidade

14.1. Enzimas hepáticas

A fim de garantir a segurança da administração de ayahuasca e de CBD juntamente com ayahuasca, foram feitas coletas de sangue na linha de base e ao final das sessões experimentais a fim de avaliar os níveis de bilirrubinas, fosfatase alcalina, GammaGT, TGO e TGP. Alterações nos níveis dessas enzimas são indicadores de possíveis danos hepáticos agudos.

14.2. Variáveis cardiovasculares

Durante os efeitos agudos do CBD e da ayahuasca foram medidas a pressão arterial (PA) e a frequência cardíaca (FC), por meio de esfigmomanômetro digital (Omron, Brasil).

15. Procedimentos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP) (CAE 86378518.3.0000.5440; Anexo D). Todos os procedimentos foram conduzidos de acordo com a Declaração de Helsinque e as normas éticas do Ministério da Saúde (Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde). Os voluntários receberam informações detalhadas sobre o projeto de pesquisa, tendo liberdade de optar pela participação no estudo e de deixar de participar a qualquer momento sem que houvesse qualquer prejuízo a eles.

O estudo consistiu em um ensaio clínico, duplo-cego e controlado por placebo, sendo realizada apenas uma sessão com intervenção (CBD + ayahuasca ou placebo + ayahuasca) e três sessões de seguimento (1, 7, e 21 dias após intervenção). A randomização (simples) foi realizada por uma pesquisadora que não participou das sessões experimentais e que não teve acesso aos dados brutos do estudo. Os dados brutos foram acessíveis apenas ao coordenador do estudo e pelo autor da dissertação até a conclusão do estudo.

No dia anterior à sessão experimental, foi recomendado aos voluntários que tivessem uma noite de sono tranquila, e foi solicitado que não fizessem uso de álcool na noite anterior ao estudo. Em relação à alimentação, os voluntários foram instruídos a permanecer em jejum de alimentos na manhã da sessão experimental, sendo o consumo de água permitido. Na manhã do estudo os voluntários foram instruídos a não consumir bebidas ricas em cafeína e não usar nicotina. Também lhes foi orientado a não consumir alimentos que contêm tiramina (Anexo E) 24 h antes e 12 h após a sessão experimental, pois esta substância pode interagir com as β -carbolinas presentes na ayahuasca. Por fim, sugerimos aos voluntários que usassem roupas confortáveis e evitassem o uso de celular, de música e filmes durante a manhã da sessão experimental, para que o ambiente permanecesse o mais neutro possível (os voluntários podiam trazer material para leitura). Os procedimentos foram explicados a cada voluntário com detalhes em entrevista inicial pelo telefone, e os pesquisadores continuaram abertos a qualquer dúvida ou anseio que os voluntários manifestassem antes, durante e depois do experimento.

15.1. Descrição das sessões experimentais

As sessões experimentais foram realizadas individualmente entre Setembro de 2018 e Março de 2020 com duração de aproximadamente 8 horas. No dia da sessão experimental, os voluntários chegavam em jejum às 07h30 da manhã ao Laboratório de Psicofarmacologia da FMRP-USP localizado no terceiro andar do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, para preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A) e alimentação com um café da manhã padronizado (bolachas de água e sal, *cream cheese*, manteiga, geleias de morango e goiaba, e 300 mL de suco de laranja natural). Após terem se alimentado, todos os voluntários realizaram exame de urina (*Rapid Drug Screen*, Estados Unidos) para avaliação de gravidez e uso recente de drogas (após as análises todos os testes foram descartados). Antes do início da coleta de dados, os procedimentos do experimento eram explicados novamente aos voluntários, além de esclarecer qualquer pergunta ou dúvida que tivessem.

O laboratório em que ocorreu o estudo é um ambiente de cores claras, composto por uma poltrona e escrivaninha com o mínimo de estímulos visuais. Após o café da manhã, iniciava-se o preenchimento dos testes, coleta de sangue e escalas do ponto da linha de base. Por volta das 8h00 da manhã os voluntários recebiam duas cápsulas que continham 600 mg (300 mg por cápsula) de CBD ou placebo. Após a administração das cápsulas, os voluntários permaneciam no laboratório durante 90 min antes da administração de ayahuasca de forma aberta (os voluntários e os pesquisadores sabiam que estava sendo administrada ayahuasca). Este tempo de 90 min após a administração do CBD para a administração de ayahuasca foi escolhido com o objetivo de que o pico plasmático do CBD (T_{MAX} média de 3 h; Haney et al., 2016) coincidissem com o pico plasmático da DMT (T_{MAX} de 1,5-2 h; Callaway et al., 1999; Riba et al., 2003). A Figura 14 abaixo apresenta o laboratório onde ocorreram as sessões experimentais.

Figura 14 – Laboratório onde ocorreram as sessões experimentais. Foto do autor.

Durante o experimento, os pesquisadores ficavam alocados numa sala ao lado do laboratório e entravam em contato com o sujeito durante os oito pontos de coleta de dados (T1-T8, descritos na Tabela 3). Nos casos em que os voluntários solicitavam, ou que fosse observada a necessidade (por exemplo, devido a reações disfóricas), os pesquisadores permaneciam tempo extra junto com o voluntário dentro do laboratório. Foram realizadas duas coletas de sangue: basal e final de sessão (390 min). Caso o voluntário não se sentisse confortável com a punção venosa, era respeitada sua escolha de negar o procedimento. Por volta das 13 h (5h após ingestão de placebo ou CBD), o voluntário recebia um almoço escolhido a partir de um cardápio de um restaurante próximo ao Hospital. Ao final do experimento, quando os efeitos da ayahuasca já haviam cessado ou reduzido significativamente, o estado geral dos voluntários era avaliado e caso o sujeito estivesse bem era encaminhado para sua residência. Não houve qualquer intervenção psicológica antes, durante ou após a sessão experimental. Os participantes deixaram o laboratório com o telefone de contato dos pesquisadores no caso de precisarem relatar quaisquer efeitos adversos possivelmente relacionados à sessão experimental nas horas ou dias seguintes à ingestão das substâncias. No final da tarde do dia da sessão experimental, os pesquisadores entravam em contato com os voluntários através de ligação telefônica para verificar como haviam passado

o resto dia. Além disso, foram realizados seguimentos nos dias 1 (D1), 7 (D7) e 21 (D21) após a sessão experimental, onde foram aplicados testes e escalas e os pesquisadores perguntaram aos participantes sobre quaisquer efeitos positivos ou negativos possivelmente associados à sessão experimental, sintomas gerais de saúde e bem-estar em geral. O fluxograma da sessão experimental e dos testes de acompanhamento estão descritos com detalhes na Tabela 5.

Tabela 5 – Fluxograma da sessão experimental e dos testes de acompanhamento.

Tempo	Fase	Variáveis coletadas
(T1) -30 minutos	Linha de base	VAMS, TEM, NEO, REFE, PS, PD, FC e coleta de sangue
(T1) 0 minutos	Administração de placebo ou CBD	-
(T2) +90 minutos	Administração de ayahuasca	VAMS, TEM, REFE, PS, PD e FC
(T3) +130 minutos	Efeitos agudos	VAMS, PS, PD e FC
(T4) +180 minutos		VAMS, PS, PD e FC
(T5) +210 minutos		VAMS, PS, PD e FC
(T6) +270 minutos		VAMS, PS, PD e FC
(T7) +330 minutos		VAMS, PS, PD e FC
(T8) +390 minutos		VAMS, TEM, REFE, PS, PD, FC e coleta de sangue
(D1) + 1 dia	Efeitos subagudos	TEM e REFE
(D7) + 7 dias	Efeitos prolongados	REFE
(D21) + 21 dias		NEO

FC: Frequência Cardíaca; TEM: Teste de Empatia Multifacetada; NEO: Inventário de Personalidade NEO-FFI; PS: Pressão Arterial Sistólica; PD: Pressão Arterial Diastólica; REFE: Tarefa de Reconhecimento de Expressões Faciais; VAMS: Escala Visual Analógica de Humor.

Foi oferecida a ajuda de custo de R\$ 20,00 (vinte reais) aos voluntários para cada sessão experimental e 1, 7, e 21 dias após a sessão experimental totalizando, R\$ 80,00 (oitenta reais).

16. Análise dos Dados

Para as variáveis dependentes quantitativas (REFE, TEM, VAMS, NEO e variáveis cardiovasculares) foi feita uma ANOVA de medidas repetidas com os fatores Tempo (número de medições) e Grupo (CBD + ayahuasca ou placebo + ayahuasca). No caso de interações

entre Grupo e Tempo, foram realizados contrastes multivariados entre pares de variáveis. Foram realizados todos os testes necessários para cumprir os critérios estatísticos (normalidade e homocedasticidade). Comparações múltiplas foram corrigidas utilizando o teste de Bonferroni. Variáveis sociodemográficas foram comparadas por meio do teste de T de Student (para variáveis contínuas) e qui-quadrado (para variáveis dicotômicas). A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$, e o tamanho do efeito foi calculado utilizando η^2 . O programa estatístico utilizado foi o SPSS (versão 21).

RESULTADOS

17. Características sociodemográficas

As características sociodemográficas foram coletadas com base nos 17 participantes que completaram as sessões experimentais do estudo e estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6 – Características sociodemográficas em função dos grupos experimentais.

Variáveis Sociodemográficas	Placebo (n = 8)	CBD (n = 9)
Idade (Média em anos)	25.3	25.3
Sexo Feminino / Masculino	5 (62,5%) / 3 (37,5%)	6 (66%) / 3 (33%)
Estado Civil		
Solteiro	75%	100%
Casado	25%	-
Peso (Média em kg)	70.4	66.1
Escolaridade		
Ensino Médio Completo	25%	-
Ensino Superior Incompleto	50%	55%
Pós-Graduação	25%	45%
Ocupação Profissional		
Estudante	62,5%	66%
Funcionário Público	12,5%	-
Profissional Liberal	12,5%	11%
Outros	12,5%	22%
Renda Familiar		
3 a 6 Salários Mínimos	87,5%	55%
Mais que 6 Salários Mínimos	12,5%	45%
Uso de Substâncias Anteriormente		
Maconha	62,5%	55%
Cocaína	-	11%
MDMA (Ecstasy)	37,5%	11%
LSD	-	11%
Ayahuasca	25%	11%
Solventes (Loló ou Lança Perfume)	-	22%

Os grupos foram homogêneos quanto à idade, peso e gênero (teste T para idade e peso e chi-quadrado para gênero, $p > 0,05$). Em relação às características clínicas, todos os voluntários incluídos no estudo foram considerados saudáveis, ou seja, nenhum dos voluntários possuía histórico de transtornos mentais, doenças crônicas ou outras condições clínicas. Nenhum dos participantes fez uso de medicações antes ou durante a participação no experimento. Todos os voluntários realizaram teste de urina antes do início do experimento para verificação do uso de drogas e de gravidez no caso das mulheres. Os resultados foram negativos e descartados após terem sido averiguados.

Quanto ao uso de drogas recreativas, a maconha apresentou maior frequência de uso nos dois grupos, com uma média de 7,3 usos na vida (de 2 a 20 vezes) e um mínimo de um mês e meio antes da sessão experimental (média de 15,3 meses). A cocaína foi utilizada uma vez por apenas uma voluntária, 4 anos antes da sessão experimental. O MDMA foi utilizado por 4 voluntários numa média de 3,75 usos na vida (de 1 a 6 vezes) e um mínimo de 3 meses antes da sessão experimental (média de 7,25 meses). O LSD foi utilizado uma vez por apenas uma voluntária, 6 meses antes da sessão experimental. A ayahuasca foi utilizada por três voluntários numa média de 1,3 vezes na vida (de 1 a 2 vezes) e um mínimo de 6 meses antes da sessão experimental (média de 20 meses). Os solventes foram utilizados por 2 voluntários, numa média de 7,5 vezes na vida (de 5 a 10 vezes) e um mínimo de 5 meses antes da sessão experimental (de 5 a 48 meses).

18. Instrumentos de avaliação

18.1. Cognição social

18.1.1 Tarefa de reconhecimento de expressões faciais de emoções (REFE)

Para o *tempo de reação geral* verificamos um efeito do Tempo: $F(2,875; 37,379 = 6,479)$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,333$. As diferenças (redução) foram encontradas entre os pontos 90 min e D7. Nenhum efeito da interação Tempo*Grupo foi encontrado. Para o *tempo de reação em faces de tristeza*, encontramos um efeito de Tempo: $F(3,007; 39,996 = 3,124)$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,347$. As diferenças (redução) foram encontradas entre os pontos basal e D7 e 90 min e D7. Nenhum efeito da interação Tempo*Grupo foi encontrado. Para o *tempo de reação em faces de medo*, encontramos um efeito de Tempo: $F(3,763; 48,916 = 4,483)$, $p = 0,004$, $\eta^2 = 0,256$. As diferenças (redução) foram encontradas entre os pontos 90 min e D1 e 90 min e D7. Nenhum efeito da interação Tempo*Grupo foi encontrado. Para o *tempo de reação em faces de nojo*, encontramos um efeito do Tempo: $F(4; 52 = 5,583)$, $p = 0,001$, $\eta^2 = 0,300$. As diferenças (redução) foram encontradas entre os pontos 90 min e 390 min e 90 min e D7. Nenhum efeito da interação Tempo*Grupo foi encontrado. Não houve resultados significativos para acurácia geral ou em emoções individuais. Os resultados da acurácia geral e tempo de reação geral para a tarefa de REFE estão apresentados na Figura 15 a seguir e os dados detalhados por emoção podem ser encontrados no Anexo F.

Figura 15 – Resultados da acurácia e do tempo de reação gerais da tarefa de REFE. Foi observado efeito no Tempo (mas não no Grupo ou da interação Tempo*Grupo) para o tempo de reação geral. As diferenças foram encontradas entre os pontos 90 min e D7 ($p = 0,01$, corrigido). Não houve resultados significativos para acurácia geral ou em emoções individuais ($n = 17$).

18.1.2. Teste de empatia multifacetada (TEM)

Para o *tempo de reação médio da empatia cognitiva geral* encontramos um efeito de tempo: $F(2; 30 = 10,916)$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,421$. As diferenças (redução) foram encontradas entre os pontos basal e 90 min e basal e 390 min. Nenhum efeito da interação Tempo*Grupo foi encontrado. No *tempo de reação médio da empatia cognitiva para emoções positivas* encontramos um efeito do Tempo: $F(2; 30 = 7,197)$, $p = 0,003$, $\eta^2 = 0,324$. As diferenças (redução) foram encontradas entre os pontos basal e 90 min e basal e 390 min. Nenhum efeito da interação Tempo*Grupo foi encontrado. Para o *tempo de reação médio da empatia cognitiva para emoções negativas* encontramos um efeito de Tempo: $F(2; 30 = 12,675)$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,458$. As diferenças (redução) foram encontradas entre os pontos basal e 90 min e basal e 390 min. Nenhum efeito da interação Tempo*Grupo foi encontrado.

Para o *tempo de reação médio da empatia afetiva geral* encontramos um efeito de tempo: $F(2; 30 = 26,341)$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,637$. As diferenças (redução) foram encontradas entre os pontos basal e 90 min e basal e 390 min. Nenhum efeito da interação Tempo*Grupo foi encontrado. Para o *tempo de reação médio da empatia afetiva para emoções negativas* encontramos um efeito de Tempo: $F(2; 30 = 21,824)$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,593$. As diferenças (redução) foram encontradas entre os pontos basal e 90 min e basal e 390 min. Nenhum efeito da interação Tempo*Grupo foi encontrado. Não foram encontrados resultados significativos para outras variáveis. Os resultados para *empatia cognitiva e afetiva gerais*, bem como os *tempos de reação gerais* estão apresentados na Figura 16 abaixo. Os resultados discriminando emoções positivas de negativas podem ser encontrados no Anexo G.

Figura 16 – Resultados da acurácia geral para empatia cognitiva, intensidade geral para afetiva, e dos respectivos tempos de reação do TEM. Foi observado efeito no Tempo (mas não no Grupo ou da interação Tempo*Grupo) para o *tempo de reação geral na empatia cognitiva e afetiva*. As diferenças foram encontradas entre os pontos basal, 90 e 390 min (todos $p < 0,001$, corrigidos). Não houve efeito no Tempo, Grupo, ou da interação Tempo*Grupo para a acurácia e intensidade geral na *empatia cognitiva e afetiva*, respectivamente. Os tempos de reação estão apresentados em segundos ($n = 17$).

18.2. Efeitos subjetivos

18.2.1. Escala visual analógica do humor (VAMS)

No fator *Ansiedade* encontramos um efeito do Tempo: $F(5,142; 77,129 = 5,383)$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,262$. As diferenças (redução) foram encontradas entre os pontos basal e 210 min, basal e 270 min, basal e 330 min e 90 min e 210 min. Nenhum efeito da interação Tempo*Grupo foi encontrado. No fator *Sedação* encontramos um efeito do Tempo: $F(7; 105 = 5,471)$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,267$. As diferenças (redução) foram encontradas entre os pontos 90 min e 330 min e 90 min e 390 min. Nenhum efeito da interação Tempo*Grupo foi encontrado. No fator *Deterioração Cognitiva* encontramos um efeito de Tempo: $F(3,301; 49,517 = 4,984)$, $p = 0,003$, $\eta^2 = 0,249$. As diferenças (redução) foram encontradas entre os pontos 180 min e 330 min. Nenhum efeito da interação Tempo*Grupo foi encontrado. No fator *Desconforto*, encontramos um efeito de Tempo: $F(3,558; 53,337 = 2,652)$, $p = 0,049$, η^2

= 0,150. As diferenças (redução) foram encontradas entre os pontos 180 min e 330 min. Nenhum efeito da interação Tempo*Grupo foi encontrado. A Figura 17 a seguir apresenta os resultados para os quatro fatores da VAMS. Os valores exatos e desvios padrões podem ser encontrados no Anexo H.

Figura 17 – Resultados dos quatro fatores da VAMS. Foi observado efeito no Tempo (mas não no Grupo ou da interação Tempo*Grupo) para os fatores *Ansiedade*, *Sedação*, *Deterioração Cognitiva*, e *Desconforto*. Para *Ansiedade*, as diferenças (redução) foram encontradas entre os pontos basal e os pontos de 210, 270 e 330 min, e entre o ponto de 90 min e o ponto de 210 min ($p < 0,001$, corrigido); para *Sedação*, as diferenças (redução) foram encontradas entre o ponto de 90 min e os pontos de 330 e 390 min ($p < 0,001$, corrigido); para *Deterioração Cognitiva* e *Desconforto*, as diferenças (redução) foram encontradas entre o ponto de 180 min e o ponto de 330 min ($p = 0,003$ e $p = 0,049$ respectivamente, corrigidos) ($n = 17$).

18.2.2. Relatos dos voluntários e observações dos pesquisadores

Apenas os efeitos subjetivos positivos são descritos a seguir. Os efeitos negativos/adversos são descritos no tópico de segurança e tolerabilidade mais abaixo. De maneira geral, todos os voluntários tiveram relatos positivos em relação ao experimento, tanto por parte da atenção dos pesquisadores e acolhimento, quanto pelo fato de poderem

experimental os efeitos da ayahuasca num lugar seguro e calmo. De forma global, não foi relatado ou observado que o CBD tenha reduzido os efeitos da ayahuasca. Nos dois grupos experimentais os voluntários relataram efeitos positivos agudos tipicamente associados à ayahuasca, como alterações perceptivas (principalmente visuais; 62,50-66,67%), sensação de tranquilidade (62,50-77,78%) e bem-estar (44,44-75,00%).

Descrições de efeitos perceptivos incluem alterações visuais de olhos fechados (“visões breves seguidas de sonho com imagens”, “sensibilidade à luz e som”, “visão de um triângulo onde os lados representavam pontos de vista diferentes”, “experiência vívida de estar em outro local (na faculdade)”) e abertos (“caixa de papelão se abria e se movia”, “alterações no padrão de madeira do armário”, “objetos se mexendo”), no equilíbrio (“sensação de falta de gravidade nas pernas”) e táteis (“o ato de se alimentar pareceu mais interessante que a comida em si mesma”).

Além disso, uma voluntária descreveu relaxamento muscular durante o experimento e outra relatou redução da dor da cólica menstrual. Mais de um terço dos participantes de cada grupo (33,33-37,50%) relatou que a experiência foi marcante ou intensa. Nos seguimentos subagudos e prolongados (D1-21), de forma geral os voluntários relataram aumento da disposição, do bem-estar, da clareza mental, do fluxo de ideias, e sensação de “estar mais observador”.

Os resultados para os efeitos subjetivos positivos relatados pelos voluntários e observados pelos pesquisadores estão resumidos na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7 – Efeitos subjetivos positivos relatados pelos voluntários e observados pelos pesquisadores durante a sessão experimental (agudos) e nos seguimentos de 1 e 7 (subagudos) e 21 (prolongados) dias.

Voluntário	Grupo	Efeitos positivos					
		Tranquilidade	Bem estar	Alterações perceptivas visuais	Efeitos marcantes/intensos	Outros efeitos	Efeitos sub agudos e prolongados
1	CBD+AY A	-	-	sim	não	-	-
3	CBD+AY A	-	-	-	não	-	-
4	CBD+AY A	sim	-	-	não	-	-
7	CBD+AY A	sim	-	sim	sim	-	-
9	CBD+AY A	sim	-	sim	sim	-	-
10	CBD+AY A	sim	sim	-	não	-	-
13	CBD+AY A	sim	sim	sim	sim	-	-
14	CBD+AY A	sim	sim	sim	pouco	-	-
16	CBD+AY A	sim	sim	sim	pouco	-	-
Porcentagem do grupo que relatou efeito		77,78%	44,44%	66,67%	33,33%	0,00%	0,00%
2	PLA+AYA	-	sim	sim	pouco	-	-
5	PLA+AYA	sim	sim	-	sim	-	-
6	PLA+AYA	sim	sim	sim	pouco	-	-
8	PLA+AYA	-	-	-	não	-	-
11	PLA+AYA	não/sim ¹	sim	sim	sim	Relaxamento muscular	Falta de vontade de ingerir álcool

							em festas (até D21); abertura, menos ansiedade, e bem-estar prolongado (3 a 6 meses) ²
12	PLA+AYA	sim	sim	não	sim	Redução da dor de cólica menstrual durante o experimento	-
15	PLA+AYA	sim	-	sim	não	-	-
17	PLA+AYA	não	sim	sim	pouco	-	-
Porcentagem do grupo que relatou efeito		62,50%	75,00%	62,50%	37,50%	50,00%	12,5%
Porcentagem da amostra total que relatou efeito		70,59%	58,82%	64,71%	35,29%	23,53%	17,65%

¹Voluntária relatou sentir as duas coisas ao longo do experimento.

²Relatado espontaneamente aos pesquisadores após o D21.

18.3. Personalidade (NEO-FFI)

As análises dessa variável foram realizadas com apenas 15 voluntários pois dois voluntários do grupo placebo (um do sexo masculino e outra do sexo feminino) tomaram uma dose de ayahuasca por conta própria em casa (ayahuasca comprada na Internet) 1-2 semanas após terem participado de suas sessões experimentais. Devido a esse fato, o acompanhamento deles foi interrompido e os dados não foram coletados após a ingestão dessa dose de ayahuasca.

Não houve efeitos significativos de Tempo ou na interação Tempo x Grupo em Neuroticismo, Extroversão, Conscienciosidade e Amabilidade (as médias e desvios padrões para todas as aferições se encontram no Anexo I). Em relação à Abertura, houve efeito significativo do Tempo $F(1; 24 = 5,749)$, $p = 0,25$, $\eta^2 = 0.192$ e na interação Tempo x Grupo $F(3; 24 = 3,595)$, $p = 0,028$, $\eta^2 = 0.310$. Na comparação entre os grupos, diferenças basais foram encontradas entre o grupo placebo+ayahuasca (média 31.60, DP = 4.45) e o grupo CBD+ayahuasca (média 37.75, DP = 4.92 $p = 0,025$). Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos no dia 21. Ao comparar os resultados da linha de base com o D21, os escores de Abertura à Experiência aumentaram de forma significativa (de 31,60 para 36,40, $p = 0,01$) no grupo de placebo+ayahuasca. Por outro lado, para o grupo CBD+ayahuasca houve queda não significativa na mesma variável (de 37,75 para 37,38). A Figura 18 abaixo demonstra os resultados.

Figura 18 – Resultados para os cinco traços de personalidades avaliados pelo NEO. Foi observado efeito no Tempo e da interação Tempo*Grupo. As diferenças foram encontradas no domínio de Abertura à Experiência quando comparados os grupos placebo e CBD na linha de base ($p = 0,025$, corrigido) e quando comparados o ponto basal com o D21 do grupo placebo (aumento, $p = 0,028$, corrigido) ($n = 15$).

19. Níveis dos alcaloides no plasma

Para confirmar que os voluntários ingeriram os alcaloides da ayahuasca, estes foram quantificados no plasma na linha de base e no fim da sessão experimental (390 min), quando os efeitos subjetivos agudos da ayahuasca já haviam cessado ou reduzido significativamente. Além dos voluntários 1 e 6 onde não foi possível fazer a coleta de sangue devido a problemas técnicos (dificuldade em puncionar a veia), os dados para os voluntários 5 e 7 (grupo placebo

e CBD, respectivamente) também estão ausentes nessa análise pois a quantidade de sangue coletada foi insuficiente para a análise. Portanto, a análise final incluiu 13 resultados.

Como esperado, todos os voluntários apresentaram níveis indetectáveis de todos os alcaloides na linha de base. Os valores médios e a variação (máxima e mínima) dos níveis plasmáticos dos alcaloides (em ng/mL) foram: DMT $1,65 \pm 1,35$, variação 0,0–4,3; harmina $8,52 \pm 12,38$, variação 0,7–40,6; THH $62,32 \pm 35,01$, variação 13,4–117,9; harmalina $1,31 \pm 0,50$, variação 0,8–2,1. Um teste T de Student não encontrou diferenças significativas entre os grupos no fim da sessão experimental. Os resultados dessa análise estão apresentados na Tabela 8 a seguir.

Tabela 8 – Valores médios e variação das concentrações dos quatro alcaloides da ayahuasca no sangue dos voluntários, em ng/mL.

Voluntário	DMT		HRM		HRL		THH	
	Basal	390 min	Basal	390 min	Basal	390 min	Basal	390 min
2	N.D.	1,2	N.D.	3,9	N.D.	0,8 ¹	N.D.	80,0
3	N.D.	0,7 ¹	N.D.	0,7 ¹	N.D.	0,8 ¹	N.D.	24,5
4	N.D.	N.D.	N.D.	0,7 ¹	N.D.	0,8 ¹	N.D.	23,2
8	N.D.	1,7	N.D.	3,2	N.D.	0,8 ¹	N.D.	76,0
9	N.D.	0,7 ¹	N.D.	0,7 ¹	N.D.	0,8 ¹	N.D.	13,4
10	N.D.	0,7 ¹	N.D.	0,7 ¹	N.D.	0,8 ¹	N.D.	42,7
11	N.D.	2,6	N.D.	40,6	N.D.	2,1	N.D.	61,1
12	N.D.	3,7	N.D.	25,9	N.D.	1,7	N.D.	116,6
13	N.D.	3,1	N.D.	17,0	N.D.	1,8	N.D.	93,1
14	N.D.	1,3	N.D.	2,1	N.D.	1,7	N.D.	56,6
15	N.D.	0,7 ¹	N.D.	1,9	N.D.	1,6	N.D.	27,4
16	N.D.	0,7 ¹	N.D.	1,6	N.D.	1,7	N.D.	77,6
17	N.D.	4,3	N.D.	11,7	N.D.	1,6	N.D.	117,9
Média		1,65		8,52		1,31		62,32
Desvio padrão		1,35		12,38		0,50		35,01

DMT: dimetiltriptamina; HRL: harmalina; HRM: harmina; N.D.: não detectado; THH: tetrahydroharmina (n = 13).

¹Valores próximos ao limite de detecção, onde foi registrada presença do analito na amostra, mas não há confiabilidade na concentração registrada.

20. Determinação dos alcaloides da ayahuasca

A Tabela 9 a seguir apresenta os resultados das análises de espectrometria de massas dos alcaloides da ayahuasca utilizada. A ayahuasca foi armazenada em um refrigerador (± 7 °C) e analisada em três pontos distintos (linha de base, 6 e 12 meses após início do experimento). Nessa tabela também se encontra a dose média de cada alcaloide considerando o peso médio dos voluntários. A dose média dos alcaloides presentes na ayahuasca ao longo dos 12 meses foi: DMT: 0,67 (0,45-1) mg/mL; harmina: 0,87 (0,3-1,5) mg/mL; THH: 0,38 (0,04-0,8) mg/mL; harmalina: 0,27 (0,03-0,57) mg/mL. A dose média administrada dos alcaloides considerando o peso médio dos voluntários (68 kg, ou seja, ingestão de 68 mL de ayahuasca) foi: DMT: 45,6 mg; harmina 59,2 mg; THH: 25,84 e harmalina: 18,36 mg.

Tabela 9 – Resultados da análise dos alcaloides da ayahuasca (em mg/mL) ao longo de 12 meses.

Alcaloides	DMT	HRM	THH	HRL
Dose média (variação) aya	0,67 (0,45-1,00)	0,87 (0,30-1,50)	0,38 (0,04-0,80)	0,27 (0,03-0,57)
Dose média (variação) alcaloides (peso médio 68 kg, dose 1 mL/kg)	45,6 (30,06-68,00)	59,2 (20,40- 102,00)	25,84 (2,72-54,40)	18,36 (2,04-38,80)

DMT: dimetiltriptamina; HRM: harmina; HRL: harmalina; THH: tetrahidroharmina.

21. Segurança e tolerabilidade

21.1. Relatos dos voluntários e observações dos pesquisadores

Assim como no caso dos efeitos positivos, nos dois grupos experimentais os voluntários também relataram efeitos negativos agudos e típicos da ayahuasca, como mal estar gastrointestinal e náusea (44,44-62,50%). Inesperadamente, embora o vômito seja um dos efeitos negativos mais comuns da ayahuasca descritos em estudos controlados, houve apenas um relato deste efeito durante o estudo (um voluntário no grupo placebo). A composição química específica da ayahuasca utilizada neste estudo, o café da manhã oferecido aos voluntários, ou uma maior sensibilidade gastrointestinal desse voluntário poderiam ser possíveis explicações para este achado. Apenas no grupo CBD houve relatos de sonolência (12,50%), o que poderia estar associado aos efeitos do CBD. Boca seca e sensação de embriaguez foram relatadas uma vez cada, sendo que esses dois relatos foram feitos no grupo placebo.

Dois voluntários relataram agitação no pico dos efeitos subjetivos da ayahuasca. Uma voluntária do grupo CBD descreveu que se sentiu “um pouco mais agitada” por pouco minutos. Um voluntário do grupo placebo ficou inquieto, aparentando dificuldade para se expressar, e descreveu desconforto e perguntou se seria possível interromper a experiência. Não vomitou, mas apresentou náusea. Relatou alterações perceptivas (visuais), mas não relatou seu conteúdo. Dois pesquisadores permaneceram com o voluntário por pedido dele. Esta reação disfórica durou aproximadamente 40 minutos, reduzindo gradativamente até o

final do experimento. Todos os efeitos negativos foram transitórios, e não houve necessidade de intervenção médica em nenhum dos casos.

A experiência negativa mais significativa do estudo foi um episódio transitório disfórico que incluiu agitação, confusão, ansiedade, dissociação/desrealização, e alterações visuais. No pico dos efeitos subjetivos da ayahuasca a voluntária (do grupo placebo) mostrou-se confusa, fazendo as mesmas perguntas várias vezes (“Estou atrapalhando o estudo?”, “Está tudo bem comigo?”). Pareceu levemente ansiosa e preocupada, e apresentou sinais leves/moderados de desrealização (não sabia mais o que era real, se as coisas existiam, se o laboratório existia, parecia “dentro de uma TV”) e despersonalização (não reconhecia os próprios atos, pensamentos ou o próprio corpo, distorção do tempo, estranheza consigo mesma). Descreveu uma visão do portão da casa dela de quando era criança, vendo “como se fosse com meus olhos de criança”, e depois “o portão foi se transformando em formas coloridas”. Três pesquisadores permaneceram com a voluntária durante a reação disfórica, que durou aproximadamente 40 minutos, reduzindo gradativamente até o final do experimento (especialmente após a voluntária alimentar-se). A voluntária se sentiu mais calma ao final do estudo, mostrando estar em condições de voltar para casa. No final da tarde a voluntária relatou por telefone estar tudo certo, e descreveu estar bem no seguimento de 24 horas.

Entretanto, embora tenha sido estressante para a voluntária, ela disse ter gostado de participar do experimento se sentia agradecida. Ademais, relatou mudanças permanentes e positivas, incluindo ausência de vontade de ingerir álcool em festas (até o D21), “mais abertura, menos ansiedade, menos receio de fazer as coisas” e bem-estar prolongado (3 a 6 meses após o estudo). Disse que foi uma das experiências mais importantes da vida dela e que, nas palavras dela, “mudou minha vida muito positivamente”, “cheguei aonde queria chegar”. Disse que iria tomar ayahuasca outra vez, mas em contexto ritual.

Dois voluntários relataram efeitos adversos nos seguimentos subagudos e prolongados (D0-14). Aproximadamente 5 h após o experimento (por volta das 18h), uma voluntária do grupo CBD (já em sua casa) relatou dor de cabeça no seguimento por telefone, possivelmente causada pela ingestão de ayahuasca mais cedo naquele dia. Por volta das 21h (8 h após o experimento), devido à intensidade da dor de cabeça ela tomou 300 mg de ibuprofeno por conta própria (sem consultar os pesquisadores). Trinta minutos depois, ficou enjoada e vomitou. Esta reação poderia estar relacionada a uma maior sensibilidade gastrointestinal produzida pela ayahuasca, que poderia aumentar os efeitos gastrointestinais do ibuprofeno (embora a voluntária não tenha relatado tais efeitos durante o experimento). Outra

possibilidade é a de uma interação entre níveis residuais de alcaloides da ayahuasca e o ibuprofeno (embora tais níveis sejam baixos ou inexistentes). No D7, uma voluntária do grupo placebo relatou estar mais desatenta, mas sem prejuízos no trabalho e cotidiano.

Os resultados para os efeitos subjetivos negativos relatados pelos voluntários e observados pelos pesquisadores estão resumidos na Tabela 10 abaixo.

Tabela 10 – Efeitos subjetivos negativos relatados pelos voluntários e observados pelos pesquisadores.

Voluntário	Grupo	Efeitos negativos								
		Mal estar gastrointestinal ou náusea	Vômito	Sonolência	Confusão	Ansiedade	Agitação	Dissociação	Outros efeitos	Efeitos sub agudos e prolongados
1	CBD+AYA	não	não	sim	não	não	sim	não	-	-
3	CBD+AYA	sim	não	sim	não	não	não	não	-	-
4	CBD+AYA	sim	não	sim	não	não	não	não	-	-
7	CBD+AYA	sim	não	-	não	não	não	não	-	-
9	CBD+AYA	não	não	-	não	não	não	não	-	-
10	CBD+AYA	não	não	não	não	não	não	não	-	-
13	CBD+AYA	não	não	não	não	não	não	não	-	Dor de cabeça (D0)
14	CBD+AYA	sim	não	não	não	não	não	não	-	-
16	CBD+AYA	não	não	não	não	não	não	não	-	-
Porcentagem do grupo que relatou efeito		44,44%	0,00%	33,33%	0,00%	0,00%	11,11%	0,00%	0,00%	11,11%
2	PLA+AYA	sim	não	não	não	não	não	não	-	Falta de atenção (D7)
5	PLA+AYA	não	não	não	não	não	não	não	Boca seca	-
6	PLA+AYA	não	não	não	não	não	não	não	-	-
8	PLA+AYA	sim	não	não	não	não	não	não	Sensação de embriaguez	-
11	PLA+AYA	sim	sim	não	sim	sim	sim	sim	-	-
12	PLA+AYA	sim	não	não	não	não	não	não	-	-
15	PLA+AYA	não	não	não	não	não	não	não	-	-
17	PLA+AYA	sim	não	não	não	não	sim	não	-	-
Porcentagem do grupo		62,50%	12,50%	0,00%	12,50%	12,50%	25,00%	12,50%	25,00%	12,50%

que relatou efeito									
Porcentagem da amostra total que relatou efeito	52,94%	5,88%	17,65%	5,88%	5,88%	17,65%	5,88%	11,70%	11,70%

21.2. Enzimas hepáticas

Não foi possível coletar sangue de dois voluntários (1 do grupo placebo e 1 do grupo CBD, voluntários 6 e 1 respectivamente) devido a problemas técnicos (dificuldade em puncionar a veia). Portanto, a amostra final incluiu duas análises (basal e 390 min) de 15 voluntários (total 30 análises). Destas, 23 análises (76%) estavam dentro dos valores normativos. Das 7 análises fora do padrão, 4 foram no basal e 3 no ponto de 390 min. Ao todo, 5 voluntários apresentaram valores fora da normalidade nessa análise, o que corresponde a 29% da amostra total. As análises fora do padrão de normalidade não apresentaram desvio grande o suficiente para caracterizar danos hepáticos: no ponto basal, o voluntário 3 apresentou bilirrubinas indiretas e totais nos valores de 1,10 e 1,38 mg/dL, respectivamente (valores normativos $< 0,9$ e $< 1,2$ mg/dL, respectivamente), a voluntária 4 apresentou TGP de 41,35 u/L (valor normativo < 41 u/L), a voluntária 5 apresentou TGO de 49,30 u/L (valor normativo < 38 u/L), e a voluntária 14 apresentou GammaGT de 2,32 u/L (valor normativo entre 7 e 32 u/L). No ponto de 390 min, o voluntário 3 apresentou bilirrubinas indiretas e totais nos valores de 1,59 e 1,97 mg/dL, respectivamente, GammaGT no valor de 34,94 u/L e TGO no valor de 41,85 u/L. A voluntária 13 apresentou bilirrubinas indiretas e totais de 0,96 e 1,21 mg/dL, respectivamente, e a voluntária 14 apresentou GammaGT no valor de 6,84 u/L.

Esse dados indicam que tanto a ayahuasca sozinha como sua combinação com o CBD foram bem tolerados do ponto de vista hepático. Os resultados da linha de base e do fim da sessão experimental (390 min) estão apresentados no Anexo J.

21.3. Variáveis cardiovasculares

Para a frequência cardíaca encontramos um efeito do Tempo: $F(7; 105) = 6,201$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,293$. As diferenças (aumento) foram encontradas entre os pontos 90 min e 330 min, 90 min e 390 min e 130 min e 330 min. Nenhum efeito da interação Tempo*Grupo foi encontrado. Os voluntários 2, 8 e 17 apresentaram taquicardia (frequência cardíaca acima de 100 bpm) na linha de base, com valores de 104, 106 e 127 bpm, respectivamente. No ponto de 90 min a voluntária 8 apresentou taquicardia no valor de 102 bpm. Nos pontos de 180 e 210 min, o voluntário 17 apresentou taquicardia no valor de 111 e 104 bpm, respectivamente. No ponto de 330 min os voluntários 8 e 17 apresentaram taquicardia nos valores de 105 e 110

bpm, respectivamente. No total, 3 dos 17 voluntários apresentaram taquicardia, representando 17% da amostra. Em todos os casos após a o basal, a taquicardia foi moderada (variação de 102-111 bpm) e transitória (minutos).

Para a pressão arterial sistólica, um efeito do Tempo foi encontrado: $F(7; 105 = 5,733)$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,277$. As diferenças (redução) foram encontradas entre os pontos basal e 390 min, 180 e 390 min, 210 e 330 min e 210 min e 390 min. Nenhum efeito da interação Tempo*Grupo foi encontrado. Para a pressão arterial diastólica, encontramos um efeito do Tempo: $F(7; 105 = 3)$, $p = 0,007$, $\eta^2 = 0,167$. As diferenças (aumento) foram encontradas entre os pontos basal e 180 min. Nenhum efeito da interação Tempo*Grupo foi encontrado. Na linha de base o voluntário 17 apresentou hipertensão ($>140/90$ mmHg): 144/75 mmHg. No ponto de 90 min os voluntários 6 e 7 apresentaram hipertensão: 157/85 e 144/93 mmHg, respectivamente. No ponto de 130 min os voluntários 12 e 13 apresentaram hipertensão: 137/92 e 136/98 mmHg, respectivamente. No ponto de 180 min os voluntários 12 e 16 apresentaram hipertensão: 138/95 e 146/93 mmHg, respectivamente. No ponto de 210 min os voluntários 6, 7, 11 e 12 apresentaram hipertensão: 160/100, 138/93, 118/105 e 152/96 mmHg, respectivamente. No ponto de 270 min o voluntário 7 apresentou hipertensão: 143/92 mmHg. No ponto de 330 min os voluntários 6 e 7 apresentaram hipertensão: 140/93 e 142/92 mmHg, respectivamente. No ponto de 390 min o voluntário 7 apresentou hipertensão: 110/92 mmHg. No total, 7 dos 17 voluntários apresentaram hipertensão, representando 41% da amostra. Em todos os casos após a o basal, a hipertensão foi moderada (variação de 140-160/92-105 mmHg) e transitória (minutos). Somente no ponto da linha de base do voluntário 17 a hipertensão e a taquicardia foram registradas simultaneamente.

Dessa forma, tanto a ayahuasca sozinha como sua combinação com o CBD parecem ter sido bem tolerados do ponto de vista cardiovascular. A Figura 18 a seguir apresenta as médias para pressão arterial e frequência cardíaca nos dois grupos. Os valores exatos e desvios padrões podem ser encontrados no Anexo K.

Figura 19 – Resultados das variáveis cardiovasculares. Foi observado efeito no Tempo (mas não no Grupo ou da interação Tempo*Grupo) para frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica. Para frequência cardíaca, as diferenças (aumento) foram encontradas entre o ponto de 90 min e os pontos de 330 e 390 min, e entre o ponto de 130 min e o de 330 min ($p < 0,001$, corrigido); para pressão arterial sistólica, as diferenças (redução) foram encontradas entre o ponto basal e o ponto de 390 min, entre o ponto de 180 min e o de 390 min, e entre o ponto de 210 min e os de 330 e 390 min ($p < 0,001$, corrigido); para pressão arterial diastólica, as diferenças (aumento) foram encontradas entre o ponto basal e o ponto de 180 min ($p = 0,007$, corrigido) ($n = 17$).

DISCUSSÃO

Esse foi o primeiro estudo a administrar CBD juntamente com um alucinógeno serotoninérgico (ayahuasca/DMT) em seres humanos. Ao contrário da nossa hipótese, não foram encontrados efeitos significativos da ayahuasca, CBD, ou da combinação das duas substâncias nas variáveis relacionadas à cognição social: variável principal (REFE) e secundária (TEM). Efeitos significativos foram observados apenas no fator Tempo nos tempos de reação dos testes. Como esperado, a ayahuasca produziu efeitos alucinógenos/psicodélicos típicos durante a sessão experimental (relatos/observações, VAMS). Entretanto, não foram encontradas evidências de que o CBD tenha reduzido os efeitos alucinógenos/psicodélicos da ayahuasca. Assim como no caso das variáveis relacionadas à cognição social, efeitos significativos nos quatro fatores da VAMS foram observados apenas no fator Tempo. Ao contrário das nossas hipóteses, a ayahuasca sozinha não aumentou as pontuações de ansiedade no pico de seus efeitos subjetivos e, portanto, não podemos afirmar que o CBD exerceu qualquer efeito sobre esta medida. Por outro lado, nossa hipótese de que a ayahuasca exerceria efeitos agudos ansiolíticos foi confirmada, embora não tenhamos observado diferenças entre grupos (apenas no fator Tempo nos dois grupos). Corroborando uma de nossas hipóteses, observamos um efeito significativo de aumento no traço de Abertura à Experiência no grupo placebo + ayahuasca, mas curiosamente não no grupo CBD + ayahuasca (NEO).

Quanto à segurança e tolerabilidade, mal estar gastrointestinal, alterações perceptivas visuais e aumento leve/moderado da pressão sanguínea e frequência cardíaca foram os efeitos mais comuns. Apesar disso, os efeitos colaterais foram transitórios e de fácil manejo, e eram esperados tendo como base estudos clínicos anteriores que envolveram a administração de ayahuasca (Riba et al., 2001, 2003, 2006; dos Santos et al., 2011, 2012; Sanches et al., 2016; Palhano-Fontes et al., 2019; Rocha, 2020). Não foram notadas alterações clinicamente significativas nos níveis das enzimas hepáticas, indicando segurança do ponto de vista hepático da ayahuasca e da interação entre as duas substâncias. De forma geral, os voluntários apreciaram a oportunidade de participar do experimento mesmo em casos em que a experiência foi intensa em termos emocionais ou houve desconforto durante a sessão experimental. Todos os voluntários participaram de suas sessões experimentais, não havendo caso de reação adversa grave que causasse a retirada do voluntário do estudo. Discutiremos a seguir os resultados de cada variável.

22. Cognição social

Os resultados da tarefa de REFE se mostraram em acordo com o do último estudo feito pelo nosso grupo (Rocha, 2020). No primeiro estudo, a tarefa de REFE foi aplicada durante os efeitos agudos da ayahuasca ou placebo e 1, 7, 14, 21 dias e 3 meses após a sessão experimental. Assim como no presente estudo, não foram encontrados efeitos significativos na acurácia geral e de cada emoção e os efeitos significativos foram encontrados apenas na redução do tempo de reação durante a tarefa, provavelmente causados por aprendizagem e habituação aos testes. O mesmo fato ocorreu no TEM, onde não foram encontrados efeitos significativos para acurácia da empatia cognitiva e intensidade da empatia afetiva, mas sim para redução dos tempos de reação (Anexo G). Também se pode notar que o reconhecimento de faces de alegria e surpresa atingiu um efeito teto (ou limite) em termos de acurácia (Anexo F), replicando achados anteriores de nosso grupo para essa tarefa (Rocha, 2020). Esse fato pode ser explicado pelo alto nível educacional de nossa amostra. Apesar de ser uma habilidade inata e universal, há evidências que indicam que as características sociodemográficas, como o nível educacional, influenciam a habilidade de reconhecer emoções em expressões faciais (Cassis, 2019). Tendo em vista que a maior parte dos voluntários eram universitários, a tarefa pode ter sido demasiadamente fácil para nossa amostra especificamente.

Como notado em uma revisão de nosso grupo sobre os efeitos dos alucinógenos serotoninérgicos no REFE, os achados entre os estudos são inconsistentes (Rocha et al., 2019). Em dois estudos prévios, a psilocibina e o LSD causaram uma redução no reconhecimento apenas de emoções de medo (Schmidt et al., 2013; Dolder et al., 2016). Por outro lado, outros dois estudos com essas mesmas substâncias não observaram efeitos significativos (Mueller et al., 2017; Grimm et al., 2018). Todos esses estudos fizeram uso de amostras com voluntários saudáveis, que não apresentam vieses ou déficits na cognição social, o que pode ter dificultado a manifestação de resultados significativos (Schmidt et al., 2013; Dolder et al., 2016; Mueller et al., 2017; Grimm et al., 2018; Rocha, 2020). Por outro lado, outros dois estudos abertos feitos com pacientes com depressão resistente ao tratamento (Roseman et al., 2017; Stroud et al., 2018) também não observaram resultados significativos para acurácia no reconhecimento de emoções. Entretanto, em um dos estudos foi observado

aumento na resposta na amígdala direita para faces neutras, de medo e alegria, efeito que foi preditivo de reduções nos sintomas depressivos depois da administração de psilocibina (Roseman et al., 2017).

Três trabalhos publicados em cinco artigos anteriores avaliaram os efeitos da administração de CBD na cognição social (Fusar-Poli et al., 2009, 2010; Bhattacharyya et al., 2010; Hindocha et al., 2015; Arndt & de Wit, 2017). Os resultados contraditórios na cognição social se repetem com a administração de CBD, como descrito em outra revisão publicada pelo nosso grupo que avaliou os resultados desses artigos (Rossi et al., 2020). Em um desses estudos a administração de CBD vaporizado (16 mg) aumentou de forma modesta a acurácia no reconhecimento de todas as emoções testadas na intensidade de 60% (Hindocha et al., 2015). Já nos outros trabalhos publicados, a administração de CBD (em doses de 300, 600 e 900 mg) pela via oral não causou alterações nos resultados das tarefas de reconhecimento de emoções (Fusar-Poli et al., 2009, 2010; Bhattacharyya et al., 2010; Arndt & de Wit, 2017). O CBD parece possuir grande variabilidade em termos farmacocinéticos dependendo de características individuais de absorção, metabolismo e via de administração (Nadulski et al., 2005a; Haney et al., 2016; Arndt & de Wit, 2017). De fato, a literatura indica grande variação para T_{MAX} plasmático após administração oral de CBD, variando de 2 a 6 horas (média de 3 horas) (Nadulski et al., 2005a; Haney et al., 2016). Arndt & de Wit (2017) esperaram 2.5 horas após a administração de CBD oral antes de realizar suas aferições, e ainda assim não encontraram resultados significativos para qualquer uma das doses testadas (300, 600 e 900 mg). Apesar disso, não podemos descartar a possibilidade de que os resultados relacionados à administração do CBD sem influência da ayahuasca (ponto de 90 min) não tenham sido significativos porque a substância ainda não se apresentava nas concentrações plasmáticas máximas nessa aferição.

Tendo em vista esses e os nossos resultados para a administração de CBD e de alucinógenos serotoninérgicos no reconhecimento de emoções, continuamos sem uma visão clara sobre os efeitos dessas substâncias nessa faceta da cognição social. A grande heterogeneidade dos artigos citados (drogas, doses, vias de administração, populações avaliadas, tarefas de reconhecimento de emoções etc.), juntamente com o fato de terem sido utilizadas amostras relativamente pequenas provavelmente contribuíram para a falta de consenso entre esses trabalhos. Os alucinógenos serotoninérgicos e o CBD parecem ter potencial para modular o reconhecimento de emoções, mas ao que parece os efeitos possuem magnitude pequena e/ou são mais evidentes em determinados contextos, populações e

paradigmas de estudo (Rocha et al., 2019; Rossi et al., 2020). Também é possível que o CBD simplesmente não exerça efeitos significativos no REFE.

Observamos resultados similares para a empatia. Apesar de estudos anteriores terem demonstrado aumento da empatia afetiva sob o efeito do LSD e da psilocibina, não encontramos os mesmos resultados (Dolder et al., 2016; Pokorny et al., 2017; Mason et al., 2019). Este foi o primeiro estudo a traduzir e aplicar o TEM na população brasileira, e o primeiro a medir a empatia após a administração de ayahuasca. Embora seja possível que a ayahuasca simplesmente não exerça efeitos significativos na empatia, o alto nível educacional também poderia dificultar a manifestação de diferenças significativas no teste, e novamente podemos estar observando um efeito de aprendizagem com as reduções nos tempos de reação.

Tendo em vista que o efeito terapêutico de substâncias utilizadas para o tratamento de transtornos mentais pode estar associado a mudanças na cognição social (Pringle & Harmer, 2015; Sabino, Chagas & Osório, 2016), ainda são necessários mais estudos controlados com maiores amostras para desvendar a ação dessas substâncias no reconhecimento de expressões faciais de emoções e na empatia. Por fim, também não podemos excluir a possibilidade de que talvez a composição química da ayahuasca produza efeitos diferentes comparado com moléculas isoladas (DMT, LSD ou psilocibina).

23. Avaliações subjetivas

De acordo com os nossos resultados, não houve efeito evidente do CBD nos efeitos subjetivos da ayahuasca. Os resultados da VAMS demonstraram efeito ansiolítico da administração de ayahuasca, com ou sem CBD. Efeitos ansiolíticos da ayahuasca foram relatados em estudos observacionais de consumidores rituais de ayahuasca (Silveira et al., 2005; Bouso et al., 2012; Uthaug et al., 2018; Ona et al., 2019; Jiménez-Garrido et al., 2020). Um estudo controlado com placebo com consumidores de ayahuasca em rituais (Dos Santos et al., 2007) também relatou efeitos ansiolíticos. Ademais, em estudos abertos (Osório et al., 2015; Sanches et al., 2016) e em um controlado (Palhano-Fontes et al., 2019) em pacientes com depressão resistente ao tratamento foram observados efeitos antidepressivos e ansiolíticos rápidos (horas) e duradouros (7-21 dias) após dose única de ayahuasca. Efeitos ansiolíticos também foram observados com a administração de outros alucinógenos serotoninérgicos (Fuentes et al., 2020; Reiff et al., 2020). Curiosamente, esses resultados não foram replicados no estudo anterior feito pelo nosso grupo com administração de ayahuasca ou placebo (Rocha, 2020). A diferença na composição da ayahuasca poderia explicar tal

diferença. No estudo de Rocha (2020) a dose média por peso de DMT no foi de 109,36 mg, enquanto no presente estudo foi de 45,6 mg. Talvez doses baixas de DMT sejam ansiolíticas e doses mais altas não (podendo inclusive ser ansiogênicas). Por outro lado, tanto a dose média do estudo de Rocha como a observada no presente estudo estão dentro dos valores das doses antidepressivas e ansiolíticas nos estudos de Sanches et al. (2016; 128,00 mg) e Palhano-Fontes et al. (2019; 25,77 mg). Outra possível explicação poderia ser o pequeno tamanho da amostra no estudo de Rocha ($n = 20$), onde qualquer variação nos dados poderia influenciar os resultados.

Não foram encontradas interações entre o CBD e a ayahuasca no fator *ansiedade* da VAMS, sugerindo que os efeitos observados foram produzidos pela ayahuasca. Ademais, não foram observados efeitos do CBD sozinho nesta variável (ponto de 90 min). Uma possível explicação poderia ser a dose de CBD utilizada. A dose utilizada no presente estudo (600 mg) é descrita na literatura juntamente com doses mais elevadas (até 1500 mg pela via oral) como tendo potencial antipsicótico (Zuardi et al, 1995, 2006; Hallak et al, 2010; Leweke et al., 2012, revisados em Zuardi et al., 2012). A administração de 600 mg de CBD pela via oral reduziu a ansiedade indexada pela VAMS entre 90 e 130 min após sua administração em voluntários com ansiedade social (Bergamaschi et al., 2011), mas não em voluntários saudáveis (Martin-Santos et al., 2012). As doses descritas com potencial ansiolítico costumam ser mais baixas, entre 300 e 400 mg pela via oral (Zuardi et al., 1993, Crippa et al., 2004; 2011, revisados em Zuardi et al., 2017). Ademais, a literatura aponta para uma resposta à administração de CBD em forma de “U” invertido, onde doses próximas de 300 mg possuem efeito ansiolítico, e doses maiores possuem efeito sedativo e antipsicótico (Zuardi et al., 2017; Linares et al., 2019). Entretanto, também não encontramos evidência de efeito sedativo do CBD no presente estudo.

No caso da ayahuasca, encontramos uma redução nas pontuações do fator *sedação* da VAMS após sua administração, embora não tenham sido observadas diferenças entre grupos. Estudos prévios envolvendo administração de ayahuasca não encontraram efeitos no fator *sedação*, mas sim efeitos estimulantes (Riba et al., 2001; dos Santos et al., 2011; dos Santos et al., 2012). Embora um aumento de sedação não tenha sido observado no estudo de Rocha (2020), sonolência foi relatada por um voluntário. Por outro lado, outros voluntários relataram falta de sono, estado aumentado de alerta e atenção, o que também observamos em nosso estudo, especialmente após o pico de efeitos subjetivos. No presente estudo, relatos de sonolência foram observados somente em voluntários do grupo CBD (3 voluntários, 12,50%). Sabe-se que a sonolência é um dos principais efeitos do CBD (Zuardi, 2008; Crippa et al.,

2010; Bergamaschi et al., 2011; Zhornitsky & Potvin, 2012; Robson, 2014; McGuire et al., 2018; Thiele et al., 2018; dos Santos et al., 2020). Entretanto, não foram encontrados efeitos sedativos somente do CBD no ponto de 90 min. Como no estudo Rocha (2020), as condições ambientais do experimento (ambiente calmo, com poucos estímulos e meia luz, experimentos realizados pela manhã) podem ter facilitado o efeito de sonolência em alguns casos.

Já no fator *deterioração cognitiva* da VAMS, replicamos achados do estudo de Rocha (2020), onde foram observadas reduções significativas entre os pontos onde o efeito subjetivo da ayahuasca esteve mais intenso e o final da sessão experimental, quando os efeitos da ayahuasca já haviam recedido. Tanto no estudo de Rocha (2020) como no presente estudo observamos um aumento de efeitos negativos no pico dos efeitos (“raciocínio difícil”, “incapaz”, “desajeitado”, “confuso”, “fraco”, “apático”, “retraído”), que dão lugar a efeitos positivos (“perspicaz”, “capaz”, “ágil”, “com ideias claras”, “forte”, “dinâmico”, “sociável”) ao longo da sessão experimental. As pontuações dessa variável voltaram a ser próximos e indiferentes estatisticamente dos níveis basais, demonstrando que os efeitos negativos na cognição se manifestam apenas durante os efeitos agudos da ayahuasca, com ou sem CBD. Além disso, não foram encontrados efeitos do CBD ou da interação entre as duas substâncias nessa variável, sugerindo que os efeitos observados foram produzidos pela ayahuasca.

O fator *desconforto* da VAMS segue um padrão parecido, com diferença significativa de redução encontrada entre o pico da experiência e o penúltimo ponto de aferição. Não foram encontrados significativos nessa variável no estudo de Rocha (2020). Entretanto, tanto naquele estudo como neste, alguns voluntários tiveram experiências intensas e/ou confusas no pico dos efeitos subjetivos da ayahuasca, gradativamente reduzindo ao longo da sessão experimental, indicando novamente desconforto presente somente durante os efeitos agudos da ayahuasca, com ou sem CBD. O fato de a ayahuasca causar efeitos colaterais fisiológicos como desconforto gastrointestinal e vômito provavelmente contribuíram no surgimento desses resultados.

Como apresentado nesse trabalho, o CBD é uma substância que possui diversos mecanismos de ação, que podem agir simultaneamente no corpo humano e que vão além da sua influência no sistema endocanabinoide (vide Tabela 4). Estudos pré-clínicos anteriores apontam para uma possível influência dessa substância no sistema serotoninérgico como agonista 5HT_{1A}, agonista parcial 5HT_{2A} e antagonista 5HT_{3A} (Russo et al., 2005; Yang et al., 2010). Apesar disso, não ocorreu influência dessa substância em nenhuma variável subjetiva ou de cognição social. De acordo com nossos resultados, parece que a ação do CBD nesses receptores resulta em alterações funcionais de pequena magnitude (as quais nossos

instrumentos de avaliação foram incapazes de detectar) ou inexistentes. Apesar disso, CBD demonstrou em um estudo anterior ser capaz de alterar os efeitos subjetivos da cetamina, que age primariamente como antagonista NMDA (Hallak et al., 2010). Nesse estudo foi verificado aumento da subescala de ativação da BPRS e tendência à redução da despersonalização causada pela cetamina após administração de CBD (600 mg) em relação ao placebo (Hallak et al., 2010). Em conjunto, essas evidências sugerem que os efeitos antipsicóticos do CBD estão relacionados com a modulação do sistema glutamatérgico em humanos, e não do serotoninérgico (ao menos em relação ao receptor 5-HT_{2A}). Entretanto, os achados do presente estudo e do estudo com cetamina citado são preliminares e baseados em amostras pequenas, sendo necessárias mais investigações no assunto para chegar-se a conclusões sólidas. Ademais, a literatura científica indica que são os antagonistas 5HT_{2A} que possuem capacidade para reduzir ou extinguir os efeitos subjetivos causados por alucinógenos serotoninérgicos, sendo que as evidências apontam para o CBD como agonista parcial nesses receptores (Vollenweider et al. 1998; Franklin & Carrasco, 2013; Schmid et al. 2015; Preller et al. 2016, 2017).

Quanto à personalidade, uma revisão sistemática recente sugeriu que alucinógenos psicodélicos podem induzir mudanças nos traços de personalidade, como Abertura à experiência e Autotranscendência (Bouso et al., 2018). Especificamente, em uma análise agrupada de dois ensaios controlados com placebo envolvendo a administração de doses únicas e múltiplas de psilocibina a voluntários saudáveis, um aumento significativo no fator de Abertura à Experiências do NEO foi observado 14 meses após uma sessão de alta dose de psilocibina (MacLean et al., 2011). Em outro estudo recente aberto envolvendo duas doses de psilocibina para pacientes com depressão resistente ao tratamento, aumentos significativos na Abertura e Extroversão e diminuições significativas no Neuroticismo foram observados no acompanhamento de três meses (Erritzoe et al., 2018). Apesar disso, outros estudos não encontraram efeitos significativos de aumento da Abertura à Experiência após administração de psilocibina (Griffiths et al., 2006; Barrett et al., 2020) e LSD (Schmid and Liechti, 2017). Em relação à ayahuasca, estudos observacionais de usuários de ayahuasca em rituais relataram aumentos na Abertura (Barbosa et al., 2016) e Autotranscendência (um traço de personalidade relacionado à Abertura) após o uso contínuo (Bouso et al., 2012).

Curiosamente, a associação da ayahuasca com o CBD nesse estudo causou um leve declínio nos escores de Abertura, enquanto a associação de placebo com ayahuasca aumentou significativamente a mesma variável, o que é um resultado curioso. Embora, até onde sabemos, não haja evidências na literatura científica de que o CBD tenha algum efeito sobre

os traços de personalidade, nossos resultados indicam que ele pode ter inibido os efeitos da ayahuasca sobre a personalidade por um mecanismo desconhecido. Por outro lado, é possível que aumentos nesta característica não tenham sido verificados porque o grupo CBD mais ayahuasca teve escores maiores de Abertura na linha de base, indicando que esses voluntários já possuíam esse traço acima da média antes de qualquer intervenção. Isso pode ter inibido o efeito da ayahuasca nesta variável devido a um efeito teto. Estudos com amostras maiores são necessários para se confirmar a possível influência do CBD nos efeitos da ayahuasca e outros alucinógenos serotoninérgicos na personalidade.

24. Níveis dos alcaloides

A análise dos alcaloides no plasma dos voluntários confirmou a presença das substâncias da ayahuasca 300 minutos após sua administração, indicando que os voluntários ingeriram e absorveram os alcaloides. Além da confirmação dos alcaloides no plasma, os níveis dos alcaloides aferidos na ayahuasca utilizada nesse estudo estão todos dentro dos padrões esperados de acordo com aferições feitas anteriormente (Callaway et al., 1999; Riba 2001; Riba et al., 2003, 2006; dos Santos et al., 2011, 2012; Sanches et al., 2016; Palhano-Fontes et al., 2019; Rocha, 2020) (vide Tabelas 1, 2, 8 e 9).

Callaway et al. (1999) relataram uma C_{MAX} de $15,8 \pm 4,4$ ng/mL e uma T_{MAX} de $107,5 \pm 32,5$ min para uma dose de 0,46 mg/kg de DMT, e Riba et al. (2003) relataram valores de C_{MAX} de 12,14 ng/mL e 17,44 ng/mL para doses de 0,6 e 0,85 mg/kg de DMT respectivamente, com T_{MAX} de 1,5 horas para as duas doses. O valor médio e a variação (máxima e mínima) dos níveis plasmáticos de DMT no presente estudo foi $1,65 \pm 1,35$ ng/mL (variação 0,0–4,3). Embora a dose média de DMT administrada tenha sido similar a esses estudos (0,67 mg/kg; variação 0,45–1,00), tendo em vista os resultados desses estudos anteriores onde as concentrações máximas de DMT no plasma são atingidas aproximadamente 90 a 110 minutos após ingestão, é esperado que os valores aferidos 300 minutos após ingestão estejam bem abaixo das concentrações máximas encontradas por outros autores (Callaway et al., 1999; Riba et al., 2003). Por outro lado, os valores encontrados no presente estudo para a DMT e harmalina (1,65 e 1,31 ng/mL respectivamente) são similares aos valores médios aproximados (inspeção visual dos gráficos) descritos 5 horas após administração de ayahuasca (2,8 e 1,0 ng/mL respectivamente) (Riba et al., 2003). Já os valores para a THH foram mais elevados em nosso estudo (62,32 ng/mL), tendo sido relatada anteriormente concentração de 21,6 ng/mL (Riba et al., 2003). Os valores para harmina se

apresentaram abaixo dos limites de detecção para a maioria dos voluntários no estudo anterior, possivelmente pela rápida metabolização deste alcaloide. Esse fato fez com que não fosse possível determinar a curva farmacocinética para esse composto.

As variações observadas nas concentrações dos alcaloides no plasma podem refletir a variação ao longo do tempo dos alcaloides da ayahuasca e diferenças individuais de metabolismo, embora não tenha sido encontradas diferenças entre grupos. De fato, podemos observar que em um dos voluntários do grupo CBD a avaliação dos alcaloides no fim do experimento não apresentou níveis detectáveis de DMT no plasma. É possível que as variações nas características individuais de metabolismo tenham sido a causa desse resultado. Outro fator que poderia explicar esses dados é a presença do CBD. Embora não tenham sido observadas diferenças significativas entre grupos na cognição social, efeitos subjetivos e fisiológicos, alguma interação sutil a nível farmacocinético (CYPs) poderia ocorrer. Mais estudos são necessários para explorar esta possibilidade.

25. Segurança e tolerabilidade

De forma geral a administração de ayahuasca com ou sem CBD foi bem tolerada. Os efeitos colaterais mais comuns encontrados nesse trabalho foram mal estar gastrointestinal (verificado em 52,94% da amostra), sonolência, agitação (verificados em 17,65% da amostra), vômito e dissociação (verificados em 5,88% da amostra, na mesma voluntária), replicando quase que inteiramente os efeitos adversos registrados no último estudo feito pelo nosso grupo (Rocha, 2020). Curiosamente, embora o vômito normalmente seja um dos efeitos colaterais mais comuns da administração de ayahuasca, só ocorreu em uma voluntária no presente estudo. É possível que a variação nos alcaloides da ayahuasca possa explicar tais efeitos, embora os níveis dos alcaloides da ayahuasca no presente estudo estejam dentro dos valores de outros estudos onde o vômito ocorreu (Callaway et al., 1999; Riba 2001; Riba et al., 2003, 2006; dos Santos et al., 2011, 2012; Sanches et al., 2016; Palhano-Fontes et al., 2019; Rocha, 2020). O café da manhã oferecido aos voluntários ou diferenças individuais na sensibilidade gastrointestinal aos alcaloides da ayahuasca poderiam ser possíveis explicações para este achado. Outra possibilidade seria a de que a presença do CBD em parte da amostra tenha reduzido a ocorrência do vômito, uma vez que essa substância possui propriedades antieméticas (Parker et al., 2011). De fato, a ocorrência do vômito foi em uma voluntária do grupo placebo. Tendo em vista que a administração de CBD com ayahuasca parece ser segura e não altera os efeitos benéficos da ayahuasca, é possível que o CBD possa vir a ser utilizado

para reduzir a ocorrência de vômito em combinação com a ayahuasca. Estudos futuros são necessários para verificar essa possibilidade e determinar as doses ótimas para essa finalidade.

O efeito negativo mais grave observado foi uma reação disfórica com sintomas de agitação, ansiedade, confusão e dissociação/desrealização. Experiências transitórias de ansiedade, disforia e confusão foram descritas em outros estudos com ayahuasca (Riba et al., 2001; Rocha, 2020). A intensidade desses efeitos foi leve a moderada, não havendo necessidade de intervenção médica ou qualquer prejuízo permanente à voluntária. Ademais, a voluntária descreveu efeitos positivos prolongados após esta experiência. Estudos futuros devem pesquisar o impacto positivo de experiências difíceis com alucinógenos/psicodélicos.

Durante o seguimento, uma voluntária relatou cefaleia (D1) e outra relatou estar com falta de atenção (D7). Com exceção dos efeitos registrados no acompanhamento, os efeitos colaterais registrados se resolveram até o fim da sessão experimental sem necessidade de intervenção médica ou administração de qualquer medicamento. Todos esses efeitos adversos eram esperados e foram verificados em trabalhos anteriores (Riba 2001; Riba et al., 2003; dos Santos et al., 2011, 2012; Sanches et al., 2016; Palhano-Fontes et al., 2019; Rocha, 2020)

Encontramos também efeitos significativos no fator Tempo nas variáveis cardiovasculares, onde houve aumento da pressão arterial diastólica e da frequência cardíaca, bem como hipertensão e taquicardia em alguns dos voluntários (verificados em 41 e 17% da amostra, respectivamente). Também foi observada uma redução da pressão arterial sistólica no fim da sessão experimental em relação ao ponto basal e ao pico dos efeitos da ayahuasca. Os valores basais podem sugerir certa apreensão/ansiedade antes do experimento. Como os maiores valores dessa variável foram observados no pico dos efeitos da ayahuasca, essa redução ao final do experimento sugere o aumento desta variável neste pico. Não foram observadas diferenças entre grupos. Assim como com os outros efeitos adversos registrados, esse aumento transitório das variáveis cardiovasculares já foi verificado outras vezes na literatura científica avaliando a administração de ayahuasca a voluntários saudáveis (Riba et al., 2003; dos Santos et al., 2011; dos Santos et al., 2012). Por outro lado, há estudos anteriores que não verificaram resultados significativos nessas variáveis (Riba et al., 2001; Rocha, 2020).

Com relação este último dado, uma possível explicação seria a variação na composição química da ayahuasca ou diferenças individuais. Ademais, ao menos no grupo CBD, este efeito poderia ter influência desse composto, considerando que, um estudo randomizado com voluntários saudáveis relatou que o CBD na dose de 600 mg pela via oral reduziu a pressão arterial e aumentou a frequência cardíaca (Jadoon et al., 2017). Apesar

disso, o CBD normalmente não altera variáveis cardiovasculares (Consroe et al., 1991; Zuardi et al., 1993; Hallak et al., 2011; Martin-Santos et al., 2012) e a magnitude desses efeitos foi pequena. Logo, no caso do nosso estudo não esse feito (se existente) não parece ter sido suficiente para modular os efeitos da ayahuasca, uma vez que voluntários dos dois grupos apresentaram hipertensão. Os três casos de taquicardia aconteceram no grupo placebo, de forma contrária ao que seria esperado considerando o estudo feito por Jardoön et al. (2017). Considerando que esses voluntários já apresentavam taquicardia na linha de base, os resultados desse estudo vão em acordo com os anteriores demonstrando boa tolerabilidade cardiovascular para a ayahuasca, com ou sem CBD.

Do ponto de vista hepático, 29% dos voluntários apresentaram algum valor aferido fora da normalidade. Apesar disso, em 4 dos 5 voluntários que apresentaram valores anormais nessa análise, os valores foram aferidos na linha de base antes da administração de qualquer substância. Alguns desses voluntários inclusive tiveram seus níveis normalizados na aferição de 390 minutos. Não obstante, nenhum valor se demonstrou consistentemente fora do padrão, indicando ausência de efeito das substâncias administradas nessas variáveis.

26. Limitações

A maior limitação desse trabalho provavelmente é a ausência de uma escala específica para aferir os efeitos alucinógenos/psicodélicos da ayahuasca. A única escala desenhada para medir esses efeitos que já foi traduzida para a língua portuguesa é a *Hallucinogen Rating Scale* (HRS). No entanto, essa escala teve sua validade psicométrica criticada por não ter sido validada de forma abrangente e com técnicas psicométricas que já foram superadas atualmente (Bouso et al., 2016). Além disso, a versão Brasileira dessa escala possui 100 itens, tornando-a uma escala extensa (Mizumoto et al. 2011). Outra desvantagem da HRS é sua natureza retrospectiva; a escala não é aplicada durante os efeitos, mas após esses terem terminado. A VAMS por sua vez foi aplicada ao longo dos efeitos da ayahuasca para uma avaliação longitudinal da experiência com diversos pontos amostrais. Devido a esses fatores, além de tentar replicar nossos resultados anteriores (Rocha, 2020), optamos por usar a VAMS. Apesar dessa escala não ser específica para efeitos psicodélicos, a VAMS já demonstrou ser sensível aos efeitos ansiolíticos de benzodiazepinas (Zuardi et al., 1993), ocitocina (de Oliveira et al., 2012) e CBD (Crippa et al., 2004; Bergamaschi et al., 2011; Linares et al., 2019). Não obstante, os fatores da VAMS têm semelhança com fatores de outras escalas que medem efeitos alucinógenos/psicodélicos (HRS, ARCI; Riba et al., 2001,

2003; dos Santos et al., 2011, 2012). No presente estudo foram registrados efeitos significativos nos quatro fatores aferidos por essa escala, algo que não aconteceu no estudo anterior (Rocha, 2020). No entanto, as limitações da VAMS para aferir efeitos psicodélicos se tornaram evidentes ao longo desses dois experimentos, e futuramente serão buscadas alternativas, como por exemplo a inclusão da CADSS e/ou BPRS para aferir os efeitos dissociativos e psicóticos. Independente de termos utilizados a VAMS, nem os relatos dos voluntários nem nossas observações demonstraram qualquer padrão consistente de que o CBD estivesse reduzindo efeitos da ayahuasca, uma vez que voluntários relataram psicoatividade da ingestão de ayahuasca nos dois grupos.

Outra limitação se apresentou nos testes de cognição social, com a manifestação de efeito teto para emoções de alegria e surpresa no teste de REFE e efeito de aprendizagem nas duas tarefas. A aplicação desses testes em menos pontos amostrais pode ajudar a corrigir esses problemas, bem como buscar uma amostra com variabilidade maior. Esse foi o primeiro estudo a aplicar o TEM em população brasileira, não tendo sido feita avaliação psicométrica formal anteriormente, o que pode ter contribuído para a ausência de outros resultados significativos. Apesar disso, as mudanças significativas nos tempos de reação indicam possível sensibilidade do teste.

A falta de um grupo somente com placebo para averiguar os efeitos da ayahuasca também pode ser considerada uma limitação desse estudo. Apesar disso, os resultados encontrados nos dois grupos, além dos efeitos subjetivos relatados e observados, indicam efeito da ayahuasca, com ou sem CBD. Por outro lado, mascarar os efeitos subjetivos da ayahuasca (e de outros alucinógenos/psicodélicos) é um desafio, por se tratar de uma substância com características organolépticas peculiares e efeito psicoativo pronunciado. No último estudo feito por nosso grupo, em 65% das sessões experimentais os voluntários acertaram o que haviam ingerido (Rocha, 2020). Em relação aos pesquisadores, o acerto foi de 75%. Portanto, estudos futuros devem explorar novas formas de cegamento, usando por exemplo placebos psicoativos.

Apesar dessas limitações, o estudo teve aderência de 100%, com todos os voluntários completando as sessões experimentais sem desistências ou necessidade de intervenções médicas decorrentes de efeitos adversos. Por fim, trata-se de uma amostra sem transtornos mentais e com uso mínimo (ou inexistente) de drogas de abuso em geral e alucinógenos/psicodélicos (incluindo a ayahuasca) em particular. Isso demonstra que o protocolo é seguro e pode ser aplicado futuramente a populações clínicas.

CONCLUSÃO

Esse trabalho randomizado, duplo-cego e controlado com placebo avaliou os efeitos subjetivos, na cognição social, e de segurança e tolerabilidade decorrentes da administração de CBD ou placebo seguidos da administração de dose única de ayahuasca em 17 voluntários saudáveis. A partir dos nossos resultados não foram encontradas quaisquer evidências de que o CBD tenha alterado significativamente os efeitos da ayahuasca em comparação com o placebo para todas as variáveis medidas, apesar de não termos utilizado escalas com maior especificidade para os efeitos característicos da ayahuasca. Não encontramos efeito da ayahuasca com ou sem CBD nas variáveis de cognição social (REFE e TEM). Apesar de a literatura apontar uma possível modulação dessas variáveis por essas substâncias, os resultados são inconclusivos até o presente momento.

Por outro lado, a administração de ayahuasca com ou sem CBD reduziu os níveis de ansiedade, mas causou deterioração cognitiva e desconforto durante o pico da experiência, que foram significativamente maiores dos que os valores aferidos próximos ou ao fim das sessões experimentais. Esses resultados estão de acordo com a literatura científica já publicada. Ademais, também observamos aumento e posterior redução dos níveis de sedação causados por essas duas substâncias. Todas essas alterações foram verificadas apenas ao longo dos efeitos agudos da ayahuasca e esses efeitos estão relacionados às mudanças nas percepções, pensamentos e emoções dos participantes, de acordo com a observação dos pesquisadores e os relatos dos voluntários. Os níveis dos alcaloides na ayahuasca e no plasma confirmam a administração e absorção dos alcaloides, e se apresentaram dentro dos valores esperados levando em consideração estudos anteriores. Ademais, houve um aumento do traço de Abertura à Experiências da personalidade que parece ter sido inibido pela presença do CBD. Estudos com amostras maiores devem verificar tal interação.

Nossos dados também demonstram boa tolerabilidade da administração de ayahuasca com ou sem CBD. Não foram encontradas alterações clinicamente significativas para as variáveis hepáticas. As alterações significativas nas variáveis cardiovasculares (onde se pode observar níveis maiores após a administração de ayahuasca) eram esperadas e ocorreram de forma moderada e transitória. O efeito adverso mais frequente foi mal estar gastrointestinal, com relatos esparsos de sonolência e agitação. Os efeitos com maior significância clínica se manifestaram em uma voluntária do grupo placebo, onde ocorreu vômito, agitação, ansiedade, confusão e dissociação/despersonalização. Apesar disso, esses efeitos foram transitórios e manejados pela equipe sem a necessidade de fármacos ou outra intervenção médica. Não obstante, essa parece ter sido a voluntária que teve maior benefício com sua participação no experimento. Ademais, todos os voluntários completaram as sessões experimentais sem a

ocorrência de efeitos adversos graves ou desistências, e todos manifestaram que a experiência global foi positiva, alguns inclusive agradecendo a oportunidade.

Tendo esses resultados em vista, o protocolo aqui utilizado parece ser seguro e pode ser utilizado em populações clínicas. Estudos futuros com a administração de ayahuasca com ou sem CBD se beneficiariam de amostras maiores e utilização de escalas específicas para averiguar os efeitos dissociativos, psicodélicos e psicóticos.

REFERÊNCIAS

AARONS, D. H., ROSSI, G. V., ORZECOWSKI, R. F. Cardiovascular actions of three harmala alkaloids: harmine, harmaline, and harmalol. *J Pharm Sci*, v. 66, n. 9, p. 1244-8, 1977.

ABELAIRA, H. M., RÉUS, G. Z., SCAINI, G., STRECK, E. L., CRIPPA, J. A., QUEVEDO, J. β -Carboline harmine reverses the effects induced by stress on behaviour and citrate synthase activity in the rat prefrontal cortex. *Acta Neuropsychiatr*, v. 25, n. 6, p. 328-33, 2013.

AIZPURUA-OLAIZOLA, O., SOYDANER, U., ÖZTÜRK, E., SCHIBANO, D., SIMSIR, Y., NAVARRO, P., ETXEBARRIA, N., USOBIAGA, A. Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. *J Nat Prod*, v. 79, n. 2, p. 324-31, 2016.

ALONSO, J. F., ROMERO, S., MAÑANAS, M., RIBA, J. Serotonergic psychedelics temporarily modify information transfer in humans. *Int J Neuropsychopharmacol*, v. 18, n. 8, 2015.

AMIN, M. R., ALI, D. W. Pharmacology of Medical Cannabis. *Adv Exp Med Biol*, v. 1162, p. 151-165, 2019.

ANVISA, 2020. <http://portal.anvisa.gov.br/importacao-de-canabidiol>. Acessado em 26/09/2020.

ARAN, A., CASSUTO, H., LUBOTZKY, A., WATTAD, N., HAZAN, E. Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems-A Retrospective Feasibility Study. *J Autism Dev Disord*, v. 49, n. 3, p. 1284-1288, 2019.

ARNDT, D. L., DE WIT, H. Cannabidiol Does Not Dampen Responses to Emotional Stimuli in Healthy Adults. *Cannabis Cannabinoid Res*, v. 2, n. 1, p. 105-113, 2017.

ARRAIS, K. C., MACHADO-DE-SOUZA, J.P., TERZESNIAK, C. et al. Social anxiety disorder women easily recognize fearful, sad and happy faces: the influence of gender. *Journal of Psychiatric Research*, v. 44, n. 8, p. 535-40, 2010.

BARBOSA, P. C., STRASSMAN, R. J., DA SILVEIRA, D. X., ARECO, K., HOY, R., POMMY, J., THOMA, R., BOGENSCHUTZ, M. Psychological and neuropsychological assessment of regular hoasca users. *Compr Psychiatry*, v. 71, p. 95-105, 2016.

BARBOSA, P. C. R., TÓFOLI, L. F., BOGENSCHUTZ, M. P., HOY, R., BERRO, L. F., MARINHO, E. A. V., ARECO, K. N., WINKELMAN, M. J. Assessment of Alcohol and Tobacco Use Disorders Among Religious Users of Ayahuasca. *Front Psychiatry*, v. 9, p. 136, 2018.

BARCHEL, D., STOLAR, O., DE-HAAN, T., ZIV-BARAN, T., SABAN, N., FUCHS, D. O., KOREN, G., BERKOVITCH, M. Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. *Front Pharmacol*, v. 9, p. 1521, 2018.

BARKER, S. A. N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. *Front Neurosci*, v. 12, p. 536, 2018.

BARKER, S. A., MCILHENNY, E. H., STRASSMAN, R. A critical review of reports of endogenous psychedelic N, N-dimethyltryptamines in humans: 1955-2010. *Drug Test Anal*, v. 4, n. 7-8, p. 617-35, 2012.

BARNES, P. J. Receptor heterodimerization: a new level of cross-talk. *J Clin Invest*, v. 116, n. 5, p. 1210-2, 2006.

BARRETT, F. S., DOSS, M. K., SEPEDA, N. D., PEKAR, J. J., GRIFFITHS, R. R. Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Sci Rep*, v. 10, n. 1, p. 2214, 2020.

BATALLA, A., JANSSEN, H., GANGADIN, S. S., BOSSONG, M. G. The Potential of Cannabidiol as a Treatment for Psychosis and Addiction: Who Benefits Most? A Systematic Review. *J Clin Med*, v. 8, n. 7, 2019.

BERGAMASCHI, M. M., QUEIROZ, R. H., CHAGAS, M. H., DE OLIVEIRA, D. C., DE MARTINIS, B. S., KAPCZINSKI, F., QUEVEDO, J., ROESLER, R., SCHRÖDER, N., NARDI, A. E., MARTÍN-SANTOS, R., HALLAK, J. E., ZUARDI, A. W., CRIPPA, J. A. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*, v. 36, n. 6, p. 1219-26, 2011.

BERROUGUI, H., MARTÍN-CORDERO, C., KHALIL, A., HMAMOUCI, M., ETTAIB, A., MARHUENDA, E., HERRERA, M. D. Vasorelaxant effects of harmine and harmaline extracted from *Peganum harmala* L. seeds in isolated rat aorta. *Pharmacol Res*, v. 54, n. 2, p. 150-7, 2006.

BHATTACHARYYA, S., MORRISON, P. D., FUSAR-POLI, P., MARTIN-SANTOS, R., BORGWARDT, S., WINTON-BROWN, T., NOSARTI, C., CM, O. C., SEAL, M., ALLEN, P., MEHTA, M. A., STONE, J. M., TUNSTALL, N., GIAMPIETRO, V., KAPUR, S., MURRAY, R. M., ZUARDI, A. W., CRIPPA, J. A., ATAKAN, Z., MCGUIRE, P. K. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, v. 35, n. 3, p. 764-74, 2010.

BIENEMANN, B., RUSCHEL, N. S., CAMPOS, M. L., NEGREIROS, M. A., MOGRABI, D. C. Self-reported negative outcomes of psilocybin users: A quantitative textual analysis. *PLoS One*, v. 15, n. 2, p. e0229067, 2020.

BISOGNO, T., HANUS, L., DE PETROCELLIS, L., TCHILIBON, S., PONDE, D. E., BRANDI, I., MORIELLO, A. S., DAVIS, J. B., MECHOULAM, R., DI MARZO, V. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*, v. 134, n. 4, p. 845-52, 2001.

BLESSING, E. M., STEENKAMP, M. M., MANZANARES, J., MARMAR, C. R. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*, v. 12, n. 4, p. 825-36, 2015.

BOGENSCHUTZ, M. P., FORCEHIMES, A. A., POMMY, J. A., WILCOX, C. E., BARBOSA, P. C., STRASSMAN, R. J. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol*, v. 29, n. 3, p. 289-99, 2015.

BOGGS, D. L., SURTI, T., GUPTA, A., GUPTA, S., NICIU, M., PITTMAN, B., SCHNAKENBERG MARTIN, A. M., THURNAUER, H., DAVIES, A., D'SOUZA, D. C., RANGANATHAN, M. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 235, n. 7, p. 1923-1932, 2018.

BOMFIM, A. J. L., RIBEIRO, R., CHAGAS, M. H. N. Recognition of dynamic and static facial expressions of emotion among older adults with major depression. *Trends Psychiatry Psychother*, v. 41, n. 2, p. 159-166, 2019.

BOUSO, J. C., DOS SANTOS, R. G., ALCÁZAR-CÓRCOLES, M., HALLAK, J. E. C. Serotonergic psychedelics and personality: A systematic review of contemporary research. *Neurosci Biobehav Rev*, v. 87, p. 118-132, 2018.

BOUSO, J. C., FÁBREGAS, J. M., ANTONIJOAN, R. M., RODRÍGUEZ-FORNELLS, A., RIBA, J. Acute effects of ayahuasca on neuropsychological performance: differences in executive function between experienced and occasional users. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 230, n. 3, p. 415-24, 2013.

BOUSO, J. C., GONZÁLEZ, D., FONDEVILA, S., CUTCHET, M., FERNÁNDEZ, X., RIBEIRO BARBOSA, P. C., ALCÁZAR-CÓRCOLES, M., ARAÚJO, W. S., BARBANOJ, M. J., FÁBREGAS, J. M., RIBA, J. Personality, psychopathology, life attitudes and neuropsychological performance among ritual users of Ayahuasca: a longitudinal study. *PLoS One*, v. 7, n. 8, p. e42421, 2012.

BOUSO, J. C., PALHANO-FONTES, F., RODRÍGUEZ-FORNELLS, A., RIBEIRO, S., SANCHES, R., CRIPPA, J. A., HALLAK, J. E., DE ARAUJO, D. B., RIBA, J. Long-term use of psychedelic drugs is associated with differences in brain structure and personality in humans. *Eur Neuropsychopharmacol*, v. 25, n. 4, p. 483-92, 2015.

BOUSO, J. C., PEDRERO-PÉREZ, E. J., GANDY, S., ALCÁZAR-CÓRCOLES, M. Measuring the subjective: revisiting the psychometric properties of three rating scales that assess the acute effects of hallucinogens. *Hum Psychopharmacol*, v. 31, n. 5, p. 356-72, 2016.

BRIDGEMAN, M. B., ABAZIA, D. T. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *P t*, v. 42, n. 3, p. 180-188, 2017.

BRIERLEY, D. I., DAVIDSON, C. Developments in harmine pharmacology--implications for ayahuasca use and drug-dependence treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, v. 39, n. 2, p. 263-72, 2012.

BRIERLEY, D. I., DAVIDSON, C. Harmine augments electrically evoked dopamine efflux in the nucleus accumbens shell. *J Psychopharmacol*, v. 27, n. 1, p. 98-108, 2013.

BROWN, K. J., LAUN, A. S., SONG, Z. H. Cannabidiol, a novel inverse agonist for GPR12. *Biochem Biophys Res Commun*, v. 493, n. 1, p. 451-454, 2017.

BUNZOW, J. R., SONDEERS, M. S., ARTTAMANGKUL, S., HARRISON, L. M., ZHANG, G., QUIGLEY, D. I., DARLAND, T., SUCHLAND, K. L., PASUMAMULA, S., KENNEDY, J. L., OLSON, S. B., MAGENIS, R. E., AMARA, S. G., GRANDY, D. K. Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol Pharmacol*, v. 60, n. 6, p. 1181-8, 2001.

CAKIC, V., POTKONYAK, J., MARSHALL, A. Dimethyltryptamine (DMT): subjective effects and patterns of use among Australian recreational users. *Drug Alcohol Depend*, v. 111, n. 1-2, p. 30-7, 2010.

CALLAWAY, J. C. Various alkaloid profiles in decoctions of *Banisteriopsis caapi*. *J Psychoactive Drugs*, v. 37, n. 2, p. 151-5, 2005.

CALLAWAY, J. C., MCKENNA, D. J., GROB, C. S., BRITO, G. S., RAYMON, L. P., POLAND, R. E., ANDRADE, E. N., ANDRADE, E. O., MASH, D. C. Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *J Ethnopharmacol*, v. 65, n. 3, p. 243-56, 1999.

CAMERON, L. P., BENSON, C. J., DEFELICE, B. C., FIEHN, O., OLSON, D. E. Chronic, Intermittent Microdoses of the Psychedelic N,N-Dimethyltryptamine (DMT) Produce Positive Effects on Mood and Anxiety in Rodents. *ACS Chem Neurosci*, v. 10, n. 7, p. 3261-3270, 2019.

CAMERON, L. P., BENSON, C. J., DUNLAP, L. E., OLSON, D. E. Effects of N, N-Dimethyltryptamine on Rat Behaviors Relevant to Anxiety and Depression. *ACS Chem Neurosci*, v. 9, n. 7, p. 1582-1590, 2018.

CAMPOS, A. C., GUIMARÃES, F. S. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 199, n. 2, p. 223-30, 2008.

CARBONARO, T. M., GATCH, M. B. Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Brain Res Bull*, v. 126, n. Pt 1, p. 74-88, 2016.

CARHART-HARRIS, R. L., BOLSTRIDGE, M., RUCKER, J., DAY, C. M., ERRITZOE, D., KAELEN, M., BLOOMFIELD, M., RICKARD, J. A., FORBES, B., FEILDING, A., TAYLOR, D., PILLING, S., CURRAN, V. H., NUTT, D. J. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*, v. 3, n. 7, p. 619-27, 2016.

CARHART-HARRIS, R. L., GOODWIN, G. M. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology*, v. 42, n. 11, p. 2105-2113, 2017.

CARLINI, E. A. A história da maconha no Brasil. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 55, p. 314-317, 2006.

CARLINI, E. A., LEITE, J. R., TANNHAUSER, M., BERARDI, A. C. Letter: Cannabidiol and Cannabis sativa extract protect mice and rats against convulsive agents. *J Pharm Pharmacol*, v. 25, n. 8, p. 664-5, 1973.

CARRIER, E. J., AUCHAMPACH, J. A., HILLARD, C. J. Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: a mechanism of cannabinoid immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 103, n. 20, p. 7895-900, 2006.

CASSIS, J. M. P. Procedimentos para avaliação do reconhecimento de expressões faciais de emoções: normatização para o contexto brasileiro e influência de variáveis sociodemográficas. 2019. Dissertação (Mestrado em Saúde Mental) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019

CATA-PRETA, E. G., SERRA, Y. A., MOREIRA-JUNIOR, E. D. C., REIS, H. S., KISAKI, N. D., LIBARINO-SANTOS, M., SILVA, R. R. R., BARROS-SANTOS, T., SANTOS, L. C., BARBOSA, P. C. R., COSTA, J. L., OLIVEIRA-LIMA, A. J., BERRO, L. F., MARINHO, E. A. V. Ayahuasca and Its DMT- and β -carbolines - Containing Ingredients Block the Expression of Ethanol-Induced Conditioned Place Preference in Mice: Role of the Treatment Environment. *Front Pharmacol*, v. 9, p. 561, 2018.

CHAGAS, M. H., ECKELI, A. L., ZUARDI, A. W., PENA-PEREIRA, M. A., SOBREIRA-NETO, M. A., SOBREIRA, E. T., CAMILO, M. R., BERGAMASCHI, M. M., SCHENCK, C. H., HALLAK, J. E., TUMAS, V., CRIPPA, J. A. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *J Clin Pharm Ther*, v. 39, n. 5, p. 564-6, 2014a.

CHAGAS, M. H., ZUARDI, A. W., TUMAS, V., PENA-PEREIRA, M. A., SOBREIRA, E. T., BERGAMASCHI, M. M., DOS SANTOS, A. C., TEIXEIRA, A. L., HALLAK, J. E., CRIPPA, J. A. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol*, v. 28, n. 11, p. 1088-98, 2014b.

CHENG, D., SPIRO, A. S., JENNER, A. M., GARNER, B., KARL, T. Long-term cannabidiol treatment prevents the development of social recognition memory deficits in Alzheimer's disease transgenic mice. *J Alzheimers Dis*, v. 42, n. 4, p. 1383-96, 2014.

COLAÇO, C. S., ALVES, S. S., NOLLI, L. M., PINHEIRO, W. O., DE OLIVEIRA, D. G. R., SANTOS, B. W. L., PIC-TAYLOR, A., MORTARI, M. R., CALDAS, E. D. Toxicity of ayahuasca after 28 days daily exposure and effects on monoamines and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain of Wistar rats. *Metab Brain Dis*, v. 35, n. 5, p. 739-751, 2020.

COLLINA, S., GAGGERI, R., MARRA, A., BASSI, A., NEGRINOTTI, S., NEGRI, F., ROSSI, D. Sigma receptor modulators: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*, v. 23, n. 5, p. 597-613, 2013.

CONSROE, P., BENEDITO, M. A., LEITE, J. R., CARLINI, E. A., MECHOULAM, R. Effects of cannabidiol on behavioral seizures caused by convulsant drugs or current in mice. *Eur J Pharmacol*, v. 83, n. 3-4, p. 293-8, 1982.

CONSROE, P., LAGUNA, J., ALLENDER, J., SNIDER, S., STERN, L., SANDYK, R., KENNEDY, K., SCHRAM, K. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav*, v. 40, n. 3, p. 701-8, 1991.

COSTA, O. A., FARIA, L. A. A Planta que faz Sonhar: O Yagê. *Revista da Flora Medicinal*, v. 2 p. 575-624, 1936.

COZZI, N. V., GOPALAKRISHNAN, A., ANDERSON, L. L., FEIH, J. T., SHULGIN, A. T., DALEY, P. F., RUOHO, A. E. Dimethyltryptamine and other hallucinogenic tryptamines exhibit substrate behavior at the serotonin uptake transporter and the vesicle monoamine transporter. *J Neural Transm (Vienna)*, v. 116, n. 12, p. 1591-9, 2009.

CRIPPA, J. A., DERENUSSON, G. N., FERRARI, T. B., WICHERT-ANA, L., DURAN, F. L., MARTIN-SANTOS, R., SIMÕES, M. V., BHATTACHARYYA, S., FUSAR-POLI, P., ATAKAN, Z., SANTOS FILHO, A., FREITAS-FERRARI, M. C., MCGUIRE, P. K., ZUARDI, A. W., BUSATTO, G. F., HALLAK, J. E. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol*, v. 25, n. 1, p. 121-30, 2011.

CRIPPA, J. A., HALLAK, J. E., MACHADO-DE-SOUSA, J. P., QUEIROZ, R. H., BERGAMASCHI, M., CHAGAS, M. H., ZUARDI, A. W. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *J Clin Pharm Ther*, v. 38, n. 2, p. 162-4, 2013.

CRIPPA, J. A., ZUARDI, A. W., GARRIDO, G. E., WICHERT-ANA, L., GUARNIERI, R., FERRARI, L., AZEVEDO-MARQUES, P. M., HALLAK, J. E., MCGUIRE, P. K., FILHO BUSATTO, G. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology*, v. 29, n. 2, p. 417-26, 2004.

CRIPPA, J. A. S., ZUARDI, A. W., HALLAK, J. E. C. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 32, p. 556-566, 2010.

CRIPPA, J. A. S., ZUARDI, A. W., HALLAK, J. E. C., MIYAZAWA, B., BERNARDO, S. A., DONADUZZI, C. M., GUZZI, S., FAVRETO, W. A. J., CAMPOS, A., QUEIROZ, M. E. C., GUIMARÃES, F. S., DA ROSA ZIMMERMANN, P. M., RECHIA, L. M., JOSE TONDO FILHO, V., BRUM JUNIOR, L. Oral Cannabidiol Does Not Convert to $\Delta(8)$ -THC or $\Delta(9)$ -THC in Humans: A Pharmacokinetic Study in Healthy Subjects. *Cannabis Cannabinoid Res*, v. 5, n. 1, p. 89-98, 2020.

CUNHA, J. M., CARLINI, E. A., PEREIRA, A. E., RAMOS, O. L., PIMENTEL, C., GAGLIARDI, R., SANVITO, W. L., LANDER, N., MECHOULAM, R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*, v. 21, n. 3, p. 175-85, 1980.

DA SILVEIRA, D. X., GROB, C. S., DE RIOS, M. D., LOPEZ, E., ALONSO, L. K., TACLA, C., DOERING-SILVEIRA, E. Ayahuasca in adolescence: a preliminary psychiatric assessment. *J Psychoactive Drugs*, v. 37, n. 2, p. 129-33, 2005.

DAVIS, A. K., SO, S., LANCELOTTA, R., BARSUGLIA, J. P., GRIFFITHS, R. R. 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) used in a naturalistic group setting is associated with unintended improvements in depression and anxiety. *Am J Drug Alcohol Abuse*, v. 45, n. 2, p. 161-169, 2019.

DE ALMEIDA, R. N., GALVÃO, A. C. M., 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. Modulation of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor by a Single Dose of Ayahuasca: Observation From a Randomized Controlled Trial. *Front Psychol*, v. 10, p. 1234, 2019.

DE ARAÚJO, D. B., RIBEIRO, S., CECCHI, G. A., CARVALHO, F. M., SANCHEZ, T. A., PINTO, J. P., DE MARTINIS, B. S., CRIPPA, J. A., HALLAK, J. E., SANTOS, A. C. Seeing with the eyes shut: neural basis of enhanced imagery following Ayahuasca ingestion. *Hum Brain Mapp*, v. 33, n. 11, p. 2550-60, 2012.

DE LIMA, O. G. Observações sobre o "vinho da Jurema" utilizado pelos índios Pancarú de Tacaratú: Investigações complementares entre os Fulnlôde Águas Belas (pernambuco) e os remanescentes Tupís da Baía da Traição (paraíba). *Arquivos do Instituto de Pesquisas Agronômicas, Recife*, v. 4, p.45-80, 1946.

DE OLIVEIRA SILVEIRA, G., GUIMARÃES DOS SANTOS, R., REBELLO LOURENÇO, F., NOVAK ROSSI, G., HALLAK, J. E. C., YONAMINE, M. Stability Evaluation of DMT and Harmala Alkaloids in Ayahuasca Tea Samples. *Molecules*, v. 25, n. 9, 2020.

DE OLIVEIRA, D. C. G., ZUARDI, A. W., GRAEFF, F. G., QUEIROZ, R. H. C., CRIPPA, J. A. S. Anxiolytic-like effect of oxytocin in the simulated public speaking test. *Journal of Psychopharmacology*, v. 26, n. 4, p. 497-504, 2011.

DE PETROCELLIS, L., ORLANDO, P., MORIELLO, A. S., AVIELLO, G., STOTT, C., IZZO, A. A., DI MARZO, V. Cannabinoid actions at TRPV channels: effects on TRPV3 and TRPV4 and their potential relevance to gastrointestinal inflammation. *Acta Physiol (Oxf)*, v. 204, n. 2, p. 255-66, 2012.

DEAN, J. G., LIU, T., HUFF, S., SHELTER, B., BARKER, S. A., STRASSMAN, R. J., WANG, M. M., BORJIGIN, J. Biosynthesis and Extracellular Concentrations of N,N-dimethyltryptamine (DMT) in Mammalian Brain. *Sci Rep*, v. 9, n. 1, p. 9333, 2019.

DEVINSKY, O., CILIO, M. R., CROSS, H., FERNANDEZ-RUIZ, J., FRENCH, J., HILL, C., KATZ, R., DI MARZO, V., JUTRAS-ASWAD, D., NOTCUTT, W. G., MARTINEZ-ORGADO, J., ROBSON, P. J., ROHRBACK, B. G., THIELE, E., WHALLEY, B., FRIEDMAN, D. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, v. 55, n. 6, p. 791-802, 2014.

DEVINSKY, O., CROSS, J. H., LAUX, L., MARSH, E., MILLER, I., NABBOUT, R., SCHEFFER, I. E., THIELE, E. A., WRIGHT, S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*, v. 376, n. 21, p. 2011-2020, 2017.

DEVINSKY, O., MARSH, E., FRIEDMAN, D., THIELE, E., LAUX, L., SULLIVAN, J., MILLER, I., FLAMINI, R., WILFONG, A., FILLOUX, F., WONG, M., TILTON, N., BRUNO, P., BLUVSTEIN, J., HEDLUND, J., KAMENS, R., MACLEAN, J., NANGIA, S., SINGHAL, N. S., WILSON, C. A., PATEL, A., CILIO, M. R. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*, v. 15, n. 3, p. 270-8, 2016.

DEVINSKY, O., PATEL, A. D., CROSS, J. H., VILLANUEVA, V., WIRRELL, E. C., PRIVITERA, M., GREENWOOD, S. M., ROBERTS, C., CHECKETTS, D., VANLANDINGHAM, K. E., ZUBERI, S. M. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*, v. 378, n. 20, p. 1888-1897, 2018.

DEVINSKY, O., PATEL, A. D., THIELE, E. A., WONG, M. H., APPLETON, R., HARDEN, C. L., GREENWOOD, S., MORRISON, G., SOMMERVILLE, K. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*, v. 90, n. 14, p. e1204-e1211, 2018.

DJAMSHIDIAN, A., BERNSCHNEIDER-REIF, S., POEWE, W., LEES, A. J. Banisteriopsis caapi, a Forgotten Potential Therapy for Parkinson's Disease? *Mov Disord Clin Pract*, v. 3, n. 1, p. 19-26, 2016.

DOLDER, P. C., SCHMID, Y., MÜLLER, F., BORGWARDT, S., LIECHTI, M. E. LSD Acutely Impairs Fear Recognition and Enhances Emotional Empathy and Sociality. *Neuropsychopharmacology*, v. 41, n. 11, p. 2638-46, 2016.

DOS SANTOS, R. G. Ayahuasca: physiological and subjective effects, comparison with d-amphetamine, and repeated dose assessment. Tese (Doutorado em Psicofarmacologia). Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, 2011.

DOS SANTOS, R. G., BOUSO, J. C., HALLAK, J. E. C. Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: a systematic review of human studies. *Ther Adv Psychopharmacol*, v. 7, n. 4, p. 141-157, 2017.

DOS SANTOS, R. G., CRIPPA, J. A., OSÓRIO, F. L., ROCHA, J. M., ROSSI, G. N., MARCHIONI, C., QUEIROZ, M. E. C., SILVEIRA, G. O., YONAMINE, M., HALLAK, J. E. C. Possible Interactions Between 5-HT_{2A} Receptors and the Endocannabinoid System in Humans: Preliminary Evidence of Interactive Effects of Ayahuasca and Endocannabinoids in a Healthy Human Subject. *J Clin Psychopharmacol*, v. 38, n. 6, p. 644-646, 2018.

DOS SANTOS, R. G., GRASA, E., VALLE, M., BALLESTER, M. R., BOUSO, J. C., NOMDEDÉU, J. F., HOMES, R., BARBANOJ, M. J., RIBA, J. Pharmacology of

ayahuasca administered in two repeated doses. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 219, n. 4, p. 1039-53, 2012.

DOS SANTOS, R. G., LANDEIRA-FERNANDEZ, J., STRASSMAN, R. J., MOTTA, V., CRUZ, A. P. Effects of ayahuasca on psychometric measures of anxiety, panic-like and hopelessness in Santo Daime members. *J Ethnopharmacol*, v. 112, n. 3, p. 507-13, 2007.

DOS SANTOS, R. G., HALLAK, J. E. C. Therapeutic use of serotonergic hallucinogens: A review of the evidence and of the biological and psychological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*, v. 108, p. 423-434, 2020.

DOS SANTOS, R. G., OSÓRIO, F. L., CRIPPA, J. A., HALLAK, J. E. Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: a systematic literature review of animal and human studies. *Braz J Psychiatry*, v. 38, n. 1, p. 65-72, 2016.

DOS SANTOS, R. G., OSÓRIO, F. L., CRIPPA, J. A., RIBA, J., ZUARDI, A. W., HALLAK, J. E. Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Ther Adv Psychopharmacol*, v. 6, n. 3, p. 193-213, 2016.

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. Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca: a comparative study with d-amphetamine. *J Clin Psychopharmacol*, v. 31, n. 6, p. 717-26, 2011.

DOUGLAS, K. M., PORTER, R. J. Recognition of disgusted facial expressions in severe depression. *Br J Psychiatry*, v. 197, n. 2, p. 156-7, 2010.

DUMAN, R. S., AGHAJANIAN, G. K. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*, v. 338, n. 6103, p. 68-72, 2012.

DUMAN, R. S., AGHAJANIAN, G. K., SANACORA, G., KRYSTAL, J. H. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*, v. 22, n. 3, p. 238-49, 2016.

EL GENDY, M. A., SOSHILOV, A. A., DENISON, M. S., EL-KADI, A. O. Harmaline and harmalol inhibit the carcinogen-activating enzyme CYP1A1 via transcriptional and posttranslational mechanisms. *Food Chem Toxicol*, v. 50, n. 2, p. 353-62, 2012.

ERRITZOE, D., ROSEMAN, L., NOUR, M. M., MACLEAN, K., KAELEN, M., NUTT, D. J., CARHART-HARRIS, R. L. Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta Psychiatr Scand*, v. 138, n. 5, p. 368-378, 2018.

ERRITZOE, D., SMITH, J., FISHER, P. M., CARHART-HARRIS, R., FROKJAER, V. G., KNUDSEN, G. M. Recreational use of psychedelics is associated with elevated personality trait openness: Exploration of associations with brain serotonin markers. *J Psychopharmacol*, v. 33, n. 9, p. 1068-1075, 2019.

ESPOSITO, G., SCUDERI, C., VALENZA, M., TOGNA, G. I., LATINA, V., DE FILIPPIS, D., CIPRIANO, M., CARRATÙ, M. R., IUVONE, T., STEARDO, L. Cannabidiol reduces A β -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR γ involvement. *PLoS One*, v. 6, n. 12, p. e28668, 2011.

FARZIN, D., MANSOURI, N. Antidepressant-like effect of harmaline and other beta-carbolines in the mouse forced swim test. *Eur Neuropsychopharmacol*, v. 16, n. 5, p. 324-8, 2006.

FAVARO, V. M., YONAMINE, M., SOARES, J. C., OLIVEIRA, M. G. Effects of Long-Term Ayahuasca Administration on Memory and Anxiety in Rats. *PLoS One*, v. 10, n. 12, p. e0145840, 2015.

FERREIRA-JUNIOR, N. C., CAMPOS, A. C., GUIMARÃES, F. S., DEL-BEL, E., ZIMMERMANN, P., BRUM JUNIOR, L., HALLAK, J. E., CRIPPA, J. A., ZUARDI, A. W. Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. *Braz J Psychiatry*, v. 42, n. 2, p. 218-224, 2020.

FLEURY-TEIXEIRA, P., CAIXETA, F. V., RAMIRES DA SILVA, L. C., BRASILNETO, J. P., MALCHER-LOPES, R. Effects of CBD-Enriched Cannabis sativa Extract on Autism Spectrum Disorder Symptoms: An Observational Study of 18 Participants Undergoing Compassionate Use. *Front Neurol*, v. 10, p. 1145, 2019.

FONTANILLA, D., JOHANNESSEN, M., HAJIPOUR, A. R., COZZI, N. V., JACKSON, M. B., RUOHO, A. E. The hallucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. *Science*, v. 323, n. 5916, p. 934-7, 2009.

FORTUNATO, J. J., RÉUS, G. Z., KIRSCH, T. R., STRINGARI, R. B., FRIES, G. R., KAPCZINSKI, F., HALLAK, J. E., ZUARDI, A. W., CRIPPA, J. A., QUEVEDO, J. Chronic administration of harmaline elicits antidepressant-like effects and increases BDNF levels in rat hippocampus. *J Neural Transm (Vienna)*, v. 117, n. 10, p. 1131-7, 2010.

FORTUNATO, J. J., RÉUS, G. Z., KIRSCH, T. R., STRINGARI, R. B., STERTZ, L., KAPCZINSKI, F., PINTO, J. P., HALLAK, J. E., ZUARDI, A. W., CRIPPA, J. A., QUEVEDO, J. Acute harmaline administration induces antidepressant-like effects and increases BDNF levels in the rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, v. 33, n. 8, p. 1425-30, 2009.

FRANKLIN, J. M., CARRASCO, G. A. Cannabinoid receptor agonists upregulate and enhance serotonin 2A (5-HT_{2A}) receptor activity via ERK1/2 signaling. *Synapse*, v. 67, n. 3, p. 145-59, 2013.

FRECSKA, E. Ayahuasca versus violence--a case report. *Neuropsychopharmacol Hung*, v. 10, n. 2, p. 103-6, 2008.

FRECSKA, E., BOKOR, P., WINKELMAN, M. The Therapeutic Potentials of Ayahuasca: Possible Effects against Various Diseases of Civilization. *Front Pharmacol*, v. 7, p. 35, 2016.

FRECSKA, E., SZABO, A., WINKELMAN, M. J., LUNA, L. E., MCKENNA, D. J. A possibly sigma-1 receptor mediated role of dimethyltryptamine in tissue protection, regeneration, and immunity. *J Neural Transm (Vienna)*, v. 120, n. 9, p. 1295-303, 2013.

FUENTES, J. J., FONSECA, F., ELICES, M., FARRÉ, M., TORRENS, M. Therapeutic Use of LSD in Psychiatry: A Systematic Review of Randomized-Controlled Clinical Trials. *Front Psychiatry*, v. 10, p. 943, 2019.

FUSAR-POLI, P., ALLEN, P., BHATTACHARYYA, S., CRIPPA, J. A., MECHELLI, A., BORGWARDT, S., MARTIN-SANTOS, R., SEAL, M. L., O'CARROL, C., ATAKAN, Z., ZUARDI, A. W., MCGUIRE, P. Modulation of effective connectivity during emotional processing by Delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Int J Neuropsychopharmacol*, v. 13, n. 4, p. 421-32, 2010.

FUSAR-POLI, P., CRIPPA, J. A., BHATTACHARYYA, S., BORGWARDT, S. J., ALLEN, P., MARTIN-SANTOS, R., SEAL, M., SURGULADZE, S. A., O'CARROL, C., ATAKAN, Z., ZUARDI, A. W., MCGUIRE, P. K. Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch Gen Psychiatry*, v. 66, n. 1, p. 95-105, 2009.

GALVÃO, A. C. M., DE ALMEIDA, R. N., SILVA, E., 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. Cortisol Modulation by Ayahuasca in Patients With Treatment Resistant Depression and Healthy Controls. *Front Psychiatry*, v. 9, p. 185, 2018.

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. Changes in inflammatory biomarkers are related to the antidepressant effects of Ayahuasca. *J Psychopharmacol*, p. 269881120936486, 2020.

GARCIA-ROMEY, A., KERSGAARD, B., ADDY, P. H. Clinical applications of hallucinogens: A review. *Exp Clin Psychopharmacol*, v. 24, n. 4, p. 229-68, 2016.

GAUJAC, A. Estudos sobre o psicoativo N,N-dimetiltriptamina (DMT) em *Mimosa hostilis* (Willd.) Poiret e em bebidas consumidas em contexto religioso. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

GEFFREY, A. L., POLLACK, S. F., BRUNO, P. L., THIELE, E. A. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*, v. 56, n. 8, p. 1246-51, 2015.

GILLIN, J. C., KAPLAN, J., STILLMAN, R., WYATT, R. J. The psychedelic model of schizophrenia: the case of N,N-dimethyltryptamine. *Am J Psychiatry*, v. 133, n. 2, p. 203-8, 1976.

GINOVART, N., MEYER, J. H., BOOVARIWALA, A., HUSSEY, D., RABINER, E. A., HOULE, S., WILSON, A. A. Positron emission tomography quantification of [¹¹C]-harmine binding to monoamine oxidase-A in the human brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, v. 26, n. 3, p. 330-44, 2006.

GLENNON, R. A., DUKAT, M., GRELLA, B., HONG, S., COSTANTINO, L., TEITLER, M., SMITH, C., EGAN, C., DAVIS, K., MATTSON, M. V. Binding of beta-carbolines and related agents at serotonin (5-HT(2) and 5-HT(1A)), dopamine (D(2)) and benzodiazepine receptors. *Drug Alcohol Depend*, v. 60, n. 2, p. 121-32, 2000.

GRAY, R. A., STOTT, C. G., JONES, N. A., DI MARZO, V., WHALLEY, B. J. Anticonvulsive Properties of Cannabidiol in a Model of Generalized Seizure Are Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Dependent. *Cannabis Cannabinoid Res*, v. 5, n. 2, p. 145-149, 2020.

GRAYSON, L., VINES, B., NICHOL, K., SZAFLARSKI, J. P. An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. *Epilepsy Behav Case Rep*, v. 9, p. 10-11, 2018.

GRIFFITHS, R. R., JOHNSON, M. W., CARDUCCI, M. A., UMBRICHT, A., RICHARDS, W. A., RICHARDS, B. D., COSIMANO, M. P., KLINEDINST, M. A. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*, v. 30, n. 12, p. 1181-1197, 2016.

GRIFFITHS, R. R., RICHARDS, W. A., MCCANN, U., JESSE, R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and

spiritual significance. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 187, n. 3, p. 268-83; discussion 284-92, 2006.

GRIMM, O., KRAEHEMANN, R., PRELLER, K. H., SEIFRITZ, E., VOLLENWEIDER, F. X. Psilocybin modulates functional connectivity of the amygdala during emotional face discrimination. *Eur Neuropsychopharmacol*, v. 28, n. 6, p. 691-700, 2018.

GROB, C. S., MCKENNA, D. J., CALLAWAY, J. C., BRITO, G. S., NEVES, E. S., OBERLAENDER, G., SAIDE, O. L., LABIGALINI, E., TACLA, C., MIRANDA, C. T., STRASSMAN, R. J., BOONE, K. B. Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. *J Nerv Ment Dis*, v. 184, n. 2, p. 86-94, 1996.

GUY, G. W., ROBSON, P. J. A Phase I, Double Blind, Three-Way Crossover Study to Assess the Pharmacokinetic Profile of Cannabis Based Medicine Extract (CBME) Administered Sublingually in Variant Cannabinoid Ratios in Normal Healthy Male Volunteers (GWPK0215). *Journal of Cannabis Therapeutics*, v. 3, n. 4, p. 121-152, 2004.

GUY, G. W., ROBSON, P. J. A Phase I, Open Label, Four-Way Crossover Study to Compare the Pharmacokinetic Profiles of a Single Dose of 20 mg of a Cannabis Based Medicine Extract (CBME) Administered on 3 Different Areas of the Buccal Mucosa and to Investigate the Pharmacokinetics of CBME per Oral in Healthy Male and Female Volunteers (GWPK0112). *Journal of Cannabis Therapeutics*, v. 3, n. 4, p. 79-120, 2004.

HALLAK, J. E., DURSUN, S. M., BOSI, D. C., DE MACEDO, L. R., MACHADO-DE-SOUSA, J. P., ABRÃO, J., CRIPPA, J. A., MCGUIRE, P., KRYSTAL, J. H., BAKER, G. B., ZUARDI, A. W. The interplay of cannabinoid and NMDA glutamate receptor systems in humans: preliminary evidence of interactive effects of cannabidiol and ketamine in healthy human subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, v. 35, n. 1, p. 198-202, 2011.

HALLAK, J. E., MACHADO-DE-SOUSA, J. P., CRIPPA, J. A., SANCHES, R. F., TRZESNIAK, C., CHAVES, C., BERNARDO, S. A., REGALO, S. C., ZUARDI, A. W. Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). *Braz J Psychiatry*, v. 32, n. 1, p. 56-61, 2010.

HANEY, M., MALCOLM, R. J., BABALONIS, S., NUZZO, P. A., COOPER, Z. D., BEDI, G., GRAY, K. M., MCRAE-CLARK, A., LOFWALL, M. R., SPARENBORG, S., WALSH, S. L. Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacology*, v. 41, n. 8, p. 1974-82, 2016.

HARMER, C. J., COWEN, P. J., GOODWIN, G. M. Antidepressants and Emotional Processing. *Neuropsychopharmacology*, v. 28, n. 7, p. 1384-1385, 2003.

HERMLE, L., FÜNFELD, M., OEPEN, G., BOTSCH, H., BORCHARDT, D., GOUZOUKIS, E., FEHRENBACH, R. A., SPITZER, M. Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: experimental psychosis as a tool for psychiatric research. *Biol Psychiatry*, v. 32, n. 11, p. 976-91, 1992.

HERRAIZ, T., GUILLÉN, H., ARÁN, V. J. Oxidative metabolism of the bioactive and naturally occurring beta-carboline alkaloids, norharman and harman, by human cytochrome P450 enzymes. *Chem Res Toxicol*, v. 21, n. 11, p. 2172-80, 2008.

HILBER, P., CHAPILLON, P. Effects of harmaline on anxiety-related behavior in mice. *Physiol Behav*, v. 86, n. 1-2, p. 164-7, 2005.

HINDOCHA, C., FREEMAN, T. P., SCHAFER, G., GARDENER, C., DAS, R. K., MORGAN, C. J., CURRAN, H. V. Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *Eur Neuropsychopharmacol*, v. 25, n. 3, p. 325-34, 2015.

HO, B. T., ESTEVEZ, V., FRITCHIE, G. E., TANSEY, L. W., IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, J., MCISAAC, W. M. Metabolism of harmaline in rats. *Biochem Pharmacol*, v. 20, n. 6, p. 1313-9, 1971.

HOLMSTEDT, B. Historical survey. Em: EFRON, D. H., HOLMSTEDT, B. & KLINE, N. S. (eds.). *Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs*. Washington: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, p. 3-32, 1967.

HUDSON, R., RENARD, J., NORRIS, C., RUSHLOW, W. J., LAVIOLETTE, S. R. Cannabidiol Counteracts the Psychotropic Side-Effects of Δ -9-Tetrahydrocannabinol in the Ventral Hippocampus through Bidirectional Control of ERK1-2 Phosphorylation. *J Neurosci*, v. 39, n. 44, p. 8762-8777, 2019.

HURD, Y. L., SPRIGGS, S., ALISHAYEV, J., WINKEL, G., GURGOV, K., KUDRICH, C., OPRESCU, A. M., SALSITZ, E. Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*, v. 176, n. 11, p. 911-922, 2019.

HURD, Y. L., YOON, M., MANINI, A. F., HERNANDEZ, S., OLMEDO, R., OSTMAN, M., JUTRAS-ASWAD, D. Early Phase in the Development of Cannabidiol as a

Treatment for Addiction: Opioid Relapse Takes Initial Center Stage. *Neurotherapeutics*, v. 12, n. 4, p. 807-15, 2015.

HUSSAIN, S. A., ZHOU, R., JACOBSON, C., WENG, J., CHENG, E., LAY, J., HUNG, P., LERNER, J. T., SANKAR, R. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*, v. 47, p. 138-41, 2015.

IFFLAND, K., GROTENHERMEN, F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis Cannabinoid Res*, v. 2, n. 1, p. 139-154, 2017.

INSERRA, A. Hypothesis: The Psychedelic Ayahuasca Heals Traumatic Memories via a Sigma 1 Receptor-Mediated Epigenetic-Mnemonic Process. *Front Pharmacol*, v. 9, p. 330, 2018.

JADOON, K. A., TAN, G. D., O'SULLIVAN, S. E. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight*, v. 2, n. 12, 2017.

JAIN, S., PANUGANTI, V., JHA, S., ROY, I. Harmine Acts as an Indirect Inhibitor of Intracellular Protein Aggregation. *ACS Omega*, v. 5, n. 11, p. 5620-5628, 2020.

JIANG, B., MENG, L., ZOU, N., WANG, H., LI, S., HUANG, L., CHENG, X., WANG, Z., CHEN, W., WANG, C. Mechanism-based pharmacokinetics-pharmacodynamics studies of harmine and harmaline on neurotransmitters regulatory effects in healthy rats: Challenge on monoamine oxidase and acetylcholinesterase inhibition. *Phytomedicine*, v. 62, p. 152967, 2019.

JIANG, W., YIN, Z., PANG, Y., WU, F., KONG, L., XU, K. Brain functional changes in facial expression recognition in patients with major depressive disorder before and after antidepressant treatment: A functional magnetic resonance imaging study. *Neural Regen Res*, v. 7, n. 15, p. 1151-7, 2012.

JIMÉNEZ-GARRIDO, D. F., GÓMEZ-SOUSA, M., ONA, G., DOS SANTOS, R. G., HALLAK, J. E. C., ALCÁZAR-CÓRCOLES, M., BOUSO, J. C. Effects of ayahuasca on mental health and quality of life in naïve users: A longitudinal and cross-sectional study combination. *Sci Rep*, v. 10, n. 1, p. 4075, 2020.

JOHNSON, M. W., GARCIA-ROMEY, A., COSIMANO, M. P., GRIFFITHS, R. R. Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol*, v. 28, n. 11, p. 983-92, 2014.

KAASIK, H., SOUZA, R. C. Z., ZANDONADI, F. S., TÓFOLI, L. F., SUSSULINI, A. Chemical Composition of Traditional and Analog Ayahuasca. *J Psychoactive Drugs*, p. 1-11, 2020.

KARNIOL, I. G., SHIRAKAWA, I., KASINSKI, N., PFEFERMAN, A., CARLINI, E. A. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol*, v. 28, n. 1, p. 172-7, 1974.

KARSCHNER, E. L., DARWIN, W. D., GOODWIN, R. S., WRIGHT, S., HUESTIS, M. A. Plasma cannabinoid pharmacokinetics following controlled oral delta9-tetrahydrocannabinol and oromucosal cannabis extract administration. *Clin Chem*, v. 57, n. 1, p. 66-75, 2011.

KATCHBORIAN-NETO, A., SANTOS, W. T., NICÁCIO, K. J., CORRÊA, J. O. A., MURGU, M., MARTINS, T. M. M., GOMES, D. A., GOES, A. M., SOARES, M. G., DIAS, D. F., CHAGAS-PAULA, D. A., PAULA, A. C. C. Neuroprotective potential of Ayahuasca and untargeted metabolomics analyses: applicability to Parkinson's disease. *J Ethnopharmacol*, v. 255, p. 112743, 2020.

KATHMANN, M., FLAU, K., REDMER, A., TRÄNKLE, C., SCHLICKER, E. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, v. 372, n. 5, p. 354-61, 2006.

KHAN, H., PATEL, S., KAMAL, M. A. Pharmacological and Toxicological Profile of Harmane- β -Carboline Alkaloid: Friend or Foe. *Curr Drug Metab*, v. 18, n. 9, p. 853-857, 2017.

KJELLGREN, A., ERIKSSON, A., NORLANDER, T. Experiences of encounters with ayahuasca--"the vine of the soul". *J Psychoactive Drugs*, v. 41, n. 4, p. 309-15, 2009.

KLUMPERS, L. E., THACKER, D. L. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. *J AOAC Int*, v. 102, n. 2, p. 412-420, 2019.

KREITZER, A. C., REGEHR, W. G. Retrograde signaling by endocannabinoids. *Curr Opin Neurobiol*, v. 12, n. 3, p. 324-30, 2002.

KUYPERS, K. P., RIBA, J., DE LA FUENTE REVENGA, M., BARKER, S., THEUNISSEN, E. L., RAMAEKERS, J. G. Ayahuasca enhances creative divergent thinking while decreasing conventional convergent thinking. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 233, n. 18, p. 3395-403, 2016.

LABATE, B. C., ROSE, I. S., DOS SANTOS, R. G. Ayahuasca religions: a comprehensive bibliography and critical essays. Santa Cruz: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies, 2009.

LACZKOVICS, C., KOTHGASSNER, O. D., FELNHOFER, A., KLIER, C. M. Cannabidiol treatment in an adolescent with multiple substance abuse, social anxiety and depression. *Neuropsychiatr*, 2020.

LAPRAIRIE, R. B., BAGHER, A. M., KELLY, M. E., DENOVAR-WRIGHT, E. M. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol*, v. 172, n. 20, p. 4790-805, 2015.

LAUN, A. S., SONG, Z. H. GPR3 and GPR6, novel molecular targets for cannabidiol. *Biochem Biophys Res Commun*, v. 490, n. 1, p. 17-21, 2017.

LEBEDEV, A. V., KAELEN, M., LÖVDÉN, M., NILSSON, J., FEILDING, A., NUTT, D. J., CARHART-HARRIS, R. L. LSD-induced entropic brain activity predicts subsequent personality change. *Hum Brain Mapp*, v. 37, n. 9, p. 3203-13, 2016.

LEAL-GALICIA, P., BETANCOURT, D., GONZALEZ-GONZALEZ, A., ROMO-PARRA, H. [A brief history of marijuana in the western world]. *Rev Neurol*, v. 67, n. 4, p. 133-140, 2018.

LEINO, A. D., EMOTO, C., FUKUDA, T., PRIVITERA, M., VINKS, A. A., ALLOWAY, R. R. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. *Am J Transplant*, v. 19, n. 10, p. 2944-2948, 2019.

LEWEKE, F. M., PIOMELLI, D., PAHLISCH, F., MUHL, D., GERTH, C. W., HOYER, C., KLOSTERKÖTTER, J., HELLMICH, M., KOETHE, D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*, v. 2, n. 3, p. e94, 2012.

LI, S. P., WANG, Y. W., QI, S. L., ZHANG, Y. P., DENG, G., DING, W. Z., MA, C., LIN, Q. Y., GUAN, H. D., LIU, W., CHENG, X. M., WANG, C. H. Analogous β -Carboline Alkaloids Harmaline and Harmine Ameliorate Scopolamine-Induced Cognition Dysfunction by Attenuating Acetylcholinesterase Activity, Oxidative Stress, and Inflammation in Mice. *Front Pharmacol*, v. 9, p. 346, 2018.

LI, Y., SATTLER, R., YANG, E. J., NUNES, A., AYUKAWA, Y., AKHTAR, S., JI, G., ZHANG, P. W., ROTHSTEIN, J. D. Harmine, a natural beta-carboline alkaloid, upregulates astroglial glutamate transporter expression. *Neuropharmacology*, v. 60, n. 7-8, p. 1168-75, 2011.

LIMA, M. P., & SIMÕES, A. O Inventário da Personalidade NEO-PI-R: Resultados da Aferição Portuguesa. *Psychologica*, v. 18, p. 25-46, 1997.

LIMA, M. P. & SIMÕES, A. (2006). Inventário de Personalidade NEO revisto (NEO-PI-R). In M. Gonçalves, L. Almeida, M. Simões, & C. Machado (Eds.), *Avaliação Psicológica*

- Instrumentos validados para a População Portuguesa (Vol. I) (2ª ed.) (pp. 15-32). Coimbra: Quarteto

LINARES, I. M., ZUARDI, A. W., PEREIRA, L. C., QUEIROZ, R. H., MECHOULAM, R., GUIMARÃES, F. S., CRIPPA, J. A. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Braz J Psychiatry*, v. 41, n. 1, p. 9-14, 2019.

LIU, W. Z., HUANG, B. W., YOU, W. J., HU, P., WANG, X. H., ZHANG, J. Y., XU, X. B., ZHANG, Z. Y., PAN, B. X., ZHANG, W. H. Harmine enhances GABAergic transmission onto basoamygdala projection neurons in mice. *Brain Res Bull*, v. 137, p. 294-300, 2018.

LÓPEZ-GIMÉNEZ, J. F., GONZÁLEZ-MAESO, J. Hallucinogens and Serotonin 5-HT(2A) Receptor-Mediated Signaling Pathways. *Curr Top Behav Neurosci*, v. 36, p. 45-73, 2018.

LUNA, L. E. Indigenous and mestizo use of ayahuasca. An overview. Em: dos Santos, R.G, *The Ethnopharmacology of Ayahuasca*. Trivandrum: Transworld Research Network, p. 1-21, 2011.

LY, C., GREB, A. C., CAMERON, L. P., WONG, J. M., BARRAGAN, E. V., WILSON, P. C., BURBACH, K. F., SOLTANZADEH ZARANDI, S., SOOD, A., PADDY, M. R., DUIM, W. C., DENNIS, M. Y., MCALLISTER, A. K., ORI-MCKENNEY, K. M., GRAY, J. A., OLSON, D. E. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep*, v. 23, n. 11, p. 3170-3182, 2018.

MADSEN, M. K., FISHER, P. M., STENBÆK, D. S., KRISTIANSEN, S., BURMESTER, D., LEHEL, S., PÁLENÍČEK, T., KUCHAR, M., SVARER, C., OZENNE, B., KNUDSEN, G. M. A single psilocybin dose is associated with long-term increased mindfulness, preceded by a proportional change in neocortical 5-HT2A receptor binding. *Eur Neuropsychopharmacol*, v. 33, p. 71-80, 2020.

MAGALHÃES, E., LIMA, M. P., SALGUEIRA, A., GONZALEZ, A., COSTA, J.J., COSTA, M.J., COSTA, P. NEO-FFI: Psychometric properties of a short personality inventory in a Portuguese context. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, v. 27 n. 4 p. 0-0, 2014.

MANSEAU, M. W., GOFF, D. C. Cannabinoids and Schizophrenia: Risks and Therapeutic Potential. *Neurotherapeutics*, v. 12, n. 4, p. 816-24, 2015.

MANSKE R. A synthesis of the methyltryptamines and some derivatives. *Can. J. Res.* v. 5, p. 592-600, 1931.

MARTÍNEZ, V., IRIONDO DE-HOND, A., BORRELLI, F., CAPASSO, R., DEL CASTILLO, M. D., ABALO, R. Cannabidiol and Other Non-Psychoactive Cannabinoids for Prevention and Treatment of Gastrointestinal Disorders: Useful Nutraceuticals? *Int J Mol Sci*, v. 21, n. 9, 2020.

MARTÍNEZ-PINILLA, E., VARANI, K., REYES-RESINA, I., ANGELATS, E., VINCENZI, F., FERREIRO-VERA, C., OYARZABAL, J., CANELA, E. I., LANCIEGO, J. L., NADAL, X., NAVARRO, G., BOREA, P. A., FRANCO, R. Binding and Signaling Studies Disclose a Potential Allosteric Site for Cannabidiol in Cannabinoid CB(2) Receptors. *Front Pharmacol*, v. 8, p. 744, 2017.

MARTIN-SANTOS, R., CRIPPA, J. A., BATALLA, A., BHATTACHARYYA, S., ATAKAN, Z., BORGWARDT, S., ALLEN, P., SEAL, M., LANGOHR, K., FARRÉ, M., ZUARDI, A. W., MCGUIRE, P. K. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des*, v. 18, n. 32, p. 4966-79, 2012.

MASATAKA, N. Anxiolytic Effects of Repeated Cannabidiol Treatment in Teenagers With Social Anxiety Disorders. *Front Psychol*, v. 10, p. 2466, 2019.

MASATAKA, Y., TAKUMI, I., MAA, E., YAMAMOTO, H. Report of a 6-month-old Asian infant with early infantile epileptic encephalopathy whose seizures were eliminated by cannabidiol. *Epilepsy Behav Rep*, v. 14, p. 100373, 2020.

MASON, N. L., MISCHLER, E., UTHAUG, M. V., KUYPERS, K. P. C. Sub-Acute Effects of Psilocybin on Empathy, Creative Thinking, and Subjective Well-Being. *Journal of Psychoactive Drugs*, v. 51, n. 2, p. 123-134, 2019.

MCGUIRE, P., ROBSON, P., CUBALA, W. J., VASILE, D., MORRISON, P. D., BARRON, R., TAYLOR, A., WRIGHT, S. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*, v. 175, n. 3, p. 225-231, 2018.

MCILHENNY, E. H., RIBA, J., BARBANOJ, M. J., STRASSMAN, R., BARKER, S. A. Methodology for and the determination of the major constituents and metabolites of the Amazonian botanical medicine ayahuasca in human urine. *Biomed Chromatogr*, v. 25, n. 9, p. 970-84, 2011.

MCKENNA, D. J. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacol Ther*, v. 102, n. 2, p. 111-29, 2004.

MCKENNA, D. J., TOWERS, G. H., ABBOTT, F. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and beta-carboline constituents of ayahuasca. *J Ethnopharmacol*, v. 10, n. 2, p. 195-223, 1984.

MACLEAN, K. A., JOHNSON, M. W., GRIFFITHS, R. R. Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol*, v. 25, n. 11, p. 1453-61, 2011.

MENNENGA, S. E., GERSON, J. E., DUNCKLEY, T., BIMONTE-NELSON, H. A. Harmine treatment enhances short-term memory in old rats: Dissociation of cognition and the ability to perform the procedural requirements of maze testing. *Physiol Behav*, v. 138, p. 260-5, 2015.

MERRICK, J., LANE, B., SEBREE, T., YAKSH, T., O'NEILL, C., BANKS, S. L. Identification of Psychoactive Degradants of Cannabidiol in Simulated Gastric and Physiological Fluid. *Cannabis Cannabinoid Res*, v. 1, n. 1, p. 102-112, 2016.

MIKHAILOVA, E. S., VLADIMIROVA, T. V., IZNAK, A. F., TSUSULKOVSKAYA, E. J., SUSHKO, N. V. Abnormal recognition of facial expression of emotions in depressed patients with major depression disorder and schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry*, v. 40, n. 8, p. 697-705, 1996.

MILLAR, S. A., STONE, N. L., YATES, A. S., O'SULLIVAN, S. E. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Front Pharmacol*, v. 9, p. 1365, 2018.

MILLER, I., SCHEFFER, I. E., GUNNING, B., SANCHEZ-CARPINTERO, R., GIL-NAGEL, A., PERRY, M. S., SANETO, R. P., CHECKETTS, D., DUNAYEVICH, E., KNAPPERTZ, V. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, v. 77, n. 5, p. 613-621, 2020.

MIZUMOTO, S., SILVEIRA, D. X. D., BARBOSA, P. C. R., STRASSMAN, R. J. Hallucinogen Rating Scale (HRS) - Versão brasileira: tradução e adaptação transcultural. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, v. 38, p. 231-237, 2011.

MOLOUDIZARGARI, M., MIKAILI, P., AGHAJANSHAKERI, S., ASGHARI, M. H., SHAYEGH, J. Pharmacological and therapeutic effects of *Peganum harmala* and its main alkaloids. *Pharmacogn Rev*, v. 7, n. 14, p. 199-212, 2013.

MORALES-GARCÍA, J. A., DE LA FUENTE REVENGA, M., ALONSO-GIL, S., RODRÍGUEZ-FRANCO, M. I., FEILDING, A., PEREZ-CASTILLO, A., RIBA, J. The

alkaloids of *Banisteriopsis caapi*, the plant source of the Amazonian hallucinogen Ayahuasca, stimulate adult neurogenesis in vitro. *Sci Rep*, v. 7, n. 1, p. 5309, 2017.

MORENO, F. A., WIEGAND, C. B., TAITANO, E. K., DELGADO, P. L. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, v. 67, n. 11, p. 1735-40, 2006.

MORGAN, C. J., DAS, R. K., JOYE, A., CURRAN, H. V., KAMBOJ, S. K. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav*, v. 38, n. 9, p. 2433-6, 2013.

MUDIGOUDAR, B., WEATHERSPOON, S., WHELESS, J. W. Emerging Antiepileptic Drugs for Severe Pediatric Epilepsies. *Semin Pediatr Neurol*, v. 23, n. 2, p. 167-79, 2016.

MUELLER, F., LENZ, C., DOLDER, P. C., HARDER, S., SCHMID, Y., LANG, U. E., LIECHTI, M. E., BORGWARDT, S. Acute effects of LSD on amygdala activity during processing of fearful stimuli in healthy subjects. *Transl Psychiatry*, v. 7, n. 4, p. e1084, 2017.

MÜLLER, F., BORGWARDT, S. Acute effects of lysergic acid diethylamide (LSD) on resting brain function. *Swiss Med Wkly*, v. 149, p. w20124, 2019.

NADULSKI, T., PRAGST, F., WEINBERG, G., ROSER, P., SCHNELLE, M., FRONK, E. M., STADELMANN, A. M. Randomized, double-blind, placebo-controlled study about the effects of cannabidiol (CBD) on the pharmacokinetics of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) after oral application of THC verses standardized cannabis extract. *Ther Drug Monit*, v. 27, n. 6, p. 799-810, 2005.

NAKANO, Y., TAJIMA, M., SUGIYAMA, E., SATO, V. H., SATO, H. Development of a Novel Nano-emulsion Formulation to Improve Intestinal Absorption of Cannabidiol. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, v. 2, n. 1, p. 35-42, 2019.

NARANJO, P. Estudio comparativo de la harmina, la dietilamida del ácido lisérgico (LSD-25) y la mescalina. *Revista de la Confederación Médica Panamericana*. v. 6 p. 1-8, 1959.

NARANJO, C. Psychotropic properties of the harmala alkaloids. Em: EFRON, D.H., HOLMSTEDT, B. & KLINE, N.S. (eds.). *Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs*. Whashington: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, p. 385-39, 1967.

NARANJO, C. Ayahuasca imagery and the therapeutic property of harmala alkaloids. *Journal of Mental Imagery*, v. 11 n.2, p. 131-135, 1987.

NAZİROĞLU, M. TRPV1 Channel: A Potential Drug Target for Treating Epilepsy. *Curr Neuropharmacol*, v. 13, n. 2, p. 239-47, 2015.

NELSON, D. L., COX, M. M. *Principles of Biochemistry* (4th ed.), New York: W. H. Freeman, 2005.

NETZBAND, N., RUFFELL, S., LINTON, S., TSANG, W. F., WOLFF, T. Modulatory effects of ayahuasca on personality structure in a traditional framework. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 237, n. 10, p. 3161-3171, 2020.

NICHOLS, D. E. Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, v. 68, n. 2, p. 264, 2016.

NICHOLS, D. E., JOHNSON, M. W., NICHOLS, C. D. Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. *Clin Pharmacol Ther*, v. 101, n. 2, p. 209-219, 2017.

NIESINK, R. J., VAN LAAR, M. W. Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? *Front Psychiatry*, v. 4, p. 130, 2013.

NOLLI, L. M., DE OLIVEIRA, D. G. R., ALVES, S. S., VON ZUBEN, M. V., PICTAYLOR, A., MORTARI, M. R., CALDAS, E. D. Effects of the hallucinogenic beverage ayahuasca on voluntary ethanol intake by rats and on cFos expression in brain areas relevant to drug addiction. *Alcohol*, v. 84, p. 67-75, 2020.

NOREEN, N., MUHAMMAD, F., AKHTAR, B., AZAM, F., ANWAR, M. I. Is Cannabidiol a Promising Substance for New Drug Development? A Review of its Potential Therapeutic Applications. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, v. 28, n. 1, p. 73-86, 2018.

NUNES, A. A., DOS SANTOS, R. G., OSÓRIO, F. L., SANCHES, R. F., CRIPPA, J. A., HALLAK, J. E. Effects of Ayahuasca and its Alkaloids on Drug Dependence: A Systematic Literature Review of Quantitative Studies in Animals and Humans. *J Psychoactive Drugs*, v. 48, n. 3, p. 195-205, 2016.

OLIVEIRA, C. D., OKAI, G. G., DA COSTA, J. L., DE ALMEIDA, R. M., OLIVEIRA-SILVA, D., YONAMINE, M. Determination of dimethyltryptamine and β -carbolines (ayahuasca alkaloids) in plasma samples by LC-MS/MS. *Bioanalysis*, v. 4, n. 14, p. 1731-8, 2012.

OHLSSON, A., LINDGREN, J. E., ANDERSSON, S., AGURELL, S., GILLESPIE, H., HOLLISTER, L. E. Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biomed Environ Mass Spectrom*, v. 13, n. 2, p. 77-83, 1986.

ONA, G., KOHEK, M., MASSAGUER, T., GOMARIZ, A., JIMÉNEZ, D. F., DOS SANTOS, R. G., HALLAK, J. E. C., ALCÁZAR-CÓRCOLES, M., BOUSO, J. C. Ayahuasca and Public Health: Health Status, Psychosocial Well-Being, Lifestyle, and Coping Strategies

in a Large Sample of Ritual Ayahuasca Users. *J Psychoactive Drugs*, v. 51, n. 2, p. 135-145, 2019.

OSMOND, H., SMYTHIES, J. Schizophrenia: a new approach. *J Ment Sci*, v. 98, n. 411, p. 309-15, 1952.

OSÓRIO F. L., 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. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Braz J Psychiatry*, v. 37, n. 1, p. 13-20, 2015.

O'SULLIVAN, S. E., SUN, Y., BENNETT, A. J., RANDALL, M. D., KENDALL, D. A. Time-dependent vascular actions of cannabidiol in the rat aorta. *Eur J Pharmacol*, v. 612, n. 1-3, p. 61-8, 2009.

OTT, J. Ayahuasca analogues: pangaean entheogens. Kennewick, WA: Natural books co., 1994

PALHANO-FONTES, F., ANDRADE, K. C., TOFOLI, L. F., SANTOS, A. C., CRIPPA, J. A., HALLAK, J. E., RIBEIRO, S., DE ARAUJO, D. B. The psychedelic state induced by ayahuasca modulates the activity and connectivity of the default mode network. *PLoS One*, v. 10, n. 2, p. e0118143, 2015.

PALHANO-FONTES, F., BARRETO, D., ONIAS, H., ANDRADE, K. C., NOVAES, M. M., PESSOA, J. A., MOTA-ROLIM, S. A., OSÓRIO, F. L., SANCHES, R., DOS SANTOS, R. G., TÓFOLI, L. F., DE OLIVEIRA SILVEIRA, G., YONAMINE, M., RIBA, J., SANTOS, F. R., SILVA-JUNIOR, A. A., ALCHIERI, J. C., GALVÃO-COELHO, N. L., LOBÃO-SOARES, B., HALLAK, J. E. C., ARCOVERDE, E., MAIA-DE-OLIVEIRA, J. P., ARAÚJO, D. B. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med*, v. 49, n. 4, p. 655-663, 2019.

PARKER, L. A., ROCK, E. M., LIMBEER, C. L. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *Br J Pharmacol*, v. 163, n. 7, p. 1411-22, 2011.

PASSIE, T., HALPERN, J. H., STICHTENOTH, D. O., EMRICH, H. M., HINTZEN, A. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther*, v. 14, n. 4, p. 295-314, 2008.

PATEL, K., GADEWAR, M., TRIPATHI, R., PRASAD, S. K., PATEL, D. K. A review on medicinal importance, pharmacological activity and bioanalytical aspects of beta-carboline alkaloid "Harmine". *Asian Pac J Trop Biomed*, v. 2, n. 8, p. 660-4, 2012.

PENNES, H. H., HOCH, P. H. Psychotomimetics, clinical and theoretical considerations: harmine, Win-2299 and nalline. *Am J Psychiatry*, v. 113, n. 10, p. 887-92, 1957.

PERES, F. F., LEVIN, R., SUIAMA, M. A., DIANA, M. C., GOUVÊA, D. A., ALMEIDA, V., SANTOS, C. M., LUNGATO, L., ZUARDI, A. W., HALLAK, J. E., CRIPPA, J. A., VÂNIA, D., SILVA, R. H., ABÍLIO, V. C. Cannabidiol Prevents Motor and Cognitive Impairments Induced by Reserpine in Rats. *Front Pharmacol*, v. 7, p. 343, 2016.

PERTWEE, R. G. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol*, v. 147 Suppl 1, n. Suppl 1, p. S163-71, 2006.

PIECHOWSKA, P., ZAWIRSKA-WOJTASIAK, R., MILDNER-SZKUDLARZ, S. Bioactive β -Carbolines in Food: A Review. *Nutrients*, v. 11, n. 4, 2019.

PISANTI, S., BIFULCO, M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol*, v. 234, n. 6, p. 8342-8351, 2019.

PLANA, I., LAVOIE, M.A., BATTAGLIA, M. et al. A meta-analysis and scoping review of social cognition performance in social phobia, posttraumatic stress disorder and other anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders*, v. 28, n. 2, p. 169-77, 2014.

POKORNY, T., PRELLER, K. H., KOMETER, M., DZIOBEK, I., VOLLENWEIDER, F. X. Effect of Psilocybin on Empathy and Moral Decision-Making. *Int J Neuropsychopharmacol*, v. 20, n. 9, p. 747-757, 2017.

PRELLER, K. H., HERDENER, M., POKORNY, T., PLANZER, A., KRAEHENMANN, R., STÄMPFLI, P., LIECHTI, M. E., SEIFRITZ, E., VOLLENWEIDER, F. X. The Fabric of Meaning and Subjective Effects in LSD-Induced States Depend on Serotonin 2A Receptor Activation. *Curr Biol*, v. 27, n. 3, p. 451-457, 2017.

PRELLER, K. H., POKORNY, T., HOCK, A., KRAEHENMANN, R., STÄMPFLI, P., SEIFRITZ, E., SCHEIDEGGER, M., VOLLENWEIDER, F. X. Effects of serotonin 2A/1A receptor stimulation on social exclusion processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 113, n. 18, p. 5119-24, 2016.

PRINGLE, A.; HARMER, C. Antidepressants and emotional processing. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 17, n. 4, 2015.

PRUD'HOMME, M., CATA, R., JUTRAS-ASWAD, D. Cannabidiol as an Intervention for Addictive Behaviors: A Systematic Review of the Evidence. *Subst Abuse*, v. 9, p. 33-8, 2015.

QIN, N., NEEPER, M. P., LIU, Y., HUTCHINSON, T. L., LUBIN, M. L., FLORES, C. M. TRPV2 is activated by cannabidiol and mediates CGRP release in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci*, v. 28, n. 24, p. 6231-8, 2008.

RAMAGE, A. G., VILLALÓN, C. M. 5-hydroxytryptamine and cardiovascular regulation. *Trends Pharmacol Sci*, v. 29, n. 9, p. 472-81, 2008.

REIFF, C. M., RICHMAN, E. E., NEMEROFF, C. B., CARPENTER, L. L., WIDGE, A. S., RODRIGUEZ, C. I., KALIN, N. H., MCDONALD, W. M. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *Am J Psychiatry*, v. 177, n. 5, p. 391-410, 2020.

REN, M., TANG, Z., WU, X., SPENGLER, R., JIANG, H., YANG, Y., BOIVIN, N. The origins of cannabis smoking: Chemical residue evidence from the first millennium BCE in the Pamirs. *Science Advances*, v. 5, n. 6, p. eaaw1391, 2019.

RIBA, J., MCILHENNY, E. H., BOUSO, J. C., BARKER, S. A. Metabolism and urinary disposition of N,N-dimethyltryptamine after oral and smoked administration: a comparative study. *Drug Test Anal*, v. 7, n. 5, p. 401-6, 2014.

RIBA, J., MCILHENNY, E. H., VALLE, M., BOUSO, J. C., BARKER, S. A. Metabolism and disposition of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids after oral administration of ayahuasca. *Drug Test Anal*, v. 4, n. 7-8, p. 610-6, 2012.

RIBA, J., RODRÍGUEZ-FORNELLS, A., URBANO, G., MORTE, A., ANTONIJOAN, R., MONTERO, M., CALLAWAY, J. C., BARBANOJ, M. J. Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 154, n. 1, p. 85-95, 2001.

RIBA, J., ROMERO, S., GRASA, E., MENA, E., CARRIÓ, I., BARBANOJ, M. J. Increased frontal and paralimbic activation following ayahuasca, the pan-Amazonian inebriant. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 186, n. 1, p. 93-8, 2006.

RIBA, J., VALLE, M., URBANO, G., YRITIA, M., MORTE, A., BARBANOJ, M. J. Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther*, v. 306, n. 1, p. 73-83, 2003.

RIEDER, C. R. Cannabidiol in Parkinson's disease. *Braz J Psychiatry*, v. 42, n. 2, p. 126-127, 2020.

ROBINSON, E. S., ANDERSON, N. J., CROSBY, J., NUTT, D. J., HUDSON, A. L. Endogenous beta-carbolines as clonidine-displacing substances. *Ann N Y Acad Sci*, v. 1009, p. 157-66, 2003.

ROBSON, P. J. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Test Anal*, v. 6, n. 1-2, p. 24-30, 2014.

ROCHA, J. M. Efeitos agudos e subagudos de dose única de ayahuasca no reconhecimento de expressões faciais. Dissertação (Mestrado em Saúde Mental). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

ROCHA, J. M., OSÓRIO, F. L., CRIPPA, J. A. S., BOUSO, J. C., ROSSI, G. N., HALLAK, J. E. C., DOS SANTOS, R. G. Serotonergic hallucinogens and recognition of facial emotion expressions: a systematic review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol*, v. 9, p. 2045125319845774, 2019.

RODD, R. Reassessing the cultural and psychopharmacological significance of *Banisteriopsis caapi*: preparation, classification and use among the Piaroa of Southern Venezuela. *J Psychoactive Drugs*, v. 40, n. 3, p. 301-7, 2008.

ROSEMAN, L., DEMETRIOU, L., WALL, M. B., NUTT, D. J., CARHART-HARRIS, R. L. Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*, v. 142, p. 263-269, 2017.

ROSEMAN, L., LEECH, R., FEILDING, A., NUTT, D. J., CARHART-HARRIS, R. L. The effects of psilocybin and MDMA on between-network resting state functional connectivity in healthy volunteers. *Front Hum Neurosci*, v. 8, p. 204, 2014.

ROSS, S., BOSSIS, A., GUSS, J., AGIN-LIEBES, G., MALONE, T., COHEN, B., MENNENGA, S. E., BELSER, A., KALLIONTZI, K., BABB, J., SU, Z., CORBY, P., SCHMIDT, B. L. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*, v. 30, n. 12, p. 1165-1180, 2016.

ROSSI, G. N., OSÓRIO, F. L., MORGAN, C. J. A., CRIPPA, J. A. S., BOUSO, J. C., ROCHA, J. M., ZUARDI, A. W., HALLAK, J. E. C., SANTOS, R. G. D. The effects of Cannabidiol (CBD) and Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) on the recognition of emotions in facial expressions: A systematic review of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*, v. 118, p. 236-246, 2020.

ROSSO, A. M. Beer and wine in antiquity: beneficial remedy or punishment imposed by the Gods? *Acta Med Hist Adriat*, v. 10, n. 2, p. 237-62, 2012.

RUSSO, E. B., BURNETT, A., HALL, B., PARKER, K. K. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1a} receptors. *Neurochem Res*, v. 30, n. 8, p. 1037-43, 2005.

RYBERG, E., LARSSON, N., SJÖGREN, S., HJORTH, S., HERMANSSON, N. O., LEONOVA, J., ELEBRING, T., NILSSON, K., DRMOTA, T., GREASLEY, P. J. The

orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol*, v. 152, n. 7, p. 1092-101, 2007.

SABINO, A. D. V., CHAGAS, M. H. N., OSÓRIO, F. L. Effects of psychotropic drugs used in the treatment of anxiety disorders on the recognition of facial expressions of emotion: Critical analysis of literature. *Neurosci Biobehav Rev*, v. 71, p. 802-809, 2016.

SALGADO, C. A., CASTELLANOS, D. Autism Spectrum Disorder and Cannabidiol: Have We Seen This Movie Before? *Glob Pediatr Health*, v. 5, p. 2333794x18815412, 2018.

SAMOYLENKO, V., RAHMAN, M. M., TEKWANI, B. L., TRIPATHI, L. M., WANG, Y. H., KHAN, S. I., KHAN, I. A., MILLER, L. S., JOSHI, V. C., MUHAMMAD, I. Banisteriopsis caapi, a unique combination of MAO inhibitory and antioxidative constituents for the activities relevant to neurodegenerative disorders and Parkinson's disease. *J Ethnopharmacol*, v. 127, n. 2, p. 357-67, 2010.

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. Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression: A SPECT Study. *J Clin Psychopharmacol*, v. 36, n. 1, p. 77-81, 2016.

SANTOS, B. W. L., OLIVEIRA, R. C., SONSIN-OLIVEIRA, J., FAGG, C. W., BARBOSA, J. B. F., CALDAS, E. D. Biodiversity of β -Carboline Profile of Banisteriopsis caapi and Ayahuasca, a Plant and a Brew with Neuropharmacological Potential. *Plants (Basel)*, v. 9, n. 7, 2020.

SANTOS, M. C., NAVICKIENE, S., GAUJAC, A. Determination of Tryptamines and β -Carbolines in Ayahuasca Beverage Consumed During Brazilian Religious Ceremonies. *J AOAC Int*, v. 100, n. 3, p. 820-824, 2017.

SAWLER, J., STOUT, J. M., GARDNER, K. M., HUDSON, D., VIDMAR, J., BUTLER, L., PAGE, J. E., MYLES, S. The Genetic Structure of Marijuana and Hemp. *PLoS One*, v. 10, n. 8, p. e0133292, 2015.

SERRANO DUEÑAS M, CARDOZO PELAEZ F, SÁNCHEZ RAMOS J. Effects of Banisteriopsis caapi extract on Parkinson's disease. *Sci Rev Altern Med*, v. 5 p. 129–134, 2001.

SCHIER, A. R., DE OLIVEIRA RIBEIRO, N. P., COUTINHO, D. S., MACHADO, S., ARIAS-CARRIÓN, O., CRIPPA, J. A., ZUARDI, A. W., NARDI, A. E., SILVA, A. C. Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: a chemical compound of Cannabis sativa. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, v. 13, n. 6, p. 953-60, 2014.

SCHMID, Y., ENZLER, F., GASSER, P., GROUZMANN, E., PRELLER, K. H., VOLLENWEIDER, F. X., BRENNEISEN, R., MÜLLER, F., BORGWARDT, S., LIECHTI, M. E. Acute Effects of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. *Biol Psychiatry*, v. 78, n. 8, p. 544-53, 2015.

SCHMID, Y., LIECHTI, M. E. Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 235, n. 2, p. 535-545, 2018. SCHMIDT, A., KOMETER, M., BACHMANN, R., SEIFRITZ, E., VOLLENWEIDER, F. The NMDA antagonist ketamine and the 5-HT agonist psilocybin produce dissociable effects on structural encoding of emotional face expressions. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 225, n. 1, p. 227-39, 2013.

SHULGIN, A. & SHULGIN, A. TIHKAL: the continuation. Berkeley: Transform Press, 1997. Livro digital consultado em: http://www.erowid.org/library/books_online/tihkal/tihkal.shtml. Acessado em 07/07/2020.

SCHOEDEL, K. A., SZETO, I., SETNIK, B., SELLERS, E. M., LEVY-COOPERMAN, N., MILLS, C., ETGES, T., SOMMERVILLE, K. Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. *Epilepsy Behav*, v. 88, p. 162-171, 2018.

SCHWARZ, M. J., HOUGHTON, P. J., ROSE, S., JENNER, P., LEES, A. D. Activities of extract and constituents of *Banisteriopsis caapi* relevant to parkinsonism. *Pharmacol Biochem Behav*, v. 75, n. 3, p. 627-33, 2003.

SELLERS, E. M., SCHOEDEL, K., BARTLETT, C., ROMACH, M., RUSSO, E. B., STOTT, C. G., WRIGHT, S., WHITE, L., DUNCOMBE, P., CHEN, C. F. A Multiple-Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group QT/QTc Study to Evaluate the Electrophysiologic Effects of THC/CBD Spray. *Clin Pharmacol Drug Dev*, v. 2, n. 3, p. 285-94, 2013.

SHANNON, S., OPILA-LEHMAN, J. Cannabidiol Oil for Decreasing Addictive Use of Marijuana: A Case Report. *Integr Med (Encinitas)*, v. 14, n. 6, p. 31-5, 2015.

SHI, C. C., CHEN, S. Y., WANG, G. J., LIAO, J. F., CHEN, C. F. Vasorelaxant effect of harman. *Eur J Pharmacol*, v. 390, n. 3, p. 319-25, 2000.

SHULGIN, A. T., JACOB, P., 3RD. Potential misrepresentation of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA). A toxicological warning. *J Anal Toxicol*, v. 6, n. 2, p. 71-5, 1982.

SILOTE, G. P., SARTIM, A., SALES, A., ESKELUND, A., GUIMARÃES, F. S., WEGENER, G., JOCA, S. Emerging evidence for the antidepressant effect of cannabidiol and the underlying molecular mechanisms. *J Chem Neuroanat*, v. 98, p. 104-116, 2019.

SILVESTRO, S., MAMMANA, S., CAVALLI, E., BRAMANTI, P., MAZZON, E. Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. *Molecules*, v. 24, n. 8, 2019.

SLOTKIN, T. A., DISTEFANO, V. A model of harmine metabolism in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, v. 174, n. 3, p. 456-62, 1970.

SMITH, R. L., CANTON, H., BARRETT, R. J., SANDERS-BUSH, E. Agonist properties of N,N-dimethyltryptamine at serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Pharmacol Biochem Behav*, v. 61, n. 3, p. 323-30, 1998.

SOLOWIJ, N., BROYD, S. J., BEALE, C., PRICK, J. A., GREENWOOD, L. M., VAN HELL, H., SUO, C., GALETTIS, P., PAI, N., FU, S., CROFT, R. J., MARTIN, J. H., YÜCEL, M. Therapeutic Effects of Prolonged Cannabidiol Treatment on Psychological Symptoms and Cognitive Function in Regular Cannabis Users: A Pragmatic Open-Label Clinical Trial. *Cannabis Cannabinoid Res*, v. 3, n. 1, p. 21-34, 2018.

SOUZA, R. C. Z., ZANDONADI, F. S., FREITAS, D. P., TÓFOLI, L. F. F., SUSSULINI, A. Validation of an analytical method for the determination of the main ayahuasca active compounds and application to real ayahuasca samples from Brazil. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, v. 1124, p. 197-203, 2019.

SPINDLE, T. R., CONE, E. J., GOFFI, E., WEERTS, E. M., MITCHELL, J. M., WINECKER, R. E., BIGELOW, G. E., FLEGEL, R. R., VANDREY, R. Pharmacodynamic effects of vaporized and oral cannabidiol (CBD) and vaporized CBD-dominant cannabis in infrequent cannabis users. *Drug Alcohol Depend*, v. 211, p. 107937, 2020.

STEIN, A., MURPHY, S., ARTECHE, A., LEHTONEN, A., HARVEY, A., CRASKE, M. G., HARMER, C. Effects of reboxetine and citalopram on appraisal of infant facial expressions and attentional biases. *J Psychopharmacol*, v. 26, n. 5, p. 670-6, 2012.

STENBAEK, D. S., KRISTIANSEN, S., BURMESTER, D., MADSEN, M. K., FROKJAER, V. G., KNUDSEN, G. M., FISHER, P. M. Trait Openness and serotonin 2A receptors in healthy volunteers: A positron emission tomography study. *Hum Brain Mapp*, v. 40, n. 7, p. 2117-2124, 2019.

STRASSMAN, R. J., QUALLS, C. R. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects. *Arch Gen Psychiatry*, v. 51, n. 2, p. 85-97, 1994.

STRASSMAN, R. J., QUALLS, C. R., UHLENHUTH, E. H., KELLNER, R. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Arch Gen Psychiatry*, v. 51, n. 2, p. 98-108, 1994.

STOTT, C., WHITE, L., WRIGHT, S., WILBRAHAM, D., GUY, G. A Phase I, open-label, randomized, crossover study in three parallel groups to evaluate the effect of Rifampicin, Ketoconazole, and Omeprazole on the pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray in healthy volunteers. *Springerplus*, v. 2, n. 1, p. 236, 2013a.

STOTT, C. G., WHITE, L., WRIGHT, S., WILBRAHAM, D., GUY, G. W. A phase I study to assess the single and multiple dose pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 69, n. 5, p. 1135-47, 2013b.

STROUD, J. B., FREEMAN, T. P., LEECH, R., HINDOCHA, C., LAWN, W., NUTT, D. J., CURRAN, H. V., CARHART-HARRIS, R. L. Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 235, n. 2, p. 459-466, 2018.

SU, T. P., HAYASHI, T., VAUPEL, D. B. When the endogenous hallucinogenic trace amine N,N-dimethyltryptamine meets the sigma-1 receptor. *Sci Signal*, v. 2, n. 61, p. pe12, 2009.

SZABO, A., FRECSKA, E. Dimethyltryptamine (DMT): a biochemical Swiss Army knife in neuroinflammation and neuroprotection? *Neural Regen Res*, v. 11, n. 3, p. 396-7, 2016.

SZABO, A., KOVACS, A., FRECSKA, E., RAJNAVOLGYI, E. Psychedelic N,N-dimethyltryptamine and 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine modulate innate and adaptive inflammatory responses through the sigma-1 receptor of human monocyte-derived dendritic cells. *PLoS One*, v. 9, n. 8, p. e106533, 2014.

SZARA, S. Dimethyltryptamin: its metabolism in man; the relation to its psychotic effect to the serotonin metabolism. *Experientia*, v. 12, n. 11, p. 441-2, 1956.

SZÁRA, S. DMT at fifty. *Neuropsychopharmacol Hung*, v. 9, n. 4, p. 201-5, 2007.

THIELE, E. A., MARSH, E. D., FRENCH, J. A., MAZURKIEWICZ-BELDZINSKA, M., BENBADIS, S. R., JOSHI, C., LYONS, P. D., TAYLOR, A., ROBERTS, C., SOMMERVILLE, K. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, v. 391, n. 10125, p. 1085-1096, 2018.

TIMMERMAN, C., ROSEMAN, L., WILLIAMS, L., ERRITZOE, D., MARTIAL, C., CASSOL, H., LAUREYS, S., NUTT, D., CARHART-HARRIS, R. DMT Models the Near-Death Experience. *Front Psychol*, v. 9, p. 1424, 2018.

TURNA, J., SYAN, S. K., FREY, B. N., RUSH, B., COSTELLO, M. J., WEISS, M., MACKILLOP, J. Cannabidiol as a Novel Candidate Alcohol Use Disorder Pharmacotherapy: A Systematic Review. *Alcohol Clin Exp Res*, v. 43, n. 4, p. 550-563, 2019.

UTHAUG, M. V., VAN OORSOUW, K., KUYPERS, K. P. C., VAN BOXTEL, M., BROERS, N. J., MASON, N. L., TOENNES, S. W., RIBA, J., RAMAEKERS, J. G. Sub-acute and long-term effects of ayahuasca on affect and cognitive thinking style and their association with ego dissolution. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 235, n. 10, p. 2979-2989, 2018.

VAITL, D., BIRBAUMER, N., GRUZELIER, J., JAMIESON, G. A., KOTCHOUBEY, B., KÜBLER, A., LEHMANN, D., MILTNER, W. H., OTT, U., PÜTZ, P., SAMMER, G., STRAUCH, I., STREHL, U., WACKERMANN, J., WEISS, T. Psychobiology of altered states of consciousness. *Psychol Bull*, v. 131, n. 1, p. 98-127, 2005.

VALLE, M., MAQUEDA, A. E., RABELLA, M., RODRÍGUEZ-PUJADAS, A., ANTONIJOAN, R. M., ROMERO, S., ALONSO, J. F., MAÑANAS, M., BARKER, S., FRIEDLANDER, P., FEILDING, A., RIBA, J. Inhibition of alpha oscillations through serotonin-2A receptor activation underlies the visual effects of ayahuasca in humans. *Eur Neuropsychopharmacol*, v. 26, n. 7, p. 1161-75, 2016.

VAUGHAN, C. W., CHRISTIE, M. J. Retrograde signalling by endocannabinoids. *Handb Exp Pharmacol*, n. 168, p. 367-83, 2005.

VIÑALS, X., MORENO, E., LANFUMEY, L., CORDOMÍ, A., PASTOR, A., DE LA TORRE, R., GASPERINI, P., NAVARRO, G., HOWELL, L. A., PARDO, L., LLUÍS, C., CANELA, E. I., MCCORMICK, P. J., MALDONADO, R., ROBLEDO, P. Cognitive Impairment Induced by Delta9-tetrahydrocannabinol Occurs through Heteromers between Cannabinoid CB1 and Serotonin 5-HT2A Receptors. *PLoS Biol*, v. 13, n. 7, p. e1002194, 2015.

VOLLENWEIDER, F. X., VOLLENWEIDER-SCHERPENHUYZEN, M. F., BÄBLER, A., VOGEL, H., HELL, D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*, v. 9, n. 17, p. 3897-902, 1998.

WANG, Y. H., SAMOYLENKO, V., TEKWANI, B. L., KHAN, I. A., MILLER, L. S., CHAURASIYA, N. D., RAHMAN, M. M., TRIPATHI, L. M., KHAN, S. I., JOSHI, V. C., WIGGER, F. T., MUHAMMAD, I. Composition, standardization and chemical profiling

of *Banisteriopsis caapi*, a plant for the treatment of neurodegenerative disorders relevant to Parkinson's disease. *J Ethnopharmacol*, v. 128, n. 3, p. 662-71, 2010.

WATANABE, K., KAYANO, Y., MATSUNAGA, T., YAMAMOTO, I., YOSHIMURA, H. Inhibition of anandamide amidase activity in mouse brain microsomes by cannabinoids. *Biol Pharm Bull*, v. 19, n. 8, p. 1109-11, 1996.

WATT, G., KARL, T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol*, v. 8, p. 20, 2017.

WEISS, M., BULDAKOVA, S., DUTOVA, E. Interaction of the beta-carboline harmaline with a GABA-benzodiazepine mechanism: an electrophysiological investigation on rat hippocampal slices. *Brain Res*, v. 695, n. 2, p. 105-9, 1995.

WHITE, C. M. A Review of Human Studies Assessing Cannabidiol's (CBD) Therapeutic Actions and Potential. *J Clin Pharmacol*, v. 59, n. 7, p. 923-934, 2019.

WINTER, J. D. *Plant Theory in Amazonian Literature*. 1ª Ed. Palgrave Pivot, 2019

WISE, T., MARWOOD, L., PERKINS, A. M., HERANE-VIVES, A., JOULES, R., LYTHGOE, D. J., LUH, W. M., WILLIAMS, S. C. R., YOUNG, A. H., CLEARE, A. J., ARNONE, D. Instability of default mode network connectivity in major depression: a two-sample confirmation study. *Transl Psychiatry*, v. 7, n. 4, p. e1105, 2017.

WISSEL, J., HAYDN, T., MÜLLER, J., BRENNEIS, C., BERGER, T., POEWE, W., SCHELOSKY, L. D. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain : a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol*, v. 253, n. 10, p. 1337-41, 2006.

WU, C., JIANG, X. L., SHEN, H. W., YU, A. M. Effects of CYP2D6 status on harmaline metabolism, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and a pharmacogenetics-based pharmacokinetic model. *Biochem Pharmacol*, v. 78, n. 6, p. 617-24, 2009.

WU, L., PU, J., ALLEN, J. J., PAULI, P. Recognition of facial expressions in individuals with elevated levels of depressive symptoms: an eye-movement study. *Depress Res Treat*, v. 2012, p. 249030, 2012.

YAMAORI, S., EBISAWA, J., OKUSHIMA, Y., YAMAMOTO, I., WATANABE, K. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. *Life Sci*, v. 88, n. 15-16, p. 730-6, 2011.

YANG, K. H., GALADARI, S., ISAEV, D., PETROIANU, G., SHIPPENBERG, T. S., OZ, M. The nonpsychoactive cannabinoid cannabidiol inhibits 5-hydroxytryptamine_{3A} receptor-mediated currents in *Xenopus laevis* oocytes. *J Pharmacol Exp Ther*, v. 333, n. 2, p. 547-54, 2010.

YU, A. M., IDLE, J. R., KRAUSZ, K. W., KÜPFER, A., GONZALEZ, F. J. Contribution of individual cytochrome P450 isozymes to the O-demethylation of the psychotropic beta-carboline alkaloids harmaline and harmine. *J Pharmacol Exp Ther*, v. 305, n. 1, p. 315-22, 2003.

ZANELATI, T. V., BIOJONE, C., MOREIRA, F. A., GUIMARÃES, F. S., JOCA, S. R. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT_{1A} receptors. *Br J Pharmacol*, v. 159, n. 1, p. 122-8, 2010.

ZEIFMAN, R. J., PALHANO-FONTES, F., HALLAK, J., ARCOVERDE, E., MAIA-OLIVEIRA, J. P., ARAUJO, D. B. The Impact of Ayahuasca on Suicidality: Results From a Randomized Controlled Trial. *Front Pharmacol*, v. 10, p. 1325, 2019.

ZENDULKA, O., DOVRTĚLOVÁ, G., NOSKOVÁ, K., TURJAP, M., ŠULCOVÁ, A., HANUŠ, L., JUŘICA, J. Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Curr Drug Metab*, v. 17, n. 3, p. 206-26, 2016.

ZGAIR, A., WONG, J. C., LEE, J. B., MISTRY, J., SIVAK, O., WASAN, K. M., HENNIG, I. M., BARRETT, D. A., CONSTANTINESCU, C. S., FISCHER, P. M., GERSHKOVICH, P. Dietary fats and pharmaceutical lipid excipients increase systemic exposure to orally administered cannabis and cannabis-based medicines. *Am J Transl Res*, v. 8, n. 8, p. 3448-59, 2016.

ZHAO, T., HE, Y. Q., WANG, J., DING, K. M., WANG, C. H., WANG, Z. T. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes 3A4 and 2D6 by β -carboline alkaloids, harmine derivatives. *Phytother Res*, v. 25, n. 11, p. 1671-7, 2011.

ZHENG, W., WANG, S., BARNES, L. F., GUAN, Y., LOUIS, E. D. Determination of harmane and harmine in human blood using reversed-phased high-performance liquid chromatography and fluorescence detection. *Anal Biochem*, v. 279, n. 2, p. 125-9, 2000.

ZHORNITSKY, S., POTVIN, S. Cannabidiol in humans-the quest for therapeutic targets. *Pharmaceuticals (Basel)*, v. 5, n. 5, p. 529-52, 2012.

ZUARDI, A. W. History of cannabis as a medicine: a review. *Braz J Psychiatry*, v. 28, n. 2, p. 153-7, 2006.

ZUARDI, A. W. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Braz J Psychiatry*, v. 30, n. 3, p. 271-80, 2008.

ZUARDI, A. W., COSME, R. A., GRAEFF, F. G., GUIMARÃES, F. S. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol*, v. 7, n. 1 Suppl, p. 82-8, 1993.

ZUARDI, A. W., CRIPPA, J. A., HALLAK, J. E., BHATTACHARYYA, S., ATAKAN, Z., MARTIN-SANTOS, R., MCGUIRE, P. K., GUIMARÃES, F. S. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Curr Pharm Des*, v. 18, n. 32, p. 5131-40, 2012.

ZUARDI, A. W., CRIPPA, J. A., HALLAK, J. E., PINTO, J. P., CHAGAS, M. H., RODRIGUES, G. G., DURSUN, S. M., TUMAS, V. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol*, v. 23, n. 8, p. 979-83, 2009.

ZUARDI, A. W., DE SOUZA CRIPPA, J. A., HALLAK, J. E. C., CAMPOS, A. C., GUIMARÃES, F. S. Chapter e13 - The Anxiolytic Effects of Cannabidiol (CBD). Em: PREEDY, V. R. (Ed.). *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. San Diego: Academic Press, 2017. p.e131-e139. ISBN 978-0-12-800756-3.

ZUARDI, A. W., FINKELFARB, E., BUENO, O. F., MUSTY, R. E., KARNIOL, I. G. Characteristics of the stimulus produced by the mixture of cannabidiol with delta 9-tetrahydrocannabinol. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, v. 249, n. 1, p. 137-46, 1981.

ZUARDI, A.W., KARNIOL, I.G. Transcultural evaluation of a self-evaluation scale of subjective states. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, vol. 131, p. 403-6, 1981.

ZUARDI, A. W., MORAIS, S. L., GUIMARÃES, F. S., MECHOULAM, R. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatry*, v. 56, n. 10, p. 485-6, 1995.

ZUARDI, A. W., RODRIGUES, N. P., SILVA, A. L., BERNARDO, S. A., HALLAK, J. E. C., GUIMARÃES, F. S., CRIPPA, J. A. S. Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. *Front Pharmacol*, v. 8, p. 259, 2017.

ZUARDI, A. W., SHIRAKAWA, I., FINKELFARB, E., KARNIOL, I. G. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 76, n. 3, p. 245-50, 1982.

ANEXOS

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DA PESQUISA: Avaliação das Possíveis Interações entre o Canabidiol e a Ayahuasca em Voluntários Saudáveis: um Estudo Randomizado, Duplo-cego e Controlado com Placebo.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Rafael Guimarães dos Santos

Você está sendo convidada(o) para participar em um experimento onde será avaliado o papel do canabidiol (CBD) nos efeitos da ayahuasca.

A ayahuasca é um chá extraído de duas plantas amazônicas que vem sendo utilizado há décadas por populações indígenas e religiões organizadas para fins religiosos e terapêuticos. Estudos do nosso laboratório e de grupos internacionais mostram que a ayahuasca pode ser administrada de forma segura em laboratório a pacientes psiquiátricos e voluntários saudáveis.

A ayahuasca pode gerar alterações dos sentidos (como intensificação das cores) e da percepção de si mesmo (aumento de introspecção e reflexão), além de sensação de bem-estar. A ayahuasca também pode induzir náusea, mal-estar gastrointestinal, vômitos, diarreia e, em menor frequência, ansiedade e alterações sensoriais desagradáveis.

Também pode causar elevação moderada da pressão arterial e da frequência cardíaca. Providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir estes efeitos e condições adversas incluem a não ingestão de drogas, álcool e bebidas ricas em cafeína 12 horas antes do experimento, descanso na noite anterior ao experimento e no dia seguinte.

O CBD é derivado da planta da *Cannabis* (maconha), mas não produz os mesmos efeitos da planta. Estudos do nosso laboratório e de grupos internacionais mostram que O CBD pode ser administrado de forma segura em laboratório a pacientes psiquiátricos e voluntários saudáveis. Estes estudos mostram que o CBD produz poucos efeitos colaterais, tais como diarreia, sonolência, redução do apetite e vômitos.

Apesar de existirem pesquisas disponíveis sobre os efeitos isolados da ayahuasca e do CBD, não existe nenhum estudo comparando diretamente as duas substâncias. Por isso, o presente estudo pretende avaliar se o CBD pode modificar (reduzir ou aumentar) os efeitos da ayahuasca.

Caso concorde, você participará de uma única sessão experimental em que poderá receber o CBD ou uma substância inerte (placebo), seguido de uma dose de ayahuasca de aproximadamente 70 mL. Você será solicitada(o) a responder questionários e escalas onde serão perguntadas questões sobre suas sensações durante o experimento, o que dura cerca de 15-20 minutos e ocorrerá aproximadamente a cada hora, com um total de aproximadamente 7 horas de experimento. Os pesquisadores envolvidos no estudo também farão anotações sobre seu desempenho nas provas. Os riscos das provas são mínimos, mas podem gerar algum desconforto psicológico e cansaço, uma vez que as provas serão repetidas e o experimento durará 7 horas.

Além disso, você será solicitada(o) a realizar uma tarefa no computador que avalia o reconhecimento das emoções sendo expressas nas faces das pessoas e que dura cerca de 15-20 minutos. Esta tarefa será realizada antes do experimento, no meio deste e ao final do experimento. Os questionários e escalas e a tarefa do computador serão repetidos 1, 7, 14 e 21 dias após a sessão experimental.

No dia do experimento, haverá a realização de um exame de urina para avaliação de gravidez (no case de mulheres) e uso recente de drogas (mulheres e homens). Após os resultados as análises serão descartadas. Também haverá coleta de sangue por meio de um acesso em uma veia de seu braço. Este acesso pode causar dor e desconforto, além de pequenas manchas roxas, mas será realizado com o máximo de cuidado por um profissional treinado para a coleta de sangue. Além disso, é feito apenas uma vez, sendo retirado após o final do experimento.

A coleta de sangue pretende analisar substâncias possivelmente envolvidas nos efeitos do CBD e da ayahuasca e ocorrerá em quatro momentos diferentes: antes do experimento e 1,5, 3 e 6,5 horas após a administração de placebo ou CBD. O volume de cada coleta será de 4 mL, ou o equivalente a uma colher das de chá. Como são previstas 4 coletas, o volume total coletado será de 16 mL, ou o equivalente a uma colher das de sopa. O material coletado será armazenado e analisado na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto até o encerramento do estudo, sendo posteriormente descartado. O material será utilizado somente para este estudo.

Os voluntários serão acompanhados e assistidos durante todo o estudo pelo Pesquisador Responsável (Dr. Rafael Guimarães dos Santos, celular: 016 99772-1969). Todos os procedimentos experimentais serão conduzidos no Laboratório de Psicofarmacologia do Departamento de neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, localizado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Campus da USP, 3º andar (016 3602-2703).

Você receberá ressarcimento (R\$20,00) para cada visita ao laboratório como ajuda de custo para despesas decorrentes da participação na pesquisa (exemplo: transporte). Você receberá um almoço no laboratório ao final do experimento.

A participação neste estudo pode ser uma oportunidade para conhecer melhor os efeitos do CBD e da ayahuasca, duas substâncias com várias propriedades terapêuticas. Dentre os possíveis benéficos, espera-se que os resultados da pesquisa possam ajudar no futuro as pessoas com problemas de saúde como depressão, ansiedade e dependência química.

Você terá a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso lhe traga qualquer prejuízo quanto a seu tratamento neste hospital.

O pesquisador estará disponível para conversar com você sobre os resultados dos seus exames e da pesquisa.

Você tem a garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento e qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa e o tratamento a que será submetido.

Você tem a garantia de que não será identificada(o) e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a sua privacidade.

Você tem direito a acompanhamento e encaminhamento médico e indenização, conforme as leis vigentes no país, caso ocorra dano decorrente de participação na pesquisa.

Você não terá qualquer despesa com sua participação no estudo.

Você receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinada e rubricada em todas as páginas por você e pelo pesquisador, enquanto a outra via será guardada pelo pesquisador.

Nome do participante: _____

Assinatura do participante: _____

Data: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Data: _____

Nome da testemunha imparcial: _____

Assinatura da testemunha imparcial: _____

Data: _____

Contatos:

Pesquisador Responsável/Coordenador: Dr. Rafael Guimarães dos Santos. Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Campus da USP. 3º andar. Laboratório de Psicofarmacologia. Tel: 016 3602-2703 (Celular: 016 99772-1969).

DÚVIDAS ÉTICAS: Um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionam pesquisas em seres humanos que estão feitos na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que se voluntariam a participar de um a pesquisa. O CEP do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto fica no subsolo do hospital e funciona das 8:00 às 17:00, o telefone de contato é (16) 3602-2228.

ANEXO B

BIO SYNTHESIS PHARMA GROUP LIMITED
HANKANG BIO-TECH CO., LIMITED
LABORATORIES LIMITED
TRIGAL PHARMA GmbH

On behalf of Biosynthesis Pharma Group Limited (BSPG),

We declare that we have donated the compound cannabidiol (CBD) for human research at the Department of Neurosciences and Behavior, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo (FMRP-USP).

Yours,

Michael Stephenson (for BSPG)

Email: info@bspg.com Website: www.bspg.com

Registered address: 2503 Bank of America Tower, 12 Harcourt Road, Central, Hong Kong. Company Number: 8938731
European Offices: 8 The Mount, Weybridge, KT13 9LT, United Kingdom. Tel: +44 (0) 1932 253 533

ANEXO C

Descrição dos íons precursores, íons produto, tempo de retenção, voltagem do cone e energia de colisão no método por UPLC-ESI-MS/MS.

Analito	Tempo de retenção (min.)	Íon Precursor (m/z)	Íon produto (m/z)	Voltagem do cone	Energia de colisão
DMT-d_6 (PI)	2,87	195,1	63,9	15	14
		195,1	114,9	15	36
		195,1	143,8*	15	22
		188,9	57,8	25	11
DMT	2,88	188,9	116,7	25	29
		188,9	143,8*	25	17
		217,1	172,8	25	29
THH	4,37	217,1	187,9	25	17
		217,1	200,0*	25	13
		215,2	130,4	50	41
HRL	5,27	215,2	171,7	50	33
		215,2	199,9*	50	25
		213,2	143,8	50	41
HRM	5,56	213,2	169,8	50	33
		213,2	198,0*	50	25

* Transição utilizada para quantificação dos analitos. PI - padrão interno. m/z - razão massa/carga

ANEXO D

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa aprovando a execução desse projeto.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Possíveis Interações entre o Canabidiol e a Ayahuasca em Voluntários Saudáveis

Pesquisador: RAFAEL GUIMARÃES DOS SANTOS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 86378518.3.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO
FUND COORD DE APERFEICOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.690.290

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego com 20 participantes, envolvendo análises bioquímicas, aplicação de testes para avaliação de sintomas de humor e cognitivos em voluntários saudáveis, após ingestão de CBD ou placebo e de uma dose de chá de ayahuasca, visando conhecer o efeito das associações das duas substâncias, em voluntários saudáveis.

Objetivo da Pesquisa:

- Avaliar, por meio de escalas, os efeitos do placebo ou CBD (600 mg) sobre os efeitos subjetivos (ansiedade, sedação, efeitos somáticos) agudos e subagudos de uma dose única de ayahuasca;
- Avaliar, por meio de testes, os efeitos do placebo ou CBD (600 mg) sobre os efeitos agudos e subagudos de uma dose única de ayahuasca na cognição social (reconhecimento de expressões faciais);
- Avaliar, por meio de medidas de pressão arterial e frequência cardíaca, os efeitos do placebo ou CBD (600 mg) sobre os efeitos cardiovasculares agudos de uma dose única de ayahuasca.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Apresenta riscos de todos os procedimentos que serão realizados e benefícios indiretos, uma vez que o estudo pretende conhecer melhor os efeitos farmacológicos da combinação das duas substâncias, beneficiando o avanço de pesquisas sobre tratamento farmacológico de quadros

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.690.290

psiquiátricos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Todas as respostas às pendências foram atendidas e esclarecidas.

A introdução está bem fundamentada, coadunando com os objetivos; procedimentos estão bem descritos, completos e detalhados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta todos os documentos exigidos.

Cronograma e orçamento estão ok.

TCLE foi complementado para responder às inadequações sinalizadas no parecer anterior

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa Versão 2, 08-05-2018, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 2, 08-05-2018, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1093598.pdf	09/05/2018 17:03:54		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjAyaCbd_revisado.doc	09/05/2018 17:03:29	RAFAEL GUIMARÃES DOS SANTOS	Aceito
Outros	DoacaoCBDingles.pdf	09/05/2018 17:02:40	RAFAEL GUIMARÃES DOS SANTOS	Aceito
Outros	DoacaoCBDportugues.docx	09/05/2018	RAFAEL	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.690.290

Outros	DoacaoCBDportugues.docx	17:02:05	DOS SANTOS	Aceito
Outros	RespostaParecer.docx	08/05/2018 17:37:58	RAFAEL GUIMARÃES DOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_revisado.docx	08/05/2018 17:36:09	RAFAEL GUIMARÃES DOS SANTOS	Aceito
Orçamento	OrcamentoRevisado.doc	08/05/2018 16:51:29	RAFAEL GUIMARÃES DOS	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostorRevisadaAss.pdf	08/05/2018 16:49:59	RAFAEL GUIMARÃES DOS	Aceito
Outros	AuUpc.pdf	27/03/2018 16:05:39	RAFAEL GUIMARÃES DOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AuEstrutura.pdf	27/03/2018 16:04:46	RAFAEL GUIMARÃES DOS SANTOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AuDept.pdf	14/03/2018 13:09:14	RAFAEL GUIMARÃES DOS SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 04 de Junho de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

ANEXO E

Alimentos que contém tiramina

Derivados do leite	Queijos duros, amarelos; queijos frescos e ricota contém quantidades mínimas de tiramina e podem ser consumidos desde que sem exagero; alimentos contendo queijo (pizzas, tortas etc.) devem ser evitados por não se saber a origem do queijo.
Frutas e vegetais	Fava, banana com e sem casca e abacate.
Carne e peixes	Arenque e outros peixes defumados; alimentos antigos armazenados há algum tempo depois de preparados; fígado de galinha e ganso (patê ou qualquer outra forma; carnes envelhecidas ou curadas, frios (salame, presunto etc.); extratos de carne e fermentos).
Derivados de soja	Soja, molho de soja (tipo Shoyo) e queijo de soja (tofu).
Alimentos que não devem ser ingeridos com exagero	Pêssego, porco maturado, repolho azedo, espinafre.
Alimentos com quantidade mínima de tiramina	Polpa de banana, chocolate, queijo <i>cottage</i> , requeijão fresco, berinjela, polvo, tomate, vinagre, iogurte comercial, molho inglês (<i>Worcester</i>).
Relatos isolados	<i>Nuggets</i> de galinha, suplementos proteicos.

ANEXO F

Valores médios (desvios padrões) para os resultados da tarefa de REFE discriminados por emoções.

REFE - Acurácia discriminada por emoção												
Tempo	Alegria		Tristeza		Medo		Nojo		Raiva		Surpresa	
	CBD	PLA	CBD	PLA	CBD	PLA	CBD	PLA	CBD	PLA	CBD	PLA
Basal	4,0 (0,0)	3,9 (0,4)	2,7 (1,5)	2,9 (0,8)	2,1 (1,2)	2,5 (1,1)	3,0 (1,1)	2,6 (0,7)	2,6 (0,7)	3,0 (0,5)	3,9 (0,3)	3,6 (0,5)
90 min	4,0 (0,0)	4,0 (0,0)	3,2 (0,8)	2,7 (1,0)	2,8 (1,3)	2,1 (1,6)	3,4 (1,0)	3,3 (1,0)	3,1 (0,8)	3,0 (0,8)	4,0 (0,0)	3,6 (0,8)
390 min	4,0 (0,0)	4,0 (0,0)	3,0 (1,0)	2,9 (1,0)	2,3 (1,5)	2,1 (1,2)	3,6 (0,5)	3,0 (0,8)	3,0 (0,9)	2,8 (0,7)	4,0 (0,0)	3,5 (0,5)
D1	3,9 (0,3)	4,0 (0,0)	3,3 (1,1)	3,3 (0,9)	2,7 (1,6)	2,8 (1,4)	3,6 (0,7)	3,4 (0,5)	2,9 (0,8)	2,9 (0,8)	3,9 (0,3)	3,3 (0,7)
D7	4,0 (0,0)	4,0 (0,0)	3,2 (0,8)	3,6 (0,8)	2,6 (1,6)	2,7 (1,6)	3,7 (0,5)	3,1 (1,1)	2,7 (1,0)	3,0 (0,8)	3,9 (0,3)	3,7 (0,8)

CBD: Canabidiol; PLA: Placebo. A escala das medidas para cada emoção vai de 0 (zero) a 4 (quatro), totalizando 24 pontos máximos na tarefa (n = 17).

REFE - Tempo de reação discriminado por emoção												
Tempo	Alegria		Tristeza		Medo		Nojo		Raiva		Surpresa	
	CBD	PLA	CBD	PLA	CBD	PLA	CBD	PLA	CBD	PLA	CBD	PLA
Basal	7,84 (3,45)	6,84 (1,96)	10,74 (2,52)	10,60 (1,05)	9,87 (3,90)	9,09 (1,29)	10,05 (4,21)	8,34 (2,16)	11,11 (4,78)	10,33 (2,01)	8,75 (4,07)	8,33 (2,60)
90 min	7,32 (3,15)	6,81 (1,59)	9,86 (2,51)	10,34 (2,26)	9,74 (3,27)	10,47 (4,13)	9,78 (3,58)	9,90 (4,03)	10,97 (3,91)	11,13 (2,60)	8,66 (3,39)	9,42 (3,48)
390 min	7,39 (2,67)	5,94 (1,26)	9,18 (2,84)	9,57 (2,82)	8,91 (3,39)	8,96 (3,13)	8,73 (3,01)	7,85 (3,84)	10,18 (3,93)	9,99 (4,15)	8,26 (3,16)	7,51 (2,71)
D1	7,33 (3,02)	6,71 (1,87)	9,10 (3,56)	8,94 (2,76)	9,03 (3,59)	8,08 (2,78)	8,61 (3,50)	7,59 (2,14)	9,45 (4,00)	10,95 (6,88)	8,10 (2,81)	7,22 (1,98)
D7	5,73 (2,10)	6,25 (2,08)	7,69 (2,24)	8,32 (1,68)	8,25 (2,59)	7,86 (1,65)	7,82 (3,67)	7,35 (1,45)	8,26 (2,91)	8,78 (2,25)	7,65 (2,75)	8,33 (2,74)

CBD: Canabidiol; PLA: Placebo. Os resultados estão apresentados em segundos (n = 17).

ANEXO G

Resultados do TEM discriminando emoções positivas e negativas.

Os tempos de reação estão apresentados em segundos (n = 17).

ANEXO H

Valores médios (desvios padrões) para os resultados dos quatros fatores da VAMS (n = 17).

Tempo	Ansiedade		Sedação	
	CBD	PLA	CBD	PLA
Basal	139,2 (23,9)	162,4 (18,3)	104,9 (9,9)	88,8 (24,6)
90	130,3 (21,7)	147,6 (23,9)	117,8 (9,4)	105,0 (12,1)
130	126,9 (30,9)	131,0 (43,8)	110 (24,1)	103,8 (24,7)
180	108,9 (35,7)	124,1 (41,0)	124,4 (18,3)	104,1 (38,7)
210	104,8 (35,9)	98,3 (43,0)	101,9 (32,1)	95,9 (28,8)
270	116,2 (27,8)	97,9 (40,0)	93,3 (28,0)	93,0 (21,5)
330	116,8 (33,5)	105,3 (41,3)	85,8 (32,7)	74,4 (21,4)
390	108,3 (43,5)	115,6 (36,9)	81,2 (32,3)	79,4 (30,6)
	Deterioração Cognitiva		Desconforto	
	CBD	PLA	CBD	PLA
Basal	324,2 (28,0)	349,0 (18,9)	178,0 (37,3)	185,8 (13,7)
90	321,4 (32,0)	338,9 (38,7)	183,0 (29,0)	180,9 (33,9)
130	345,6 (91,8)	375,1 (61,4)	166,9 (45,7)	175,9 (54,9)
180	369,9 (96,1)	378,4 (125,5)	158,8 (54,9)	159,4 (50,3)
210	368,9 (101,2)	374,9 (126,6)	146,4 (57,9)	140,3 (45,1)
270	335,2 (75,3)	299,3 (123,2)	153,1 (59,5)	158,9 (33,0)
330	298,6 (51,8)	265,4 (99,9)	159,4 (49,9)	138,8 (53,9)
390	290,8 (60,0)	307 (62,0)	151,3 (51,8)	150,8 (59,1)

ANEXO I

Valores médios (desvios padrões) para os resultados dos cinco traços da personalidade avaliados pelo NEO (n = 15).

Tempo	NEO					
	Neuroticismo		Extroversão		Abertura à experiência	
	CBD	PLA	CBD	PLA	CBD	PLA
Basal	21,33 (3,46)	17,80 (7,40)	32,22 (4,35)	31,60 (3,65)	36,11 (6,74)	31,60 (4,45)
D21	21,56 (6,00)	17,60 (6,23)	31,00 (6,96)	32,00 (4,36)	35,44 (8,59)	36,40 (5,86)
	Amabilidade		Conscienciosidade			
	CBD	PLA	CBD	PLA		
Basal	35,44 (5,46)	33,80 (8,56)	34,00 (3,54)	31,20 (8,44)		
D21	34,00 (4,18)	35,40 (11,80)	30,67 (6,71)	32,20 (8,04)		

ANEXO J

Valores aferidos para as enzimas hepáticas na linha de base e ao final da sessão experimental (n = 13). Os resultados fora da normalidade estão grifados em cinza.

Valores nominais ->		<1.2	<0.3	<0.9	65<>300	7<>32	<38	<41
Tempo (min)	Voluntário	Bilirrubinas (mg/dL)			FosfatALC (u/L)	GammaGT (u/L)	TGO (u/L)	TGP (u/L)
		Total	Direta	Indireta				
Basal	1							
Basal	2	0,38	0,09	0,29	94,26	14,29	21,75	22,45
Basal	3	1,38	0,27	1,10	116,17	27,32	37,51	28,14
Basal	4	0,16	0,06	0,10	157,51	27,76	31,11	41,35
Basal	5	0,55	0,09	0,46	201,05	19,98	49,30	37,87
Basal	6							
Basal	7	0,47	0,09	0,38	170,34	18,50	26,21	27,07
Basal	8	0,34	0,09	0,25	225,58	18,04	13,84	19,39
Basal	9	0,61	0,17	0,44	228,36	12,83	27,39	20,88
Basal	10	0,62	0,12	0,50	113,23	20,93	20,93	37,60
Basal	11	0,54	0,13	0,41	159,79	18,52	24,99	18,55
Basal	12	0,50	0,12	0,38	167,40	18,61	33,17	16,17
Basal	13	1,01	0,20	0,81	140,90	8,47	18,88	13,30
Basal	14	0,37	0,10	0,27	98,47	2,32	21,79	32,07
Basal	15	0,95	0,24	0,71	158,14	25,81	25,71	20,28
Basal	16	0,44	0,12	0,32	163,35	30,64	24,32	24,06
Basal	17	0,79	0,31	0,48	73,00	21,00	28,00	19,00

Valores nominais ->		<1.2	<0.3	<0.9	65<>300	7<>32	<38	<41
Tempo (min)	Voluntário	Bilirrubinas (mg/dL)			FosfatALC (u/L)	GammaGT (u/L)	TGO (u/L)	TGP (u/L)
		Total	Direta	Indireta				
390	1							
390	2	0,35	0,10	0,25	106,81	15,48	21,44	20,59
390	3	1,97	0,38	1,59	128,21	34,95	41,85	31,42
390	4	0,22	0,07	0,14	139,01	25,49	20,33	35,13
390	5	0,62	0,13	0,49	212,34	21,38	22,37	30,45
390	6							
390	7	0,62	0,12	0,50	175,40	21,44	33,23	29,44
390	8	0,36	0,09	0,27	232,11	18,29	15,33	19,97
390	9	0,63	0,17	0,46	234,75	12,52	26,20	20,56
390	10	0,67	0,15	0,52	119,88	19,30	16,37	33,03
390	11	0,38	0,13	0,25	165,18	19,60	20,53	18,55
390	12	0,56	0,17	0,39	184,12	20,09	17,19	12,78
390	13	1,21	0,25	0,96	152,16	7,69	20,04	12,32
390	14	0,56	0,16	0,40	108,70	6,84	23,07	29,38
390	15	0,83	0,25	0,58	148,28	27,03	23,82	18,77
390	16	0,55	0,16	0,39	158,62	30,27	21,92	21,34
390	17	0,65	0,29	0,36	75,00	23,00	25,00	18,00

ANEXO K

Valores médios (desvios padrões) dos resultados para pressão arterial e frequência cardíaca (n = 17).

Tempo	PA Sist		PA Diast	
	CBD	PLA	CBD	PLA
Basal	115,5 (10,87)	123,75 (11,41)	68,67 (9,37)	72,25 (5,70)
90	111,11 (16,34)	124,38 (16,83)	69,56 (14,80)	76,63 (7,91)
130	114,33 (15,46)	116,75 (16,79)	75,11 (11,73)	76,25 (15,98)
180	119,11 (18,01)	127,00 (8,32)	77,44 (11,10)	82,75 (12,33)
210	118,78 (13,63)	131,13 (16,88)	74,22 (11,84)	84,13 (19,07)
270	114,56 (14,63)	115,75 (19,49)	73,11 (9,23)	72,38 (14,77)
330	112,56 (12,79)	114,13 (15,19)	71,11 (9,61)	70,00 (11,28)
390	103 (11,15)	106,75 (7,11)	67,44 (12,50)	71,25 (5,12)
	FC			
	CBD	PLA		
Basal	73,22 (9,73)	88,00 (22,78)		
90	68,11 (10,94)	78,38 (15,16)		
130	67,11 (14,08)	79,25 (13,96)		
180	68,56 (10,50)	83,38 (17,22)		
210	67,67 (8,86)	81,00 (14,24)		
270	71,22 (9,48)	81,13 (12,40)		
330	78,33 (11,48)	90,50 (13,15)		
390	79,44 (8,23)	84,5 (13,58)		

PA Sist: Pressão Arterial Sistólica; PA Diast: Pressão Arterial Diastólica; FC: Frequência Cardíaca.