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

JULIANA MENDES ROCHA

**Efeitos Agudos e Subagudos de Dose Única de Ayahuasca no Reconhecimento de Expressões
Faciais**

Ribeirão Preto

2020

JULIANA MENDES ROCHA

**Efeitos Agudos e Subagudos de Dose Única de Ayahuasca no Reconhecimento de Expressões
Faciais**

Versão Corrigida

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. Jaime E. Cecílio Hallak

Coorientador: Prof. Dr. Rafael G. dos Santos

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.

Rocha, Juliana Mendes

Efeitos Agudos e Subagudos de Dose Única de Ayahuasca no Reconhecimento de Expressões Faciais. Ribeirão Preto, 2020.

98 p. : il. ; 30 cm

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

Orientador: Hallak, Jaime Eduardo Cecílio.

Coorientador: dos Santos, Rafael Guimarães.

1. Cognição Social. 2. Reconhecimento de Expressões Faciais. 3. Psicofarmacologia. 4.
Ayahuasca.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Mendes, Juliana Rocha

Efeitos Agudos e Subagudos de Dose Única de Ayahuasca no Reconhecimento de Expressões Faciais. 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: _____

*Hoje tive mais ideias
círculos, ícones, flâmulas
tramas e caravelas
Um múltiplo de cores e
harmonias, vindas
mais fluidez, rapidez
e agilidade.
Caixas quadradas e multicoloridas
sonhei em technicolor
resolvendo equações na vida
Hoje vi mais lâmpadas,
ideias que encantam.
Sopros da intuição
papel, teclado, cabeça e
mão!
Eternizando pensamentos
Breves momentos
Letras com precisão.*

Poema escrito por um voluntário do grupo ayahuasca após
participação no estudo
2019

Dedico essa dissertação ao fortalecimento e
reconhecimento da ciência brasileira e ao
empoderamento das mulheres como protagonistas
na produção de conhecimento.

Dedico à minha amada filha Sophia (sabedoria).

AGRADECIMENTOS

O encerramento de um ciclo, traz consigo um sentimento de nostalgia, gratidão e superação. Hoje, ao parar para olhar para a peça final que se encontra na tela do meu computador, me faz pensar quantas histórias e desafios estão por trás dessas palavras aqui escritas. Com isso, surgem imagens, cheiros, momentos, palavras, lembranças e rostos. Partes que ajudaram a compor essa dissertação aqui presente, mas para além disto, fazem parte da composição de uma etapa da minha vida, que envolvem meu desenvolvimento pessoal e profissional.

É extremamente gratificante poder escrever uma sessão de agradecimentos e ter tantos nomes para colocar, a ponto de não saber nem por onde começar. Portanto, primeiramente sou grata ao universo pela oportunidade de estar em contato com tantas pessoas especiais e grandes profissionais. Dessa maneira, gostaria de começar agradecendo à minha filha, por ser meu ponto de equilíbrio e o principal motivo de minha determinação e perseverança. Obrigada por apesar de tão pequena, entender minhas ausências, me incentivar durante todo processo de maneira singela e inocente e vibrar tão espontaneamente a cada conquista nossa. Esse título é nosso e esse trabalho é para (por) você! Agradeço também a minha família, em especial a meus pais e avós, por todo incentivo e a meu companheiro Rafael por estar sempre presente (segurando minha onda quando o estresse apertava). Agradeço aos meus amigos Professora Dr. Alessandra Alanis, Mariana, Veridiana, Flávia, Tripa, Maria Luisa, Cecília à família do coletivo ACALMA e todos outros que fazem dessa caminhada mais leve e especial. Amo imensamente todos vocês. Agradeço à minha terapeuta Maria Bernadete, por me ajudar a cuidar de mim.

Agradeço ao professor Dr. Jaime pela oportunidade de desenvolver esse trabalho e por ter me aberto as portas para o universo da ciência quando eu ainda estava na graduação e ter me ajudado a me descobrir como cientista (olha só o que você fez comigo, não consigo mais parar!).

Agradeço ao professor Dr. (mestre e amigo) Rafael Guimarães dos Santos, por todos esses anos de trabalho conjunto. Por todo conhecimento e ensinamento compartilhados, mas também por toda paciência e principalmente por acreditar em mim e me incentivar a acreditar na minha capacidade (mesmo tendo sido difícil as vezes).

Agradeço à professora Dr. Flávia de Lima Osório, por todo conhecimento e disposição em ajudar e ensinar e por ser uma grande inspiração como profissional e pessoa.

Agradeço aos professores Dr. José Alexandre Crippa, Dr. João Paulo Maia e prof. Dr. José Carlos Bouso pelas construções de conhecimentos e contribuições ao longo de minha formação.

Agradeço ao meu colega de laboratório Giordano por ser um apoio para realização deste trabalho e pela amizade e respeito que construímos durante esses anos e pelos bons momentos na Espanha. Agradeço também ao Lucas, Solange, Sandra, Brisa, Ana, Mariana, Luana a toda a equipe e colegas de laboratório, sem vocês esse trabalho não seria possível.

Agradeço ao Prof. Dr. Mauricio Yonamine e a aluna Gabriela O. Silveira da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP. E à Profa. Dra. Alline Cristina de Campos a técnica de laboratório Giuliana Bertozi Francisco do Depto. de Farmacologia, FMRP-USP.

Agradeço à igreja Rainha do Céu de Ribeirão Preto pela doação da ayahuasca para a realização desse projeto. Além do compartilhamento desse conhecimento ancestral da floresta. Salve a todos os povos indígenas.

Por fim, agradeço às agências de fomento CAPES, CNPQ e principalmente à FAPESP, por ter tornado possível viabilizar esse trabalho.

Mendes, Juliana Rocha

Efeitos Agudos e Subagudos de Dose Única de Ayahuasca no Reconhecimento de Expressões Faciais

Este trabalho foi subvencionado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo—FAPESP mediante concessão de bolsa de mestrado, no período de 01/04/2018 a 29/02/2020. Processo: 2017/24791-8

Ribeirão Preto

2020

RESUMO

Efeitos Agudos e Subagudos de Dose Única de Ayahuasca no Reconhecimento de Expressões Faciais.

Diversos transtornos psiquiátricos, como por exemplo transtornos de ansiedade, depressão, transtornos psicóticos, entre outros, estão associados a déficits na cognição social e no reconhecimento de expressões faciais. Ademais, os tratamentos farmacológicos disponíveis não funcionam para uma parcela significativa destes pacientes e produzem diversos efeitos colaterais, portanto é necessário a exploração de novos tratamentos alternativos. A ayahuasca é uma bebida psicoativa tradicionalmente utilizada por grupos indígenas da Amazônia com fins terapêuticos. Estudos em animais e humanos sugerem que a ayahuasca possui efeitos ansiolíticos e antidepressivos, além de apresentar boa tolerabilidade. O objetivo deste projeto é o de avaliar os efeitos subjetivos de uma dose única de ayahuasca e seus efeitos no reconhecimento de expressões faciais. 20 voluntários saudáveis foram incluídos no estudo (randomizado em grupos paralelos, duplo-cego e controlado com placebo). A avaliação aguda (0-6 h) foi realizada por meio da aplicação da *Escala Analógica Visual de Humor* (VAMS), *Escala de Sintomas Somáticos* (ESS), *Inventário de Ansiedade de Beck* (BAI) e por testes de reconhecimento de expressões faciais de emoções (REFE). A tolerabilidade aguda foi avaliada por medidas cardiovasculares e relatos dos voluntários. Também medimos níveis plasmáticos do fator neurotrófico do cérebro (BDNF) durante a sessão experimental para avaliar os efeitos da ayahuasca em neurotrofinas. Ademais, avaliamos a personalidade antes (basal/ T1) e 3 meses após a sessão experimental (NEO-FFI). A ESS também foi aplicada 24 horas após o experimento (D1), e a BAI e os testes de REFE foram aplicados nos dias D1, D7, D14 e D21 e 3 e 6 meses após a sessão experimental. Em comparação ao placebo, a ayahuasca aumentou significativamente a pontuação do fator *deterioração cognitiva* da VAMS e da ESS durante a sessão experimental. Não foram observados efeitos significativos nas outras variáveis, embora a inspeção visual dos gráficos indique uma possível redução aguda de BDNF e da ansiedade ao longo do estudo (BAI). A ayahuasca foi bem tolerada, produzindo principalmente náusea, desconforto gastrointestinal e vômito. Novos estudos envolvendo um maior número de participantes são necessários para confirmar os dados do presente trabalho.

Palavras-Chave: cognição social, reconhecimento de expressões faciais, psicofarmacologia, ayahuasca.

ABSTRACT

Acute and subacute effects of a single dose of ayahuasca on the recognition of facial expressions of emotions.

Several psychiatric disorders, like anxiety disorders, depression, psychotic disorders and others are associated with deficits in social cognition and recognition of facial expressions. In addition, available pharmacological treatments do not work for a significant portion of these patients and produce several side effects. Ayahuasca is a psychoactive drink traditionally used by indigenous Amazonian groups for therapeutic purposes. Animal and human studies suggest that ayahuasca has anxiolytic and antidepressant effects with good tolerability. The aim of this project was to evaluate the subjective effects of a single dose of ayahuasca and its effects on the recognition of emotions in facial expressions. 20 healthy volunteers were included in the study (randomized, double-blind and placebo-controlled). Acute assessment (0-6 h) was performed by applying the Visual Analog Mood Scale (VAMS), Body Symptom Scale (BSS), Beck Anxiety Inventory (BAI), and recognition of emotions in facial expressions (REFE) test. Acute tolerability was assessed by cardiovascular measurements and reports from volunteers. We also measured brain derived neurotrophic factor (BDNF) plasma levels during the experimental session to evaluate the effects of ayahuasca on neurotrophins. Moreover, we assessed personality before (basal/ T1) and 3 months after the experimental session (NEO-FFI). SSS was also applied 24 hours after the experiment (D1), and BAI and REFE tests were applied on days D1, D7, D14 and D21 and 3 and 6 months after the experimental session. Compared to placebo, ayahuasca significantly increased the scores of the VAMS cognitive impairment factor and of the SSS. No significant effects were observed on the other variables, although visual inspection of the graphs indicates a possible acute reduction in BDNF and anxiety throughout the study (BAI). Ayahuasca was well tolerated, producing mainly nausea, gastrointestinal discomfort and vomiting. Further studies involving a larger number of subjects are needed to confirm the data of the present study.

Keywords: social cognition, recognition of facial emotion expressions, psychopharmacology, ayahuasca.

Sumário

Capítulo 1. O reconhecimento de expressões faciais: aspectos gerais e relacionados	
Cognição Social.....	18
O reconhecimento de expressões faciais de emoções	19
O reconhecimento de emoções faciais, transtornos mentais e psicofarmacologia	21
Capítulo 2. Alucinógenos Serotoninérgicos.....	
Histórico e Definições	24
Efeitos terapêuticos do LSD e psilocibina	25
Mecanismos de Ação	26
Capítulo 3. Ayahuasca	
Histórico e Definições	29
Efeitos terapêuticos da Ayahuasca	31
Mecanismos de Ação	32
Capítulo 4. Objetivos e Hipóteses	
Objetivos	36
Hipóteses	36
Capítulo 5. Materiais e métodos.....	
Participantes	39
Administração de Ayahuasca ou Placebo	40
Instrumentos de Avaliação	44
Procedimentos	47
Descrição das Sessões Experimentais	48
Análise dos dados.....	52
Aspectos Éticos	52
Análise Crítica dos Riscos e Benefícios.....	52
Capítulo 6. Resultados	
Determinação dos alcaloides da ayahuasca.....	55
Amostra	57
Efeitos Subjetivos.....	60

Tarefas de Reconhecimento de Expressão Faciais de Emoções.....	64
Personalidade	68
Medidas Fisiológicas.....	70
Capítulo 7. Discussão	
Discussão.....	75
Observações subjetivas dos voluntários em relação à sessão experimental	79
Eficácia do Cegamento.....	80
Tolerabilidade e Segurança	80
Limitações	81
Capítulo 8. Conclusão	83
Capítulo 9. Referências e Anexos.....	
Referencias	86
Anexo I.....	95
Anexo II.....	97
Anexo III	98

Lista de Figuras

Capítulo 1

Figura 1. Expressões de emoções faciais básicas

Capítulo 3

Figura 1. Hinário na Igreja Céu do Mapiá - 1990

Capítulo 5

Figura 1. Cipó *jagube* (*Banisteriopsis caapi*) utilizado no preparo da ayahuasca

Figura 2. Folha da Rainha (*Psychotria viridis*) utilizada no preparo da ayahuasca

Figura 3. Caldeirão de cozimento da ayahuasca

Figura 4. Ayahuasca utilizada durante a sessão experimental

Figura 5. Voluntário realizando a Tarefa de Reconhecimento de Emoções Faciais

Figura 6. Cronograma da Sessão Experimental

Figura 7. Laboratório utilizado para realização do experimento e voluntário durante sessão

Capítulo 6

Figura 1. Fluxograma do processo de recrutamento da amostra

Figura 2. Efeitos do placebo e ayahuasca no Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)

Figura 3. Efeitos do placebo e ayahuasca no Escala Analógica Visual de Humor (VAMS)

Figura 4. Efeitos do placebo e ayahuasca no Escala de Sintomas Somáticos (ESS)

Figura 5. Efeitos do placebo e ayahuasca nos *acertos em geral* na tarefa preto e branco dinâmica

Figura 6. Efeitos do placebo e ayahuasca nos *acertos por emoções* na tarefa preto e branco dinâmica durante a sessão experimental

Figura 7. Efeitos do placebo e ayahuasca nos *acertos totais* na tarefa colorida estática durante a sessão experimental

Figura 8. Efeitos do placebo e ayahuasca na personalidade medidos pelo Inventário da Personalidade NEO-FFI

Figura 9. Efeitos cardiovasculares do grupo placebo e ayahuasca durante a sessão experimental

Figura 10. Efeitos do placebo e ayahuasca nos níveis séricos de BDNF

Lista de Tabelas

Capítulo 5

Tabela 1. Descrição dos íons precursores, íons produto, tempo de retenção, voltagem do cone e energia de colisão no método por UPLC-ESI-MS/MS

Tabela 2. Características sociodemográficas em função dos grupos experimentais

Tabela 3. Média (desvio padrão) das pontuações no Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) no grupo placebo e ayahuasca

Tabela 4. Média (desvio padrão) das pontuações nas escalas de efeitos subjetivos no grupo placebo e ayahuasca

Tabela 5. Média (desvio padrão) das alterações nas medidas fisiológicas no grupo placebo e ayahuasca

Capítulo 7.

Tabela 1. Efeitos adversos observados no grupo ayahuasca e placebo

Lista de abreviaturas

TAS- Transtorno de ansiedade social

LSD- Dietilamida do ácido lisérgico

DMT- Dimetiltryptamina

5HT-_{2A}- 5 hidroxitriptamina

BDNF- Fator neurotrófico derivado do cérebro

THH- Tetrahydroharmina

HRM- Harmina

HRL- Harmalina

MAO-A- Monoamino-oxidase-A

REFE- Reconhecimento de expressões faciais de emoções

TREFE- Tarefa de reconhecimento de expressões faciais de emoções

BAI- Inventário de Ansiedade de Beck

VAMS- Escala analógica visual de humor

ESS- Escala de Sintomas Somáticos

PA- Pressão Arterial

FC- Frequência cardíaca

TCLE- Termo de consentimento livre esclarecido

DP- Desvio Padrão

Capítulo 1.

**O reconhecimento de expressões faciais:
aspectos gerais e relacionados**

Capítulo 1.

O reconhecimento de expressões faciais: aspectos gerais e relacionados

Cognição social

Entre as diversas espécies de animais que se relaciona a partir de ambientes sociais, a cognição social é uma habilidade de destaque entre os primatas, que permeia o sucesso evolutivo da espécie, em especial o *Homo sapiens* (Adolphs, 1999). Devido à grande importância da cognição social na evolução da espécie humana e pelo impacto que confere no desenvolvimento do indivíduo, cientistas e psicólogos cognitivos, desenvolvimentistas e sociais se debruçam em tentar compreender a cognição social. Do ponto de vista evolucionista, a cognição social é estabelecida a partir de fatores opostos, de uma maneira positiva, ela facilita melhores escolhas de parceiros, alimentos e a segurança contra predadores, por outro lado, favorece uma maior concorrência dentro de um mesmo grupo (Adolphs, 1999). Desta maneira, a cognição social modula interações em menores escalas, como por exemplo, o vínculo mãe-bebê, até complexas hierarquias de domínios em grupos.

O desenvolvimento emocional e social dos seres humanos é de extrema complexidade e envolve uma série de fatores, como genes, comportamento, cultura, entre outros (Adolphs, 1999). Levando em consideração o ponto de vista psicológico do desenvolvimento social, em meados da década de 70, surgiu a teoria da cognição social, sendo uma abordagem que visava compreender e explicar a interação do indivíduo com suas percepções sobre si mesmo e os outros que o cercam, além de buscar compreender como essas percepções orientam o comportamento social (Garrido et al., 2011). Porém, existem várias formas de entender a cognição social, como a partir de pressupostos filosóficos, modelos teóricos, abordagens metodológicas e psicológicas. Em relação às diversas abordagens existentes, a que nos é de interesse neste trabalho, é a que envolve a neurociência cognitiva, que se dedica a compreender e identificar as estruturas e processos cerebrais envolvidos na cognição social.

O modelo de processamento de informações nos é útil para ilustrar de maneira mais didática, como ocorre a dinâmica cerebral envolvida na cognição social. Esse modelo é baseado na teoria de que, independentemente do contexto social em que o indivíduo está inserido há primeiramente, um processo de atenção e codificação da informação presente no contexto social, em seguida a interpretação e elaboração através de processos avaliativos e inferenciais para que por fim, essa informação seja representada através de memória tornando possível a recuperação dessa informação em processos de pensamento e julgamento, e assim, guiando o comportamento do indivíduo (Garrido et al., 2011, Hamilton et al., 1994). Sendo assim, a cognição social é a capacidade do indivíduo de captar, processar e gerar respostas baseadas nas intenções, reações e comportamento das outras pessoas (Arrais et al., 2010; Plana et al., 2014; Pringle, Harmer, 2014).

A neurociência cognitiva aborda diversos constructos psicológicos relacionados à cognição social, como por exemplo, a teoria da mente (a capacidade da mente de pensar sobre a mente) (Baron-Cohen et al., 1994; Frith, Frith, 1999), a empatia (capacidade de conhecer a consciência de outra pessoa e compreendê-la) (Carr et al., 2003; Singer et al., 2004), a expressão de emoção facial (um dos aspectos do presente estudo, que será abordado no próximo tópico) (Hart et al., 2000; Phelps et al., 2000), entre outros. Todos estes constructos são vias de informações presentes em ambientes sociais e seu processamento adequado é fundamental para as relações interpessoais dos indivíduos. A presente dissertação dedica-se a estudar o reconhecimento de expressões emocionais faciais em voluntários saudáveis do ponto de vista de neurociências, o qual será abordado no item a seguir.

O reconhecimento de expressões faciais de emoções

Do ponto de vista do senso-comum, a definição de emoção parece óbvia e simples. Usualmente escutamos no dia-a-dia, frases que fazem alusões às emoções, como por exemplo, “me emocionei muito assistindo àquele filme”, “a partida de futebol de ontem foi emocionante”. Porém, no campo da ciência e da filosofia a definição de emoção é complexa, e torna-se ainda mais complexa quando se leva em consideração o compartilhamento de seu significado (Roazzi, 2011). Devido à complexidade que envolve o tema, a literatura atual parte do pressuposto que a emoção é um processo, uma somatória de ações que ocorrem fisiologicamente em todo organismo envolvendo múltiplas variáveis (Damásio, 1999). Dessa forma, a emoção pode ser definida como um estado fisiológico e psicológico que surge através de experiências de teor afetivo, com a finalidade de preparar o indivíduo para ação (Levenson, 1999; Davis & Lang, 2003).

Darwin (1982) foi um dos pioneiros nas investigações envolvendo as emoções, segundo este autor, embora algumas manifestações das emoções possam ser aprendidas, há algumas que são um reflexo inato da evolução das espécies como uma resposta adaptativa ao meio e que é comum a todos os primatas, como seres humanos e chimpanzés (Darwin, 1982; Miguel, 2015). Essas emoções observadas por Darwin são consideradas emoções universais (básicas ou primárias), sendo consideradas respostas afetivas pré-programadas evolutivamente que se distinguem diante de diversas situações de sobrevivência e são fundamentais para manutenção da vida (Darwin, 1982; Tracy, Randles, 2011). São consideradas emoções universais (básicas ou primárias) as seguintes: alegria, tristeza, raiva, medo, surpresa e nojo (Darwin, 1982; Ekman, 1989), porém podem variar na literatura a depender do autor.

Figura 1. Expressões de emoções faciais básicas

Fonte: Pinterest.

Nesse sentido, as emoções humanas teriam evoluído de um conjunto finito de estados emocionais, sendo que cada um deles possuía sua funcionalidade adaptativa e expressão típica (Ekman, 2003). Além da teoria evolucionista proposta por Darwin, há teorias cognitivistas e sociais que abordam as emoções. Do ponto de vista da abordagem cognitivista, a avaliação (atividade cognitiva) que o indivíduo faz sobre a situação que está sendo vivenciada é o que determina a emoção gerada (Schachter, Singer, 1962; Atkinson, Adolphs, 2005). Em relação à abordagem social, descartam-se os aspectos biológicos e validam-se os cognitivos, dando ênfase no valor social da expressão da emoção e como a mesma é interpretada, com grande influência cultural e tendo um papel fundamental na manutenção das relações (Miguel, 2015; Gergen 1985; Juslin, Laukka, 2003).

Além disto, a maioria dos modelos teóricos atuais considera a existência de vários componentes da emoção, sendo eles: reação muscular interna, comportamento expresso, impressão afetiva subjetiva e cognições, sendo esse, um modelo integrativo (Miguel, 2015). Por exemplo, um indivíduo ao estar exposto a uma situação social está diante de uma série de estímulos e a interpretação desses estímulos (cognição) é realizada a partir de sua forma de perceber o mundo (abordagem social) (Miguel, 2015).

Caso ocorra um acontecimento carregado de valor afetivo, o indivíduo irá ter uma reação, tanto a nível mental e subjetivo (impressão subjetiva), quanto a nível fisiológico (abordagem evolucionista), e por fim, reações comportamentais (comportamento expresso) como mudanças na voz, na postura, na movimentação e nas expressões faciais (Miguel, 2015). Portanto, quando um indivíduo se encontra diante de situações sociais, um dos aspectos relacionados à cognição social são as habilidades de reconhecimento de sinais de expressão da emoção, sendo a expressão facial da emoção uma reação comportamental de grande destaque, a qual modula boa parte das interações sociais.

A existência das emoções básicas, que são expressas universalmente da mesma maneira, pode ser verificada ao observar diferentes culturas que apresentam similaridade na expressão facial de algumas emoções, como por exemplo, a expressão de felicidade através de um sorriso ou a expressão de raiva pelo franzimento da testa e da área dos olhos, entre outros (Darwin, 1982; Ekman, 1989; Miguel, 2015). Dessa forma, a expressão facial das emoções tem um papel fundamental na evolução das espécies através da transmissão de emoções de forma universal, possibilitando inferir o estado emocional da pessoa e suas reações ao ambiente que o cerca (Ekman, 1993; Whalen et al., 2013). Por exemplo, se um indivíduo de um grupo é capaz de transmitir um sinal não-verbal de perigo de forma concisa (apresentando a expressão facial de medo neste caso) e com isso consegue alertar o restante do grupo para se preparar para a fuga, esse comportamento expresso possui uma vantagem evolutiva e resulta (Miguel, 2015).

O reconhecimento das expressões faciais das emoções é de grande interesse da neurociência devido a seu impacto nas interações sociais. E nos estudos de neurociência, são utilizadas algumas tarefas específicas para medir o reconhecimento das emoções faciais. Nestas tarefas, os participantes têm que inferir o estado emocional expresso na face de um ator apresentado a ele por meio de imagem (estímulo), sem outras informações contextuais. As tarefas podem ser classificadas como: tarefas de acurácia (Etkin, Schatzberg, 2011; Fonzo et al., 2010; Mazza et al., 2012) e tarefas de sensibilidade (Arrais et al., 2010). Nas tarefas de acurácia, os participantes podem ser solicitados a identificar a emoção expressa nos estímulos apresentados ou a discriminar entre duas expressões faciais diferentes (por exemplo, qual das duas emoções apresentadas é a mais expressiva) (Plana et al., 2014). Nas tarefas de sensibilidade, são apresentadas diferentes intensidades de estímulos da mesma face emocional, desta maneira, é calculável qual a intensidade necessária daquele estímulo para que se identifique corretamente a emoção expressa (Plana et al., 2014). Dentre os estímulos de emoções básicas destacam-se os utilizados no trabalho pioneiro de Ekman e Friesen (1976), sendo até hoje um dos conjuntos de estímulos mais conhecidos e utilizados. Os autores propuseram um conjunto de estímulos denominado *Pictures of Facial Affect* (POFA), sendo composto por 110 estímulos posados por 14 atores adultos (18 a 40 anos), de ambos os sexos, representando as seis emoções básicas. Apesar do pioneirismo, há uma série de limitações que devem ser consideradas, como por exemplo, a cor dos estímulos em preto e branco que prejudica a validade ecológica (Horstmann & Bauland, 2006), a ausência de diversidade

racial/étnica que pode favorecer viés de resposta favorecendo uma vantagem endogrupal (Sacco, Couto & Koller, 2016), entre outros.

O reconhecimento de emoções faciais, transtornos mentais e psicofarmacologia

Estudos recentes sugerem que pessoas com transtornos mentais (como depressão, estresse pós-traumático, ansiedade social, autismo, esquizofrenia etc.) possuem déficits no reconhecimento de expressões faciais (Arrais et al., 2010; Plana et al., 2014). Por exemplo, no transtorno de ansiedade social (TAS), caracterizado pelo medo de sofrer uma crítica ou um julgamento negativo em situações sociais, há uma hipervigilância a faces de medo, tristeza e alegria, e estas faces atuam como indicadores de uma ameaça ou reforço social, de acordo com o fenótipo do transtorno (Arrais et al., 2010).

Nos últimos anos, algumas pesquisas sugerem que os efeitos terapêuticos de fármacos utilizados no tratamento de transtornos de ansiedade e do humor parecem ser mediados pelo reconhecimento das expressões faciais (Pringle, Harmer, 2014; Sabino, Chagas, Osório, 2016). No caso da depressão, por exemplo, a redução dos sintomas depressivos produzidas pelos antidepressivos tradicionais se manifesta apenas algumas semanas após o início do tratamento. No entanto, outros estudos sugerem que a melhora do déficit no reconhecimento de expressões faciais ocorre mais rapidamente, sugerindo um efeito benéfico no processamento emocional anterior à redução dos sintomas depressivos (Pringle, Harmer, 2014). Em outro estudo, os autores observaram a existência de modificações específicas que ocorreram no reconhecimento das expressões faciais com o uso de medicamentos ansiolíticos, como por exemplo, o aumento do reconhecimento das expressões de alegria associado ao uso agudo de inibidores reversíveis da receptação de serotonina e noradrenalina (Sabino, Chagas, Osório, 2016). Portanto, estas modificações no processamento emocional parecem ser relevantes para a prática clínica no tratamento de pacientes com transtornos emocionais (Sabino, Chagas, Osório, 2016).

Recentemente, estudos pré-clínicos e clínicos vêm demonstrando o potencial dos alucinógenos serotoninérgicos no tratamento de transtornos do humor, ansiedade e dependência química (Krebs, Johansen, 2012; dos Santos et al., 2016b; Sanches et al., 2016; Carhart-Harris et al., 2017). Entre essas substâncias encontram-se a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), a psilocibina, a dimetiltriptamina (DMT) e a mescalina. Todas estas substâncias agem como agonistas do receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}, um receptor presente em regiões cerebrais envolvidas no processamento emocional, como por exemplo, a amígdala, o hipocampo e o córtex pré-frontal (Komater et al., 2012). Ademais, estudos recentes de neuroimagem sugerem que os efeitos ansiolíticos e antidepressivos dos alucinógenos serotoninérgicos parecem estar diretamente relacionados com os efeitos destas drogas em áreas cerebrais ligadas ao processamento emocional, e especificamente à cognição social (Komater et al., 2012; dos Santos et al., 2016a)

Considerando que os psicofármacos antidepressivos e ansiolíticos atualmente disponíveis não são eficazes para todos os grupos de pacientes, além de gerar uma série de efeitos secundários indesejáveis, novas ferramentas farmacológicas devem ser exploradas. Além disso, um dos possíveis mecanismos dos antidepressivos tradicionais é a melhora no processamento emocional através do reconhecimento de expressões faciais, e pesquisas recentes sugerem que os alucinógenos serotoninérgicos possuem efeitos ansiolíticos e antidepressivos que também parecem ser modulados por uma modificação no processamento emocional, especificamente na cognição social. Portanto, é de suma importância explorar os possíveis efeitos dos alucinógenos serotoninérgicos no reconhecimento de expressões faciais, um dos principais fatores envolvidos na cognição social.

Capítulo 2.
Alucinógenos Serotoninérgicos

Capítulo 2.

Alucinógenos Serotoninérgicos

Histórico e definição

O histórico do ser humano em busca de estados alterados da consciência é descrito desde a pré-história e está intimamente ligado ao uso de substâncias alucinógenas (Froese et al., 2013; Escobar, Roazzi, 2010). O uso dessas substâncias é encontrado em diferentes contextos socioculturais ao longo da história, estando muitas vezes relacionada ao misticismo, bruxaria e a contextos ritualísticos religiosos e medicinais (Nichols, 2004).

Em 1924, o farmacólogo Louis Lewin (1850-1929) propôs a primeira classificação científica das diferentes substâncias psicotrópicas. Em seu livro ele separou as drogas psicotrópicas em: *Euphorica*- ópio, heroína; *Phantastica*- peiote, *Amanita muscaria*, maconha, solanáceas e ayahuasca, definidos por Lewin como ‘agentes de ilusões sensoriais’; *Inebriantia*- álcool e anestésicos gerais; *Hypnotica*- sedativos artificiais e *Excitantia* - estimulantes como a cafeína. *Phantastica* foi, portanto, o primeiro nome usado para se referir à classe de substâncias alucinógenas em farmacologia. Anos depois, por volta de 1957, o termo “psicodélico” veio a público pela primeira vez em uma apresentação realizada pelo psiquiatra britânico Humphry Osmond em um encontro da Academia de Ciências de Nova Iorque. Sua origem, no entanto, está nas correspondências trocadas entre Osmond e o novelista Aldous Huxley um ano antes. Etimologicamente, o termo é uma composição de duas outras palavras de origem grega: *psykhe*, que significa mente ou “alma”; e *deloun*, tornar visível, manifestar (portanto, “que manifestam a mente”). Devido ao efeito de alteração da sensopercepção, do humor e de processos cognitivos, essas substâncias popularizaram-se entre psiquiatras com a finalidade de se compreender alguns transtornos mentais, tornando-as conhecidas como “psicotomiméticos” (capaz de “imitar” a psicose). Também podemos encontrar o termo “enteógeno” (que “gere a divindade dentro”), proposto por Carl Ruck (cientista americano) em 1979, que enfatiza os usos religiosos e espirituais de algumas dessas substâncias (Nichols, 2004). Por fim, essas substâncias também podem ser definidas como “alucinógenos” (de “vagar pela mente”), que juntamente com psicodélicos é um dos termos mais utilizados na literatura científica e, portanto, é o termo que escolhemos para nos referir a essas substâncias nessa dissertação.

Dentre os diversos tipos de alucinógenos, há a subclasse de alucinógenos serotoninérgicos ou alucinógenos clássicos. Essa nomeação deve-se ao fato do compartilhamento do mesmo mecanismo de ação, o agonismo dos receptores serotoninérgicos, especialmente o 5-HT_{2A} (Nichols, 2016). Os alucinógenos serotoninérgicos podem ser encontrados na natureza, tais como a psilocibina (presente nos cogumelos do gênero *Psilocybe*), a dimetiltriptamina (DMT, presente nos preparados vegetais da

ayahuasca e Jurema) e a mescalina (presente nos cactos *peyote* e *San Pedro*), ou podem ser de origem sintética, como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) (Nichols, 2004; Escobar, Roazzi, 2010).

O primeiro contato da ciência moderna com as plantas alucinógenas se deu através da excursão realizada por Richard Spruce à América do Sul no século XIX com duração de 15 anos. Spruce foi responsável por realizar o levantamento botânico de diversas espécies vegetais em suas excursões, além do interesse em estudar a relação dos povos locais com essas plantas, dando início à etnobotânica (ramo da ciência que estuda o uso das plantas pelos seus povos) e as primeiras pesquisas envolvendo alucinógenos (Froese et al., 2013; Escobar, Roazzi, 2010).

Nas próximas décadas, poucos estudos experimentais foram realizados, especialmente com a mescalina (Nichols, 2004). Entretanto, com a síntese do LSD e da psilocibina nas décadas de 1940-50 pelo cientista suíço Albert Hoffman, surgiram estudos científicos com tanto voluntários saudáveis como com população clínica, cujo objetivo era investigar os efeitos psicomiméticos destas substâncias e seus potenciais terapêuticos, em especial no tratamento de transtornos de ansiedade, depressão e dependência química (Bogenschutz, Ross, 2018; dos Santos et al., 2016a). Em geral, estes estudos relatam uma boa tolerabilidade dessas substâncias e baixa incidência de efeitos colaterais graves (Bogenschutz, Ross, 2018; dos Santos et al., 2016a), porém é importante destacar que a maioria desses estudos apresentam importantes limitações metodológicas, como ausência de placebo e grupo controle, além da falta de padronização no acompanhamento dos voluntários e nas intervenções (Bogenschutz, Ross, 2018; dos Santos et al., 2016a).

Entretanto, não foi apenas na ciência que o uso dos alucinógenos serotoninérgicos se difundiu. Concomitantemente, na mesma época em que as pesquisas experimentais e clínicas estavam sendo realizadas (décadas de 1950 a 1970), seu uso popularizou-se entre pessoas que buscavam seus efeitos de alteração da consciência recreativamente. Essa forma de uso, no contexto da chamada contracultura, foi marcada pela frase de ação do “guru psicodélico” Timothy Leary: “*Turn on, tune in, drop out*”, que em tradução livre para o português seria, “*Se ligue, sintonize, caia fora*” (Bousso et al., 2018). O significado dessa frase faz referência ao efeito dos alucinógenos de induzir o indivíduo a experimentar novas perspectivas internas, as quais foram posteriormente estudadas pela ciência, que relacionou esse efeito a possíveis alterações nos traços de personalidade (Delay et al., 1954; Belleville, 1956; von Felsinger et al., 1956; Brengelmann, 1958).

No final dos anos 60 e início dos anos 70, o uso recreativo em larga escala de alucinógenos, somado a diversos fatores políticos, como o início da “Guerra às drogas”, culminaram na proibição dos estudos envolvendo a administração de alucinógenos a seres humanos até o início dos anos 2000, fazendo com que vivenciássemos três décadas de “silêncio” em relação a novas descobertas envolvendo essas substâncias (Nichols, 2004). Somente entre na década de 1990 foram realizadas novas pesquisas com alucinógenos em seres humanos, havendo desde então cada vez mais interesse

nestas substâncias por parte da neurociência e da psicofarmacologia devido aos seus potenciais efeitos terapêuticos, que serão abordados no próximo tópico.

Efeitos terapêuticos do LSD e psilocibina

Os estudos envolvendo alucinógenos e seres humanos foram retomados no início da década de 90 após cerca de três décadas de silêncio. Os dois primeiros estudos foram realizados na Alemanha (utilizando mescalina) (Hermle et al., 1992) e nos Estados Unidos (utilizando DMT) (Strassman, Qualls, 1994a; Strassman et al., 1994b). Desde então, o número de estudos envolvendo a administração de um alucinógeno serotoninérgico (LSD, psilocibina, ayahuasca/DMT) em população saudável e clínica vem aumentando exponencialmente.

Os principais resultados desses estudos sugerem que estes compostos possuem efeitos terapêuticos promissores, especialmente no manejo de sintomas de depressão, ansiedade e dependência a drogas, além de apresentarem boa tolerabilidade (Bogenschutz, Ross, 2018; dos Santos et al., 2018; dos Santos, Hallak, 2019). No entanto, embora esses resultados sejam promissores, o nível de evidência ainda permanece de leve a moderado, pois a maior parte destes estudos possuem amostras pequenas ou não são controlados (dos Santos et al., 2018; dos Santos, Hallak, 2019).

Nos estudos envolvendo administração de LSD e psilocibina, foram observados efeitos ansiolíticos e antidepressivos em estudos fase 2 controlados com pacientes em estágio avançado de câncer e doenças crônicas (Pahnke, 1969; Gasser et al., 2004; Grob et al., 2011; Griffiths et al., 2016; Ross et al., 2016; Carhart-Harris, 2016) e estudos abertos no tratamento de transtorno depressivo maior (com psilocibina). Há também o relato de efeitos anti-adictivos observados a partir de estudos fase 2 abertos com psilocibina e LSD para dependência de álcool e com psilocibina para dependência de tabaco (Johnson et al., 2014; Bogenschutz et al., 2015). Por fim, há outros possíveis efeitos positivos relatados, com níveis de evidência baixos, na melhora de traços de personalidade (LSD e psilocibina), analgesia em pacientes com câncer (LSD e psilocibina) e transtorno obsessivo compulsivo (psilocibina) (dos Santos et al., 2018).

Podemos observar nestes estudos apontamentos para diversos potenciais terapêuticos dos alucinógenos serotoninérgicos e a necessidade de explorá-los em estudos clínicos controlados por placebo com o objetivo de alcançar maiores níveis de evidência. Sendo assim, é de extrema importância buscar compreender como ocorre o efeito dos alucinógenos serotoninérgicos, tanto a nível biológico como psicológico em ambiente controlado.

Mecanismos de ação

Mecanismos biológicos

O famigerado efeito de alteração da percepção dos alucinógenos se deve à sua ação agonista nos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, sendo este um efeito comum entre todos os alucinógenos serotoninérgicos (Preller et al., 2017; Vollenweider et al., 1997). A ativação deste receptor induz a liberação de glutamato, a qual aumenta a atividade elétrica no córtex, aumentando assim, o processamento de informações (Rickli et al., 2016; Marek, 2018). Além disto, o receptor 5-HT_{2A} está presente em regiões cerebrais envolvidas no processamento emocional, como por exemplo, a amígdala, o hipocampo e o córtex pré-frontal (Komater et al., 2012). O aumento na liberação de glutamato nestas áreas produz uma estimulação da síntese do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), sugerindo um aumento na neuroplasticidade (Bouso et al., 2013). Ademais, estudos recentes de neuroimagem sugerem que os efeitos ansiolíticos e antidepressivos dos alucinógenos serotoninérgicos parecem estar diretamente relacionados com os efeitos destas drogas em áreas cerebrais ligadas ao processamento emocional, e especificamente a cognição social (Komater et al., 2012; dos Santos et al., 2016a).

Mecanismos psicológicos

Em uma revisão sistemática (Rocha et al., 2019) que incluiu 8 estudos clínicos envolvendo o reconhecimento de expressões faciais e a administração de doses únicas de LSD ou psilocibina (sendo a maioria dos estudos randomizados e controlados com placebo). Observou-se que o LSD e a psilocibina reduziram o reconhecimento de emoções negativas na maioria dos estudos e modularam a atividade da amígdala a esses estímulos, o que foi correlacionado com efeitos antidepressivos em pacientes com depressão recorrente e apesar do pequeno tamanho das amostras, os resultados sugerem que os alucinógenos serotoninérgicos mostram efeitos benéficos promissores sobre os déficits no REFE (Rocha et al., 2019). Além disto, um estudo duplo-cego, envolvendo administração de psilocibina (agonista dos receptores 5-HT_{2A/1A}) relatou aumento de afeto positivo e atenuação no reconhecimento de expressões faciais negativas. Alguns destes efeitos foram bloqueados por um antagonista dos receptores 5-HT_{2A}, indicando que a estimulação destes receptores produz efeitos positivos sobre o humor (Komater et al., 2012).

Em uma revisão sistemática incluindo 18 artigos entre os anos de 1985-2016 (Bouso et al., 2018), verificou-se que os psicodélicos (LSD e psilocibina) administrados em ambientes controlados podem induzir mudanças na personalidade, como um aumento nos traços de abertura à experiência e

autotranscedência. Essas mudanças foram verificadas tanto em uso agudo quanto subagudo, e parecem estar relacionadas aos efeitos terapêuticos destes compostos (Bousso et al., 2018).

Capítulo 3.
Ayahuasca

Capítulo 3.

Ayahuasca

Histórico e definição

O nome “ayahuasca” tem sua origem na língua quéchua (família de línguas indígenas da América do Sul), com significado “o vinho dos espíritos” (aya = espírito; waska = vinho), podendo também ser conhecida por outros nomes (a depender da cultura e local), como: vegetal, yagé, hoasca ou daime (Luna, 2011). Porém, na literatura contemporânea, é usado para se referir à mistura de duas principais plantas que são utilizadas em sua preparação: o cipó do *jagube* (*Banisteriopsis caapi*) e do arbusto da *chacrona* ou rainha (*Psychotria viridis*) (Luna, 2011). O preparo do chá é realizado em longos rituais religiosos por meio da decocção prolongada das partes maceradas do caule do cipó juntamente com as folhas do arbusto, sendo que em algumas religiões ayahuasqueiras as mulheres e crianças ficam responsáveis pelo manuseio das folhas e os homens pelo cipó e cozimento (dos Santos et al., 2016a; Luna, 2011).

Dezenas de grupos indígenas distribuídos no Brasil, Colômbia, Peru e Equador utilizam a ayahuasca para fins rituais e terapêuticos a centenas de anos, sendo que seu ponto de dispersão e data de início são desconhecidos, podendo permanecer um mistério (Luna, 2011). Porém, diferentes etnias indígenas contam através das gerações diversos mitos relacionados a origem do uso da ayahuasca, no geral, esses mitos envolvem a presença dos “animais de poder” (animais da fauna amazônica) e outros elementos da cultura indígena, como a presença de diversas espécies de plantas, rituais de cura e religiosos (Luna, 2011).

Por volta de 1987-1945, houve um movimento histórico conhecido como “ciclo da borracha”, em que a grande demanda de borracha causada pela revolução industrial afetou a população indígena de forma negativa causando caos, escravidão e grandes mudanças (Luna, 2011). Além disto, favoreceu também uma mistura biológica e cultural entre os indígenas e os ocidentais. Neste momento, surgiram práticas ritualísticas religiosas que miscigenavam as crenças andinas e o uso de plantas e preparos indígenas, como a ayahuasca, fenômeno que ficou conhecido como “vegetalismo” (Luna, 2011).

Em meados da década de 1930, originaram-se no Brasil manifestações religiosas que utilizam a ayahuasca como sacramento. Os grupos mais conhecidos são o Santo Daime, Barquinha e União do Vegetal. O primeiro grupo a surgir foi o Santo Daime, que teve origem com o mestre seringueiro Irineu Raimundo da Serra, natural do Maranhão, que durante mudou-se para o norte do Brasil em busca da borracha e teve contato com a cultura do uso da ayahuasca. Após a utilização do chá, mestre Irineu teve uma visão que relevou a ele a criação das práticas religiosas do Santo Daime, a qual possui grande influência cristã, além de doutrinas específicas do grupo, como uso de farda, maracá (instrumento musical), hinários (que são entoados durante todo ritual) e uma dança rítmica conhecida como bailado

(Labate et al., 2009). Na década de 70 iniciou-se um movimento da expansão dessas religiões, dessa forma o uso da ayahuasca em rituais religiosos ganhou popularidade entre hippies, intelectuais e artistas que iam em busca dos efeitos de “cura” e visionários do chá. Entre 1980-1990, foi possível observar a expansão do uso de ayahuasca nas grandes capitais brasileiras, sendo que atualmente, é possível encontrar religiões ayahuasqueiras espalhadas por todo mundo, como em países da América do Norte, Europa, Ásia e África (Labate et al., 2009).

Por volta dos anos dois mil expandiram-se estudos científicos (pesquisas básicas e clínicas) envolvendo a substância. Sendo que do ponto de vista farmacológico, a ayahuasca é uma preparação psicoativa classificada como alucinógena. Através da ciência foi possível verificar que o cipó *B. caapi* é rico em β -carbolas, como harmina e tetrahydroharmina (THH) e em menores concentrações harmalina, harmol e harmalol. Já as folhas do arbusto de *P. viridis* são ricas em DMT (dimetiltriptamina), uma triptamina alucinógena considerada a principal substância psicoativa da ayahuasca (dos Santos et al., 2016a). Os efeitos destes compostos e potenciais terapêuticos serão explorados no tópico posterior.

Figura 1. Hinário na Igreja Céu do Mapiá - 1990 Vista geral do salão com bailado de farda branca.

Foto: santodaime.org

Efeitos terapêuticos

A partir de estudos observacionais realizados nas instituições ayahuasqueiras, observaram-se relatos sobre os benefícios do chá na melhora de sintomas depressivos, dependência química, entre outros. Estes relatos despertaram o interesse da ciência em investigar a respeito de possíveis efeitos terapêuticos da ayahuasca. A partir disto, foram realizados estudos em animais, relatos de casos, e estudos experimentais que sugeriram efeitos ansiolíticos e antidepressivos presentes na ayahuasca e seus alcaloides (Strassman et al., 1994b; dos Santos et al., 2007; Osório et al., 2015; Sanches et al., 2016; dos Santos et al., 2016a; dos Santos et al., 2016b). Dois estudos envolvendo roedores e administração de harmina (β -carbolina) relataram que, a administração crônica deste composto diminui a anedonia, aumenta o tempo de atividade, o peso da glândula adrenal e os níveis de BDNF no hipocampo, sendo que esses mecanismos são compatíveis com efeitos antidepressivos (Fortunato et al., 2010a, 2010b). Um outro estudo realizado com roedores e microdoses de DMT, observou que doses baixas e crônicas de DMT produziram efeitos antidepressivos sem afetar a memória de trabalho e a interação social, além de aumentar o peso dos animais (Cameron et al., 2019). Foi também realizado um estudo com administração de ayahuasca ou placebo em primatas (*saguís juvenis*) utilizando um protocolo de estado depressivo induzido (contexto social isolado) (Silva et al., 2018). Os animais foram avaliados segundo comportamento, nível de cortisol fecal e peso corporal. Os animais que receberam ayahuasca recuperaram o nível basal de cortisol após 24 horas, reduziram comportamentos estereotipados (comportamento associado a sintomas depressivos) e aumentaram o consumo de alimentos (melhorando o peso corporal), estes efeitos foram observados até 14 dias após uma única dose (Silva et al., 2018).

Nosso grupo de pesquisa realizou um estudo clínico aberto envolvendo a administração de dose única de ayahuasca para 17 pacientes com depressão maior resistente ao tratamento (Osório et al., 2015; Sanches et al., 2016). A administração da ayahuasca foi associada a efeitos antidepressivos e ansiolíticos rápidos e significativos horas após a ingestão do chá, tais efeitos mantiveram-se por até três semanas após dose única. Também foi observado um aumento da perfusão sanguínea no núcleo accumbens, ínsula e área subgenua, áreas do cérebro envolvidas no processamento emocional (Osório et al., 2015; Sanches et al., 2016). A ayahuasca foi bem tolerada, sendo vômito o único efeito adverso relatado no estudo. Um estudo de dose única de ayahuasca, cujo objetivo era avaliar a interação da ayahuasca com o cortisol (hormônio que atua na modulação vias emocionais), de pacientes com depressão em comparação com grupo controle, apontou para novas evidências sobre a modulação dos níveis de cortisol salivar como resultado de uma sessão de ayahuasca, tanto em voluntários saudáveis quanto em depressivos (Galvão et al., 2018).

Posteriormente, foi realizado um ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo com 29 pacientes com depressão resistente ao tratamento, divididos de forma randomizada em grupos paralelos, sendo o primeiro estudo duplo-cego a avaliar os efeitos antidepressivos da ayahuasca em pacientes

(Palhano-Fontes et al., 2019). Os participantes receberam uma única dose de ayahuasca ou placebo e seus efeitos foram avaliados nos dias 1, 2 e 7 dias após administração da substância. Foram observados efeitos antidepressivos significativos da ayahuasca quando comparado com placebo em todos os pontos de coleta. Este estudo aponta para evidências de valor terapêutico e segurança da ayahuasca quando administrada em um ambiente controlado para tratamento de depressão (Palhano-Fontes et al., 2019). Por fim, um estudo publicado recentemente envolvendo administração de dose única de ayahuasca (ou placebo) com a finalidade de avaliar os níveis séricos de BDNF em pacientes com depressão maior resistente ao tratamento em comparação com controles saudáveis, sugere uma potencial ligação entre os efeitos antidepressivos da ayahuasca e alterações nos níveis de BDNF sérico (Almeida et al., 2019).

Portanto, os principais achados relacionados a possíveis efeitos ansiolíticos e antidepressivos da ayahuasca foram obtidos em estudos pré-clínicos, fase 1 e fase 2 com pacientes com transtorno depressivo maior (dos Santos et al., 2007; Osório et al., 2015; Sanches et al., 2016; Palhano-Fontes et al., 2018). Há também evidências pré-clínicas e de estudos observacionais acerca de um possível efeito anti-adictivo da ayahuasca e seus alcaloides (Barbosa et al., 2012), além disto, foram relatados outros possíveis efeitos benéficos (em estudos observacionais), como em traços de personalidade, cognição, transtornos alimentares, entre outros (dos Santos et al., 2018).

Mecanismos de ação

Mecanismos biológicos

Como citado anteriormente, o preparo da ayahuasca é realizado a partir de dois principais compostos: o cipó *B. caapi* e as folhas do arbusto *P. viridis* (dos Santos et al., 2016a). O cipó *B. caapi* é rico β -carbolinas (harmina e tetrahydroharmina, entre outras) e as folhas de *P. viridis* são ricas em DMT (triptamina alucinógena) (dos Santos et al., 2016a).

As β -carbolinas harmina, THH e harmalina são inibidores reversíveis da enzima monoaminoxidase-A (MAO-A), sendo que a THH também possui atividade de inibição seletiva da recaptação de serotonina (dos Santos et al., 2016a). Estudos com roedores relataram que a administração crônica de harmina aumenta o tempo de atividade, diminui a anedonia, aumenta o peso da glândula adrenal e os níveis de BDNF no hipocampo, e esse mecanismo é compatível com efeitos antidepressivos (Fortunato et al., 2010a, 2010b). A harmalina (inibidor da MAO-A), provoca o aumento na concentração de serotonina no cérebro após inibição da MAO-A, portanto, os efeitos ansiolíticos desse composto poderiam ser explicados dessa forma (Hilber, Chapillon, 2005). Porém, os mecanismos de ação responsáveis pelas propriedades terapêuticas das β -carbolinas não são completamente esclarecidos e possivelmente envolvem outros mecanismos além do serotoninérgico, como por exemplo, mediação do estresse oxidativo, modulação do BDNF e aumento nos níveis de glutamato (dos Santos et al., 2016a).

Por outro lado, a DMT (presente na *P. viridis*) atua como agonista dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A/2C/1A}, mas não possui efeito psicoativo quando ingerida pura por via oral, devido à degradação pela MAO-A, no entanto, a inibição periférica da MAO-A pelas β -carbolinas (especialmente pela harmina) permite que a DMT chegue ao Sistema Nervoso Central (dos Santos et al., 2016a) e produza efeitos subjetivos. Estudos pré-clínicos em roedores apontaram para a capacidade de sinaptogênese, sendo que as mudanças estruturais induzidas por psicodélicos parecem resultar da estimulação de fatores envolvidos na neuroplasticidade, estudos posteriormente realizados demonstraram efeitos ansiolíticos e antidepressivos (Ly et al., 2018; Cameron et al., 2019). Além disto, estudos envolvendo a administração pura de DMT a voluntários saudáveis sugerem que essa triptamina possa ter propriedades ansiolíticas devido a sua ação nos receptores serotoninérgicos (dos Santos et al., 2016a).

Em um estudo realizado envolvendo administração de ayahuasca ou placebo em primatas (*saguís juvenis*) utilizando um protocolo de estado depressivo induzido (contexto social isolado) em que animais foram avaliados segundo comportamento, nível de cortisol fecal e peso corporal (Silva et al., 2018). Observou-se que os animais que receberam ayahuasca recuperaram o nível basal de cortisol após 24 horas, reduziram comportamentos estereotipados (comportamento associado a sintomas depressivos) e aumentaram o consumo de alimentos (melhorando o peso corporal), estes efeitos foram observados até 14 dias após uma única dose (Silva et al., 2018). Em um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, utilizando substância placebo em pacientes com depressão resistentes ao tratamento (n= 28) e grupo controle de voluntários saudáveis (n= 43), observou-se que após administração de uma única dose de ayahuasca houve uma modulação de cortisol (normalizando os níveis basais), além disto, a posteriori observou-se também uma relação negativa entre os níveis de cortisol e BDNF (Galvão et al., 2019; Almeida et al., 2019). Também foi observado um aumento nos níveis de BDNF tanto no grupo controle, quanto no grupo de intervenção. Esses resultados sugerem uma ligação potencial entre os efeitos antidepressivos da ayahuasca e alterações nos níveis de BDNF (Galvão et al., 2019; Almeida et al., 2019).

Mecanismos psicológicos

Estudos observacionais realizados entre usuários em rituais de ayahuasca mostraram evidências de mudanças em alguns traços de personalidade, como redução na impulsividade e timidez, e aumento na confiança, simpatia, otimismo, abertura e espiritualidade (dos Santos, Hallak, 2019). Em relação à personalidade, também há evidências que sugerem melhoria na regulação emocional de pessoas com transtorno de personalidade borderline (dos Santos, Hallak, 2019). Além disto, a ingestão de ayahuasca em rituais foi associada ao aumento das capacidades de atenção plena, melhoria nas funções neuropsicológicas, benefícios no tratamento de distúrbios alimentares e processos de luto (dos Santos, 2019). Uma pesquisa realizada com indivíduos que fazem o uso regular de ayahuasca (n=127) e um

grupo controle (n=115) demonstrou que o uso dessa substância estava relacionado à melhora a função cognitiva, aumento de bem-estar e espiritualidade, além de redução na incidência de transtornos psiquiátricos. De modo geral, os usuários não apresentavam sintomas psiquiátricos ou problemas neurocognitivos (Bouso et al., 2012). Apesar de resultados promissores apresentados nos estudos citados acima, não é possível inferir causalidade, pois são estudos observacionais, com uma amostra saudável (o que impede a relação com amostras clínicas), além disto, não é possível saber quais destes efeitos são relacionados ao chá e quais são obtidos a partir do ritual religioso (dos Santos, 2019). Contudo, os resultados apresentados a partir dos estudos observacionais são de grande importância, pois refletem um uso mais realista do chá, além de serem complementares aos ensaios clínicos.

Em relação ao reconhecimento de expressões faciais, apesar da importância desse mecanismo da cognição social (capítulo 1) e de evidências que apontam para possíveis efeitos benéficos de alucinógenos serotoninérgicos (LSD e psilocibina) no reconhecimento de expressões faciais (capítulo 2), não há ensaios clínicos envolvendo administração de ayahuasca que explorem esse possível mecanismo de ação. Portanto, neste estudo foram realizadas medidas psicológicas (reconhecimento de expressões faciais e personalidade) e biológicas (medidas cardiovasculares e fator neurotrófico derivado do cérebro), buscando evidenciar e entender os mecanismos de ação de uma única dose de ayahuasca em voluntários saudáveis.

Capítulo 4.
Objetivos e Hipóteses

Capítulo 4.

Objetivos e Hipóteses

Objetivos e Hipóteses

Déficits na cognição social, especificamente no reconhecimento de expressões faciais, são relativamente comuns em diversos transtornos psiquiátricos, como transtornos de ansiedade, depressão, esquizofrenia, entre outros. Por exemplo, nos transtornos de ansiedade há uma hipervigilância no reconhecimento de faces negativas e na depressão uma tendência em reconhecer faces neutras como negativas, além disto os tratamentos atualmente disponíveis não são eficazes para uma parcela significativa destes pacientes, podendo ainda induzir diversos efeitos secundários, é necessário a exploração de novas ferramentas farmacológicas.

Estudos em animais e humanos realizados por nosso grupo demonstraram potencial efeito ansiolítico e antidepressivo da ayahuasca e de seus alcaloides isolados, sugerindo que esta substância pode beneficiar estes pacientes (dos Santos et al., 2016b; Sanches et al., 2016). Por outro lado, não se sabe qual o mecanismo de ação da ayahuasca e se há algum efeito no reconhecimento de expressões faciais.

Objetivos

Essa dissertação de mestrado tem por objetivo geral avaliar o REFE (reconhecimento de expressões faciais) em voluntários saudáveis e avaliar os efeitos agudos e subagudos da ayahuasca neste processo de reconhecimento. Como objetivos específicos têm-se:

- a) Conduzir um estudo de grupos paralelos, duplo cego, randomizado e controlado por placebo para testar os efeitos agudos (0-6h) e subagudos (7 dias a 6 meses após sessão experimental) da ayahuasca em voluntários saudáveis no REFE, nos indicadores de humor/ansiedade e na personalidade.
- b) Avaliar a tolerabilidade de dose única de ayahuasca em voluntários saudáveis.

Hipóteses

A ingesta de ayahuasca:

- a) Aumentará pontuações subjetivas relacionadas a efeitos alucinógenos/psicodélicos (VAMS) e somáticos (ESS) durante a sessão experimental;

- b) Reduzirá pontuações subjetivas relacionadas a ansiedade (VAMS/BAI) durante e até 6 meses após sessão experimental;
- c) Reduzirá o reconhecimento de emoções de medo durante o REFE durante e até 6 meses após a sessão experimental;
- d) Aumentará a pontuação no fator *abertura à experiência* do NEO-FFI 3 e 6 meses após sessão experimental;
- e) Produzirá aumento dos níveis plasmáticos de BDNF durante a sessão experimental;
- f) Será bem tolerada.

Capítulo 5.
Metodologia

Capítulo 5.

Materiais e Métodos

Materiais e Métodos

Amostra

Um total de 49 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, 22 participantes foram incluídos no estudo e 20 na amostra final. Destes, 11 foram aleatoriamente incluídos no grupo placebo e 11 no grupo ayahuasca.

Os critérios de inclusão foram os mesmos estabelecidos no projeto inicial:

- a) idade entre 18-65 anos;
- b) assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo I);
- c) ausência de doenças cardiovasculares, hepáticas ou neurológicas e qualquer diagnóstico psiquiátrico, avaliado por meio da SCID-5- CV (APA, 2014);
- d) mulheres grávidas ou lactantes;
- e) ausência de experiência prévia (>2 usos na vida) com a ayahuasca ou outros alucinógenos (LSD, psilocibina etc.);
- f) ausência de uso de medicamentos psicoativos (antidepressivos, estabilizadores de humor, ansiolíticos e antipsicóticos);

O critério de exclusão utilizado foi o uso recorrente (>2 vezes por mês) de drogas de abuso (maconha, cocaína etc.; confirmado por exame em urina).

Um sujeito do sexo feminino foi descartado devido à perda dos dados basais nos testes de REFE. Um sujeito do sexo masculino do grupo placebo foi descartado, pois apresentou hipoglicemia no último ponto da sessão experimental, considerado efeito adverso grave. Devido a isso, o cegamento foi imediatamente aberto o que foi constatado que o voluntário havia recebido o placebo. Em seguida, foi realizada avaliação médica e observação da equipe de enfermagem até que o voluntário estivesse em bom estado geral. Os procedimentos de triagem, inclusão e exclusão dos participantes estão descritos na Figura 1. As características sociodemográficas foram coletadas com base nos 20 participantes que completaram as 8 sessões do estudo e estão apresentadas na Tabela 1.

Figura 1. Fluxograma do processo de recrutamento da amostra

Tabela 1. Características sociodemográficas em função dos grupos experimentais

	Placebo (n= 10)	Ayahuasca (n=10)
Idade (Média em anos)	33,4	30,9
Sexo Feminino/ Masculino	5 (50%) / 5 (50%)	7 (70%) / 3 (30%)
Estado Civil		
Solteiro	80%	90 %
Casado	20%	10 %
Peso (Média em Kg)	76	69
Escolaridade		
Ensino Superior Incompleto	20 %	30 %
Ensino Superior Completo	30 %	20 %
Pós-Graduação	50 %	50 %
Ocupação Profissional		
Estudante	10%	40%
Funcionário Público	50%	10%
Profissional Liberal	20%	0%
Outros	20%	50%
Renda Familiar		
1 a 3 salários mínimos	20%	20%
3 a 6 salários mínimos	50%	40%
Mais que 6 salários mínimos	30%	40%

Os grupos foram homogêneos quanto às características sociodemográficas, incluindo a idade (teste T, $p > 0,05$) apenas diferiram em relação ao gênero (50% mulheres no grupo placebo e 70% no grupo ayahuasca). Em relação às características clínicas, todos os voluntários incluídos no estudo eram considerados saudáveis, isto é, nenhum dos voluntários possui histórico de transtornos mentais e uso de drogas, doenças crônicas, entre outras condições clínicas, sendo considerados participantes com um bom estado geral de saúde. Além disto, nenhum dos participantes estava em uso de medicação durante a sessão experimental e acompanhamento. Todos os voluntários realizaram teste de urina antes do início do experimento para verificação do uso de maconha e cocaína. E as mulheres, realizaram também um teste de gravidez. Todos os resultados deram negativos e foram descartados após a verificação do dado.

Administração de ayahuasca ou placebo

Ayahuasca

O uso religioso da ayahuasca é permitido em todo o território nacional. Por tanto, a ayahuasca utilizada durante o projeto foi doada pela igreja Rainha do Céu (Ribeirão Preto) que utiliza a ayahuasca em seus rituais religiosos, localizada em Ribeirão Preto. A substância foi preparada segundo as regras rituais desta instituição, sendo também armazenada de acordo com esse contexto ritual (em temperatura ambiente em um local com pouca luz). A administração de ayahuasca foi realizada via oral, 1 mL/kg, conforme estudos prévios do nosso grupo (Sanches et al., 2016), seguindo-se um desenho randomizado, duplo-cego e controlado com placebo.

Determinação dos alcaloides da ayahuasca

O preparo da amostra consistiu em diluir a amostra de chá para uma proporção final de 1:5000 através de diluição seriada em três etapas (1:10 x 1:10 x 1:50). Primeiro diluiu-se 100 μ L da alíquota de chá em 900 μ L de fase móvel A (tampão formiato de amônio com 0,1% ácido fórmico). Desta, foram retirados mais 100 μ L e diluídos com 900 μ L de fase móvel A e, finalmente, 100 μ L da última foi diluído em 4900 μ L da solução de fase móvel A. A cada etapa de diluição a solução era submetida a agitação em vórtex para melhor homogeneização. Em 90 μ L da solução final adicionaram-se 10 μ L do padrão interno (DMT-*d*₆ 1 μ g/mL) para concentração final de 100 mg/mL. Por fim, 5 μ L desta solução foram injetados no sistema de UPLC-ESI-MS/MS. Após quantificação, o valor obtido com a equação da reta foi multiplicado por 5000 para correção da diluição.

LC-MS/MS

As análises são realizadas em modo positivo (ESI+, [M+H]⁺) para todos os analitos. São utilizados os seguintes parâmetros otimizados: fluxo do gás do cone, 2 L/min; fluxo do gás de dessolvatação, 10 L/min; temperatura da fonte, 100 °C; temperatura de dessolvatação, 350 °C. O seguinte sistema cromatográfico foi utilizado: Coluna Acquity UPLC BEH C18 2,1 mm x 100 mm, ID 1,7 μ m (Waters Corporation, Milford, MA) eluída com um gradiente de tampão formiato de amônio 2 mM com 0,1% de ácido fórmico (Solução A) e metanol 0,1% ácido fórmico (Solução B), a um fluxo de 300 μ L/min, 40 °C, nas seguintes condições: 10%B de 0 a 0,5 min; 10 a 50%B de 0,5 a 7,0 min; de 7,0 a 7,1 50 a 10%B e mantém-se a 10%B até 8 minutos. As fragmentações utilizadas no MRM e os tempos de retenção de cada analito são descritas no Anexo II.

Figura 1. Cipó jagube (*Banisteriopsis caapi*) utilizado no preparo da ayahuasca. Foto: Giordano Novak Rossi (2019)

Figura 2. Folha da Rainha (*Psychotria viridis*) utilizada no preparo da ayahuasca. Foto: Giordano Novak Rossi (2019)

Figura 3. Caldeirão de cozimento da ayahuasca. Foto: Giordano Novak Rossi (2019)

Figura 4. Ayahuasca utilizada pelo grupo de pesquisa durante as sessões experimentais dos estudos.

Foto: Giordano Novak Rossi (2019)

Placebo

O placebo foi preparado por um farmacêutico cego ao estudo, sem experiência prévia com a ayahuasca e sem qualquer relação com os investigadores ou participantes. Uma amostra de 10 mL de ayahuasca foi entregue ao farmacêutico para ser utilizada como modelo para a preparação de um placebo semelhante às características da ayahuasca. Como os voluntários selecionados no estudo não têm experiência prévia com ayahuasca e outras substâncias psicoativas, eles desconhecem as características marcantes da ayahuasca como cheiro e sabor, de modo que o objetivo do placebo era produzir a sensação de ingestão de um medicamento amargo e que o principal efeito colateral fosse à náusea.

A substância placebo contém componentes comumente utilizados como aditivos alimentares e em formulações farmacêuticas, sendo eles: água mineral (500 mL), glicerina 5% (E422) adquirida de Galena (Campinas, SP, Brasil), propileno glicol 5% (E1520) comprada de Fagron (São Paulo, SP, Brasil), metilparabeno 0,1% (E218) comprada de Ely Martins (Cravinhos, SP, Brasil). A substância foi formulada e adquirida em uma farmácia de manipulação. Um pesquisador com experiências prévias com ayahuasca e uma pesquisadora sem experiência testaram e aprovaram o composto. A dose de placebo administrada também foi de 1 mL/kg.

Administração da substância

A ayahuasca e o placebo foram administrados em frascos de vidro marrom-opaco de 200 mL cada, para que os participantes não pudessem observar as características do líquido. Além disso, no dia experimental os voluntários foram instruídos a ingerir todo o conteúdo do frasco sem cheirar ou examinar visualmente seu conteúdo. Após preparo da dose, tanto a ayahuasca quanto o placebo foram armazenados em refrigerador e administrados na mesma temperatura. Nas sessões experimentais, a substância era sempre administrada aos participantes por outro pesquisador (nem sempre o mesmo). Todos os cuidados foram tomados para que evitasse a identificação acidental da substância pela primeira autora (JMR).

Instrumentos de avaliação

Instrumentos de avaliação subjetiva

Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) – versão traduzida e adaptada para o português do Brasil por Cunha (2001). Instrumento auto aplicado para avaliação dos aspectos gerais de ansiedade, composto por 21 itens pontuados em uma escala *likert* de 4 pontos. O escore total é o resultado da soma dos escores dos itens individuais e permite a classificação em níveis de intensidade da ansiedade. Considerando-se os escores de 0-10: ansiedade mínima; 11-19: ansiedade leve; 20-30: ansiedade moderada e 31-63: ansiedade grave;

Escala Analógica Visual de Humor (VAMS) – traduzida e adaptada para o português do Brasil por Zuardi e Karniol (1981). Escala composta por 16 pares de adjetivos com sentidos opostos, separados por uma linha de 10 cm, cuja instrução é que o sujeito deve assinalar como se sente em 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* – itens “interessado-desinteressado”, “feliz-triste”, “satisfeito-insatisfeito” e “amistoso-hostil”.

Escala de Sintomas Somáticos (ESS, Zuardi et al., 1993)- Escala com cinco níveis de severidade (variando de 0 – ausência de sintomas, a 4 – indicando sintomas muito acentuados) utilizada para avaliar sintomas somáticos (fadiga, fraqueza, letargia, cefaleia, tensão muscular, tremor, fome, sede, dificuldade de coordenação, suor, dispneia, agitação, urgência urinária, náusea, boca seca, visão borrada, tontura, urgência fecal, disúria, parestesia e dor torácica) que podem estar associados à ansiedade.

Tarefas de reconhecimento de expressões faciais de emoções (TREFE)

Tarefa de REFE Preto e Branco Dinâmica - Nesta tarefa, foi utilizado como estímulo fotografias selecionadas da série de Ekman e Friesen (1976) as quais são preto e branco e referem-se a quatro atores de ambos os sexos, de etnia branca com representações típicas de seis emoções básicas: alegria, tristeza, medo, nojo, raiva e surpresa. As fotografias foram manipuladas de forma a representar diferentes

intensidades de cada uma das emoções, partindo de faces neutras (0%) até chegar à representação típica de uma expressão emocional (100% de intensidade), com acréscimos sucessivos de 10% (Arrais et al., 2010). Nesta tarefa, foram avaliadas as variáveis acurácia e a intensidade da emoção. Inicialmente a tarefa apresenta 2 filmes como treino e em seguida, são exibidos 24 filmes de imagens. Para a realização desta tarefa foi utilizado um monitor de 15" *touch screen*. A instrução apresentada no monitor é que o voluntário toque com o dedo na tela assim que reconhecer a emoção apresentada. Este ato faz com que o filme pare de ser apresentado e que apareça as seis possíveis respostas (alegria, tristeza, medo, nojo, raiva e surpresa). Após tocar sobre a emoção escolhida, o próximo filme se inicia automaticamente. Este procedimento é repetido até que apareça uma tela agradecendo sua participação. Apesar de cada filme tem duração de 10 segundos, não é necessário esperar seu término, pois a intenção é que o voluntário indique qual intensidade foi possível reconhecer a emoção apresentada. É necessário que o voluntário emita as 26 respostas correspondente aos filmes para que possa finalizar a tarefa.

Tarefa de REFE Colorida Estática - Consiste em uma tarefa computadorizada composta por 96 fotografias estáticas e coloridas de seis expressões faciais de emoções (alegria, tristeza, medo, raiva, nojo e neutro) confeccionadas e validadas por Tottenham (2009), sendo que cada emoção é composta por oito expressões de baixa intensidade e oito de alta intensidade, além de dezesseis faces neutras. As fotografias são de gêneros e etnias variadas. Avaliou-se a taxa de acerto de cada emoção e tempo de resposta. Para a realização desta tarefa foi utilizado um monitor de 15" *touch screen*. A instrução apresentada no monitor é que o voluntário toque com o dedo na tela assim que reconhecer a emoção apresentada. Este ato faz com que mude da foto para as seis possíveis respostas. Após tocar sobre a emoção escolhida, a próxima imagem aparece automaticamente. Este procedimento é repetido até que apareça uma tela agradecendo sua participação. É necessário que o voluntário emita as 96 respostas correspondente aos filmes para que possa finalizar a tarefa. As tarefas de reconhecimento de expressões faciais estão representadas na figura 5.

Figura 5. Voluntário realizando a Tarefa de Reconhecimento de Emoções Faciais. Foto: Giordano Novak Rossi (2019)

Personalidade

NEO-FFI - Este teste foi construído a partir da versão Portuguesa do NEO-PI-R (Lima & Simões, 1997; 2006), esta versão reduzida é constituída por 60 itens (12 por dimensão), respondidos numa escala de *likert* de 5 pontos de 0 (discordo fortemente) a 4 (concordo fortemente). A presente versão apresenta valores de consistência interna adequados: *Conscienciosidade*, *Neuroticismo*, *Extroversão*, *Amabilidade* e *Abertura à Experiência* (Magalhães et al., 2014). Este teste é auto aplicado, foi supervisionado por uma psicóloga experiente do nosso grupo de pesquisa (FLO) e coletado apenas no ponto basal e 3 meses após a sessão experimental.

Medidas Fisiológicas

Medidas cardiovasculares - Durante os efeitos agudos da ayahuasca (0-6 h) foram medidas a pressão arterial (PA) e a frequência cardíaca (FC), por meio de esfigmomanômetro digital (Omron, Brasil).

Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) - Aproximadamente 10 mL de sangue foram coletados na semana basal por punção venosa em tubos com heparina sódica. As amostras foram então centrifugadas duas vezes por 10 minutos a 4° C e o plasma foram armazenadas a -80° C. Os níveis plasmáticos de BDNF foram medidos por ELISA de acordo com as instruções do fabricante (*Quantikine*, R&D systems, Estados Unidos) com concentrações descritas em pg/mL.

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 16382/2016). 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.

O estudo consistiu em um ensaio clínico, duplo-cego e controlado por placebo, sendo realizada apenas uma sessão com intervenção (ayahuasca/placebo) e seis sessões de seguimento (1, 7, 14 e 21 dias, 3 e 6 meses após intervenção). Porém, os resultados descritos neste trabalho correspondem apenas aos dados coletados até 3 meses após intervenção, pois ainda não foi completamente realizado o ponto de coleta de 6 meses. Além disto, os voluntários de número 1 a 4 não realizaram o acompanhamento de 3 e 6 meses e nem os testes de personalidade, pois tais pontos de coleta foram adicionados após a realização desses primeiros experimentos. O protocolo experimental foi modificado devido à crescente importância da avaliação da personalidade e de seguimentos de 3-6 meses na literatura sobre alucinógenos.

Os voluntários foram alocados em grupos paralelos de forma randomizada para receber ayahuasca ou placebo em um procedimento duplo-cego. As sequências numéricas para alocação dos voluntários (randomização) foram geradas computacionalmente utilizando-se a página de Internet RANDOM.ORG (<http://www.random.org/sequences>). A randomização foi realizada por uma pesquisadora que não participou diretamente das sessões experimentais e que não teve acesso aos dados brutos do estudo (FLO). Os dados brutos foram acessíveis apenas ao coordenador do estudo (RGS) e pela autora da dissertação (JMR) até a conclusão do estudo.

Descrição das sessões experimentais

As sessões experimentais foram realizadas individualmente entre fevereiro de 2018 e julho de 2019 com duração de aproximadamente 6 horas. Visando a segurança e bem-estar do participante, foram realizadas algumas orientações no dia anterior ao experimento, como: ter uma noite de sono tranquila e

não fazer uso de álcool ou nicotina. Em relação à alimentação, foram instruídos a permanecerem em jejum de alimentos na manhã da sessão experimental, sendo o consumo de água permitido. Orientamos também a não consumir alimentos que contêm tiramina (Anexo III) 24 h antes e 12 h após a sessão experimental, pois esta substância pode interagir com a ayahuasca. Por fim, sugerimos que usassem roupas confortáveis e evitasse o uso de celular, assim como, a proibição de música e filmes durante a manhã, para que o ambiente permanecesse o mais neutro possível. Nesse momento, também era repassada ao voluntário a explicação sobre a sessão experimental.

No dia da sessão experimental, os voluntários chegavam 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 I), realização de exame de urina (*Rapid Drug Screen*, Estados Unidos) para avaliação de gravidez e uso recente de cocaína e maconha (são as únicas drogas regularmente testadas em testes toxicológicos padrão do hospital onde o estudo está sendo realizado e após as análises todos os testes foram descartados). Neste primeiro momento também era reforçada a explicação sobre o desenrolar do experimento durante a manhã.

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 possível (como pode ser observado na fotografia 7). Em seguida, iniciava-se o preenchimento dos testes e escalas do ponto de coleta basal e por volta das 8h00 da manhã os voluntários recebiam uma dose oral de 1 mL/kg de ayahuasca ou placebo. Após a administração da substância, os voluntários permaneciam no laboratório e eram instruídos a tentarem permanecer concentrados no experimento. Os pesquisadores ficavam alocados numa sala próxima ao laboratório e entravam em contato com o sujeito durante os seis pontos de coleta de dados (T1-T6, descritos na Figura 6), e em casos que o sujeito solicitava, ou que fosse observada a necessidade de permanência maior. Foram realizadas três coletas de sangue (basal, pico do efeito e final de sessão), porém caso o sujeito não se sentisse confortável com a punção venosa, era respeitada sua escolha de negar o procedimento. A primeira sessão experimental costumava terminar por volta das 12 h, então o voluntário recebia um almoço. Avaliava-se seu estado geral, caso o sujeito estivesse bem, ele era encaminhado para sua residência em segurança após as 6 horas de sessão experimental (duração média dos efeitos psicoativos da ayahuasca). Não houve intervenção psicológica antes, durante ou após a sessão experimental.

Os participantes deixaram o laboratório com o telefone de contato dos pesquisadores (RGS e JMR) no caso de precisar relatar quaisquer efeitos adversos possivelmente relacionados à sessão experimental nas horas ou dias seguintes à ingestão do medicamento. No final da tarde, a pesquisadora entrava em contato com o voluntário através de ligação para verificar como havia passado o dia. Além disso, foram realizados seguimentos nos dias 1 (D1), 7 (D7), 14 (D14), 21 (D21) e 3 e 6 meses após a sessão, e além da aplicação dos testes e escalas, os pesquisadores perguntaram aos participantes sobre

quaisquer efeitos positivos ou negativos possivelmente associados à sessão experimental, sintomas gerais de saúde, bem-estar e ansiedade.

Figura 6. Cronograma da Sessão Experimental

A ESS também foi aplicada 24 horas após a sessão experimental e a BAI e os testes de REFE também foram aplicadas 1, 7, 14 e 21 dias após a administração de ayahuasca ou placebo, visando observar possíveis efeitos subagudos e 3 e 6 meses após a sessão experimental para observar os efeitos prolongados.

Foi oferecida a ajuda de custo de R\$ 20,00 (vinte reais) aos voluntários para cada sessão experimental (dia da administração de ayahuasca ou placebo e 1, 7, 14 e 21 dias, 3 e 6 meses após a administração de ayahuasca ou placebo) totalizando R\$ 140,00 (cento e quarenta reais).

Figura 7. Laboratório utilizado para realização do experimento e voluntário durante sessão

Fotos: Giordano Novak Rossi (2019)

Análise dos Dados

Para as variáveis dependentes quantitativas (VAMS, ESS, BAI, tarefas de REFE, NEO-FFI, variáveis cardiovasculares e BDNF), foi feita uma ANOVA de medidas repetidas com o fator Tempo (número de medições) como fator intra-sujeito e com o fator Grupo (ayahuasca ou placebo) como fator inter-sujeito. Foram realizados todos os testes necessários para cumprir os critérios estatísticos (esfericidade e homocedasticidade). Foram realizados contrastes multivariados da interação dos fatores Tempo x Grupo usando os critérios do traço de Pillai, lambda de Wilks, traço Hotelling e a maior raiz de Roy, para avaliar as possíveis diferenças das variáveis dependentes ao longo do tempo. Também foram feitas comparações entre pares das variáveis dependentes de acordo com os fatores Tempo, Grupo e sua interação usando o teste T de Student. Comparações múltiplas foram corrigidas utilizando o teste de Bonferroni. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$. O tamanho do efeito foi calculado utilizando o η^2 . Foi utilizado o programa estatístico SPSS (versão 21).

Aspectos Éticos

Os voluntários receberam informações detalhadas sobre o projeto de pesquisa, tendo liberdade de optar pela participação no estudo. Os participantes foram incluídos após serem informados, em detalhes, sobre o estudo e terem preenchido corretamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O protocolo de estudo foi aplicado aos voluntários somente após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP, número do processo 16382/2016 (Anexo IV). 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).

Análise Crítica dos Riscos e Benefícios

Apesar de existirem alguns fármacos disponíveis para o tratamento de transtornos de ansiedade e do humor, muitas pessoas não melhoram com essas medicações. Além disso, há importantes efeitos colaterais que levam a descontinuidade do tratamento medicamentoso.

A substância conhecida como ayahuasca (*Daime*, *Vegetal* ou *Hoasca*), chá extraído das plantas *Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis*, é capaz de gerar alterações da percepção sobre o mundo externo e sobre o próprio corpo do usuário. Comumente as pessoas que a utilizam têm visões enquanto mantém os olhos fechados, sensação de estarem sonhando e de estarem mais alertas e mais estimuladas que seu comum. Além desses efeitos, estudos indicam que a ayahuasca teria efeito de melhorar sintomas de ansiedade e depressão.

A ayahuasca já foi estudada em outras pessoas e apresentou os seguintes efeitos indesejáveis: náusea, mal-estar gastrointestinal, vômitos, diarreia e, em menor frequência, ansiedade e sintomas psicóticos transitórios. Também pode causar elevação moderada da pressão arterial e da frequência cardíaca. Estudos com voluntários saudáveis e pacientes com transtornos de ansiedade e do humor sugerem que a ayahuasca possui baixa toxicidade e uma boa tolerabilidade.

No dia do experimento houve coleta de sangue por meio de um acesso venoso. A punção venosa pode gerar dor e desconforto, além pequenos hematomas, porém foi realizado com o máximo de cuidado por um profissional experiente e respeitando a aceitação do voluntário em relação ao procedimento. Os riscos das provas psicológicas são mínimos, mas podem gerar algum desconforto psicológico e cansaço nos voluntários. De forma geral, observamos boa aceitação dos voluntários em relação ao preenchimento dos testes propostos.

Capítulo 6.
Resultados

Capítulo 6.

Resultados

Determinação dos alcaloides da ayahuasca

O resultado da análise dos alcaloides da ayahuasca é mostrado na Tabela 1. Como se pode observar, houve uma redução gradual dos níveis dos alcaloides ao longo de 18 meses, que foi maior para a DMT. Ao longo do tempo, a concentração média e variação dos alcaloides foi de 1,585 (0,45-3,037) mg/mL DMT, 1,154 (0,3-1,571) mg/mL harmina, 0,735 (0,59-0,809) mg/mL THH, e 7,38 (2,07-11,8) mg/mL harmalina. O grupo ayahuasca possui peso médio de 69 kg. Portanto, para a dose de 1 mL/kg, os voluntários ingeriram em média 109,36 (31,05-209,55) mg de DMT, 79,62 (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.

A porcentagem de variação foi calculada da seguinte forma: $[\text{concentração obtida} \times 100] \div [\text{concentração no basal}]$. Variações de até $\pm 20\%$ são permitidas pelos guias de validação de métodos bioanalíticos, podendo ocorrer devido ao erro intrínseco da análise. Portanto, essa variação é considerada indistinguível da alteração da estabilidade da amostra. Assim, para que a amostra seja considerada instável, é necessário que a variação observada ultrapasse $\pm 20\%$. Nossos resultados sugerem que os alcaloides da ayahuasca, especialmente a DMT e a harmalina, não são estáveis quando armazenados em temperatura ambiente, que é a maneira tradicional de conservar a ayahuasca.

Tabela 1. Resultados da análise dos alcaloides da ayahuasca (em mg/mL) ao longo de 18 meses.

Tempo (meses)	DMT	HRM	THH	HRL
Basal	3,037	1,446	0,809	0,13
+6	2,256 (-26)	1,571 (+8,64)	0,742 (-8,29)	0,171 (+31,53)
+12	0,6 (-80,25)	1,3 (-10,1)	0,8 (-1,12)	0,1 (-23,08)
+18	0,45 (-85,19)	0,3 (-79,26)	0,590 (-27,08)	0,03 (-76,93)
Dose média (variação) ayahuasca	1,585 (0,450-3,037)	1,154 (0,3-1,571)	0,735 (0,59-0,809)	0,107 (0,03-0,171)
Dose média (variação) no grupo ayahuasca (peso médio 69 kg, dose 1 mL/kg)	109,36 (31,05-209,55)	79,62 (20,7-108,4)	50,71 (40,71-55,82)	7,38 (2,07-11,8)

DMT: dimetiltriptamina; HRM: harmina; HRL: harmalina; THH: tetrahydroharmina. A porcentagem de variação (aumento +, redução -) é mostrada entre parêntesis (%). Variações acima de $\pm 20\%$ indicam instabilidade do alcaloide.

Efeitos subjetivos

A Tabela 2 representa a média e desvio padrão do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) e a Tabela 4 dos efeitos subjetivos induzidos por uma dose aguda de ayahuasca ou placebo.

Tabela 2. Média (desvio padrão) das pontuações no Inventário de Ansiedade de Beck no grupo placebo e ayahuasca

Inventário de Ansiedade de BECK (BAI)		
	Placebo	Ayahuasca
BAI		
<i>Basal</i>	2,1 (DP 2,7)	3,6 (DP 2,9)
<i>240 minutos</i>	1,2 (DP 1,9)	2,2 (DP 2)
<i>D1</i>	0,8 (DP 1,2)	1,5 (DP 2,6)
<i>D7</i>	1,1 (DP 2,4)	1,4 (DP 3,3)
<i>D14</i>	0,4 (DP 0,7)	2,2 (DP 5,4)
<i>D21</i>	0,5 (DP 0,8)	2,1 (DP 4,1)
<i>3 meses</i>	1,2 (DP 1,5)	4,1 (DP 5,9)

Tabela 3. Média (desvio padrão) das pontuações nas escalas de efeitos subjetivos no grupo placebo e ayahuasca

Medidas Subjetivas		
	Placebo	Ayahuasca
VAMS		
<i>Basal</i>		
<i>Ansiedade</i>	147,7 (DP 12,6)	153,3 (DP 27,8)
<i>Sedação</i>	98,2 (DP 11,8)	89,4 (DP 22,7)
<i>Cognição</i>	330,5 (DP 28,5)	336,4 (DP 37)

<i>Desconforto</i>	164,6 (DP 30,5)	163,6 (DP 28,4)
<i>40 minutos</i>		
<i>Ansiedade</i>	123,1 (DP 29)	134,1 (DP 22,9)
<i>Sedação</i>	104,2 (DP 19)	98,1 (DP 27,6)
<i>Cognição</i>	339,2 (DP 49,4)	335,1 (DP 50,2)
<i>Desconforto</i>	167,7 (DP 29)	188,8 (DP 30,1)
<i>90 minutos</i>		
<i>Ansiedade</i>	114,4 (DP 24,9)	124,1 (DP 39,9)
<i>Sedação</i>	103,4 (DP 25,8)	107,9 (DP 24,7)
<i>Cognição</i>	318,8 (DP 48,3)	331,1 (DP 46,3)
<i>Desconforto</i>	173,5 (DP 38,1)	191,9 (DP 25,7)
<i>120 minutos</i>		
<i>Ansiedade</i>	122,3 (DP 19)	108,1 (DP 54,3)
<i>Sedação</i>	83,5 (DP 13,7)	109,3 (DP 27,7)
<i>Cognição</i>	298,7 (DP 45,6)	327,7 (DP 67,1)
<i>Desconforto</i>	161,9 (DP 36,1)	180,4 (DP 45,9)
<i>180 minutos</i>		
<i>Ansiedade</i>	111,1 (DP 30)	118,4 (DP 57,8)
<i>Sedação</i>	97,2 (DP 18,3)	103,6 (DP 31,6)
<i>Cognição</i>	307,4 (DP 55,1)	328,7 (DP 82,7)
<i>Desconforto</i>	163 (DP 30,1)	171,9 (DP 53,2)

240 minutos

<i>Ansiedade</i>	113,3 (DP 25,6)	90,3 (DP 46,9)
<i>Sedação</i>	95,1 (DP 12,5)	86,6 (DP 43,9)
<i>Cognição</i>	305,3 (DP 60,2)	262,1 (DP 102,7)
<i>Desconforto</i>	163,2 (DP 33,2)	173,7 (DP 59,3)

ESS

<i>Basal</i>	4,7 (DP 4,9)	5,8 (DP 4)
<i>40 minutos</i>	3,3 (DP 2,6)	6,4 (DP 4,1)
<i>90 minutos</i>	3,8 (DP 3,7)	5,4 (DP 5,3)
<i>120 minutos</i>	2,7 (DP 2,3)	7,4 (DP 6,4)
<i>180 minutos</i>	3,2 (DP 2,7)	7,5 (DP 7)
<i>240 minutos</i>	2,4 (DP 2,1)	2,9 (DP 2,2)
<i>D1</i>	1,7 (DP 2,7)	1,2 (DP 1,1)

BAI: Inventário de Ansiedade de Beck; ESS: Escala de Sintomas Somáticos; VAMS: Escala Analógica Visual de Humor; DP: desvio-padrão.

Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)

As análises desta variável foram realizadas sem utilizar o ponto de 3 meses de dois voluntários do grupo ayahuasca e de um voluntário do grupo placebo, pois o ponto de 3 meses foi inserido posteriormente no estudo. Não foram encontradas diferenças significativas. Entretanto, a inspeção visual do gráfico mostra uma aparente redução dos escores durante a sessão experimental (basal-240 minutos) e ao longo do tempo (D1-3 meses) nos dois grupos, que parecer ser maior no grupo ayahuasca especialmente durante a sessão experimental. Embora o grupo ayahuasca possua pontuações levemente mais altas no basal que o grupo placebo, não há diferenças entre os grupos (teste T, $p > 0,05$). Além disto, os dois grupos são saudáveis e apresentam pontuações baixas em sintomas de ansiedade. Os efeitos do placebo e ayahuasca no Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) são apresentados na Figura 1.

Figura 1. Efeitos do placebo (n = 19) e ayahuasca (n = 18) no Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) durante a sessão experimental (basal-240 min) e 1 (D1), 7 (D7), 14 (D14), 21 (D21) dias e 3 meses (3M) após a sessão experimental.

Escala Analógica Visual de Humor (VAMS)

No fator *ansiedade*, houve efeito significativo no fator Tempo: $F(3,7;90)=5,62$, $p=0,001$. As diferenças foram encontradas entre T1 e T2 ($p=0,008$) e entre T1 e T6 ($p=0,001$). Não foi encontrada interação Tempo x Grupo ou diferença entre grupos.

No fator *deterioração cognitiva*, houve efeito significativo no fator Tempo: $F(3,8;68,5)=4,78$, $p=0,02$, $\eta^2=0,210$, e uma tendência foi observada no efeito da interação Tempo x Grupo: $F(3,8;68,5)=2,25$, $p=0,078$, $\eta^2=0,110$. Realizando uma análise multivariada encontramos diferenças significativas no grupo ayahuasca: $F(4,28)$, $p=0,014$, $\eta^2=0,605$. Esta diferença foi observada nos pontos T1 e T6 ($p=0,64$, tendência), T2 e T6 ($p=0,041$), T3 e T6 ($p=0,01$), e T5 e T6 ($p=0,031$). Não foram encontradas diferenças no grupo placebo. Não foram encontradas diferenças significativas nos fatores *sedação* e *desconforto*. Os efeitos subjetivos do placebo e ayahuasca medidos pela VAMS são apresentados na Figura 2.

Figura 2. Efeitos do placebo e ayahuasca no Escala Analógica Visual de Humor (VAMS) (n = 20). Diferenças significativas foram observadas no grupo ayahuasca no fator *deterioração cognitiva* entre os pontos T2 (40 min) e T6 (240 min) ($p=0,041$), T3 (90 min) e T6 ($p=0,01$), e T5 (180 min) e T6 ($p=0,031$). * $p<0,05$.

Escala de Sintomas Somáticos (ESS)

Foi observado um efeito significativo no fator Tempo: $F(3,12;56,24)=4,43$, $p=0,007$, $\eta^2=0,198$. As diferenças foram observadas entre T1 e T7 ($p=0,001$) e entre T2 e T7 ($p=0,006$). Não houve diferença significativa na interação Tempo x Grupo. Também foi observado um efeito significativo no fator Grupo: $F(1,18)=7,41$, $p=0,01$, $\eta^2=0,29$. As diferenças foram observadas em T2 ($p=0,007$), T4 ($p=0,04$), T5 ($p=0,017$) e T6 ($p=0,07$, tendência). Os efeitos subjetivos do placebo e ayahuasca medidos pela ESS são apresentados na Figura 3.

Figura 3. Efeitos do placebo e ayahuasca no Escala de Sintomas Somáticos (ESS) durante a sessão experimental (basal-240 min) e no dia seguinte (D1) (n = 20). Diferenças significativas foram observadas no fator Grupo em T2 (40 min) ($p=0,007$), T4 (120 min) ($p=0,04$) e T5 (180 min) ($p=0,017$). * $p<0,05$.

Tarefas de Reconhecimento de Expressão Faciais de Emoções (TREFE)

As análises desta variável foram realizadas sem utilizar o ponto de 3 meses de dois voluntários do grupo ayahuasca e de um voluntário do grupo placebo, pois o ponto de 3 meses foi inserido posteriormente no estudo (ver Materiais e Métodos). Ademais, o mesmo ponto foi perdido de outro voluntário do grupo placebo (voluntário não se encontrava na cidade no dia do reteste).

Tarefa de REFE Preto e Branco Dinâmica

Para a variável *acertos em geral*, houve efeito significativo do fator Tempo: $F(6;84)=5,49$, $p<0,001$, mas não na interação Tempo x Grupo. As diferenças foram encontradas entre T2 e T4 ($p=0,02$), T2 e T5 ($p=0,03$), T2 e T6 ($p=0,014$), e T2 e T7 ($p=0,008$). Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos. Para *intensidade em geral*, houve efeito significativo do fator Tempo: $F(2,71;84)=7,59$, $p=0,001$, mas não na interação Tempo x Grupo. As diferenças foram encontradas entre T1 e T4 ($p=0,011$) e T2 e T4 ($p=0,038$). Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos.

Para as faces de *alegria*, não foram encontradas diferenças significativas em acertos, pois esta variável apresentou um efeito teto, onde as pontuações foram altas ou máximas para todos os

voluntários. Em *intensidade* houve efeito significativo do fator Tempo: $F(6;84)=6,84$, $p<0,001$, mas não na interação entre Tempo x Grupo. As diferenças foram observadas entre T3 e T7 ($p=0,06$, tendência), T4 e T7 ($p=0,029$), e T5 e T7 ($p=0,002$). Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos.

Para as faces de *medo*, não foram encontradas diferenças significativas em *acertos*, mas foi observada uma tendência em *intensidade* no fator Tempo: $F(2,59;84)=2,82$, $p=0,05$, mas não na interação entre Tempo x Grupo. As diferenças foram observadas entre T1 e T6 ($p=0,06$, tendência) e T2 e T6 ($p=0,06$, tendência). Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos.

Para as faces de *raiva*, foi encontrado efeito significativo do fator Tempo em *acertos*: $F(4,7;84)=2,760$, $p=0,028$, mas não na interação entre Tempo x Grupo. As diferenças foram observadas entre T2 e T7 ($p=0,046$). Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos. Para *intensidade* houve efeito significativo do fator Tempo: $F(5,67;84)=6,425$, $p<0,001$, mas não na interação entre Tempo x Grupo. As diferenças foram observadas entre T1 e T4 ($p=0,04$), T1 e T6 ($p=0,037$), T1 e T7 ($p=0,02$), e T2 e T4 ($p<0,001$). Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos.

Para as faces de *nojo*, foi encontrado efeito significativo do fator Tempo em *acertos*: $F(6;84)=3,4$, $p=0,005$, mas não na interação entre Tempo x Grupo. As diferenças foram observadas entre T2 e T3 ($p=0,038$) e T2 e T4 ($p=0,017$). Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos. Para *intensidade* houve efeito significativo do fator Tempo: $F(4,6;84)=5,46$; $p<0,001$, mas as diferenças entre pontos temporais não se mantiveram após correção por Bonferroni, permanecendo apenas uma tendência entre T1 e T6 ($p=0,06$) e T2 e T6 ($p=0,06$).

Para as faces de *tristeza*, não foram encontradas diferenças significativas em *acertos*, mas em *intensidade* houve efeito significativo do fator Tempo: $F(3,03;84)=6,08$, $p=0,001$, mas não na interação entre Tempo x Grupo. As diferenças foram observadas entre T1 e T4 ($p=0,03$). Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos. Não foram encontradas diferenças significativas para as faces de *surpresa*.

O efeito significativo do fator Tempo no reconhecimento de expressões faciais de emoções possivelmente indica um efeito de aprendizagem do teste. Os efeitos do placebo e ayahuasca na acurácia/acertos (total e por emoções) nas tarefas de REFE são apresentados nas Figuras 4.

Figura 4. Efeitos do placebo e ayahuasca nos *acertos em geral* na tarefa preto e branco dinâmica durante a sessão experimental (basal-240 min) e 1 (D1), 7 (D7), 14 (D14), 21 (D21) dias e 3 meses (3M) após a sessão experimental (n = 18).

Tarefa de REFE Colorida Estática

Para as faces de *medo*, em acertos totais, houve efeito significativo do fator Tempo: $F(6;72)=70,28$, $p<0,001$, mas não na interação entre Tempo x Grupo. As diferenças foram observadas entre T1 e T2 ($p<0,001$), T1 e T7 ($p<0,001$), T2 e T3 ($p<0,001$), T2 e T4 ($p<0,001$), T2 e T6 ($p<0,001$), T2 e T6 ($p<0,001$), T2 e T7 ($p<0,001$), T3 e T6 ($p<0,001$), T4 e T7 ($p=0,009$), T5 e T7 ($p=0,002$), e T6 e T7 ($p=0,003$). Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos. Para as faces de *medo* com *baixa intensidade*, houve efeito significativo do fator Tempo: $F(4,12;72)=18,018$, $p<0,001$, mas não na interação entre Tempo x Grupo. As diferenças foram observadas entre T1 e T7 ($p<0,001$), T2 e T7 ($p<0,001$), T3 e T7 ($p<0,001$), T4 e T7 ($p=0,001$), T5 e T7 ($p<0,001$), T6 e T7 ($p<0,001$). Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos. Não foram encontradas diferenças significativas para as faces de *medo* com *alta intensidade*.

Para as faces de *raiva*, em *acertos totais*, houve efeito significativo do fator Tempo: $F(4,7;84)=2,70$, $p=0,02$, mas não na interação entre Tempo x Grupo. As diferenças foram observadas entre T1 e T2 ($p=0,01$), T2 e T3 ($p=0,008$), T2 e T4 ($p<0,001$), T2 e T5 ($p=0,016$), T2 e T6 ($p=0,005$), e T2 e T7 ($p=0,05$, tendência). Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos. Não foram encontradas diferenças significativas para as faces de *raiva* com *alta* ou *baixa intensidade*.

Para as faces de *nojo* com *baixa intensidade*, houve uma tendência no fator Tempo: $F(6;72)=2,06$, $p=0,06$, mas não houve efeito na interação entre Tempo x Grupo ou entre grupos. Não foram encontradas diferenças significativas para as faces de *nojo* em *acertos totais* ou com *alta intensidade*. Para as faces de *tristeza* com *baixa intensidade*, houve efeito significativo do fator Tempo: $F(3,03;84)=6,08$; $p=0,001$, mas as diferenças entre pontos temporais não se mantiveram após correção por Bonferroni. Não foram encontradas diferenças significativas na interação entre Tempo x Grupo e entre grupos. Não foram encontradas diferenças significativas para as faces de *tristeza* em *acertos totais* ou com *alta intensidade*. Não foram encontradas diferenças significativas para as faces *neutras* e de *alegria*.

Personalidade

NEO-FFI

As análises desta variável foram realizadas sem utilizar o ponto de 3 meses de dois voluntários do grupo ayahuasca e de um voluntário do grupo placebo, pois o ponto de 3 meses foi inserido posteriormente no estudo (ver Materiais e Métodos). No grupo placebo foi observada uma diferença significativa entre T0 e 3 meses em Abertura à experiência ($p=0,001$) e Amabilidade ($p=0,005$). No grupo ayahuasca foi observada uma diferença significativa entre T0 e 3 meses em *Abertura à experiência* ($p<0,001$) e *Amabilidade* ($p<0,001$) e tendências em *Extroversão* ($p=0,07$) e *Conscienciosidade* ($p=0,06$). Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos, com apenas uma tendência em *Amabilidade* no ponto de 3 meses ($p=0,09$, tendência). Não foram encontrados efeitos significativos em *Neuroticismo*.

Os efeitos do placebo e ayahuasca na personalidade medidos pelo NEO-FFI são apresentados na Figura 5.

Figura 5. Efeitos do placebo (n = 19) e ayahuasca (n = 18) na personalidade medidos pelo Inventário da Personalidade NEO-FFI antes (basal) e 3 meses (3M) após a sessão experimental.

Medidas Fisiológicas

A Tabela 4 representa a média e desvio padrão dos efeitos fisiológicos induzidos por uma dose aguda de ayahuasca (1 mL/kg) ou placebo (1mL/kg). As pontuações foram obtidas a partir de medição de pressão arterial sistólica e diastólica, batimentos cardíacos e análise plasmática de BDNF durante a sessão experimental nos pontos de coleta descritos abaixo.

Tabela 4. Média (desvio padrão) das alterações nas medidas fisiológicas no grupo placebo e ayahuasca.

Medidas Fisiológicas	Placebo	Ayahuasca
Pressão sistólica (mmHg)		
<i>Basal</i>	120 (DP 10,9)	117 (DP 11,8)
<i>40 minutos</i>	123 (DP 10,6)	121 (DP 11,8)
<i>90 minutos</i>	120 (DP 10,7)	115 (DP 19,2)
<i>120 minutos</i>	124 (DP 9,3)	126 (DP 21,8)
<i>180 minutos</i>	119 (DP 12,2)	118 (DP 15,8)
<i>240 minutos</i>	120 (DP 6,9)	115 (DP 19,9)
Pressão diastólica (mmHg)		
<i>Basal</i>	78 (DP 9,9)	73 (DP 7,5)
<i>40 minutos</i>	78 (DP 11,2)	74 (DP 7)
<i>90 minutos</i>	70 (DP 15,9)	79 (DP 8,5)
<i>120 minutos</i>	77 (DP 16,5)	74 (DP 11)
<i>180 minutos</i>	76 (DP 15,8)	74 (DP 9)
<i>240 minutos</i>	75 (DP 17,5)	74 (DP 6,3)
Frequência cardíaca (bpm)		
<i>Basal</i>	62 (DP 5,3)	64 (DP 9,7)
<i>40 minutos</i>	62 (DP 8,6)	67 (DP 8,6)
<i>90 minutos</i>	63 (DP 10)	68 (DP 10,5)

<i>120 minutos</i>	63 (DP 8)	68 (DP 13,6)
<i>180 minutos</i>	64 (DP 12)	65 (DP 7,8)
<i>240 minutos</i>	69 (DP 12)	73 (DP 9,2)
BDNF (pg/mL)		
<i>Basal</i>	442,7 (DP 269,2)	698,2 (DP 610,6)
<i>120 minutos</i>	470,5 (DP 459,2)	421,4 (DP 296,3)
<i>240 minutos</i>	409,9 (DP 276,3)	591,9 (DP 440)

mmHg: milímetro de mercúrio; bpm: batimentos por minuto; DP: desvio-padrão

Medidas cardiovasculares

As análises destas variáveis foram realizadas sem utilizar o ponto T6 de dois voluntários do grupo ayahuasca devido a problemas com o equipamento. Portanto, as análises foram realizadas com os valores perdidos sendo substituídos pela mediana para o grupo ayahuasca em T6. Para a frequência cardíaca, foi observado um efeito significativo no fator Tempo: $F(5;90)=2,57$; $p=0,03$, mas as diferenças entre pontos temporais não se mantiveram após correção por Bonferroni, permanecendo apenas uma tendência entre T1 e T6 ($p=0,07$, tendência). Não houve diferença significativa na interação Tempo x Grupo e entre grupos. Para a pressão sistólica, foi observada uma tendência no fator Tempo: $F(5;90)=2,173$, $p=0,06$, mas não houve diferenças entre os pontos temporais. Não houve diferença significativa na interação Tempo x Grupo e entre grupos. Para a pressão diastólica, não foram observados efeitos significativos no fator Tempo, na interação Tempo x Grupo, e entre grupos. Os efeitos cardiovasculares são apresentados na Figura 6.

Figura 6. Efeitos cardiovasculares do grupo placebo e ayahuasca durante a sessão experimental (basal-240 min) (n = 20).

BDNF

As análises desta variável foram realizadas sem cinco voluntários do grupo ayahuasca devido à impossibilidade de coleta de sangue (devido a negação do voluntário ou por dificuldades técnicas no momento da coleta). Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos. Entretanto, a inspeção visual do gráfico mostra uma aparente redução dos níveis de BDNF duas horas após a ingestão de ayahuasca, momento em que os efeitos subjetivos são mais intensos. A ausência de efeito significativo poderia ser explicada pelo número reduzido de amostras no grupo ayahuasca. O aumento do número de voluntários/amostras poderia, teoricamente, mostrar um efeito significativo. Os efeitos do placebo e ayahuasca nos níveis séricos de BDNF são apresentados na Figura 7.

Figura 7. Efeitos do placebo (n = 10) e ayahuasca (n = 5) nos níveis séricos de BDNF durante a sessão experimental (basal-240 min).

Capítulo 7.
Discussão

Capítulo 7.

Discussão

Discussão

Em comparação ao placebo, a ayahuasca aumentou significativamente a pontuação do fator *deterioração cognitiva* da VAMS e da ESS. Não foram observados efeitos significativos nas outras variáveis, embora a inspeção visual dos gráficos indique uma possível redução aguda de BDNF e da ansiedade tanto ao longo da sessão experimental (VAMS) quanto ao longo do estudo (BAI). A ayahuasca foi bem tolerada, produzindo principalmente náusea, desconforto gastrointestinal e vômito. Com relação à estabilidade da ayahuasca, os resultados sugerem que a ayahuasca não é estável quando armazenada em temperatura ambiente.

Esse é o primeiro estudo a avaliar a estabilidade da ayahuasca em sua forma natural, em temperatura ambiente, ao longo de 18 meses. Encontramos apenas um estudo prévio envolvendo a estabilidade da ayahuasca em sua forma natural (Callaway, 2005). Neste estudo, uma amostra de ayahuasca foi previamente congelada a -20°C e depois colocada em uma prateleira no escuro em temperatura ambiente (23°C) por 80 dias (aproximadamente 2.7 meses). Não houve variação na composição dos alcaloides. Embora no nosso estudo a ayahuasca tenha sido armazenada de forma similar, a primeira avaliação foi feita aos 6 meses, portanto não é possível comparar os resultados diretamente. Armazenar a ayahuasca em temperatura ambiente é a maneira tradicional de conservá-la, embora alguns locais a refrigerem ou congelem. Portanto, é possível que as ayahuascas armazenadas dessa forma não sejam estáveis, pelo menos a partir dos 6 meses.

No estudo controlado com pacientes com depressão, a ayahuasca foi armazenada em geladeira e analisada em três momentos diferentes (basal, 6 e 9 meses), apresentando uma média de 0.36 ± 0.01 mg/mL DMT, 1.86 ± 0.11 mg/mL harmina, 1.20 ± 0.05 mg/mL THH, e 0.24 ± 0.03 mg/mL harmalina (Palhano-Fontes et al., 2019). Nossos resultados são similares a esses e também a estudos anteriores com várias amostras de ayahuasca (Callaway, 2005, Santos et al., 2007.). Portanto, as doses dos alcaloides encontradas em nosso estudo, inclusive a dose mais baixa de 0,45 mg/mL, encontram-se dentro de valores esperados e considerados psicoativos, o que é corroborado por nossas observações subjetivas.

Com relação aos efeitos subjetivos, esse é o primeiro estudo envolvendo a administração de um alucinógeno serotoninérgico e a utilização da VAMS para medir efeitos dessas substâncias. Embora não tenham sido encontrados efeitos significativos no fator *ansiedade* da VAMS, a análise visual do gráfico sugere uma redução da ansiedade ao longo do estudo nos dois grupos. Já o gráfico da BAI mostra uma aparente redução dos escores durante a sessão experimental (basal-240 minutos) e ao longo do tempo

(D1-3 meses) nos dois grupos, porém parece ser maior no grupo ayahuasca, especialmente durante a sessão experimental. Embora o grupo ayahuasca possua pontuações levemente mais altas no BAI basal que o grupo placebo, os dois grupos são saudáveis e apresentam pontuações baixas, tornando difícil encontrar diferenças significativas entre os grupos.

A VAMS já demonstrou ser sensível aos efeitos ansiolíticos de benzodiazepinas (Zuardi et al., 1993), ocitocina (de Oliveira et al., 2012) e canabidiol (Linares et al., 2019, Bergamaschi et al., 2011, Crippa et al., 2004). Há evidências de efeitos ansiolíticos em ratos envolvendo administração de harmina e DMT (Fortunato et al., 2010a, 2010b, Cameron et al., 2019). Alguns estudos apontam para evidências de efeitos ansiolíticos envolvendo administração de ayahuasca em seres humanos saudáveis (dos Santos, 2007) e em pacientes com depressão (Osório et al., 2015, Sanches et al., 2016). Há também na literatura estudos envolvendo administração de LSD e psilocibina para população clínica (pacientes em estágio terminal de câncer e com doenças crônicas não transmissíveis) que utilizaram a escala BAI e detectaram efeitos ansiolíticos (dos Santos et al., 2019). Além disto, durante a sessão experimental os voluntários relataram sensação de tranquilidade, relaxamento e bem-estar e no seguimento também relataram maior disposição, ideias claras, e bem-estar, características que também estão presentes no fator *ansiedade* da VAMS, como “calmo”, “relaxado” e “tranquilo” e que indicam efeitos ansiolíticos.

Entretanto, quando observamos a escala da VAMS no item *ansiedade* e a escala de BAI, é possível notar um aumento nos escores de ansiedade durante o pico do efeito da ayahuasca (120-180 minutos). Este efeito também foi observado na literatura em outros estudos que envolveram a administração de ayahuasca (Riba et al., 2001) e outros alucinógenos em voluntários saudáveis (Griffiths et al., 2006, Studerus et al., 2011, Holze et al., 2019). Porém também há um estudo duplo-cego e controlado por placebo envolvendo administração de LSD a 16 participantes que aponta no sentido oposto destes achados e não relata aumento de ansiedade (Schmidt et al., 2014).

Apesar destes achados, é importante destacar que os voluntários não relataram incomodo com este efeito colateral e os pesquisadores não observaram outros efeitos associados que indicassem gravidade e necessidade de intervenção. Além disto, de maneira geral, é um efeito transitório e de fácil manejo.

A ausência de efeitos significativos nessas escalas pode estar relacionada a um número pequeno de voluntários, ou ao fato de não possuírem experiência prévia com alucinógenos, o que dificultaria a identificação e classificação dos efeitos subjetivos singulares provocados por essa classe de substâncias. Isso poderia ser inclusive mais propício no ambiente hospitalar, onde não existem os estímulos presentes no ambiente do ritual, como a dança e música. A redução dos níveis dos alcaloides ao longo do tempo, especialmente da DMT, também poderia explicar a ausência de resultados significativos, embora os valores estejam dentro do espectro psicoativo da DMT, e parte dos achados tenham replicado resultados de estudos anteriores, como veremos a seguir.

Estudos prévios envolvendo administração de ayahuasca em voluntários saudáveis também encontraram efeitos na cognição (Riba et al., 2001; Riba et al., 2003; dos Santos et al., 2011). A partir da observação dos pesquisadores, foi possível verificar relatos e comportamentos presentes nos dois extremos da VAMS no subgrupo de *deterioração cognitiva*, especialmente a partir dos 120 minutos, considerado o pico do efeito. Observamos alguns efeitos positivos, como relatos de “ideias claras”, sentir-se mais “sociável” e dinâmico, efeitos que também foram relatados um dia após a sessão experimental. Porém, também foram observados efeitos negativos, como “raciocínio difícil”, “confusão”, “fraqueza”, intensificados durante o pico do efeito da substância durante a sessão experimental, e que diminuíram a partir dos 240 minutos e descontinuaram durante o seguimento (D1-3 meses).

Estudos prévios envolvendo administração de ayahuasca não encontraram efeitos no fator *sedação*, mas sim efeitos de contrários, como “estimulação” (Riba et al., 2001; dos Santos et al., 2011; dos Santos et al., 2012). Em nosso estudo, observamos alguns voluntários que relataram falta de sono, estado aumentado alerta e atenção, mas também alguns relataram sonolência e cochilaram durante a sessão. As condições ambientais do experimento, em que o voluntário ficava em silêncio, em um ambiente calmo, com poucos estímulos e meia luz, sem realizar tarefas por vários minutos, e sem proibição de cochilar, pode ter facilitado a sonolência em alguns casos, além dos experimentos terem sido iniciados bem cedo na manhã (por volta das 07h00). Nos casos de aparente aumento de alerta, o número pequeno de voluntários pode ter sido responsável pela ausência de significância estatística.

Embora não tenham sido encontrados resultados significativos no fator desconforto da VAMS, talvez pelo número pequeno de voluntários, pode ter sido responsável pela ausência de efeito significativo, pois as observações dos pesquisadores durante as sessões experimentais sugerem que os participantes com nível maior de efeitos subjetivos descreviam efeitos similares aos itens positivos do fator *desconforto*, como: “interessado”, “feliz”, “satisfeito” e “amistoso”. Um estudo duplo-cego, cruzado e controlado por placebo envolvendo administração de LSD a 16 participantes aponta o aumento de fatores positivos similares tais como felicidade, bem-estar e também características pró-sociais como, proximidade, confiança e abertura (Schmidt et al., 2014), outro estudo envolvendo administração de psilocibina aponta para resultados parecidos (Griffiths et al., 2006).

Houve um aumento significativo de sintomas somáticos no grupo ayahuasca (ESS), com efeitos máximos observados entre 120-180 minutos, considerado o pico dos efeitos subjetivos. Foram relatados principalmente náusea e desconforto gastrointestinal, replicando resultados prévios com voluntários saudáveis (Riba et al., 2001; Riba et al., 2003) e com pacientes com depressão (Osório et al., 2015, Sanches et al., 2016, Palhano-Fontes et al., 2019).

Não foram encontrados efeitos significativos em nenhum dos testes de REFE. Estudos prévios com psilocibina e LSD relataram resultados contraditórios e inconsistentes. Um estudo com psilocibina

(Schmidt et al., 2013) e outro com LSD (Dolder et al., 2016) observaram redução no reconhecimento de emoções de medo. E estudos tanto com psilocibina (Grimm et al., 2018) como com LSD (Mueller et al., 2017) não encontraram efeitos significativos., portanto não existe consenso sobre os efeitos dos alucinógenos no REFE. Logo, a ausência de efeitos significativos pode estar associada ao número pequeno de voluntários, a uma possível dificuldade em realizar o teste durante os efeitos subjetivos da ayahuasca, ou ainda a um absentismo de efeitos. Entretanto, os dois grupos apresentaram uma melhora no desempenho ao longo do tempo o que sugere um efeito de aprendizagem. Novos estudos são necessários para explorar melhor os efeitos da ayahuasca e de outros alucinógenos serotoninérgicos no REFE, assim como em outros domínios da cognição social (empatia, pró-sociabilidade e a exclusão social), os quais a literatura aponta para efeitos na modulação desses processos através de alucinógenos (Preller et al., 2016).

Não foram encontrados efeitos significativos na personalidade. É importante ressaltar que embora os grupos não tenham sido pareados na personalidade antes do estudo, os dois grupos apresentaram escore similar no basal e um aumento de aproximadamente 10 pontos nos escores de *Abertura à Experiência* e *Amabilidade* três meses após a sessão experimental. Uma possível explicação é que a própria intervenção experimental possa ter modificando a personalidade dos voluntários. Estudos com outros alucinógenos demonstraram aumento na variável *Abertura à Experiência* duas semanas após a administração de LSD (Carhart-Harris et al., 2016) e um mês após a administração de psilocibina (MacLean et al., 2011). Entretanto, um estudo anterior do mesmo grupo não encontrou efeitos significativos (Griffiths et al., 2006). Talvez o número de participantes tenha sido insuficiente para encontrar um efeito significativo, ou talvez o efeito dos alucinógenos na variável *Abertura à Experiência* seja significativo apenas antes de 3 meses.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nos níveis plasmáticos de BDNF. Entretanto, a inspeção visual do gráfico de BDNF do presente estudo mostra uma aparente redução dos níveis de BDNF duas horas após a ingestão de ayahuasca, momento em que os efeitos subjetivos são mais intensos. Estudos pré-clínicos com harmina mostraram que essa substância aumenta de forma aguda e crônica os níveis de BDNF no hipocampo de roedores (Fortunato et al., 2010a, 2010b). Estudos pré-clínicos com neurônios corticais mostraram que embora a DMT e o LSD tenham aumentado a neuroplasticidade e os níveis de BDNF, os efeitos no BDNF não foram significativos (Ly et al., 2018). Em humanos, um estudo prévio com voluntários saudáveis e com pacientes com depressão mostrou um aumento significativo nos níveis de BDNF 48 horas após a ingestão da ayahuasca nos dois grupos (de Almeida et al., 2019). Um estudo recente envolvendo a administração aguda de LSD não relatou alterações significativas nos níveis de BDNF, embora uma aparente redução tenha sido observada (Holze et al., 2019).

Embora a aparente redução aguda nos níveis de BDNF não replique os dados da literatura pré-clínica com harmina, o estudo com administração de LSD a humanos também observou uma pequena (e não significativa) redução aguda dos níveis de BDNF. Portanto, no caso da ayahuasca, poderia indicar um efeito agudo que seria compensado pelo aumento nos níveis de BDNF nas 48 horas após a ingestão da ayahuasca, como previamente relatado (de Almeida et al., 2019). A ausência de efeito significativo na redução de BDNF observada no presente estudo poderia ser explicada pelo número reduzido de amostras no grupo ayahuasca. O aumento do número de voluntários/amostras poderia, teoricamente, mostrar um efeito significativo. A redução dos níveis dos alcaloides ao longo do tempo, especialmente da DMT, também poderia explicar a ausência de resultados significativos. Mais estudos são necessários para se conhecer melhor os efeitos agudos e subagudos da ayahuasca e outros alucinógenos nos níveis plasmáticos de BDNF.

Não foram encontrados resultados significativos nas variáveis cardiovasculares. Estudos prévios envolvendo voluntários saudáveis e administração de ayahuasca relataram tanto ausência de efeitos cardiovasculares significativos (Riba et al., 2001; Riba et al., 2003), como aumentos moderados e transitórios tanto na frequência cardíaca quanto na pressão arterial (Riba et al., 2003; dos Santos et al., 2011; dos Santos et al., 2012). Portanto, nossos dados corroboram a evidência de que a ayahuasca possui boa tolerabilidade cardiovascular em dose única e em voluntários saudáveis.

Observações subjetivas dos voluntários em relação à sessão experimental

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 poder passar um tempo num lugar calmo, tranquilo e observando o próprio organismo.

No grupo da ayahuasca, durante a sessão experimental os voluntários relataram efeitos visuais, aumento da percepção das cores, sensação de tranquilidade, relaxamento e bem-estar, aumento no fluxo de pensamentos e dificuldade em falar o que está sentindo. No seguimento, foram relatados: aumento da criatividade, aumento da disposição, bem-estar, clareza mental, aumento do fluxo de ideias, e sensação de “estar mais observador” (*sic*). Uma voluntária relatou no ponto de coleta de 3 meses estar mais ansiosa e nervosa, porém relacionou esse estado ao fato de estar desempregada e preocupada com questões pessoais e financeiras, além disto, no reteste de 6 meses, ela já estava trabalhando novamente e se sentindo melhor.

No grupo placebo, durante a sessão experimental os voluntários relataram de sensação de tranquilidade e calma, aumento da frequência de diurese, e houve um relato de choro por sentir-se emocionado com um poema. No seguimento, os voluntários não relataram observações relevantes.

Eficácia do cegamento

A eficácia dos procedimentos de cegamento foi avaliada por anotações, ao final de cada sessão experimental, por meio das observações dos pesquisadores e suas suposições acerca do conteúdo da substância. Além disto, no final da sessão era perguntado aos voluntários o que achavam que haviam ingerido. Em 65% (n=13) das sessões experimentais os voluntários acertaram o que haviam ingerido. Em relação aos pesquisadores, o acerto foi de 75% (n=15) e 25% (n = 5) de erros. Em um estudo duplo-cego de administração de psilocibina com placebo ativo (metilfenidato), os pesquisadores preencheram um questionário para que ao final do estudo fosse possível realizar uma análise acerta da eficácia do cegamento (Griffiths et al., 2006). E o resultado encontrado foi de 23% de erros de classificação, resultado parecido com o que encontramos no nosso estudo utilizando um placebo inativo.

Portanto, se faz necessária uma reflexão acerca da real eficácia do cegamento. Por um lado, temos uma substância psicoativa com características como cor, odor e sabor singulares, além de efeitos subjetivos pronunciados. Do outro lado, o placebo inativo com constituintes que lembram a composição da ayahuasca na tentativa de mimetizar suas características. Além destes dois pontos, é importante destacar que os voluntários não tinham experiências prévias com alucinógenos ou outras substâncias de uso recreativo (voluntários *naive*). É possível concluir que o cegamento foi eficaz, porém, é notável a alta taxa de acertos, tanto dos voluntários, quanto dos pesquisadores envolvidos. Sendo assim, é fundamental destacar a importância dos voluntários *naive* para que fosse possível um cegamento eficaz. Ademais, é necessário pensar em alternativas para um cegamento ainda mais eficaz com a finalidade de controlar os possíveis vieses. Uma das alternativas propostas pelos pesquisadores é a possibilidade de utilização de um placebo ativo, como por exemplo, com o uso de estimulantes comumente utilizados no dia-a-dia, como pó de guaraná ou cafeína. Por fim, também seria interessante a utilização de um instrumento de avaliação voltado para análise da qualidade do cegamento.

Tolerabilidade e segurança

No grupo ayahuasca, foram realizadas 11 sessões experimentais, sendo que uma voluntária do sexo feminino foi descartada devido à perda dos dados basais nos testes de REFE. Não foi necessária a interrupção de nenhuma das sessões experimentais de administração de ayahuasca, sendo que de maneira geral, foram consideradas tranquilas pelos voluntários e pesquisadores. Porém, foram observados e relatados alguns efeitos fisiológicos adversos, como vômito (n=3), mal-estar gastrointestinal e náusea (n=3), dificuldade de concentração e foco (n=1), cefaleia (n=1) e sonolência (n=1). Náusea, vômito e mal-estar gastrointestinal são comumente relatados nos rituais onde se utiliza a ayahuasca, portanto esses efeitos indicam que a ayahuasca produziu seus efeitos típicos. Apesar da

presença destes efeitos, não houve queixas dos voluntários de eventos com teor negativo ou intolerável. Além destes efeitos colaterais, não foram observados outros efeitos adversos considerados graves.

No grupo placebo, foram realizadas 11 sessões experimentais, sendo que um voluntário do masculino foi descartado devido à hipoglicemia durante a coleta de sangue do último ponto da sessão experimental. Foi necessária a interrupção da sessão experimental e abertura do cegamento. Além disto, um médico foi acionado para verificação do quadro do paciente, o qual permaneceu monitorizado pelos pesquisadores e por uma enfermeira-pesquisadora (JMR). Foi realizada a infusão endovenosa de soro glicosado e após alimentação, o voluntário foi avaliado novamente pela equipe médica e liberado. Provavelmente, o quadro de hipoglicemia foi provocado pelo jejum, pois o paciente relatou que estava de jejum há mais de 12 horas. Além disto, a pesquisadora entrou em contato com o voluntário ao longo do dia para o acompanhamento do quadro. Além deste efeito colateral, foi relatado também sonolência (n=1). Os efeitos adversos relatados espontaneamente pelos voluntários e observados pelos pesquisadores estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Efeitos adversos observados no grupo ayahuasca e placebo

	Placebo (n=10)	Ayahuasca (n=10)
Vômito	-	3 (30%)
Mal-estar Gastrointestinal	-	3 (30%)
Náusea	-	3 (30%)
Cefaleia	-	1 (10%)
Dificuldade de Concentração	-	1 (10%)
Sonolência	1 (10%)	1 (10%)
Hipoglicemia	1 (10%)	-
Aumento da Pressão Arterial	-	-
Taquicardia	-	-
Efeitos Visuais	-	4 (40%)

Limitações

O presente estudo não está isento de limitações, portanto, alguns pontos merecem ser destacados. Em primeiro lugar, o tamanho amostral foi pequeno e o poder da amostra pode ter favorecido o surgimento de erro do tipo II. Entretanto, é extremamente difícil encontrar adultos jovens universitários sem nenhuma experiência prévia com drogas, um dos nossos principais critérios de inclusão. Além disso, são pessoas sem nenhuma experiência prévia com ayahuasca ou outros alucinógenos, o que contribuiu para a redução de expectativas e eficácia do cegamento. No entanto,

também não foi realizado o cálculo de tamanho amostral *a priori*, favorecendo o surgimento de erro tipo I. Embora tenhamos observado uma redução gradual dos níveis dos alcaloides, a dose mínima de DMT avaliada (0,45 mg/mL) está dentro do espectro esperado de acordo com a literatura, e nós observamos efeitos psicoativos ao longo da realização de todo o estudo, mesmo de forma aparentemente atenuada com o passar do tempo.

Outra limitação importante é o efeito de aprendizagem em relação aos testes de reconhecimento de emoções faciais, o que pode ter enviesado os achados. Devido a este fato, se faz necessário buscar alternativas que diminuam esse viés, como por exemplo, a diminuição no número de aplicações da tarefa ou a aplicação única de tarefas semelhantes na precisão, mas distintas em relação ao formato de aplicação e banco de imagens.

Capítulo 8.
Conclusão

Capítulo 8.

Conclusão

O presente estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, e controlado com placebo avaliou os efeitos subjetivos, fisiológicos e cognitivos de uma dose única de ayahuasca comparada a um placebo inativo em 20 voluntários saudáveis. Em comparação ao grupo placebo, o grupo ayahuasca aumentou significativamente a pontuação do fator *deterioração cognitiva* da VAMS, indicando alterações cognitivas durante os efeitos agudos da ayahuasca. Esses efeitos subjetivos estão relacionados às mudanças nas percepções, pensamentos e emoções dos participantes, de acordo com a observação dos pesquisadores. Ademais, o grupo ayahuasca também apresentou efeitos somáticos (ESS) significativamente mais intensos que o grupo placebo. Esses efeitos foram caracterizados por náuseas e mal-estar gastrointestinal, estando relacionados com os efeitos eméticos da ayahuasca.

Não foram observados efeitos significativos no reconhecimento de expressões faciais de emoções (REFE), ansiedade (BAI), personalidade (NEO-FFI), níveis plasmáticos de BDNF e na pressão arterial e frequência cardíaca. No entanto, a inspeção visual dos gráficos sugere uma possível redução aguda de BDNF e da ansiedade ao longo do estudo (BAI). A ausência de efeitos da ayahuasca no REFE, personalidade e BDNF reflete a inconsistência da literatura sobre cada um desses temas, onde existem resultados indicando tanto presença como ausência de efeitos dos alucinógenos nessas variáveis. Por outro lado, a ausência de efeitos poderia ser explicada pelo número pequeno de voluntários ou à redução dos níveis de DMT ao longo do estudo.

Por fim, a ayahuasca foi bem tolerada do ponto de vista cardiovascular, replicando resultados anteriores. Ademais, a ayahuasca produziu como efeitos adversos principalmente náusea, desconforto gastrointestinal e vômito. Todos os voluntários participaram das sessões experimentais e da maioria dos seguimentos, com apenas dois voluntários sendo retirados do estudo por motivos não relacionados a efeito adversos da ayahuasca.

Novos estudos são necessários envolvendo a administração de ayahuasca para uma amostra maior de participantes, com pareamento de participantes, níveis de estáveis de alcaloides, e com alternativas que diminuam o viés de aprendizagem.

Capítulo 9.
Referências e anexos

Capítulo 9

Referências e Anexos

Referências

ADOLPHS, R. Social cognition and the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, v. 3, n. 12, 1999.

ALMEIDA, R.N., GALVÃO, A.C.M., DA SILVA, F.S. et al. Modulation of serum brain-derived neurotrophic factor by a single dose of ayahuasca: observation from a randomized controlled trial. *Frontiers of Psychology*, v. 10, 2019.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

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.

ATKINSON, A. P.; ADOLPHS, R. Visual emotion perception: mechanisms and processes. *In*: L. F. Barrett, P. M. Niedenthal, & P. Winkielman, *Emotion and consciousness*. New York: Guilford, p. 150–182, 2005.

BARBOSA, P. C., MIZUMOTO, S., BOGENSCHUTZ, M.P.B. et al. Health status of ayahuasca users. *Drug Testing and Analysis*, v. 4, n. 7-8, p. 601-9, 2012.

BARON-COHEN, S., RING H, MORIARTY J, et al. Recognition of mental state terms: clinical findings in children with autism and a functional neuroimaging study of normal adults. *British Journal of Psychiatry*, v. 165, n. 5, p. 640-9, 1994.

BELLEVILLE, R.E. MMPI score changes induced by lysergic acid diethylamide (LSD-25). *Journal of Clinical Psychology*, vol. 12, p. 279–282, 1956.

QUEIROZ R.H., CHAGAS M.H. et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*, v. 36, n. 6, p. 1219-26, 2011.

BRENGELMANN, J.C. Effects of LSD-25 on tests of personality. *Journal of Mental Science*. vol. 104, p. 1226–1236, 1958.

BOGENSCHUTZ, M. P., FORCEHIMES, A.A., POMMY, J.A. et al. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology*, v. 29, n. 3, p. 289-99, 2015.

BOGENSCHUTZ, M. P.; ROSS, S. Therapeutic applications of classic hallucinogens. *Current Topics in Behavior Neurosciences*, v. 36, p. 361-391, 2018.

BOUSO, J. C., DOS SANTOS R.G., ALCÁZAR-CÓRCOLES, M.A. et al. Serotonergic psychedelics and personality: A systematic review of contemporary research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 87, p. 118-132, Apr 2018.

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

BOUSO, J.C. GONZÁLEZ, D., FONDEVILA, S. et al. Personality, psychopathology, life attitudes and neuropsychological performance among ritual users of Ayahuasca: a longitudinal study. *Plos One*, v. 7, n.8, 2012.

CAMERON, L. P. BENSON, C.J., DE FELICE, B.C. et al. Chronic, Intermittent microdoses of the psychedelic N,N-Dimethyltryptamine (DMT) produce positive effects on mood and anxiety in rodents. *ACS Chemical. Neuroscience*, v. 18, n. 29, 2019.

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

CARHART-HARRIS, R. L., BOLSTRIDGE, M., DAY, C.M.J. et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 235, n. 2, p. 399-408, 2018.

CARHART-HARRIS, R. L., KAELEN, M; BOLSTRIDGE, M. et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*, v. 3, p. 619–27, 2016.

CARHART-HARRIS, R.L., KAELEN. M., BOLSTRIDGE, M. et al. The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychological Medicine*, n. 46, p. 1379-90, 2016.

CARR, L., IACOBONI M., DUBEAU, M.C. et al. Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the national academy of Science*, v. 100, n. 9, p. 5497–5502, 2003.

COLE, J.; KATZ, M. The psychotomimetic drugs: an overview. *JAMA* v. 187, p.758–761, 1984.

CRIPPA J.A., ZUARDI A.W., GARRIDO G.E., WICHERT-ANA L. et al. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology*, v. 29, n. 2, p. 417-26, 2004.

DAMÁSIO, A. *The feeling of what happens: Body and emotion in the making of consciousness*. New York: Harcourt, 1999.

DA SILVA, F.A., SILVA, E.A.S., SOUSA, J.R. et al. Acute effects of ayahuasca in a juvenile non-human primate model of depression. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 0, 2018.

DARWIN, C. *The expression of emotions in man and animals*. London: J. Murray, 1872.

DAVIS, M., & LANG, P. J. Emotion. *In*: M. Gallagher & R. J. Nelson, Handbook of psychology – v. 3: Biological psychology. New Jersey: John Wiley & Sons, 2003.

DELAY, J., LAINÉ, B., PERSE, J. et al. Les modifications de la personnalité produites par la diéthylamide de l'acide lysergique (LSD 25). Etude par le test de Rorschach. *Psychological Medicine*, v. 112, n.1, 1954.

DE OLIVEIRA D.C., ZUARDI A.W., GRAEFF F.G. et al. Anxiolytic-like effect of oxytocin in the simulated public speaking test. *Journal of Psychopharmacology*, v. 26, n. 4, p. 497-504, 2012.

DOLDER P.C., SCHMIDT Y., MÜLLER F. et al. LSD Acutely Impairs Fear Recognition and Enhances Emotional Empathy and Sociality. *Neuropsychopharmacology*, v. 41, n. 11, p. 2638-46, 2016.

DOS SANTOS, R.G., LANDEIRA-FERNANDEZ, J., STRASSMAN, R.J. et al. Effects of ayahuasca on psychometric measures of anxiety, panic-like and hopelessness in Santo Daime members. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 112, n. 3, p. 507-13, 2007.

DOS SANTOS, R. G. Safety and side effects of ayahuasca in humans-an overview focusing on developmental toxicology. *Journal of Psychoactive Drugs*, v. 45, n. 1, p. 68-78, 2013.

DOS SANTOS, R. G., BOUSO, J.C., ALCÁZAR-CÓRCOLES, M. et al. Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, v. 11, n. 9, p. 889-902, 2018.

DOS SANTOS, R. G., CRIPPA, J.A. et al. Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: a systematic literature review of animal and human studies. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 38, n. 1, p. 65-72, 2016a.

DOS SANTOS, R. G., BALTHAZAR, F.M. BOUSO, J.C. et al. The current state of research on ayahuasca: A systematic review of human studies assessing psychiatric symptoms, neuropsychological functioning, and neuroimaging. *Journal of Psychopharmacology*, v. 30, n. 12, p. 1230-1247, 2016b.

DOS SANTOS, R. G.; HALLAK, J.C. Therapeutical use of serotonergic hallucinogens: biological and psychological aspects. *Bioscience and Biobehavior Reviews*, v. 108, p. 423-434, 2020.

DOS SANTOS R.G., et al. Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca: a comparative study with d-amphetamine. *Journal of clinical psychopharmacol*, v. 31, n. 6, p. 717-26, 2011.

DOS SANTOS, R.G., GRASA E., VALLE M. et al. Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses. *Psychopharmacology*, v. 219, n. 4, p.1039-53, 2012.

DOS SANTOS R.G., BOUSO J.C., HALLAK J.E.C. Serotonergic hallucinogens/psychedelics could be promising treatments for depressive and anxiety disorders in end-stage cancer. *BMC Psychiatry*, v. 19, n.1, p. 321, 2019.

EKMAN, P. The argument and evidence about universal in facial expressions of emotion. *In*: Wagner, H. & Manstead, A Handbook of social psychophysiology. Manchester: John Wiley & Sons, Ltd, p. 143-164, 1989.

EKMAN, P. Facial Expression and Emotion. *American Psychologist*, v. 49, n. 4, p. 176-379, 1993.

EKMAN, P. Emotions revealed. New York: Times Book, 2003.

EKMAN, P; FRIESEN, W. V. Pictures of facial affect. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1976.

ESCOBAR, J. A.; ROAZZI, A. Panorama contemporâneo do uso terapêutico de substâncias psicodélicas: ayahuasca e psilocibina. *Neurobiologia*, v. 73, n. 3, p. 159-172, 2010.

ETKIN, A.; SCHATZBERG, A. Common Abnormalities and disorder- specific compensation during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety and major depressive disorders. *American Journal of Psychiatry*, v. 168, p. 968-78, 2011.

FONZO, G. A. SIMMONS, A.N., THORP, S.R. et al. Exaggerated and disconnected insular-amygdalar blood oxygenation level-dependent response to threat-related emotional faces in women with intimate-partner violence posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, v. 68, n. 5, p. 433-41, 2010.

FORTUNATO, J.J. RÉUS, G.Z., KIRSCH, T.R. et al. Chronic administration of harmine elicits antidepressant-like effects and increases BDNF levels in rat hippocampus. *Journal of Neural Transmission*, v. 117, p. 1131–1137, 2010a.

FORTUNATO, J.J. RÉUS, G.Z., KIRSCH, T.R. et al. Effects of beta-carboline harmine on behavioral and physiological parameters observed in the chronic mild stress model: further evidence of antidepressant properties. *Brain Research Bulletin* v. 81, p. 491–496, 2010b.

FRECSKA, E. Therapeutic guidelines: dangers and contraindications in therapeutic applications of hallucinogens. *In*: Winkelman, M.J., Roberts, T.B, *Psychedelic Medicine: new evidence for hallucinogenic substances as treatments*. Westport: Praeger, p. 69-95, 2007.

FRECSKA, E.; LUNA, L.E. The adverse effects of hallucinogens from intramural perspective. *Neuropsychopharmacology*, v. 8, n. 4, p. 189-200, 2006.

FRITH, C.; FRITH, U. Interacting minds a biological basis. *Science Magazine*, v. 286, 1999.

FROESE, T.; WOODWARD, A.; IKEGAMI, T. Turing instabilities in biology, culture, and consciousness? On the inactive origins of symbolic material culture. *Adaptive Behavior*, v. 21, n. 3, p. 199-214, 2013.

GALVÃO, A.C.M., de ALMEIDA, R.N., SILVA, E.A.D.S. et al. Cortisol modulation by ayahuasca in patients with treatment resistant depression and healthy controls. *Frontiers in psychiatry*, v. 9, 2018.

GARRIDO, M.; AZEVEDO, C.; PALMA, T. Cognição social: Fundamentos, formulações atuais e perspectivas futuras. *Psicologia*, v. 25, n. 1, p. 113-157, 2011.

GASSER, P. HOLSTEIN, D., MICHEL, Y. et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *Journal of Nervous and Mental Disease*, v. 202, n. 7, p. 513-20, 2014.

GERGEN, K. The social constructionist movement in modern psychology. *American Psychologist*, v. 40, n. 3, p. 266-275, 1985.

GRIFFITHS, R. R., RICHARDS, W.A., MCCANN, U. et al. Psilocybin can occasion a mystical type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Journal of Psychopharmacology*, v. 187, p. 268-83, 2006.

GRIFFITHS, R. R., JOHNSON, M.W., CARDUCCI, M.A. et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, v. 30, n. 12, p. 1181-1197, 2016.

GRIFFITHS R., RICHARDS W., JOHNSON M. et al. Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *Journal of Psychopharmacology*, v. 22, p. 621-32, 2008.

GRIMM O., KRAEHNEMANN R., PRELLER K.H. et al. Psilocybin modulates functional connectivity of the amygdala during emotional face discrimination. *Eur Neuropsychopharmacology*, v. 28, n. 6, p. 691-700, 2018.

GROB, C. S., DANFORTH, A.L., CHOPRA, G.S. et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of General Psychiatry*, v. 68, n. 1, p. 71-8, 2011.

HAMILTON, D.; DEVINE, P.; OSTROM, T. Social cognition and classic issues in social psychology. In: P. G. Devine; D. L. Hamilton; T. M. Ostrom, *Social cognition: Impact on social psychology*. San Diego: Academic Press, p. 1-13, 1994.

HART, A. J., WHALEN, P.J., SHIN, L.M. et al. Differential response in the human amygdala to racial outgroup vs ingroup face stimuli. *Neuro Report*, v. 11, n. 11, 2000.

HERMLE, L., FÜNFELD, M., OEPEN, G. et al. Mescaline induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: experimental psychosis as a tool for psychiatric research. *Biological Psychiatry*, v. 32, n. 9, p. 76-91, 1992.

HILBER, P., CHAPILLON, P. Effects of harmaline on anxiety-related behavior in mice. *Physiology and Behavior*, v. 86, n. 1-2, p. 164-67, 2005.

HOLZE F., VIZELI P., MÜLLER F. et al. Distinct acute effects of LSD, MDMA, and D-amphetamine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*, 2019.

HORSTMANN, G; BAULAND, A. Search asymmetries with real faces: Testing the anger-superiority effect. *Emotion*, v. 6, n. 2, p. 193, 2006.

JOHNSON, M.; RICHARDS, W.; GRIFFITHS, R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology*, v. 22, n. 6, p. 603-20, 2008.

JOHNSON, M. W., GARCIA-ROMEU, A., COSIMANO, M.P. et al. Pilot study of the 5-HT_{2A} agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of Psychopharmacology*, v. 28, n. 11, p. 983-92, 2014.

JUSLIN, P. N.; LAUKKA, P. Communication of emotions in vocal expression and music performance: different channels, same code? *Psychological Bulletin*, v. 129, n. 5, p. 770-814, 2003.

KOMETER, M., SCHMIDT, A., BACHMANN, R. et al. Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic sub receptors. *Biological Psychiatry*, v. 72, n. 11, p. 898-906, 2012.

KREBS, T. S.; JOHANSEN, P. O. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychopharmacology*, v. 26, n. 7, p. 994-1002, 2012.

KURLAND, A. et al. Psychedelic LSD research. *In*: Evans, W.O., Kline, N.S, Psychotropic drugs in the year 2000. Use by normal humans. Springfield: Charles C Thomas Pub Ltd, p. 86-108, 1971.

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.

LEVENSON, R. W. The intrapersonal functions of emotion. *Cognition & Emotion*, v. 13, n. 5, p. 481-504, 1999.

LINARES I.M., ZUARDI A.W., PEREIRA L.C. et al. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 41, n. 1, p. 9-14, 2019.

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

LY, C. et al. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Reports*, n. 23, p. 3170–3182, 2018.

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. *Journal of Psychopharmacology*, v. 25, p. 1453-61, 2011.

MAGALHÃES, E. et al. NEO-FFI: Psychometric properties of a short personality inventory in a Portuguese context. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, v. 27, n. 4, 2014.

MAREK, G. J. Interactions of hallucinogens with the glutamatergic system: permissive network effects mediated through cortical layer V Pyramidal Neurons. *Current Topics of Behavior Neurosciences*, v. 36, p. 107-135, 2018.

- MAZZA, M., GIUSTI, L., ALBANESE, A. et al. Social cognition disorders in military police officers affected by posttraumatic stress disorder after the attack of an-Nasiriyah in Iraq 2006. *Psychiatry Research*, v. 198, n. 2, p. 248-52, 2012.
- MIGUEL, F. K. Psicologia das emoções: uma proposta integrativa para compreender a expressão emocional. *Psicologia-USF*, v. 20, n. 1, p. 153-162, 2015.
- MUELLER F., LENZ C., DOLDER P.C. et al. Acute effects of LSD on amygdala activity during processing of fearful stimuli in healthy subjects. *Transl Psychiatry*, v. 7, n. 4, p.1084, 2017.
- NICHOLS, D. E. Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 101, n. 2, p. 131-81, Feb 2004.
- NICHOLS, D. E. Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, v. 68, n. 2, p. 64-355, 2016.
- OSORIO, F. L., SANCHES, R.F., MACEDO, L.R. et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 37, n. 1, p. 13-20, 2015
- PALHANO-FONTES, F., BARRETO, D., ONIAS, H. et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*, v. 49, n. 4, p. 655-663, 2019
- PAHNKE, W.N., KURLAND, A.A., GOODMAN, L.E. et al. LSD-assisted psychotherapy with terminal cancer patients. *Current Psychiatric Therapies*, v. 9, p. 144–152, 1969.
- PHELPS, E. A., O'CONNOR, K.J., CUNNINGHAM, W.A. et al. Performance on indirect measures of race evaluation predicts amygdala activation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, v. 12, n. 5, p. 729-738, 2000.
- 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.
- PRELLER, K. H., HERDENER, M., POKORNY, T. et al. The fabric of meaning and subjective effects in LSD-induced states depend on serotonin 2A receptor activation. *Current Biology*, v. 27, n. 3, p. 451-457, 2017.
- PRELLER K.H., POKORNY T., HOCK A. et al. Effects of serotonin 2A/1A receptor stimulation on social exclusion processing. *Proc Natl Acad Sci*, 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.
- RIBA J., RODRÍGUEZ-FORNELLS A., URBANO G. et al. Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, v. 154, n. 1, p. 85-95, 2001.

RIBA J., VALLE M., URBANO G. et al. Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *Journal of Pharmacology*, v. 306, n. 1, p. 73-83, 2003.

RICKLI, A., MONING, O.D., HOENER, M.C. et al. Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *Europe Neuropsychopharmacology*, v. 26, n. 8, p. 1327-37, 2016.

ROAZZI, A., D. M.G.B.B., da SILVA, J.A. et al. O que é emoção? em busca da organização estrutural do conceito de emoção em crianças. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, v. 24, n. 1, p. 51-61, 2011.

ROSS, S., BOSSIS, A., GUSS, J. et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, v. 30, n. 12, p. 1165-1180, 2016.

ROCHA, J.M., OSÓRIO, F.L., CRIPPA J.A. et al. Serotonergic hallucinogens and recognition of facial expressions. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology delivers*, v. 9, 1-11, 2019.

SACCO, A. M; DE PAULA COUTO, M. C. P; KOLLER, S. H. Construction and validation of the White, Pardo, and Black Children Picture Set (BIC-Multicolor). *Psychology & Neuroscience*, v. 9, n. 1, p. 68-78, 2016.

SANCHES, R. F. et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: A SPECT Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 36, n. 1, p. 77-81, 2016.

SANTOS M.C., NAVICKIENE S., GAUJAC A. Determination of tryptamines and β -carbolines in ayahuasca beverage consumed during Brazilian religious ceremonies. *Journal of AOAC International*, v. 100, n. 3, p.820-4, 2017.

SCHACHTER, S.; SINGER, J. Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychological Review*, v. 69, n.5, p. 379–399, 1962.

SCHMIDT A., KOMETER M., BACHMANN R. et al. The NMDA antagonist ketamine and the 5-HT agonist psilocybin produce dissociable effects on structural encoding of emotional face expressions. *J Psychopharmacology*; v. 225, n. 1, p. 227-39, 2013.

SCHMID, Y., ENZLER, F., GASSER, P. et al. Acute Effects of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. *Biological Psychiatry*, v. 78, n. 8, p. 544-53, 2015.

SINGER, T., SEYMOUR, B., O'DOHERTY, J. et al. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science Magazine*, v. 303, n. 20, 2004.

STRASSMAN R.; QUALLS C.R. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans: Neuroendocrine, autonomic and cardiovascular effects. *Archives of General Psychiatry*, v. 51, p. 85-97, 1994a.

STRASSMAN R., QUALLS, C.R. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale Archives of General Psychiatry, v.51, p. 98-108, 1994b.

STUDERUS, E., KOMETER, M., HASLER, F. et al. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. Journal Psychopharmacology, v. 25, n. 11, p. 1434-52, 2011.

TRACY, J. L.; RANGLES, D. Four models of basic emotions: A review of Ekman and Cordaro, Izard, Levenson, and Panks epp and Watt. Emotion Review, v. 3, n. 4, p. 397-405, 2011.

VOLLENWEIDER, F.X., LEENDERS, K.L., SCHARFETTER, C. et al. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyper frontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. Neuro psychopharmacology, v. 16, n. 5, p. 357–372, 1998.

VON FELSINGER, J.M.; LASAGNA, L.; BEECHER, H.K. The response of normal men to lysergic acid derivatives (di- and monoethyl amides); correlation of personality and drug reactions. Journal of. Clinical and Experimental Psychopathology, v. 17, n. 4, p. 414–428, 1956.

WHALEN, P. J., RAILA, H., BENNETT, R. et al. Neuroscience and facial expressions of emotion: The role of amygdala–prefrontal interactions. Emotion Review, v. 5, n. 1, p. 78-83, 2013.

ZUARDI A.W., COSME R.A., GRAEFF F.G. et al. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. Journal of Psychopharmacology, v.7, p. 82-8, 1993.

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DA PESQUISA: Efeitos Agudos e Subagudos de Dose Única de Ayahuasca no Reconhecimento de Expressões Faciais

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Rafael Guimarães dos Santos

SUPERVISOR: Prof. Dr. Jaime Eduardo Cecílio Hallak

Você está sendo convidada(o) para participar em um experimento onde será avaliado o papel da ayahuasca nas emoções. Caso concorde, você participará de uma única sessão experimental em que poderá receber a ayahuasca ou uma substância inerte (placebo). Você será solicitada(o) a responder questionários e escalas onde serão perguntadas questões sobre suas sensações durante o experimento. Além disso, você será solicitada(o) a realizar uma tarefa no computador que avalia o reconhecimento das emoções sendo expressas nas faces das pessoas. Os questionários e escalas e a tarefa do computador serão repetidos 1, 7, 14 e 21 dias, 3 e 6 meses após sessão experimental. No dia do experimento, também haverá coleta de sangue por meio de um acesso em uma veia de seu braço. Este acesso é feito apenas uma vez (quando você chegar ao laboratório), mas o sangue será coletado deste acesso em três ocasiões durante as 5-6 horas de duração do estudo (duração média do efeito da ayahuasca). Após o final do experimento o acesso é retirado. Os voluntários serão acompanhados e assistidos durante todo o estudo pelo Pesquisador Responsável (Dr. Rafael Guimarães dos Santos, celular: 016 99772-1969). 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 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.

Além desses efeitos, estudos indicam que a ayahuasca teria efeito de melhorar sintomas de ansiedade e depressão. Além disso, estudos mostram que pessoas com ansiedade e depressão possuem distúrbios na interpretação das emoções, tendo a tendência de enxergar emoções negativas mais que as neutras ou positivas. Portanto, o presente estudo pretende avaliar se a ayahuasca tem efeito sobre reconhecimento de emoções nas expressões faciais. Para conhecer melhor os efeitos da ayahuasca nas emoções e para tentar entender melhor seu efeito antidepressivo, este

estudo avaliará os efeitos desta substância em voluntários saudáveis. Com os resultados desta pesquisa, esperamos poder compreender mais sobre o processamento das emoções e sobre os efeitos antidepressivos da ayahuasca, além de buscar novas ferramentas terapêuticas e talvez no futuro ajudar no tratamento das pessoas que sofrem estes transtornos.

Todos os procedimentos experimentais serão conduzidos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Campus da USP, 3º andar, no Laboratório de Psicofarmacologia (016 3602-2703).

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 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. 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 indenização conforme as leis vigentes no país, caso ocorra dano decorrente de participação na pesquisa. Caso você se interesse, os resultados dos seus exames e da pesquisa serão fornecidos, assim que disponíveis. Você receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado e rubricado em todas as páginas por você e pelo pesquisador.

Nome _____ do
participante: _____ assinatura: _____ data: _____

Nome _____ do
pesquisador: _____ assinatura: _____ data: _____

Contato:

Pesquisador Responsável: 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)

Supervisor: Prof. Dr. Jaime Eduardo Cecílio Hallak. Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Campus da USP. 3º andar. Laboratório de Psicofarmacologia. Tel: 016 3602-2703

Para dúvidas éticas: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto: 016 3602-2228

ANEXO II

Tabela 1. 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	2,87	195,1	63,9	15	14
		195,1	114,9	15	36
		195,1	143,8*	15	22
DMT	2,88	188,9	57,8	25	11
		188,9	116,7	25	29
		188,9	143,8*	25	17
THH	4,37	217,1	172,8	25	29
		217,1	187,9	25	17
		217,1	200,0*	25	13
HRL	5,27	215,2	130,4	50	41
		215,2	171,7	50	33
		215,2	199,9*	50	25
HRM	5,56	213,2	143,8	50	41
		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 II

ALIMENTOS QUE CONTÉM TIRAMINA

Derivados do leite	Queijos duros, amarelos e queijo cremoso (<i>cream cheese</i> ou requeijão); 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, salsichas, tomate, vinagre, iogurte comercial, molho inglês (<i>Worcester</i>)
Relatos isolados	<i>Nuggets</i> de galinha, suplementos proteicos

ANEXO IV

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 04 de abril de 2017.

Ofício nº 1005/2017
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 16382/2016

Prezados Pesquisadores,

O trabalho intitulado **“EFEITOS AGUDOS E SUBAGUDOS DE DOSE ÚNICA DE AYAHUASCA NO RECONHECIMENTO DE EXPRESSÕES FACIAIS” – Projeto de Pesquisa Versão 2 de 21/03/2017**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 447ª Reunião Ordinária realizada em 03/04/2017, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 2 de 27 de março de 2017.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 466/2012 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

RAFAEL GUIMARÃES DOS SANTOS

Supervisor: Prof. Dr. Jaime E. C. Hallak

Pesquisadores associados: Profª Drª Flávia de Lima Osório/Prof. Dr. José Alexandre de Souza Crippa

Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e
Registro Plataforma Brasil /CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br