

INTRODUÇÃO

Ayahuasca é uma mistura de plantas, com ação psicoativa, esse nome, de origem indígena, é conhecido em outras culturas pelas seguintes denominações: yajé, caapi, natema, pindé, kahi, mihi, dápa, bejuco de oro, vine of gold, vine of the spirits, vine of the souls. *Aya* quer dizer "pessoa morta, alma, espírito" e *waska* significa "corda, liana, cipó ou vinho". Assim a tradução, para o português, seria algo como "corda dos mortos" ou "vinho dos mortos, do espírito". No Peru, encontrou-se o seguinte significado: "soga de los muertos". (Costa et al., 2005) (1) A transliteração para a língua portuguesa resultou em hoasca, que é um termo específico para o uso da planta em sacramentos religiosos. Também é conhecido amplamente no Brasil como "chá do Santo Daime". (Grob et al., 1996) (2)

A Ayahuasca é uma bebida preparada por ebulição ou imersão do cipó *Banisteriopsis caapi* juntamente com várias possibilidades de outras plantas. O componente mais utilizado para elaboração da bebida, junto ao cipó *Banisteriopsis caapi*, são as folhas da *Psychotria viridis*. Apesar das variações nas plantas utilizadas como ingredientes da Ayahuasca, farmacologicamente elas são similares. Como exemplo, as folhas da *Diplotherys cabrerana* que podem substituir as folhas de *Psychotria viridis* no preparo da bebida. Em geral, a *Psychotria viridis* é encontrada no Brasil, Peru e Equador e a *Diplotherys cabrerana* no Equador e Colômbia. (McKenna et al., 2004) (3)

Outras plantas utilizadas junto ao cipó *banisteriopsis caapi* para a elaboração da bebida da ayahuasca são vários gêneros *Solanaceous*, inclusive o tabaco (*Nicotiana sp.*), *Brugmansia sp.*, *Brunfelsia sp.* Esses gêneros *Solanaceous* são conhecidos por conterem alcalóides como nicotina, escapolamina e atropina. (McKenna et al., 2004) (3)

CONSTITUIÇÃO QUÍMICA

Os constituintes químicos da ayahuasca são:

- *Banisteriopsis caapi*: cipó que contém os derivados das β -carbolinas caracterizados como alcalóides maiores, que são a harmina, tetrahydroharmina (THH) e a harmalina. Potentes inibidores da monoamino oxidase-A.
- *Psychotria viridis*: folhas que contém um único alcalóide, o N,N-dimetiltriptamina (DMT), potente alucinógeno de curta ação. (Callaway et al., 1996) (4)

O padrão das concentrações de alcalóides β -carbolinas na *B. caapi* é 0,05% - 1,95% do peso seco, e dos alcalóides DMT na *P. viridis* é 0,1% - 0,66% do peso seco. (McKenna, et al., 1984) (5) (Gable, 2007) (6). Surpreendentemente, o DMT nas amostras de folhas da *P. viridis* tem mostrado uma variação de 3mg/g a 9mg/g de peso seco no curso de um dia. (Gable, 2007) (6)

As concentrações de alcalóides encontradas na bebida da ayahuasca são diversas vezes maiores do que nas plantas de origem que a bebida é preparada. (McKenna, et al., 1984) (5)

Baseado em uma análise quantitativa de alcalóides em diversas amostras de ayahuasca, realizada por Rivier and Lindgren (7), encontrou-se em 200ml de ayahuasca as seguintes concentrações de alcalóides: 30mg de harmina, 10 mg de THH e 25mg DMT.

Em estudo realizado na UDV (União do Vegetal) foi determinado que a concentração de alcalóides na hoasca em mg/ml era de 0.24 DMT, 1.07 THH, 0.20 harmalina, 1.70 harmina. Portanto, uma dose de

100ml de hoasca apresenta 24mg de DMT, 107mg de THH, 20mg de harmalina e 170mg de harmina. (Callaway et al., 1996) (4)

Em outro estudo realizado no Peru, os autores encontraram altos valores de alcalóides em diversas amostras de ayahuasca. Em 100ml da bebida de ayahuasca havia um total de 728 mg de alcalóides, sendo que, os componentes eram 467 mg de harmina, 160 mg de THH, 41 mg de harmalina e 60 mg de DMT. (McKenna et al., 1984) (5)

A média das doses de DMT examinadas varia em um padrão de 8.8mg a 42mg. O conteúdo dos outros alcalóides também varia amplamente. Estas diferenças de concentrações encontradas nos estudos podem ser explicadas pelos diferentes métodos de preparação da ayahuasca empregados. (McKenna et al., 2004) (3)

ACÇÕES FARMACOLÓGICAS DA AYAHUASCA E SEUS ALCALÓIDES ATIVOS:

A Ayahuasca é uma bebida alucinógena que depende do sinergismo da atividade alcalóide de seus componentes, para efetiva ação farmacológica. O *B. caapi* contém alcalóides denominados β -carbolinas, que são potentes IMAO-A (inibidores da monoaminoxidase A) e as folhas da *P. viridis* ou espécies relacionadas contêm um potente alucinógeno da classe das triptaminas de curta ação DMT (N, N-Dimetiltriptamina). Quando administrado via oral, isoladamente, o DMT sofre degradação metabólica pela monoaminoxidase visceral, o que impossibilita seu acesso ao sistema circulatório. Na interação entre os componentes da Ayahuasca, as β -carbolinas realizam a inibição da monoaminoxidase periférica, impedindo a degradação do DMT através da deaminação oxidativa, e consequentemente permitindo o acesso do DMT ao sistema circulatório e ao Sistema Nervoso Central. A MAO encontrada no sistema digestivo é responsável por quebrar as monoaminas presentes na dieta, ao passo que a MAO encontrada no SNC é responsável por parte do clearance sináptico de vários neurotransmissores. (McKenna et al., 2004) (3)

O DMT isolado é inativo na administração oral em doses acima 1000mg e ativo na forma de administração parenteral iniciando em doses de 25mg. (Strassman & Qualls, 1994) (8) Devido a essa inatividade oral do DMT, os usuários empregam vários métodos de administração parenteral. Por exemplo, o DMT sintético é comumente fumado na forma “free base”, assim o alcalóide volatiliza rapidamente e produz de imediato, episódio psicodélico intenso e de curta duração (5-15 minutos). Os efeitos psicodélicos da ingestão oral da ayahuasca diferem dos da via parenteral do DMT, o episódio na via oral é menos intenso com início após 35-40 minutos após a ingestão da Ayahuasca. (3) O DMT é considerado o principal agente psicotrópico da ayahuasca e apresenta uma ação agonista dos receptores 5-HT_{2a}, 2c e 5-HT_{1a}. Os receptores 5-HT_{2c}, mas não 5-HT_{2a}, mostram uma profunda dessensibilização para o DMT ao longo do tempo. Isto é interessante porque sugere um padrão menos proeminente da ação do DMT sobre os receptores 5-HT_{2c}, pois a atividade do DMT não produz tolerância em humanos. (Smith et al., 1998) (13)

As β -carbolinas podem apresentar alguma propriedade alucinógena e contribuir para a atividade psicotrópica da bebida da ayahuasca, entretanto a caracterização dessas substâncias como psicodélicas ou alucinógenas é inexata. (McKenna et al., 2004) (3)

A primeira ação das β -carbolinas é a inibição periférica da monoaminoxidase, que protege a degradação do DMT da bebida ayahuasca, tornando-a oralmente ativa. (McKenna et al., 2004) (3) As β -carbolinas são altamente seletivas para a enzima MAO A. A seletividade das β -carbolinas para a MAO A sobre a MAO B, aliada a sua baixa afinidade para MAO do fígado, podem explicar a ausência de crises hipertensivas ou estimulação autonômica periférica associada à ingestão da ayahuasca com alimentos contendo tiramina. Por outro lado, foi descrito que o DMT

é primariamente oxidado por MAO B, isto é possível porque altas concentrações de β -carbolinas inibem parcialmente MAO B assim como a MAO A, porém a maior afinidade da tiramina pela MAO B, capacita a competir pela ligação da enzima e a deslocar algum resíduo de β -carbolinas. (Callaway et al., 1999) (9)

Os derivados do DMT e derivados das β -carbolinas tem sido encontrados como metabólitos em mamíferos, inclusive o homem. Metil-transferases, que catalisam a síntese do DMT, 5-metoxi-DMT e a bufotenina, são encontrados no rim, cérebro, sangue, fluido cerebrospinal, fígado e coração de humanos. Psicógenos endógenos sugerem um possível fator etiológico para a esquizofrenia e outras desordens mentais, mas as evidências são equívocas. (McKenna et al., 2004) (3) Até o presente momento, as possibilidades de funções neuroregulatórias dos componentes psicomiméticos do DMT não estão completamente esclarecidas, mas há hipóteses interessantes, como o estudo que estimou a função do DMT endógeno e β -carbolinas na regulação do sono na fase “REM” movimentos rápido dos olhos. Callaway (1988) (10) As β -carbolinas são alcalóides tricíclicos que são relacionadas biossinteticamente e farmacologicamente com as triptaminas. (Callaway et al., 1994) (11) Elas têm sido identificadas em tecidos de mamíferos incluindo plasma e sangue humano, cérebro e glândulas adrenais de ratos. A 6-metoxi-tetra-hidro- β -carbolina tem sido recentemente identificada como o maior constituinte da glândula pineal humana. Além disso, sempre foi especulado que β -carbolinas endógenas e outros produtos da condensação de amino-aldeídos podem estar relacionados à etiologia do alcoolismo. (McKenna et al., 2004) (3)

Como inibidores da MAO, as β -carbolinas podem aumentar os níveis de serotonina no cérebro, e primariamente os efeitos sedativos de doses altas das β -carbolinas são resultados do bloqueio serotoninérgico. Existe alguma evidência que o THH, a segunda β -carbolinas mais abundante do Ayahuasca, atua como um fraco inibidor da recaptção da 5-hidroxitriptamina e MAO. Embora o THH possa prolongar a meia vida do DMT, por bloqueio da recaptção intraneural, por outro lado o THH pode bloquear a recaptção da serotonina da fenda sináptica, e esse neurotransmissor, pode atenuar os efeitos subjetivos da ingestão oral do DMT por competição com receptores pós sináticos. O THH apresenta uma função de inibição da recaptção da 5-HT maior do que a da MAO. Além disso, THH é um fraco IMAO comparado com a harmina. (Callaway et al., 1999) (9)

As β -carbolinas exercem vários efeitos neurofisiológicos e biológicos. Os seus derivados são seletivos, reversíveis e inibidores competitivos da MAO A. Além disso, entre seus efeitos podemos incluir a inibição competitiva da recaptção da 5-HT, dopamina, epinefrina e norepinefrina dentro de sinaptossomas, inibição da membrana Na^+ ATPases dependentes, interferência com a biossíntese de aminas biogênicas e efeitos like-vasopressina no transporte de Na^+ e água. A β -carbolina-3-carboxilato e vários derivados têm sido implicados como possíveis ligantes endógenos dos receptores de benzodiazepínicos. Os ligantes dos receptores das β -carbolinas podem induzir crises epileptiformes em ratos e galinhas homozigotas para o gene epilético. Essa ação proconvulsivante pode ser bloqueada por outros receptores, incluindo diazepam e β -carbolina-carboxilato-propil-éster. (McKenna et al., 2004) (3) Estudos encontraram que a harmina exibe significativa atividade anti-tripassomal contra o *Trypanosoma lewisi*. Efeitos contra o *Trypanosoma cruzii* também foram notificados. (Pomilio et al., 1999) (12) Esse achado pode explicar o uso medicinal indígena da ayahuasca como profilaxia contra malária e outros parasitos internos. Certas β -carbolinas são conhecidas por causarem efeitos mutagênicos ou co-mutagênicos e o mecanismo responsável por esses efeitos pode ser relacionado com as interações com os ácidos nucléicos. (McKenna et al., 2004) (3)

OS PRINCIPAIS EFEITOS SUBJETIVOS DA AYAHUASCA

Os principais efeitos subjetivos encontrados são: alterações no processo de pensamento, concentração, atenção, memória e julgamento. Ocorre alteração da percepção da passagem do tempo, medo de perda do controle e do contato com a realidade, mudanças na percepção corporal, alterações na expressão emocional, variando do êxtase ao desespero, mudanças no significado de experiências anteriores (“insights”), sensação de inefabilidade, sentimentos de rejuvenescimento, hiper sugestionabilidade, sensação da “alma se desprendendo do corpo“, sensação do contato com locais e seres sobrenaturais e alterações perceptuais atingindo vários sentidos, onde alucinações e sinestésias são comuns. **(Callaway, 99) (9)**

A ação alucinógena conhecida como "miração" é uma manifestação freqüente e específica, caracterizada por visões de animais, "seres da floresta", divindades, demônios, sensação de voar, substituição do corpo pelo de outro ser (homem ou animal), dentre muitas outras, de acordo com a experiência individual. A Ayahuasca pode promover ilusões visuais, auditivas, olfativas e dos demais sentidos. Os conteúdos das alucinações da ayahuasca geralmente se associam a insights pessoais, ideias intelectivas, reações afetivas e experiências espirituais e místicas profundas. Além disso, ocorre um padrão surpreendente de recorrência de certos elementos comuns às alucinações. **(Shanon, 2003) (14)**

Em geral a seqüência de respostas fisiológicas e psicológicas da ayahuasca é dose dependente. Com a dose média de DMT, os objetos do ambiente parecem vibrar e aumentam o brilho. O padrão de movimentos rápidos e cenas emergem, visíveis de olhos fechados. Esses estados alterados de consciência são descritos como “estados visionários”. **(Gable, 2007) (6)** Os chamados "estados alterados de consciência" provocados pelo chá podem ser considerados como alterações da percepção, cognição, volição e afetividade. **(Costa et al., 2005) (1)** Os estados alterados de consciência podem ser classificados em três conjuntos: embotamento ou entorpecimento, que se caracteriza pela diminuição ou perda da amplitude ou clareza da vivência, comum em quadros confusionais relacionados a processos tóxicos orgânicos, como a uremia; o estreitamento compreende, particularmente, a redução da amplitude fenomênica do campo da consciência, e que se apresenta em situações como sonambulismo, possessão, transe mediúnicos e estados de êxtase religioso; e o terceiro grupo, a obnubilação ou turvação, em que está presente o entorpecimento importante, alteração do juízo de realidade e ideias anormais, com variações importantes dependendo da etiopatogenia do quadro, tais como delirium tremens, estados crepusculares epiléticos.

Dentro deste modelo teórico descrito acima, pode-se caracterizar o estado de consciência induzido pela Ayahuasca, em contexto religioso, como um estreitamento da consciência. Tal alteração pode ser chamada de onírica, por guardar semelhanças com os sonhos. Em contexto toxicológico, o estado de consciência pode ser classificado como turvação com alteração do juízo de realidade, onde está presente entorpecimento importante. **(Costa et al., 2005) (1)**

Como é descrito para muitas outras substâncias psicoativas, e em especial para os alucinógenos, a experiência de usar Ayahuasca é influenciada pelas expectativas do indivíduo, setting e experiências prévias. **(Costa et al., 2005) (1)**

Riba et al., 2001 (15), descreveram a reação de 6 voluntários após cada um receber doses de 0.05, 0.75 e 1.0mg/kg de ayahuasca. Os resultados obtidos foram analisados pela ARCI (Addictin Research Center Inventory), que mostrou que as doses aumentavam proporcionalmente às emoções de felicidade, tristeza, medo e pânico. Em médias e altas dosagens, os voluntários concordavam que a experiência era similar a um sonho, além disso, o senso de self e sensação de passagem do tempo estavam profundamente afetadas. A sensação ou percepção de tempo foi frequentemente associada com a emoção de estar bem, mas também pode ser acompanhada de sensações de terror. **(Barbosa et al., 2005) (16)** Certas características perceptuais da ayahuasca são similares aquelas da esquizofrenia, mas há poucos estudos sobre o assunto. **Pomilio et al., 1999 (12)**, estudaram a quantidade de DMT na urina de indivíduos

normais antes e depois da ingestão da bebida por cromatografia com espectrometria (GC-MS). Os resultados confirmaram que após o uso da bebida os componentes alucinógenos detectados na urina foram os mesmos que aqueles detectados na urina de doentes em psicose aguda que não usaram o chá. Estes efeitos precisam ser avaliados em outros estudos, pois existe a teoria da transmetilação, isto é, a diminuição ou inativação da MAO acumula as indolalquilaminas (bufotenina, DMT, 5-metoxi, N,N, dimetiltriptamina), produzindo os efeitos alucinatórios e o início de uma deteriorização do processo cognitivo, após beber a ayahuasca, como na esquizofrenia. Até o presente momento, o fato de o DMT endógeno na esquizofrenia estar relacionado bioquimicamente aos estados alterados de consciência é apenas uma hipótese especulativa.

O efeito alucinógeno da ayahuasca e os outros derivados da triptamina podem precipitar severas reações psicológicas adversas, especialmente quando administrado fora do contexto religioso. Episódios psicóticos transitórios são conhecidos por ocorrerem com altas doses de psilocibina e LSD.

Num período de 5 anos, os estudos médicos das sessões da UDV documentaram entre 13 a 24 casos, que a ayahuasca pode ter sido um fator de contribuição no incidente psicótico. Os incidentes documentados pela UDV ocorreram de uma estimativa total 25000 porções de chá de hoasca. Os dados reportados pela UDV de episódios psicóticos abaixo de 1%, sugerem que o uso de hoasca é não ligante para sustentar psicose. Os episódios psicóticos da UDV são transitórios e resolvem-se espontaneamente. (6)

É comum ocorrer hipertensão, palpitação, taquicardia, tremores, midríase, euforia, excitação agressiva e comprometimento coordenação motora. Após o uso de grandes doses há relato de que os usuários tornam-se frenéticos e agitados por dez a quinze minutos aproximadamente. No entanto, é mais comum manifestarem prostração e sonolência. Há referência ainda à audição de zumbidos, formigamento de extremidades, sudorese e tremores. Os efeitos mais freqüentes são náuseas, vômitos e diarreia; podem estar associados à ação no receptor 5-HT₂. (Strassman et al., 94) (17)

RECENTES INVESTIGAÇÕES BIOMÉDICAS SOBRE A AYAHUASCA

Os fenômenos psicológicos e biológicos induzidos pela bebida ayahuasca tem recebido poucos estudos rigorosos. Vários viajantes para Amazônia têm reportado sua primeira experiência com a ayahuasca, excitando a imaginação do público. O interesse na natureza exótica e os efeitos da ayahuasca têm atraído uma corrente de turistas norte americanos, freqüentemente instigados por artigos publicados em revistas não científicas. O consumo do hoasca para propósitos religiosos e recreacionais vem aumentando, o que causa implicações na saúde pública. (McKenna et al, 2004) (3)

Os indivíduos que são atraídos para a União do Vegetal (UDV), em geral, pertencem a classes sócio-econômicas mais elevadas do que aqueles do Santo Daime. (Grob et al., 1996) (2) Considerando que talvez 5-10%, de aproximadamente 7000 membros da UDV no Brasil, são profissionais da área de saúde, entre eles médicos, psiquiatras, psicólogos e homeopatas, a UDV tem um maior interesse na procura da verdade científica, além dos conflitos ciência e religião. Muitos membros da UDV expressam um ideal de conduzir uma investigação biomédica dos efeitos, agudos e em longo prazo, do consumo da ayahuasca. (McKenna et al., 2004) (3)

=> **Projeto Hoasca**

O “Projeto Hoasca” é uma investigação biomédica dos efeitos em longo prazo nos bebedores de hoasca conduzido pelo Centro de Estudos de médicos da UDV. Foi realizado um consórcio entre cientistas do Brasil, EUA e Finlândia. A primeira fase do estudo foi conduzida durante o verão de 1993, em um dos templos da UDV, no núcleo Caupari em Manaus - Brasil. Por esse estudo ser o primeiro do gênero, não havia dados preexistentes de medidas objetivas dos efeitos físicos e psicológicos da ayahuasca em humanos. Portanto, os primeiros objetivos eram modestos, buscando coletar dados básicos, sem a tentativa de relacionar os achados a possíveis efeitos deletérios ou terapêuticos da ayahuasca.

Principais objetivos do estudo:

- Avaliação dos efeitos agudos psicológicos e fisiológicos da hoasca em humanos.
- Avaliação das funções serotoninérgicas em bebedores de hoasca a longo prazo.
- Determinação quantitativa dos constituintes ativos da hoasca no plasma.
- Determinação quantitativa dos constituintes ativos da hoasca.

(Grob et al., 96) (2), (Callaway et al., 1999) (9), (Callaway et al., 1994) (11)

1) Avaliação dos efeitos psicológicos agudos e em longo prazo da hoasca em humanos:

Os indivíduos que participaram de todos os estudos consistiam em um grupo de 15 voluntários: homens saudáveis que freqüentavam a UDV por um período mínimo de 10 anos, e que faziam a ingestão da hoasca 1 vez a cada 2 semanas. Nenhum dos indivíduos estava fazendo o uso de álcool, tabaco e outras substâncias durante o período do estudo. O grupo controle do estudo apresentava características similares aos indivíduos que participavam da UDV. As avaliações psicológicas consistiam em entrevistas estruturadas de diagnóstico psiquiátrico (CID: Composite International Diagnostic Interview), testes de personalidade (TPQ: Tridimensional Personality Questionnaire), evoluções neuropsicológicas (Who- UCLA Auditory Verbal Learning Test) e entrevistas semi-estruturadas abertas sobre a história da vida. A avaliação fenomenológica dos estados alterados de consciência foi quantificada utilizando a Hallucinogen Rating Scale (HRS). (2) A HRS, desenvolvida por **Strassman et al., 1994 (17)**, para avaliação fenomenológica dos sujeitos que receberam DMT parenteral, avalia a volição, cognição, afeto, percepção, sintomas somáticos e intensidade, foi aplicada somente no grupo dos voluntários da UDV. Os sintomas para afeto, intensidade, cognição e volição foram comparados com os indivíduos que receberam DMT parenteral na dose de 0,1-0,2 mg/kg, os sintomas da percepção foram comparados aos que receberam a dose de 0,1mg/kg, e os sintomas somáticos em doses menores de 0,05mg/kg.

Voluntários da UDV mostraram significantes diferenças em relação ao grupo controle no TPQ e Who- UCLA Auditory Verbal Learning Test. O TPQ avalia três áreas gerais do comportamento: procura por novidades, evitação de danos e a dependência de recompensa. Em relação ao comportamento de procura por novidades, o grupo de voluntários da UDV apresentou maior reflexão do que impulsividade, maior seriedade do que excitabilidade, melhor organização do que desordem. Não foram encontradas diferenças significativas no espectro de comportamentos que avaliava a extravagância e a reserva. Os membros da UDV são significantemente melhores confidentes do que aqueles que têm medo da incerteza. Também apresentam melhor amor pela sociedade do que timidez e melhor otimismo do que preocupação antecipatória. Ambos os grupos, não apresentaram diferenças significativas em relação à dependência de recompensa. Os grupos dos membros da UDV apresentaram desempenho significantemente melhor nos testes de memória de palavras do Who-UCLA-AVLT do que o grupo controle. Em relação a HRS, foram encontrados resultados suaves do espectro de sintomas quando comparados com indivíduos que

receberam DMT parenteral. A duração dos efeitos psicoativos descritos pelos voluntários foi congruente com os picos plasmáticos dos componentes, particularmente com os picos de concentração do DMT - que se relacionaram com imagens visuais intrincadas e coloridas, processo de pensamento acelerado e estado geral de alerta aumentado. Tanto os processos cognitivos, perceptivos e afetivos estavam alterados na manutenção de clareza da consciência. Os voluntários foram unânimes no relato destes efeitos. Os outros achados da avaliação psicológica incluíram a entrevista estruturada psiquiátrica: CIDI e entrevistas semi-estruturadas abertas sobre a história da vida. Nenhum dos membros da UDV apresentou diagnóstico psiquiátrico durante o período do estudo, enquanto no grupo controle houve 2 casos de desordens psiquiátricas (abuso de álcool e hipocondria). Somente 1 indivíduo do grupo controle apresentava desordem psiquiátrica (abuso de álcool) no histórico passado. Porém, na história mórbida pregressa entre o grupo de membros da UDV, havia 11 indivíduos com histórico de abuso de álcool, 2 indivíduos com depressão maior, 4 indivíduos com abuso de outras substâncias (anfetaminas e cocaína), 11 indivíduos com dependência de tabaco e 3 indivíduos com desordem fóbico-ansiosa. Além disso, cinco desses indivíduos com história de alcoolismo, apresentavam comportamento violento associado aos episódios de *binge*. Todos diagnósticos patológicos apresentaram remissão após a entrada dos membros para a UDV. Todos os indivíduos da UDV relataram impressão subjetiva que o uso do hoasca, dentro do contexto da UDV, tinha melhorado a saúde física e mental e, também, uma melhora significativa nas interações familiares, profissionais e interpessoais. (Grob et al., 96) (2)

A hoasca, no contexto da UDV, é consumida regularmente, com segurança, entre homens e mulheres de 13-90 anos de idade. Muitos consomem da adolescência até os 80 anos. Muitos consumidores apresentam melhor desempenho das funções cognitivas, memória, facilidade verbal, habilidades de matemática, motivação e ajustamento emocional da personalidade do que os controles. Futuramente devem ser investigados e melhor discutidos esses achados. É imperativo delimitar o potencial de efeitos adversos e os parâmetros de segurança do uso da ayahuasca. Grob et al.,1996 (2)

2) Avaliação dos efeitos fisiológicos agudos do hoasca em humanos:

Foram realizadas as medidas dos efeitos da ayahuasca nas funções fisiológicas padrões como: frequência cardíaca, pressão arterial, diâmetro pupilar. Dentro dos parâmetros normais estavam as respostas fisiológicas. A hoasca causa aumento do diâmetro pupilar de 3.7-4.7mm no tempo de 40 minutos após a ingestão que continua por todo o período de 240 minutos. A frequência respiratória flutua por todo o período de 240 minutos entre 18.5-23 até 100/minuto. A temperatura corporal varia entre 37-37.3°, por todo período de 240 minutos. A frequência cardíaca aumenta 71.9 bpm para o máximo de 79.3 bpm nos 20 minutos, diminui para 64.5 bpm nos 120 minutos e retorna ao basal nos 240 minutos. Concomitantemente, a pressão arterial aumenta ambas sistólica e diastólica, para o máximo nos 40 minutos (137.3/92 mmhg, respectivamente), após nos 180 minutos retorna aos valores basais (126.3/82.7, respectivamente). As medidas das respostas neuroendócrinas para prolactina, cortisol e hormônio do crescimento plasmático também foram avaliadas. Todas as respostas aumentam rapidamente e dramaticamente sobre os valores basais após a ingestão do hoasca, o GH aumenta ao máximo em 90 minutos, o cortisol em 60 minutos e a prolactina em 120 minutos. (Callaway et al., 1999) (9) Os resultados observados são característicos dos agonistas da 5-HT, e são comparado aos valores encontrados por Strassman and Qualls (1994) (8), na resposta ao DMT parenteral.

3) Caracterização da farmacocinética dos alcalóides da hoasca em humanos:

Um dos objetivos do estudo era medir os parâmetros farmacocinéticos dos alcalóides no plasma humano após ingestão do hoasca. A preparação do chá foi realizada pela UDV. A análise do chá de hoasca apresentava em mg/ml: 1.7 de harmina, 0.2 de harmaline, 1.07 de THH e 0.24 de DMT. Cada indivíduo do estudo recebeu 2 ml/kg. Os métodos de análise foram para o DMT gás cromatográfico e para o THH, harmalina e harmalina a cromatografia líquida de alta pressão com fluorescência. Os níveis consumidos pelos voluntários do estudo são acima dos níveis de atividade do DMT, harmina e THH.

Somente 12 dos 15 voluntários apresentaram níveis plasmáticos suficientes de DMT para permitir uma medida farmacocinética, possivelmente devido aos vômitos durante a sessão. Em alguns indivíduos ocorreram os episódios de vômitos e náuseas transitórios. No contexto da UDV, os vômitos são considerados normais e fazem parte da experiência. Os vômitos são induzidos pelo aumento da estimulação vagal pela 5-HT central e a diminuição da 5-HT periférica, essa estimulação também pode induzir diarreia. Nesses indivíduos que alcançaram os níveis plasmáticos, o máximo de concentração plasmática de DMT ocorreu no pico de 107 minutos após a ingestão (Concentração máxima: 15.8 ng/ml), enquanto que o tempo de meia vida encontrado era 259 minutos. O THH foi medido em 14 dos 15 voluntários, a concentração máxima encontrada foi 91 ng/ml, no tempo de 174 minutos. O THH tem uma meia vida longa de 532 minutos, em contraste com a harmina que tem uma meia vida de 115.6 minutos. A concentração máxima de harmina e harmalina foram 114.8 e 6.3 ng/ml, respectivamente, e o tempo máximo de concentração foram 102 e 145 minutos respectivamente. O tempo de meia vida da harmalina não foi mensurado. Enquanto os parâmetros do DMT correlacionaram-se com os da harmina, o THH mostrou um perfil farmacocinético relativamente independente do perfil da harmina. O mecanismo de ação da ayahuasca inicia com a inibição da MAO pela harmina, e em menor extensão pela harmalina. Os alcalóides da harmala inibem preferencialmente a MAO A. Todas as mudanças relatadas correlacionam-se com os efeitos subjetivos do uso da ayahuasca. (Callaway et al., 1999) (9)

4) Avaliação da função serotoninérgica em bebedores em longo prazo da hoasca

Outro objetivo do estudo foi identificar um “marcador biológico”, principalmente no que diz respeito às funções serotoninérgicas da hoasca. O estudo examinou os transportadores de 5-HT nas plaquetas, usando o [H3]-citalopram para marcar os transportadores. A up-regulation ou a down-regulation do reconhecimento dos locais das células periféricas foi proposto para indicar os eventos bioquímicos que ocorrem no cérebro. O estudo examinou a coleta de sangue de 15 voluntários após 1 semana de ingestão da hoasca. Foi encontrada uma significativa up-regulation na densidade nos locais de ligação do citalopram em bebedores da hoasca comparados ao grupo controle. Embora haja um aumento da densidade, não houve mudanças significativas na afinidade de ligação. A significância desse achado ainda não está bem esclarecida até o presente momento. O uso regular da hoasca aumenta os níveis de 5-HT, podendo ser um aumento compensatório neurofisiológico para os aumentos periódicos dos níveis de serotonina. Portanto, a tolerância pode ser desenvolvida com uso crônico e regular da hoasca, provocando alterações nas concentrações dos receptores e neurotransmissores, especialmente na via serotoninérgica, configurando-se em mais um risco de interação de substâncias que atuam nestas vias. O exemplo disso é a síndrome serotoninérgica maligna. Não existe outro agente farmacológico conhecido que cause semelhante up-regulation, embora a administração crônica de ISRS (inibidores da recaptção da 5-HT) causem uma diminuição desses locais de ligação. O aumento de densidade desses locais vem sendo descrita com o avanço da idade, tem sido especulado se a up-regulation dos locais de recaptção da 5-HT no envelhecimento podem estar relacionados ao curso natural de declive neuronal. Um dos pesquisadores levantou a hipótese desse achado estar relacionado ao “bom senso”, freqüentemente encontrado em pessoas com mais idade e

bebedores da hoasca. (11) **Callaway** relatou sua própria experiência realizando tomografia SPECT após 6 semanas de ingestão diária de THH. Ele encontrou que a densidade central de receptores de 5-HT no córtex pré-frontal estava aumentada, e quando descontinuou o THH, a densidade gradualmente retornava aos níveis anteriores no curso de algumas semanas. (3)

O déficit severo de locais de recaptção da 5-HT no córtex pré frontal tem sido encontrado em desordens de agressividade e comportamento agressivo no alcoolismo. Esses achados são importantes principalmente quando analisamos o contexto psicológico anterior ao uso de hoasca dos voluntários do estudo. (**Callaway et al., 1994**) (11)

Algumas precauções do uso da ayahuasca devem ser tomadas. Pessoas sob tratamento de desordens psicopatológicas que estejam usando medicamentos como ISRS (inibidores seletivos da recaptção da serotonina) e IMAOs (inibidores da monoaminoxidase) são aconselhados a não fazer a ingestão de alimentos e bebidas ricos em tiramina, pois aumenta o risco de ocorrer a síndrome serotoninérgica. Os sintomas típicos da síndrome serotoninérgica são: euforia inicial seguida de tremores e convulsões, perda da consciência, e ocasionalmente morte. Portanto, é desaconselhável o uso desses antidepressivos associados à ingestão da ayahuasca. É importante lembrar que o potencial de efeitos adversos permanece até por 5 semanas após a descontinuação do uso de um ISRS. (**Callaway et al., 1994**) (11) Do ponto de vista toxicológico, o uso do chá pode trazer efeitos nocivos ao organismo como: desidratação, por conta das náuseas, vômitos e diarreia comumente relatados, e a síndrome serotoninérgica, sendo que a última é a consequência mais grave desta utilização (**Callaway et al., 1999** (9); **Callaway et al., 1994** (11))

POTENCIAL TERAPÊUTICO DO USO DA HOASCA

- Tratamento do alcoolismo e abuso de substâncias psicoativas

Em certas circunstâncias, dentro de um local apropriado como a UDV, o uso em longo prazo e regular da hoasca pode resultar em comportamentos positivos e mudanças do estilo de vida. O mais dramático exemplo desse achado é o resultado encontrado no “PROJETO HOASCA“, no qual muitos membros da UDV entrevistados apresentavam história de alcoolismo, abuso de substâncias, violência doméstica e outros comportamentos mal adaptativos. Esses comportamentos disfuncionais resolveram após a subsequente entrada a UDV e uso regular da hoasca. (**Grob et al., 1996**) (2)

Winkelman, 1995 cunhou o termo “plantas psicointegradoras” para descrever os efeitos benéficos do uso regular da hoasca. (3)

Tratamento dos déficits serotoninérgicos

Aparentemente, o regular uso da hoasca resulta, em longo prazo, uma modulação do sistema de serotonina cerebral, especificamente, um aumento da densidade de transportadores de serotonina nas plaquetas e no cérebro. (**McKenna et al., 2004**) (3)

Callaway et al., 1994 (11), tem hipotetizado que o aumento da densidade de transportadores de 5-HT nas plaquetas em bebedores de hoasca em longo prazo está relacionada as mudanças de comportamento positivas.

Déficits serotoninérgicos têm sido associados a uma variedade de desordens de funcionamento do comportamento e neurodegenerativas, passando pelo alcoolismo, depressão, autismo, esquizofrenia, TDHA e demências senis. Polimorfismos genéticos nos genes dos transportadores de 5-HT e suas expressões têm sido associados a estados de ansiedade, autismo, desordens afetivas, abuso de álcool e cocaína. Os resultados dos estudos da UDV indicam que um ou mais constituintes da hoasca podem ser capazes de modular a expressão gênica dos transportadores 5-HT, e que as mudanças a longo prazo observadas são correlacionadas com a mudança dos comportamentos positivos. Se esses achados preliminares forem replicados por mais estudos clínicos controlados, os neurobiologistas terão um novo componente a ser aplicado nos estudos de expressão e regulação dos transportadores da 5-HT. (McKenna et al., 2004) (3)

- **Modulação imunológica**

Evidências intrigantes sobre os efeitos imuno modulatórios da hoasca, em um número de usuários norte-americanos, com a remissão de neoplasias e outras doenças sérias. Adicionalmente, a longevidade, o vigor físico e acuidade mental de ayahuasqueiros do Peru, não se devem apenas aos fatores da dieta e ao estilo de vida, mas alguns desses fatores podem estar relacionados a uma função imune excepcional devido aos anos de uso da hoasca. Embora a evidência seja incerta e especulativa, a hipótese pode ser facilmente resolvida empiricamente com futuro estudos. (McKenna et al., 2004) (3)

ESTUDOS CLÍNICOS NA ESPANHA

Subseqüente ao “Projeto Hoasca”, um grupo de pesquisadores da Universidade Autônoma de Barcelona, conduziu investigações clínicas examinando vários aspectos da farmacologia da ayahuasca em voluntários saudáveis.

Usando uma preparação padronizada da ayahuasca em congelamento seco de DMT e β -carbolinas, os investigadores conduziram um estudo de avaliação da segurança da ayahuasca em pequena amostra de voluntários saudáveis. Os pesquisadores concluíram que a substância era bem tolerada e o perfil de efeitos colaterais era aceitável, após a documentação das mudanças subjetivas e fisiológicas pela ayahuasca. A ayahuasca produziu significantes efeitos dose-dependente nos scores da Hallucinogen Rating Scale (HSA) e Addiction Research Center Inventory. Os efeitos psicológicos eram primeiro notados após 30-60 minutos, o pico entre 60-120 minutos, e resolução durante os 240 minutos restantes. Foi bem tolerado do ponto de vista cardiovascular, com tendência a aumentar a pressão sistólica. Sensações de modificações físicas e náuseas foram as mais frequentemente reportadas. Portanto, a ayahuasca pode ser descrita como indutora de mudanças nas esferas perceptuais, afetivas, cognitivas e somáticas, com a combinação dos efeitos psicoafetivos visuais e estimulatórios de longa e leve intensidade comparados a aqueles reportados pela administração parenteral de DMT. Os efeitos de longa ação podem ser atribuídos ao processo de bloqueio enzimático das MAOs e, adicionalmente, à competição entre DMT e o aumento dos níveis de serotonina nos receptores, contribuindo desta forma para a atenuação dos efeitos da ayahuasca oral. (Riba et al., 2001) (15)

Subseqüentes pesquisadores focalizaram a caracterização do perfil farmacocinético e parâmetros cardiovasculares. Yritia et al., 2002 (18), realizaram a quantificação plasmática dos 4 alcalóides principais da

ayahuasca (DMT, harmalina, harmina e THH) e 2 metabólitos (harmol e harmalol). O DMT foi extraído da forma líquido-líquido com n-pentano e quantificado com gás cromatográfico através detecção com fósforo-nitrogênio. A harmina, harmalina e THH são as três β -carbolinas presentes na ayahuasca. O harmol e harmalol são metabólitos da O-demetilação da harmina e harmalina, respectivamente. Todos foram mensurados no plasma através da cromatografia líquida de alto desempenho com detecção por fluorescência. A análise foi completada por extração da fase sólida. Para ocorrer a separação do harmol e harmalol foi necessário pequenas mudanças nas condições cromatográficas. A quantificação encontrada foi 0.5ng/ml para harmina, 0.3ng/ml para harmalina, 1ng/ml para THH, 0.3 ng/ml para harmol e harmalol. O harmol e harmalol apresentaram concentrações significantes no plasma. Foi observado um padrão de concentração de 2.5-50ng/ml para DMT e 0.3-100ng/ml para β -carbolinas.

Riba et al., 2003 (19), realizaram um estudo clínico duplo cego controlado por placebo, no qual foram avaliados os efeitos subjetivos e cardiovasculares e efeitos farmacocinéticos dos alcalóides da ayahuasca em grupo de 18 voluntários saudáveis. Adicionalmente, foram mensurados os metabólitos das monoaminas na urina com objetivo de mensurar os efeitos da inibição da monoaminoxidase. Os voluntários, com anterior experiência de uso de psicodélicos, receberam doses únicas orais de cápsulas da ayahuasca em preparo de congelamento seco, na dose de 0.6-0.85 mg DMT/kg de peso corporal e placebo. A ayahuasca produziu significantes efeitos subjetivos e moderados sobre os parâmetros cardiovasculares. Nos resultados houve um aumento da pressão arterial diastólica (9mmHg em 75 minutos), enquanto que a pressão arterial sistólica apresentou aumento moderado não significativo. Os neurotransmissores norepinefrina, epinefrina e dopamina são fisiologicamente degradados pelas enzimas MAO (monoaminoxidases) e a COMT (catecol-O-metiltansferase) para produzir a deaminação e os metabólitos metilados, respectivamente. A serotonina, por outro meio, é exclusivamente metabolizada pela MAO, para produzir o componente de deaminação. Estudos *in vitro* e *in vivo*, têm mostrado que quando a MAO é farmacologicamente inibida, os níveis de metabólitos deaminados MAO-dependentes diminuem e os metabólitos COMT-dependentes aumentam. Em humanos, os inibidores da MAO diminuem, após administração aguda, a excreção urinária de ácido vanilmandélico (VMA), ácido homovanílico (HVA), e ácido- 5-hidroxiacético, os metabólitos deaminados da norepinefrina, dopamina, serotonina, respectivamente. Concomitantemente ocorre o aumento da metanefrina, noretanefrina, os metabólitos da epinefrina e norepinefrina, respectivamente. Nesse estudo, foram encontrados que a administração da ayahuasca aumenta a excreção urinária de normetanefrina, mas ao contrário do perfil típico dos inibidores da MAO, os níveis dos metabólitos deaminados da monoxidase não diminuem. Isto é, os níveis desprezíveis de harmina encontrados no plasma, sugerem um predomínio periférico (gastrintestinal e fígado) da sua ação. A inibição da MAO nesse nível poderá ser o suficiente para permitir o metabolismo de primeira passagem do DMT, e permitir esse acesso para circulação sistêmica e SNC.

Os efeitos fisiológicos e psicológicos da ayahuasca foram investigados usando mapeamento topográfico EEG quantitativos, um método não invasivo para mensurar as variações induzidas pela ayahuasca na atividade cerebral. Cabe lembrar que em estados de sono profundo predominam as ondas delta (0.5-4Hz), em estados de semi-consciência, entre o sono e a vigília (estado hipnagógico), ondas theta (4-8Hz) tendem a prevalecer. As ondas alfa (8-13Hz) são características enquanto em estado de alerta completo, e em concentração, as ondas beta são mais frequentes (13-30Hz). Desta forma, um EEG quantitativo (EEGq) pode determinar qual o grau de vigília que o indivíduo se encontra.

Foram administradas 2 doses (uma alta e outra baixa) encapsuladas de ayahuasca por congelamento seco, equivalentes a 0.6 e 0.85 mg de DMT por kg de peso corporal. As cápsulas de ayahuasca foram administradas em 18 voluntários saudáveis. Os efeitos subjetivos foram avaliados pela Hallucinogen Rating Scale (HRS). A ayahuasca induziu modelos de efeitos psicoativos que resultaram em significante aumento dose-dependente

de toda HRS (percepção, afeto, sintomas somáticos, volição, cognição e intensidade), e significantes modificações dose-dependente da atividade cerebral. O estudo demonstrou que a ayahuasca apresenta um significativo efeito no sistema nervoso central comparado com placebo. O resultado encontrado foi uma absoluta diminuição em todas as ondas, mais proeminente na onda Teta (3.5-7.5Hz). A média absoluta de diminuição ocorreu 90 minutos após a alta dose de ayahuasca. Uma relativa diminuição na onda delta (1.3-3.5 Hz) ocorreu após 20 minutos e da onda teta após 120 minutos. Um aumento da onda beta ocorreu após 90 minutos, sendo mais proeminente da onda beta-3 (20-25 Hz) e beta-4 (25-30 Hz). Finalmente, as modificações no EEG iniciam em 15-30 minutos, alcançam o pico entre 45 e 120 minutos, e diminuem para retornarem aos níveis basais 4-6 horas após a administração. **(Riba et al., 2002) (20)** Em um outro estudo foi encontrado um significativo aumento das ondas alfas no lobo occipital, enquanto que as ondas alfa ficaram estáveis nos lobos frontais. As amplitudes theta foram aumentadas tanto nas áreas frontais quanto occipitais. O predomínio do aumento das ondas alfas reflete estados alterados de consciência, comparado ao estado de meditação. Os resultados sugerem que a ayahuasca pode aumentar o acesso dos indivíduos ao processo subconsciente e o estado de vigília. **(Hoffmann et al., 2001) (21)** As modificações do EEG quantitativo são estendidas a aquelas previamente descritas por outras drogas psicodélicas serotoninérgicas e alguns achados são divididos com o perfil de efeitos mostrado por drogas pró-dopaminérgicas e pró-serotoninérgicas. O perfil eletrográfico suporta o padrão de agonistas dos receptores 5-HT₂ e dopamina D₂ na mediação dos efeitos da ayahuasca no sistema nervoso central. **(Riba et al., 2002) (20)** Os efeitos sobre o “reflexo do susto” sensorial e sensoriomotor do auditivo foram avaliados usando a supressão dos potenciais evocados P50 e inibição do reflexo. **(Riba et al., 2002) (22)** O mais relevante achado, talvez, seja a segurança do uso da ayahuasca em humanos, que são não sérias reações adversas e toxicidade e ausência de tolerabilidade.

Riba et al., (2005)**(36)** investigaram os efeitos do uso da Ayahuasca no fluxo sanguíneo cerebral – utilizando tomografia com emissão de fótons. Recrutaram-se quinze voluntários masculinos, com experiência no uso de psicodélicos, por pelo menos dez oportunidades. Voluntários apresentavam avaliações clínicas e psicológicas normais, sem histórico de distúrbios psiquiátricos ou dependência de substâncias. Uma formulação congelada, encapsulada de Ayahuasca foi utilizada no estudo, com 1 mg de DMT/kg de massa corporal. Em esquema duplo-cego randomizado, cada voluntário recebeu a formulação com DMT e placebo, num período de pelo menos uma semana de diferença. Voluntários deveriam estar abstinentes de qualquer droga ilícita e medicações, por duas semanas antes do estudo e abstinentes de cigarro, cafeína, álcool e tabaco por, no mínimo, 24 horas antes do experimento. Os resultados comparativos entre ayahuasca e placebo forma, para a administração da substância estudada: ativação bilateral da insula anterior/girus frontal inferior, com maior intensidade no hemisfério direito. Outras áreas com aumento da perfusão sanguínea foram observadas na parede frontomedial do hemisfério direito. Não houve decréscimo significativo do fluxo sanguíneo em nenhuma região cerebral. Os efeitos subjetivos com uso da Ayahuasca foram significativamente aumentados em todas as seis escalas do *Hallucinogen Rating Scale*; somestesia, afeto, volição, cognição, percepção e intensidade. Scores para eficiência intelectual e escala para medir sedação não foram significativamente diferentes do placebo. O padrão dos efeitos encontrados é análogo ao descrito em estudos prévios e coloca a Ayahuasca entre as substâncias psicodélicas. Pode-se afirmar que a ativação das estruturas pré-frontal e paralímbicas observadas na pesquisa de Riba et al., 2005, foram mediadas pelas mudanças, induzidas pela droga, na neurotransmissão serotoninérgica. Isso pode abrir a possibilidade de a neurotransmissão serotoninérgica via receptor 2A modular processos neurais nas regiões cerebrais indicadas. Concluiu-se que uso agudo da Ayahuasca está associado a ativação regiões cerebrais postuladas por terem importantes funções na neurobiologia do processo emocional. A interação neste nível pode explicar as características subjetivas desenvolvidas pela droga.

O CAMINHO DOS ESTUDOS

- **Estudos pré-clínicos (fitogênicos e farmacológicos)**

A ayahuasca tem poucos estudos em modelos animais. Muitas das questões relacionadas ao entendimento da farmacologia da ayahuasca podem ser esclarecidas com um estudo apropriado em modelos animais ou *in vitro*. Os resultados desses estudos podem ser úteis para focalizar os estudos pré-clínicos subsequentes. Além disso, muitos outros componentes da planta, ainda não foram pesquisados. Os estudos pré-clínicos devem ser capazes de examinar os aspectos da farmacologia da ayahuasca que podem ser relevantes para a atividade terapêutica. (McKenna et al., 2004) (3)

Por exemplo, uma recente investigação *in vitro* relatou atividades dos extratos da *B. caapi* potencialmente relevantes para o tratamento da doença de Parkinson, no qual os componentes das β -carbolinas isoladamente dos outros extratos não foram suficientes para a atividade observada. Os extratos da planta produzem um aumento da liberação de dopamina no estriatal de ratos através da inibição da MAO. Os extratos da *B.caapi* e a harmalina mostraram-se preferencialmente inibidores da MAO A do que a MAO B. Portanto, a habilidade dos extratos da planta de inibirem a MAO A, e conseqüentemente o aumento dos níveis de dopamina, podem, dessa forma, aliviar os sintomas da Doença de Parkinson. Futuros estudos de investigação dos componentes ativos da planta são necessários. (Schwarz et al., 2003) (23)

Estudos sistemáticos envolvendo screening do “receptoroma” (porção do genoma que codifica a recepção de ligação dos receptores, que representa cerca de 8% do genoma humano), prometem resultados promissores para a compreensão do sistema de rendimento dos componentes psicoativos das plantas alucinógenas, inclusive *B. caapi*. A maior parte dos receptores são aqueles acoplados a proteína G, que representam 3.7% do genoma humano. Além disso, os receptores acoplados a proteína G, são o mais comum alvo molecular dos componentes psicoativos. Naturalmente, ocorrem componentes psicoativos que produzem resposta via transportadores e receptores. Quando o perfil do “receptoroma” dos componentes psicoativos estiver traçado, os resultados serão altamente informativos para base científica de conhecimento de novas drogas e componentes terapêuticos, interações de receptores, efeitos colaterais e compreensão da complexidade química de doenças como esquizofrenia, depressão, ansiedade e abuso de substâncias. (Roth and O'Connor, 2005) (24)

Questões sobre a possibilidade de efeitos imunopotencializadores da planta podem ser inicialmente testados em modelos animais ou *in vitro*.

- **Estudos clínicos iniciais e avaliação da segurança**

Recentemente foi realizada uma revisão sistemática sobre a avaliação da toxicidade aguda sistêmica e prejuízos psicológicos do DMT e dos alcalóides harmala. Alguma tentativa de caracterizar efeitos adversos agudos da ayahuasca é atrasada porque existe um número limitado de estudos científicos relevantes sobre o DMT e as β -carbolinas. Nenhum modelo animal que avaliasse a toxicidade aguda e o potencial de abuso da ayahuasca foi encontrado nessa revisão. O critério tradicional e padrão para avaliar a toxicidade de várias substâncias tem sido a dose

letal da substância. A dose média letal (LD50) é estatisticamente derivada da quantidade de substância dada em uma única dose que cause a morte em 50% dos animais experimentais. Esse critério é extremamente limitado para estimar a toxicidade em humanos, porque não levam em conta as variáveis como as diferenças de espécies, doses repetidas, condições ambientais, anterior estado de saúde e fatores psicológicos. A LD50 do DMT em ratos é 47mg/kg intraperitoneal e 32mg/kg intravenoso. (6) Nenhum outro dado de LD50 do DMT foi acreditado para ser disponibilizado até o momento. Cinco componentes com estrutura semelhante ao DMT-serotonina, psilocibina, psilocina, bufotenina e 5-metoxi-N, N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT)- endovenosamente apresentam LD50 similar, ou substancialmente menos tóxico que, DMT. Em dois raros estudos documentando doses orais letais desses componentes, o LD50 da serotonina em ratos era 60mg/kg e o LD50 do 5-MeO-DMT em ratos era 278mg/kg. (6) As principais β -carbólinas adicionadas ao DMT são harmina, harmalina e THH. Esses alcalóides também são encontrados na *Peganum harmala*, sendo que o extrato aquoso dessa planta administrado em ratos apresenta LD50 de 2g/kg. (6) Devido a esses componentes aparecerem com menor toxicidade que o DMT, o foco de atenção permanece sobre o último. Uma simples extrapolação dos dados de letalidade do DMT de ratos para humanos é obviamente insustentável. Um padrão tradicional é assumir que humanos são 10 vezes mais sensíveis que roedores. Ser mais cauteloso na ausência de LD50 do DMT oral é considerar que humanos são 20 vezes mais sensíveis que roedores. Isto resulta em um LD50 para o DMT administrado intravenoso de 1.6mg/kg, ou seja, um total de 112 mg para uma pessoa de 70 kg. Para o potencial de letalidade da ayahuasca é necessário converter para a administração oral. Usualmente, a dose da substância administrada por via intravenosa assume uma biodisponibilidade de 100%. A biodisponibilidade da dose oral é significativamente menor. Como a dose oral de DMT de 1mg/kg tem sido descrita como comparável à dose intravenosa de DMT de 0.1-0.2mg/kg para aumento da pressão arterial e frequência cardíaca. Além disso, a respeito dos efeitos psicológicos, a dose de DMT intravenoso de 0.4mg/kg tem sido descrita como “altamente psicodélica”, enquanto que a dose de DMT oral de 2mg/kg é conhecida por produzir seus efeitos máximos. A conversão intravenosa-oral 1:5 pode ser assumida a partir desses dados. A dose de 0.4mg de DMT intravenoso é equivalente a aproximadamente 2mg de DMT oral. Se 1.6mg/kg é a dose letal média de DMT intravenoso, a dose letal média de DMT oral pode ser 8mg/kg, ou uma dose total de 560mg para uma pessoa de 70kg. Portanto, estudos animais separados da dose média letal de DMT e alcalóides harmala indicam que a dose letal dessas substâncias em humanos é, provavelmente, 20 vezes maior que a dose usada nos rituais. (Gable, 2007) (6)

Efeitos adversos podem ocorrer no uso casual da ayahuasca, particularmente quando substâncias serotoninérgicas são usadas conjuntamente como, por exemplo, os inibidores da receptação da serotonina. Callaway et al., 1998 (25), descreveram reações adversas como tremores grosseiros e estados confusionais em indivíduo que estava fazendo uso de fluoxetina 20mg/dia e ingeriu 100ml da mistura da ayahuasca. O DMT é capaz de induzir reações psicológicas aversivas e episódios psicóticos transitórios que se resolvem espontaneamente em poucas horas. Não existem evidências que a ayahuasca apresente potencial de abuso substancial ou persistente, embora entre as substâncias que apresentam potencial de abuso, o DMT tem recebido pouca atenção.

Em relação ao risco cardíaco, é importante considerar os efeitos hemodinâmicos da ayahuasca. O DMT intravenoso é conhecido por aumentar rapidamente a frequência cardíaca, assim como a pressão arterial. O DMT oral, como anteriormente descrito, também apresenta esses efeitos, embora num intervalo de tempo mais longo. Com base nesses achados, os efeitos hemodinâmicos da ayahuasca parecem ser menos deletérios que outras substâncias psicoativas. Ocasionalmente, o infarto agudo do miocárdio e outros eventos adversos cardiovasculares podem ser esperados associados, mas não diretamente causados, ao uso da ayahuasca. Diferenças individuais de cada indivíduo e estado de saúde resultam ampla ordem de reações para as substâncias psicoativas. (6)

A ayahuasca induz o bloqueio das MAOs previsivelmente permitindo uma grande quantidade de serotonina acumulada nos terminais neurais. Essa excessiva acumulação pode produzir efeitos adversos como a síndrome serotoninérgica, que inclui tremores, diarreia, instabilidade autonômica, hipertermia, sudorese, espasmos musculares e possivelmente morte. **(Riba & Barbanoj, 2005) (26)**

Indivíduos que recentemente utilizaram MDMA (ecstasy) devem ter cautela com o uso da ayahuasca. Desconforto físico e dor crônica podem ser exacerbadas pela ayahuasca. **(6)**

Foram encontrados na literatura 6 artigos sobre reações tóxicas severas pelo uso da triptamina e β -carbolinas. Um dos artigos relatou a morte de um homem de 25 anos causada pela intoxicação por aminas que envolveram o 5-MeO-DMT. Nenhum estudo laboratorial de modelo animal foi encontrado durante a revisão que comparasse a toxicidade oral do 5-MeO-DMT com DMT. O homem falecido ingeriu uma quantidade desconhecida de “tônico de ervas”, que presumidamente continha inibidores da MAOs, além de DMT e 5-MeO-DMT, porque foi encontrada concentração sanguínea de tetrahydroharmina três vezes mais alta do que a encontrada em voluntários de estudos da UDV. A análise toxicológica identificou as seguintes concentrações no sangue: DMT 0.02 mg/L, 5-MeO-DMT 1.88 mg/L, THH 0.38 mg/L, harmalina 0.07 mg/L e harmina 0.17 mg/L. **(Sklerov et al., 2005) (27) (28)** A descrição breve de uma mulher de 71 anos, diabética, não fumante que faleceu após ingestão da ayahuasca misturada com folhas de tabaco também foi citada na revisão. A causa da morte foi atribuída à intoxicação aguda de nicotina. A concentração de nicotina encontrada foi de 1900ng/ml e 710ng/ml. **(Warren, 2004) (29)** Existem 2 casos descritos de intoxicação por *P. harmala*, que pode ser usada na mistura da ayahuasca. Esses indivíduos ingeriram 15-50 vezes mais β -carbolinas que as 3 g necessárias para manter a atividade oral do DMT na preparação da ayahuasca. **(Mahmoudian et al., 2002) (30); Salah et al., 1986) (31)** Um desses artigos descreveu a experiência de mais de 30 indivíduos entre 20-50 anos que participaram de uma sessão de meditação de autohipnose com ingestão de 100-200ml de uma mistura de “chá de ervas” que continha harmina 27mg, atropina 4mg e escopolamina 78mg. A publicação não relata o número de indivíduos hospitalizados, embora todos tenham se reestabelecido. As principais reações encontradas foram: taquicardia, coma, amnésia, alucinações. Alguns necessitaram de ventilação mecânica e tratamento suportivo. **(Balikova et al., 2002) (32)**

A probabilidade de overdose tóxica com a ayahuasca é aparentemente minimizada pela estimulação serotoninérgica pelo nervo vago, que induz êmese. Pessoas que tem metabolismo anormal ou comprometimento do estado de saúde apresentam maior risco que a população normal, e prudentemente devem evitar a preparação da ayahuasca. **(Gable, 2007) (6)**

As substâncias alucinógenas estruturalmente similares ao DMT raramente são usadas de maneira compulsiva e que preenchem critérios de dependência pelo DSM-IV. Nenhum estudo foi localizado durante a revisão que descrevesse sintomas de abstinência após uso do DMT. **(6)**

Com respeito à tolerância da substância, poucos estudos animais têm sido conduzidos, que mostrem vários níveis de tolerância para respostas comportamentais e psicológicas num período de 3-4 semanas. Pouco ou nenhum sinal de tolerância do DMT foi descrito na literatura, embora a down-regulation dos receptores de 5-HT_{2a} ocorra após seguidas doses de LSD e outros alucinógenos anfetamínicos, o DMT apresenta diferentes propriedades. Alguns estudos em animais encontraram que os receptores 5-HT_{2c}, mas não 5-HT_{2a} apresentam profunda dessensibilização com o tempo de exposição DMT. **(Nichols, 2004) (33)**

A ayahuasca pode ter a função como reforço positivo do aprendizado para significativo potencial de abuso. Alguma tolerância física pode ser desenvolvida com o uso regular, provavelmente como uma reação à exposição sequencial e periódica as mesmas alterações nos níveis de neurotransmissores que se seguem à ingestão da

Ayahuasca, especialmente 5-HT. No entanto, não há bases seguras para afirmar que a substância possa ser dependógena até o presente momento. (6)

Modelos de consumo futuro da ayahuasca são difíceis de determinar, porque, em parte a frequência do uso presente na população geral é muito baixa. (6)

Estudos animais concluíram que a administração de derivados de triptaminas como a mescalina, psilocibina ou DMT resulta em modelos erráticos de auto-administração indicando que esses componentes têm efeitos reforçadores fracos, ou alternativamente, efeitos aversivos e reforçadores mistos. (Fantegrossi et al., 2004) (34) O DMT e os alcalóides da harmala usada em cerimônias religiosas têm uma segurança comparável à codeína, mescalina e metadona. (Gable, 2004)(35) A dependência do DMT oral e o risco de distúrbios psicológicos sustentados são mínimos. (Gable 2007) (6)

O conceito de risco requer a relação causal entre o prejuízo (como overdose) e o conhecimento dos resultados não favoráveis (como doenças e morte). Uma estimativa probabilística do risco é frequentemente um aspecto intrínseco do processo de pesquisa por qual a relação causal é demonstrada. No caso do DMT oral, a estimativa probabilística pode fazer muito pouco nos efeitos da droga até o presente momento. (Gable, 2007) (6)

População especial: adolescentes.

Da Silveira et al., (2005)(37), fizeram uma pesquisa comparativa entre adolescentes usuários da Ayahuasca em contexto religioso, e não usuários. Um grupo de 40 adolescentes entre 15 e 19 anos, de ambos os sexos com experiência de mais de 24 usos nos últimos dois anos, de Ayahuasca em ambiente religioso, foi comparado a um grupo de 40 adolescentes que nunca tiveram experiência com a substância. Grupos com idade, sexo e nível escolar compatíveis. Sendo os grupos de mesmas comunidades e influência ambiental. Os adolescentes consumidores de Ayahuasca foram selecionados randomizadamente entre três igrejas da UDV, o grupo de comparação foi escolhido randomizadamente de acordo com os pares da UDV. Após vinte dias sem o uso da substância, adolescentes dos dois grupos foram entrevistados e completaram várias escalas para screening psiquiátrico. Foram utilizados vários questionários, todos cientificamente aceitos. Entre os adolescentes usuários, apenas um admitiu o uso da Ayahuasca fora do ambiente religioso, e 39 deles referiram que a experiência teve profunda influência em suas vidas.

Nas avaliações psiquiátricas, no grupo usuário da Ayahuasca, três (7,5%) adolescentes obtiveram pontuação elevada para sintomas psiquiátricos. Em relação a uso de substâncias, um (2,5%) pontuou para problemas com álcool e outro (2,5%) com problemas de uso de outras drogas. Cinco (12,5%) adolescentes desse grupo preencheram critérios para sintomas de ansiedade e doze (30%) para depressão. Quatro (10%) encaixaram-se nos critérios de dismorfismo corporal e um (2,5%) como déficit de atenção e hiperatividade. Exceto pela alta proporção de depressão nesse grupo, outras porcentagens são comparáveis com as da população geral.

No grupo comparativo sem uso da Ayahuasca, quatro (10%) apresentaram pontuação elevada para sintomas psiquiátricos. Nenhum adolescente pontuou positivamente para álcool ou outras substâncias. Oito (20%) apresentaram alta pontuação para ansiedade. Onze (27,5%) eram provavelmente depressivos. Onze (27,5%) encaixaram-se para critérios de dismorfismo corporal e sete (17,5%) para déficit de atenção e hiperatividade.

No projeto Hoasca, investigação já citada, com acompanhamento de longo prazo de adultos usuários da Ayahuasca, as entrevistas para diagnósticos identificaram um número relevante de história pregressa de transtornos psiquiátricos, em épocas anteriores as participações nos cultos religiosos. Intrigantemente, os quadros psicopatológicos remitiram após o acompanhamento regular nas cerimônias com ayahuasca. Porém, permanece incerto

se as mudanças relatadas podem ser atribuídas aos efeitos da substância em si, ou ao processo de afiliação religioso. Nos estudo descrito, adolescentes usuários da Ayahuasca no contexto religioso, apresentaram perfil psicopatológico semelhante aos controles, contudo pequenas diferenças foram observadas em favor do grupo da Ayahuasca, em relação à ansiedade, dismorfismo corporal e déficit de atenção. Entretanto a pequena amostragem pode ter sido responsável pelas pequenas diferenças estatísticas. Membros do grupo religioso frequentemente referem que quanto mais eles se envolvem nos rituais da Ayahuasca, mais eles “aprendem” como manter a atenção. Isso pode refletir a baixa frequência de prováveis casos de déficit de atenção nesse grupo. Não se pode afirmar se isso está relacionado a um efeito direto da Ayahuasca ou um melhor treinamento de habilidades nesse ambiente particular.

Quanto a diferenças na avaliação da personalidade, usuários da substância foram considerados mais confiantes, otimistas, extrovertidos, enérgicos, persistentes, reflectivos, e tiveram maior pontuação nas avaliações de interação social e maturidade emocional. Este fenômeno, provavelmente reflete o forte senso de fazerem parte de uma comunidade religiosa bem estruturada, pode eventualmente também explicar a pequena proporção de adolescentes usuários da Ayahuasca que apresentaram sintomas ansiosos e preocupações com a imagem corporal.

Este estudo encontrou menores frequências de sintomas psiquiátricos nos adolescentes consumidores de Ayahuasca em comparação com não usuários. Contudo, não é possível saber se adolescente menos afetados psicopatologicamente estão mais sujeitos a aderir a um grupo religioso, ou se a comunidade religiosa gera um efeito “protetor” nesses adolescentes, seja qual for o mecanismo envolvido.

CONCLUSÕES E EXPECTATIVAS PARA O FUTURO

Considerando a complexidade da ação destas substâncias, o pequeno número de estudos metodologicamente adequados - com amostras não representativas e sem seguimento longitudinal de usuários. Considerando ainda algumas evidências quanto ao desenvolvimento de tolerância com o uso crônico e alterações de consciência com o uso agudo, pode-se concluir que não há uso seguro destas substâncias psicoativas, além de haver possibilidade de interação com outras substâncias, provocando intoxicações graves.

Não existe uso seguro de substâncias psicoativas e psicotrópicas, seu uso agudo e crônico pode levar a alteração do SNC, e conseqüentemente da cognição. Assim, o uso deve ser mais restrito aos rituais religiosos, ficando seus participantes responsabilizados por problemas advindos deste consumo.

As evidências dos estudos da UDV brasileira são intrigantes, mas não convincentes, sendo que as amostras dos estudos foram pequenas e muitos fatores não foram controlados. A alta expectativa acerca da Ayahuasca pode levar a frustrações que tantas vezes já foram vistas na ciência quando ‘novas panacéias são descobertas’, especialmente quando se minimizam os riscos de tais experimentalismos. Há relatos na literatura e na Internet de casos das mais variadas dependências químicas, parkinsonismo e mesmo câncer sendo curados pelo uso da Ayahuasca, mas nada definitivo ou ponderável está bem reconhecido. A segurança e eficácia da ayahuasca não podem ser definitivamente verificadas. O crescimento do interesse relativo à Ayahuasca por “experimentadores”, ou “drug tourism”, a combinação de ervas distintas com mesmos princípios ativos, a síntese de Pharmahuasca - dado a relativa facilidade de síntese laboratorial do composto e o aumento da oferta - alertam para um uso potencialmente danoso e descontextualizado da combinação. Devido ao interesse americano a respeito da ayahuasca, a comunidade científica vai insistir em investigações mais rigorosas na forma de estudos clínicos controlados antes de alguma possível investigação terapêutica. (McKenna et al., 2004) (3)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costa, M.C.M., Figuereido, M.C., Cazenave, S.O.S. Ayahuasca: a toxicological approach of the ritualistic use. *Rev. Psiquiatria Clínica*. 2005; 32(6): 310-318.
2. Grob, C.S., McKenna, D.J., Callaway, J.C., Britto, G.S., Neves, E.S., Oberlender, G., Saide, O.L., Labigalini, E., Tacla, C., Miranda, C.T., Strassman, R.J., Boone, K.B. Human pharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. *J Nerv Ment Dis*. 1996; 184: 86-94.
3. McKenna, D.J. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacology & Therapeutics*. 2004; 102: 111-119.
4. Callaway, J.C., Raymon, L.P., Hearn, W.L., McKenna, D.J., Grob, C.S., Brito, G.S., Mash, D.C. Quantitation of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids in human plasma after oral dosing with Ayahuasca. *J Anal Toxicol*. 1996; 20: 492-497.
5. McKenna, D.J., Towers, G.H.N., Abbott, F.S. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and b-carboline constituents of ayahuasca. *J Ethnopharmacol*. 1984; 10: 195-223.
6. Gable, R.S. Risk assessment of ritual use of dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addiction*. 2007; 102: 24-34.
7. Rivier, L., Lindgren, J. Ayahuasca, the South American hallucinogenic drink: ethnobotanical and chemical investigations. *Econ Bot*. 1972; 29: 101-129.
8. Strassman, R. J., Qualls, C.R. Dose-response study of N, N-dimethyltryptamine in humans: I. neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51: 85-97.
9. Callaway, J. C., McKenna, D.J., Grob, C.S., Brito, G.S., Raymon, L.P., Poland, R.E., Andrade, E.N, Andrade, E. O., Mash, D.C. Pharmacokinetics of hoasca alkaloids in healthy humans. *J Ethnopharmacol*. 1999; 65: 243-256.
10. Callaway, J.C. A proposed mechanism for the visions of dream sleep. *Med Hypotheses*. 1988; 26: 119-124.
11. Callaway, J.C., Airaksinen, M.M., McKenna, D.J., Brito, G.S., Grob, C.S. Platelet serotonin uptake sites increased in drinkers of ayahuasca. *Psychopharmacology*. 1994; 116: 385-387.
12. Pomillio, A.B, Vitale, A.A., Ciprian-Ollivier, J., Cetkovich-Bakmas, M., Gomez, R., Vazquez, G. Ayahuasca: an experimental psychosis that mirrors the transmethylation hypothesis of schizophrenia. *J Ethnopharmacol*. 1999; 65 (1): 29-51.
13. Smith, R.L., Canton, H., Barret, R.J., Sanders-Bush, E. Agonist properties of N, N-dimethyltryptamine at serotonin 5-HT_{2a} and 5-HT_{2c} receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998; 61(3): 323-330.
14. Shanon, B. Os conteúdos das visões da ayahuasca. *Mana*. 2003; 9(2): 109-152.
15. Riba, J., Rodriguez-Fornells, A., Urbano, G., Morte, A., Antonijoan, R., Montero, M., Callaway, J.C., Barbanoj, M.J. Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacol (Berl)*. 2001; 54: 85-95.
16. Barbosa, P.C., Giglio, J.S., Dalgalarondo, P. Altered states of consciousness and short-term psychological after-effects induced by the first time ritual use of ayahuasca in an urban context in Brazil. *J Psychoact Drugs*. 2005; 37: 193-201.
17. Strassman, R.J., Qualls, C.R., Uhlenhuth, E.H, Kellner, R. Dose-response study of N, N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51: 98-108.
18. Yritia, M., Riba, J., Ortuno, J., Ramirez, A., Castillo, A., Alfaro, Y., de la Torre, R., Barbanoj, M.J. Determination of N,N-dimethyltryptamine and beta-carboline alkaloids in human plasma following oral administration of ayahuasca. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2002; 779: 271-281.
19. Riba, J., Valle, M., Urbano, G., Yritia, M., Morte, A., Barbanoj, M.J. Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 306: 73-83.
20. Riba, J., Anderer, P., Morte, A., Urbano, G., Jane, F., Saletu, B., Barbanoj, M.J. Topographic pharmacological mapping of the effects of the South American beverage ayahuasca in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53: 613-628.
21. Hoffmann, E., Hesselink, J.M.K., Barbosa, Yatra-W.M.S. Effects of a psychedelic, tropical tea, ayahuasca, on the electroencephalographic activity of the human brain during a shamanistic ritual. *MAPS*. 2001; 11: 25-29. By Erik Hoffmann (e_hoffmann@vip.cybercity.dk)

22. Riba, J., Rodriguea-Fornells, A., Barbanoj, M.J. Effects of ayahuasca on sensory and sensorimotor gating in humans as measured by P50 suppression and prepulse inhibition of the startle reflex, respectively. *Psychopharmacol (Berl)*. 2002; 165: 18-28.
23. Schwarz, M.J, Houghton, P.J., Rose, S., Jenner, P., Lees, A.D. Activities of extract and constituents of *Banisteriopsis caapi* relevant to Parkinsonism. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003; 75: 627-633.
24. O'Connor, K.A., Roth, B.L. Screening the receptorome for plant-based psychoactive compounds. *Life Sciences*. 2005; 78: 506-511.
25. Callaway, J.C., Grob, C.S. Ayahuasca preparations and serotonin reuptake inhibitors: a potential combination for severe adverse interactions. *J Psychoact Drugs*. 1998; 30: 367-369.
26. Riba, J., Barbanoj, M.J. Bringing ayahuasca to the clinical research laboratory. *J Psychact Drugs*. 2005; 37: 219-229.
27. Skelrov, J., Levin, B., Moore, K.A., King, T., Fowler, F. A fatal intoxication following the ingestion of 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine in an ayahuasca preparation. *J Anal Toxicol*. 2005; 29: 838-841.
28. Callaway, J.C, Grob, C.S., McKenna, D.J., Nichols, D.E., Shulgin, A., Tupper, K.W. A demand for clarity regarding a case report on the ingestion of 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) in an Ayahuasca preparation. *J Anal Toxicol*. 2006; 30(6): 406-407; author reply 407.
29. Warren, R.J. Fatal intoxication resulting from the ingestion of ayahuasca. *J Anal Toxicol*. 2004; 28: 287 (abstract).
30. Mahmoudian, M., Jalipour, H., Salehian, P. Toxicity of *Peganum harmala*: review and a case report. *Iran J Pharmacol Ther*. 2002; 1:1-4.
31. Salah, N.B., Amamou, M., Jerbi, Z., Salah, F.B. A case of overdose with *Peganum harmala*. *J Toxicol Clin Exp*. 1986; 6: 319-322.
32. Balikova, M. Collective poisoning with hallucinogenic herbal tea. *Forensic Sci Int*. 2002; 128: 50-52.
33. Nichols, D.E. Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics*. 2004; 101: 131-181.
34. Fantegrossi, W.E., Woods, J.H., Winger, G. Transient reinforcing effects of phenylisopropylamine and indolealkylamine hallucinogens in rhesus monkeys. *Behav Pharmacol*. 2004; 15: 149-57.
35. Gable, R.S. Acute toxic effects of club drugs. *J Psychoact Drugs*. 2004; 36: 303-313.
36. Riba, J., Romero, S., Grasa, E., Mena, E., Carrió, I., Barbanoj, M., Increased frontal and paralimbic activation following ayahuasca, the pan-amazonian inebriant. *Psychopharmacology*. 2006, 186: 93-98.
37. Da Silveira, D. X., Grob, C.S., Rios, M.D., Lopez, E., Alonso, L.K., Tacla C. Doering-Silveira, E. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2005; 37(2): 129-133.